

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

14(4)

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology**

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

**2018**

**Hospital Stage of Myocardial Infarction Treatment  
in the Russian Federation / Госпитальный этап лечения  
инфаркта миокарда в Российской Федерации**

**Антитромботическая терапия у пожилого  
полиморбидного пациента**

**Гиполипидемическая терапия статинами  
и когнитивные нарушения**

**Влияние ожирения в детском и зрелом возрасте  
на жесткость артерий**

**Оценка качества медикаментозной терапии в кардиологии**

**Кишечная микробиота в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний**

**Ривароксабан у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий**

**Управление рисками желудочно-кишечных кровотечений  
у коморбидных больных в кардиологии**

**Синдром такоцубо: современные представления**

**Новые клинические аспекты применения эплеренона**

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)

## Выбирая антикоагулянт 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>

\*В сравнении с варфарином; \*\*Высокий риск инсульта (по шкале CHADS<sub>2</sub> ≥3 балла) и кровотечений (по шкале HAS-BLED ≥3 балла); †Препарат Ксарелто® изучен и зарегистрирован по показанию «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения»; ‡ 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; † Имеются ограничения, указанные в первоисточнике. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках.

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 тромбоза 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 патология сосудов головного или спинного мозга, сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринкс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, 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, судисудистой 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, кетоконазолом) 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 сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. 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 кровотечение 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 ВТЭ как очень частые у женщин < 55 лет. Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 12.02.2018. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель: Байер АГ, Германия. 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. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 12.02.2018. 5. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. doi: 10.1185/03007995.2015.1096242. 6. Kirchhof et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2) 141–153; DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058.

# РОЗАРТ

розувастатин

## ЗДОРОВЫЕ сосуды здоровое СЕРДЦЕ

Розарт – розувастатин для замедления прогрессирования атеросклероза\*<sup>1</sup>:

-  **доказанное снижение общей смертности и сердечно-сосудистых осложнений\*\*<sup>2</sup>**
-  **израильское качество Teva по доступной цене<sup>3</sup>**
-  **широкий выбор доз и форм выпуска<sup>1</sup>**

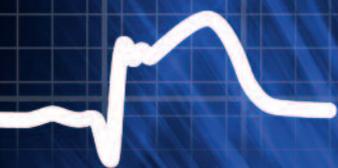


\* Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего холестерина и холестерина-ЛПНП. \*\* Инфаркт миокарда, инсульт. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Розарт. 2. Ridker P et al. N Eng J Med 2008;359: 2195-2207 3. Данные IMS дата обращения 18.12.2018 в сравнении с Крестором АстраЗенек и Розукардом Санofi.

**Сокращенная информация по применению лекарственного препарата.** Регистрационный номер: ЛСР-002213 Торговое название: Розарт Международное непатентованное название (МНН): розувастатин Активное вещество: розувастатин 5,00 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг (в виде розувастатина кальция 5,21 мг, 10,42 мг, 20,84 мг, 41,68 мг) Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой Показания к применению: первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона), включая гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемиию или смешанная (комбинированная) гиперлипидемия (типа IIb по классификации Фредриксона), в качестве дополнения к диете и другим немедикаментозным мероприятиям (физическая нагрузка и снижение массы тела); гомозиготная форма наследственной гиперхолестеринемии при недостаточной эффективности диетотерапии и других видов лечения, направленных на снижение концентрации уровня липидов (например, ЛПНП-аферез) или, если такие виды лечения не подходят пациенту; гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего холестерина и холестерина-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка [≥ 2 мг/л] при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация холестерина-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). Способ применения и дозы: внутрь, не разжевывая, не измельчая, проглатывая целиком, запивая водой, независимо от времени суток и приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата Розарт для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг 1 раз/сут. У пожилых пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза препарата Розарт составляет 5 мг, иной коррекции дозы не требуется. Начальная рекомендуемая доза препарата для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг (Полную информацию см. в инструкции по применению). Противопоказания: для всех дозировок - повышенная чувствительность к розувастатину или другим компонентам препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз; тяжелые нарушения функции почек; миопатия; одновременный прием циклоспирина; применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; для 40 мг - миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; гипотиреоз; почечная недостаточность тяжелой и средней степени тяжести; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; применение у пациентов монголоидной расы; семейный или личный анамнез наследственных мышечных заболеваний (Полную информацию см. в инструкции по применению) Побочное действие: головная боль, головокружение, астенический синдром; запор, тошнота, боль в животе; сахарный диабет; миалгия; при применении всех доз розувастатина и, в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг, сообщалось о развитии миалгии, миопатии, включая миозит (Полную информацию см. в инструкции по применению) С осторожностью: наличие факторов риска развития миопатии и/или рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез миотоксичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя, возраст старше 70 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; монголоидная раса, одновременное применение с фибратами, заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения или неконтролируемая эпилепсия Срок годности: 2 года Условия отпуска: по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

**teva**

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»  
Россия, 115054, Москва, ул. Валуева, д. 35  
Тел. +7 495 644 22 34. Факс +7 495 644 22 35 www.teva.ru  
ROZA-RU-00114-DOK



# Фортелизин®

*Опережая время,  
сохраняем жизнь*



Регистрационный номер: ЛП 001941 от 18.12.2012г.

## **НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

- **БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ**
- **ЭФФЕКТИВНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС**
- **МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ**



Супраген®

119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф.: +7 (495) 287-9807, • [www.fortelyzin.ru](http://www.fortelyzin.ru)

# 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, №4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2018; v.14, N 4

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, Стромьнка, 19-2  
Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)  
E-mail: [rpc@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru)  
URL: [www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com)

Директор по маркетингу и продажам *Marketing and Sales Manager*  
Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка *Design, desktop publishing*  
Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Создание и поддержка сайта *Web site is supported by*  
NEICON (лаборатория Elpub) NEICON (Elpub lab)  
На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 августа 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)

Дощичин В. Л. (Москва)

Задюченко 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)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

### Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtssev 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)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Довгалецкий П.Я. (Саратов, Россия)

Джушипов 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)

Tsinamdzgvrshvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

Shalaev S. V. (Tyumen, Russia)

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Госпитальный этап лечения инфаркта миокарда в 13 регионах Российской Федерации по результатам международного исследования

Концевая А.В., Бейтс К., Горячкин Е.А., Боброва Н., Сыромиятнникова Л.И., Попова Ю.В., Платонов Д.Ю., Осипова И.В., Недбайкин А.М., Молородова Т.Н., Миролюбова О.А., Крючков Д.В., Хаишева Л.А., Галявич А.С., Франц М.В., Ефанов А.Ю., Дупляков Д.В., Драпкина О.М., Леон Д., МакКи М. ....474

#### Роль однонуклеотидного полиморфизма гена *CYP17A* в развитии инсульта

Никulina С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А., Никулин Д.А., Семенчуков А.А., Мариловцева О.В., Третьякова С.С., Лебедева И.И., Максимов В.Н. ....488

#### Некоторые аспекты догоспитальной тромболитической терапии, проводимой в Пермском крае

Наумов С.А., Карпунина Н.С. ....494

#### Анализ соблюдения клинических рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов стационара

Чернов А.А., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А., Яшина Л.П., Нигматкулова М.Д., Отделенов В.А., Пающик С.А. ....501

#### Различия в частоте основных факторов риска у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом в Сибирской популяции

Никulina С.Ю., Чернова А.А., Никулин Д.А., Шульман В.А., Прокопенко С.В., Платунова И.М., Мариловцева О.В., Лебедева И.И., Семенчуков А.А., Яковлева Д.А., Максимов В.Н., Кускаева А.В. ....509

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

#### Трудности ведения пациента старческого возраста: особенности подбора антитромботической терапии. Клинический случай

Акашева Д.У., Булгакова Е.С., Явелов И.С., Горшков А.Ю., Драпкина О.М. ....515

#### Антиромботическая терапия у пожилого полиморбидного пациента после кровотечения: вызов нашего времени

Атабегашвили М.Р., Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Костина А.Н., Нестеров А.П., Пахарькова Т.Д., Удовиченко А.Е. ....524

### СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

#### Гиполипидемическая терапия статинами и когнитивные нарушения: польза или вред?

Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. ....529

#### Некоторые морфо-функциональные изменения левых отделов сердца у больных вирусным циррозом печени

Чистякова М.В., Говорин А.В., Кушнаренко Н.Н. ....537

### ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

#### Влияние ожирения в детском и зрелом возрасте на жесткость артерий и центральное аортальное давление у мужчин

Исайкина О.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А., Иванова Е.И., Пугоева Х.С. ....543

## CONTENTS

### ORIGINAL STUDIES

#### Hospital Stage of Myocardial Infarction Treatment in 13 Regions of Russian Federation by Results of the International Research

Kontsevaya A.V., Bates K., Goryachkin E.A., Bobrova N., Syromiatnikova L.I., Popova Y.V., Platonov D.Y., Osipova I.V., Nedbaikin A.M., Malorodova T.N., Mirolyubova O.A., Kryuchkov D.V., Khaisheva L.A., Galyavich A.S., Franz M.V., Efanov A.Y., Duplyakov D.V., Drapkina O.M., Leon D., McKee M. ....474

#### Role of Single Nucleotide Polymorphism of *CYP17A* Gene in the Development of Stroke

Nikulina S.Y., Shulman V.A., Chernova A.A., Nikulin D.A., Semenchukov A.A., Marilovceva O.V., Tret'yakova S.S., Lebedeva I.I., Maksimov V.N. ....488

#### Some Aspects of Prehospital Thrombolytic Therapy in the Perm Region

Naumov S.A., Karpunina N.S. ....494

#### Physician's Adherence to Clinical Guidelines for in-Hospital Anticoagulant Prescribing

Chernov A.A., Kleymenova E.B., Sychev D.A., Yashina L.P., Nigmatkulova M.D., Otdelenov V.A., Payushchik S.A. ....501

#### Differences in the Incidence of Major Risk Factors in Patients with Ischemic or Hemorrhagic Stroke in the Siberian Population

Nikulina S.Y., Chernova A.A., Nikulin D.A., Shulman V.A., Prokopenko S.V., Platonova I.M., Marilovceva O.V., Lebedeva I.I., Semenchukov A.A., Yakovleva D.A., Maksimov V.N., Kuskaeva A.V. ....509

### NOTES FROM PRACTICE

#### Elderly Patient Management Problems: Antithrombotic Therapy Selection Features. Clinical Case

Akasheva D.U., Bulgakova E.S., Yavelov I.S., Gorshkov A.Y., Drapkina O.M. ....515

#### Antithrombotic Therapy after Bleeding in Elderly Polimorbid Patient: Our Time Challenge

Atabegashvili M.R., Gilarov M.U., Konstantinova E.V., Kostina A.N., Nesterov A.P., Paharkova T.D., Udovichenko A.E. ....524

### ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

#### Statin Therapy and Cognitive Impairment: Benefit or Harm?

Ostroumova O.D., Chikh E.V., Rebrova E.V., Ryazanova A.Y. ....529

#### Some Morpho-Functional Changes of the Left Heart in Patients with Viral Liver Cirrhosis

Chistyakova M.V., Govorin A.V., Kushnarenko N.N. ....537

### PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

#### Influence of Childhood and Adulthood Obesity on Arterial Stiffness and Central Blood Pressure in Men

Isaykina O.Y., Rozanov V.B., Alexandrov A.A., Ivanova E.I., Pugoeva H.S. ....543

<b>Взаимосвязь конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с вероятностью выявления каротидного атеросклероза в общей популяции</b> Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Шальнова С.А. ....	552
---	-----

**СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

<b>Основные подходы к оценке качества медикаментозной терапии в кардиологии</b> Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Комкова Н.А., Дмитриева Н.А., Драпкина О.М. ....	558
---	-----

**ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ**

<b>Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома</b> Драпкина О.М., Ширококих О.Е. ....	567
---	-----

**ТОЧКА ЗРЕНИЯ**

<b>Возможности применения ривароксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: данные рандомизированных исследований и реальной клинической практики</b> Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. ....	575
---	-----

<b>Управление рисками желудочно-кишечных кровотечений у коморбидных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями</b> Чижова О.Ю., Белоусова Л.Н., Бакулин И.Г. ....	583
--	-----

<b>Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме</b> Подзолков В.И., Королева Т.В., Писарев М.В., Кудрявцева М.Г., Затеишчикова Д.А. ....	591
--	-----

<b>Синдром такоцубо: современные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе</b> Шилова А.С., Шмоткина А.О., Яфарова А.А., Гиляров М.Ю. ....	598
---	-----

<b>Фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: возможности фармакотерапии и немедикаментозного лечения</b> Бунин Ю.А., Миклишанская С.В., Чигинева В.В., Золозова Е.А. ....	605
--	-----

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

<b>Новые клинические аспекты применения эплеренона в клинической практике</b> Гиляревский С.Р., Бенделиани Н.Г., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. ....	612
--	-----

<b>Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов</b> Касимова А.Р., Филиппова А.Ф., Колбин А.С. ....	621
--	-----

**ЮБИЛЕИ**

<b>Никитин Юрий Петрович: к 90-летию со дня рождения</b> .....	629
--	-----

**ИНФОРМАЦИЯ**

<b>Подписка на журнал</b> .....	631
---------------------------------	-----

<b>Association of Conventional Cardiovascular Risk Factors with Carotid Atherosclerosis Prevalence in General Population</b> Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Shalnova S.A. ....	552
--	-----

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

<b>Main Approaches to Assessing the Quality of Drug Therapy in Cardiology</b> Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Lukina Y.V., Komkova N.A., Dmitrieva N.A., Drapkina O.M. ....	558
--	-----

**INNOVATIVE CARDIOLOGY**

<b>Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome</b> Drapkina O.M., Shirobokikh O.E. ....	567
---	-----

**POINT OF VIEW**

<b>Possibilities of Using Rivaroxaban in Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Data from Randomized Studies and Real Clinical Practice</b> Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. ....	575
---	-----

<b>Risk Controlling of Gastrointestinal Bleeding in Comorbid Patients with Cardiovascular Diseases</b> Chizhova O.Y., Belousova L.N., Bakulin I.G. ....	583
--	-----

<b>Abnormal Microcirculation and Red Blood Cell Function as a Cardiovascular Risk Factor in Metabolic Syndrome</b> Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Pisarev M.V., Kudryavtseva M.G., Zateyshchikova D.A. ....	591
--	-----

<b>Takotsubo Syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis</b> Shilova A.S., Shmotkina A.O., Yafarova A.A., Gilyarov M.Y. ....	598
--	-----

<b>Atrial Fibrillation and Ventricular Arrhythmias in ST Segment Elevation Myocardial Infarction: Possibilities of Pharmacotherapy and Non-Pharmacological Treatment</b> Bunin Y.A., Miklishanskaya S.V., Chigineva V.V., Zolozova E.A. ....	605
---	-----

**CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY**

<b>New Clinical Aspects of Eplerenone Use in Clinical Practice</b> Gilyarevskiy S.R., Bendeliani N.G., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. ....	612
--	-----

<b>Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants</b> Kasimova A.R., Philippova A.V., Kolbin A.S. ....	621
--	-----

**ANNIVERSARIES**

<b>Yury P. Nikitin: to the 90th anniversary</b> .....	629
---	-----

**INFORMATION**

<b>Subscription to the journal</b> .....	631
--	-----

## Hospital Stage of Myocardial Infarction Treatment in 13 Regions of Russian Federation by Results of the International Research

Anna V. Kontsevaya<sup>1\*</sup>, Katie Bates<sup>2</sup>, Evgeny A. Goryachkin<sup>1</sup>, Natalia Bobrova<sup>2</sup>, Liudmila I. Syromiatnikova<sup>3</sup>, Yulia V. Popova<sup>4</sup>, Dmitry Yu. Platonov<sup>5</sup>, Irina V. Osipova<sup>6</sup>, Andrei M. Nedbaikin<sup>7</sup>, Tatyana N. Malorodova<sup>8</sup>, Olga A. Mirolyubova<sup>9</sup>, Dmitry V. Kryuchkov<sup>10</sup>, Larisa A. Khaisheva<sup>11</sup>, Albert S. Galyavich<sup>12</sup>, Maria V. Franz<sup>13</sup>, Alexey Yu. Efanov<sup>14</sup>, Dmitry V. Duplyakov<sup>15</sup>, Oxana M. Drapkina<sup>1</sup>, David Leon<sup>2,16</sup>, Martin McKee<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> London School of Hygiene & Tropical Medicine. Keppel Street, London WC1E 7HT, UK

<sup>3</sup> Perm State Medical University named after Academician Ye.A. Vagner  
Petrovavlovskaya ul. 26, Perm, 614000 Russia

<sup>4</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky  
Bolshaya Kazachia ul. 112, 410012 Russia

<sup>5</sup> Tver Regional Clinical Hospital. Peterburgskoe Shosse 105, Tver, 170036 Russia

<sup>6</sup> Altai State Medical University. Lenina pr. 40, Barnaul, Altai Territory 656038 Russia

<sup>7</sup> Bryansk Regional Cardiology Hospital. Oktyabrskaya ul. 44, Bryansk, 241050 Russia

<sup>8</sup> Belgorod State National Research University. Pobedy ul. 85, Belgorod, 308015 Russia

<sup>9</sup> Northern State Medical University. Troitsky pr. 59, Arkhangelsk, 163001 Russia

<sup>10</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases  
Sosnoviy bulvar 6, Kemerovo, 650002 Russia

<sup>11</sup> Rostov State Medical University. Nahichevansky per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

<sup>12</sup> Kazan State Medical University. Butlerova ul. 49, Kazan, 420012 Russia

<sup>13</sup> Khanty-Mansiysk District Clinical Hospital. Kalinina ul. 40, Khanty-Mansiysk, 628012, Russia

<sup>14</sup> Tyumen State Medical University. Odesskaya ul. 54, Tyumen, 625023 Russia

<sup>15</sup> Samara Regional Cardiology Clinic. Aerodromnaya ul. 43, Samara, 443070 Russia

<sup>16</sup> The Arctic University of Norway. Hansen Hansen Road 18, Tromsø, Norway

**Aim.** To describe the characteristics of the patient with MI who is admitted to a hospital and to characterize the main diagnostic and treatment interventions in clinic.

**Material and methods.** This study is observational and the part of big international project. It includes a representative sample of patients with MI admitted to 16 clinics in 13 regions of Russian Federation (Arkhangelsk region, Belgorod region, Bryansk region, Tver region, Saratov region, Rostov region, Samara region, the Republic of Tatarstan, Perm region, Tyumen region, Khanty-Mansiysk Autonomous district, Kemerovo region, Altai region). Patients were selected at random from among those experiencing a MI that were alive on the next morning after hospitalization. Enrollment took place from June 2015 to August 2016.

**Results.** Of 1,128 patients included in the study, 872 were male (77.3%) and 256 females. 21.4% of patients had a previous MI, 8.3% had undergone PCI, and 2.2% CABG. Turning to cardiovascular risk factors, 46.2% of patients smoked prior to hospitalization, 34.6% were obese and 52.1% had a high cholesterol level. Only 40.0% of patients had no contact with the health care system within 12 months before the MI. Every fourth patient (25.1%) had undergone dispensarisation within 12 months before MI, women significantly often than men (33.5% and 22.6%,  $p < 0.001$ ). Initial revascularization was performed in 73.2% of patients, PCI was the initial revascularization attempt in 49.4% of patients, and PCI with stenting in 46.7%.

**Conclusion.** Patient with a MI in Russian clinics is likely to have had a history of cardiovascular disease, and to have regular contact with the health care system within 12 months before the development of cardiovascular event. We demonstrated the high rates of appropriate MI treatment, without significant gender and age difference (except for thrombolysis), however, there is a reserve for increasing the proportion of patients who are undergoing revascularization.

**Keywords:** myocardial infarction, Russian Federation, healthcare system, clinic, risk factors.

**For citation:** Kontsevaya A.V., Bates K., Goryachkin E.A., Bobrova N., Syromiatnikova L.I., Popova Y.V., Platonov D.Y., Osipova I.V., Nedbaikin A.M., Malorodova T.N., Mirolyubova O.A., Kryuchkov D.V., Khaisheva L.A., Galyavich A.S., Franz M.V., Efanov A.Y., Duplyakov D.V., Drapkina O.M., Leon D., McKee M. Hospital Stage of Myocardial Infarction Treatment in 13 Regions of Russian Federation by Results of the International Research. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):474-487. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-474-487

**Госпитальный этап лечения инфаркта миокарда в 13 регионах Российской Федерации по результатам международного исследования**

Анна Васильевна Концевая<sup>1\*</sup>, Кэтти Бейтс<sup>2</sup>, Евгений Александрович Горячкин<sup>1</sup>, Наталья Боброва<sup>2</sup>, Людмила Илариевна Сыромятникова<sup>3</sup>, Юлия Викторовна Попова<sup>4</sup>, Дмитрий Юрьевич Платонов<sup>5</sup>, Ирина Владимировна Осипова<sup>6</sup>, Андрей Михайлович Недбайкин<sup>7</sup>, Татьяна Николаевна Молородова<sup>8</sup>, Ольга Алексеевна Миролубова<sup>9</sup>, Дмитрий Владимирович Крючков<sup>10</sup>, Лариса Анатольевна Хаишева<sup>11</sup>, Альберт Сарварович Галявич<sup>12</sup>, Мария Валерьевна Франц<sup>13</sup>, Алексей Юрьевич Ефанов<sup>14</sup>, Дмитрий Викторович Дупляков<sup>15</sup>, Оксана Михайловна Драпкина<sup>1</sup>, Дэвид Леон<sup>2,16</sup>, Мартин МакКи<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Лондонская школа гигиены и тропической медицины. Великобритания, Лондон WC1E 7HT, Кэппел ст.

<sup>3</sup> Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера. Россия, 614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26

<sup>4</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

<sup>5</sup> Тверская областная клиническая больница. Россия, 170036, Тверь, Петербургское шоссе, 105

<sup>6</sup> Алтайский государственный медицинский университет. Россия, 656038, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, 40

<sup>7</sup> Брянский областной кардиологический диспансер. Россия, 241050, Брянск, ул. Октябрьская, 448

<sup>8</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85

<sup>9</sup> Северный государственный медицинский университет. Россия, 163001, Архангельск, Троицкий пр., 59

<sup>10</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

<sup>11</sup> Ростовский государственный медицинский университет. Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 22

<sup>12</sup> Казанский государственный медицинский университет. Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова 49

<sup>13</sup> Ханты-Мансийская окружная клиническая больница. Россия, 628012, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40

<sup>14</sup> Тюменский государственный медицинский университет. Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

<sup>15</sup> Самарский областной клинический кардиологический диспансер. Россия, 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

<sup>16</sup> Арктический университет Тромсё. Норвегия, Дорога Хансен Хансен 18, Тромсё

**Цель.** Описать характеристики пациентов, госпитализированных с инфарктом миокарда (ИМ) и охарактеризовать основные диагностические и лечебные мероприятия в клинике.

**Материал и методы.** Это наблюдательное исследование является частью крупного международного проекта. В исследование включена репрезентативная выборка больных с ИМ, поступивших в 16 клиник в 13 регионах Российской Федерации (Архангельская область, Белгородская область, Брянская область, Тверская область, Саратовская область, Ростовская область, Самарская область, Республика Татарстан, Пермский край, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ, Кемеровская область, Алтайский край). Пациенты были рандомизированы из числа тех, кто поступил с ИМ, и был жив на следующее утро после госпитализации. Этап включения продолжался с июня 2015 г. по август 2016 г.

**Результаты.** Из 1128 пациентов, включенных в исследование, 872 были мужского пола (77,3%) и 256 – женского. У 21,4% пациентов был ИМ в анамнезе, у 8,3% – чрезкожные коронарные вмешательства (ЧКВ), и у 2,2% – аортокоронарное шунтирование. Что касается сердечно-сосудистых факторов риска, то 46,2% пациентов курили до госпитализации, у 34,6% было ожирение, и у 52,1% – повышенный уровень холестерина. Только 40,0% пациентов не имели контактов с системой здравоохранения в течение 12 мес до ИМ. Каждый четвертый пациент (25,1%) прошел диспансеризацию в течение 12 мес до ИМ. Первичная реваскуляризация выполнена 73,2% пациентов, ЧКВ была первичной попыткой реваскуляризации у 49,4% пациентов, а у 46,7% пациентов ЧКВ было со стентированием.

**Заключение.** Пациенты, госпитализируемые в клиники Российской Федерации с ИМ, имеют анамнез сердечно-сосудистых заболеваний и частые контакты с системой здравоохранения в течение 12 мес до развития сердечно-сосудистого события. Продемонстрирована высокая частота применения рекомендованных подходов к лечению ИМ, без существенных различий по полу и возрасту (за исключением тромболизиса), однако есть резерв для увеличения доли лиц, которым выполняется реваскуляризация.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, Российская Федерация, система здравоохранения, клиника, факторы риска.

**Для цитирования:** Концевая А.В., Бейтс К., Горячкин Е.А., Боброва Н., Сыромятникова Л.И., Попова Ю.В., Платонов Д.Ю., Осипова И.В., Недбайкин А.М., Молородова Т.Н., Миролубова О.А., Крючков Д.В., Хаишева Л.А., Галявич А.С., Франц М.В., Ефанов А.Ю., Дупляков Д.В., Драпкина О.М., Леон Д., МакКи М. Госпитальный этап лечения инфаркта миокарда в 13 регионах Российской Федерации по результатам международного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):474-487. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-474-487

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

Received/Поступила: 02.07.2018

Accepted/Принята в печать: 16.07.2018

The Russian Federation is characterized by high rates of cardiovascular mortality [1], which in turn creates a significant economic burden [2]. The causes are diverse, from social determinants of health, the high prevalence of risk factors in population [3], and weaknesses of the health care system [4]. A correspondingly wide range of measures are needed, including in the health care system.

The management of myocardial infarction (MI) has changed radically around the world in recent

Российская Федерация характеризуется высокими показателями сердечно-сосудистой смертности [1], что, в свою очередь, приводит к значительному экономическому ущербу [2]. Причины этого многообразны и включают как социальные детерминанты состояния здоровья и высокую распространенность факторов риска в популяции [3], так и недостатки функционирования системы здравоохранения [4]. Соответственно, необходимо внедрение эффективных мер сохранения здоровья на всех уровнях, включая систему здравоохранения.

decades due to the introduction of percutaneous coronary interventions (PCI) and thrombolysis (TL) [5]. In order to increase the availability and quality of medical care in patients with MI, the national priority project "Health" [6] was launched in 2005, as well as vascular program (since 2009) seeking to increase the availability of high-tech medical care for MI and stroke patients through the development of vascular centers with revascularization facilities throughout the country [7].

Against the background of these investments, some positive changes were recorded, such as an increase in the availability of PCIs and a decrease in in-hospital mortality from MI [8], as well as a decrease in age-standardized death rates from MI from 2006 to 2015 by 13.9% [9].

Registries are widely used to evaluate the processes of medical care at different stages. A number of registries of acute coronary syndrome (ACS)/MI have been conducted in the Russian Federation. The largest registry to date – the Federal registry of ACS, was launched in 2008 and already in the first year 11,921 patients were included, but it was retrospective, only hospital, and included an analysis of medical records of discharged patients [7, 10]. This registry was used as a tool to evaluate the effect of the vascular program on the quality of medical care of patients with cardiovascular disease [7]. There was also a series of multi-center registries RECORD-1 (2007-2008), 2 (2009-2011) and 3 (2015) [11-13], RECORD-3 is prospective, following up patients after discharge. Some registries of patients with MI/ACS comprised a small number of centers (e.g., 397 patients in the Moscow Region) [14] and enrolled patients at the time of their first visit to the outpatient clinic after hospitalization [15].

In order to find ways to further improve the quality of medical care it is necessary to describe in detail the entire pathway followed by patients suffering a MI, from onset of symptoms through transport to hospital, the nature and timeliness of their diagnosis and treatment in the hospital, and then onwards during their post-discharge period and recovery. This sort of longitudinal detail cannot be derived from routine clinical records and is not available from any of the registries that have already been established in the Russian Federation.

This article presents the data of the initial hospital stage of the study. This study is part of a major international project "International Project on Cardiovascular Disease in Russia (IPCDR) [100217]", aimed at finding ways to reduce cardiovascular morbidity and mortality.

Лечение инфаркта миокарда (ИМ) претерпело кардинальные изменения в течение последних десятилетий во всем мире за счет внедрения в практику чрезкожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и тромболитика [5]. Для обеспечения доступности и качества медицинской помощи пациентам с ИМ в 2005 г. был запущен национальный приоритетный проект «Здоровье» [6], а с 2009 г. – сосудистая программа, направленная на повышение доступности высокотехнологичной медицинской помощи при ИМ и инсульте за счет создания сосудистых центров с ревазуляризацией по всей стране [7].

На фоне этих инвестиций были зафиксирован ряд позитивных изменений, таких как увеличение доступности ЧКВ и снижение госпитальной летальности от ИМ [8], а также снижение стандартизованных по возрасту показателей смертности от ИМ с 2006 по 2015 гг. на 13,9% [9].

Для оценки процессов оказания медицинской помощи на разных этапах широко используются регистры. В Российской Федерации проведен ряд регистров острого коронарного синдрома (ОКС)/ИМ. Крупнейший на сегодняшний день регистр – Федеральный регистр ОКС стартовал в 2008 г., и уже за первый год в него были включены 11921 пациент, однако он был ретроспективным, только госпитальным и включал анализ медицинской документации уже выписанных пациентов [7, 10]. Этот регистр использовался как инструмент оценки мер по повышению качества оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией [7]. Многоцентровыми регистрами являлась серия регистров РЕКОРД-1 (2007-2008), 2 (2009-2011) и 3 (2015) [11-13], регистр РЕКОРД-3 является проспективным с отслеживанием амбулаторного этапа. Некоторые регистры ИМ/ОКС включали небольшое количество центров (например, 397 пациентов клиники в Московской области) [14] и пациентов, зарегистрированных на момент их первого обращения в поликлинику после госпитализации с ИМ [15].

Для поиска способов дальнейшего повышения качества медицинской помощи необходимо детальное описание всего процесса лечения пациентов, перенесших ИМ, от появления симптомов до госпитализации, характер и своевременность диагностики и лечения в стационаре, а затем – в период амбулаторного лечения после выписки. Такая детализация не может быть получена из обычной клинической документации, и недоступна ни в одном из регистров, которые уже были созданы в Российской Федерации.

В этой статье представлены данные начальной госпитальной стадии исследования. Настоящее исследование является частью крупного международного проекта «International Project on Cardiovascular Disease in Russia (IPCDR) [100217]», нацеленного на поиск способов снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

**Цель:** описать «портрет» пациентов с ИМ, госпитализируемых в стационары, включающий социально-демографические характеристики, факторы риска, анамнез за-

**Aim:** to describe the characteristics of the patient with MI who is admitted to a hospital, including their socio-demographic characteristics, gender differences, risk factors, medical history and contacts with the health system in the 12 months before the MI, as well as to characterize the main diagnostic and treatment interventions in hospital.

## Material and methods

The study protocol is described in detail in an article published in *Wellcome Open Research* [16], which includes all the tools used in the study (including questionnaires) as supplements. This study is observational and includes a representative sample of patients with MI admitted to 16 clinics in 13 Regions of Russian Federation (Arkhangelsk Region, Belgorod Region, Bryansk Region, Tver Region, Saratov Region, Rostov Region, Samara Region, the Republic of Tatarstan, Perm Region, Tyumen Region, Khanty-Mansiysk Autonomous District, Kemerovo Region, Altai Region). A detailed description of the clinics included to the study is presented in the protocol paper [16]. Patients were selected at random from among those experiencing a MI who were alive on the next morning after hospitalization. Data on hospitalization were collected and analyzed, as well as data on all interactions with the healthcare system and any treatment in the 12 months before and after the MI. This article presents the characteristics of patients during the hospital stage and analysis of contacts with the health care system in the 12 months before enrollment.

The main criteria for inclusion in the study were:

- hospitalization with confirmed diagnosis of MI on the morning after admission;
- age 35-75, male and female;
- the patient was alive next day after hospitalization;
- resident in the region in which the hospital is sited.

The exclusion criteria were:

- participation in clinical trials at the moment of potential inclusion (as such patients would likely be receiving atypical care);
- patients transferred from other clinics if they have been there more than 24 hours;
- MI occurring following surgery.

The following approach was used to ensure a representative sample. The central research team created a list of random time points (date and time) for the entire inclusion period. The first patient with a MI who was hospitalized after this point was included (they had to be alive on the next morning). If the first patient could not be included into the study (died or refused), the next hospitalized patient was included.

болеваний и контакты с системой здравоохранения в течение 12 мес до ИМ, а также дать характеристику основным диагностическим и лечебным методам, которые были использованы на стационарном этапе.

## Материал и методы

Протокол исследования детально описан в статье, опубликованной в журнале *Wellcome Open Research* [16], включающей в качестве приложений все инструменты, использованные в исследовании (в том числе, опросники). Настоящее исследование является наблюдательным и включает репрезентативную выборку пациентов с ИМ, госпитализированных в 16 клиник в 13 регионах Российской Федерации (Архангельская область, Белгородская область, Брянская область, Тверская область, Саратовская область, Ростовская область, Самарская область, Республика Татарстан, Пермский край, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ, Кемеровская область, Алтайский край). Детальная характеристика клиник, включенных в исследование, представлена в статье по протоколу исследования [16]. В исследование по специальной рандомизационной схеме включены пациенты с ИМ, которые были живы на следующий день после госпитализации. Были собраны и проанализированы данные о госпитализации, а также о взаимодействии с системой здравоохранения и лечении в течение 12 мес до и 12 мес после ИМ. В настоящей статье представлены характеристики пациентов на госпитальном этапе лечения, а также анализ контактов с системой здравоохранения в течение 12 мес до исследования.

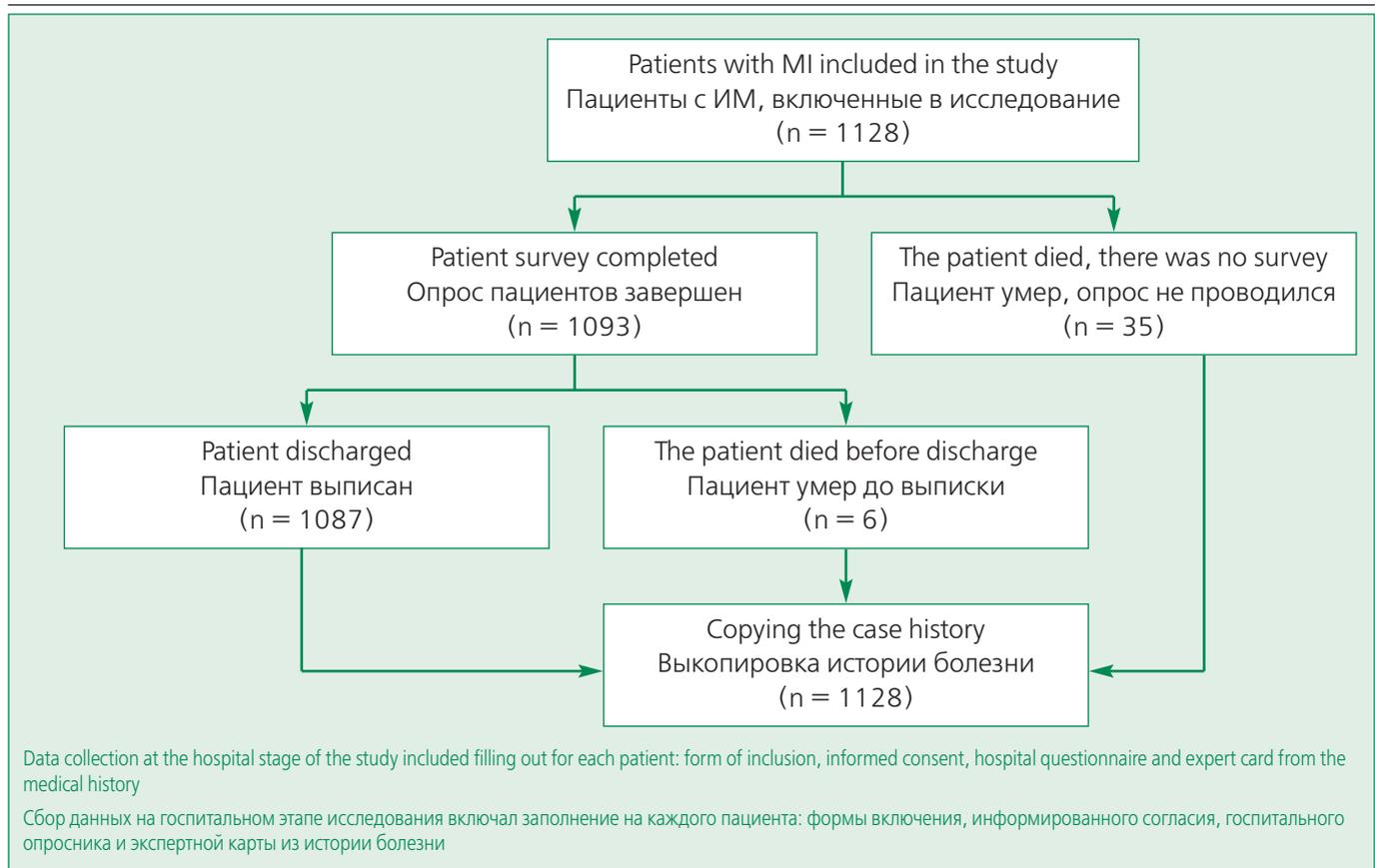
Основными критериями включения в исследование были:

- госпитализация с ИМ, диагноз которого был подтвержден на следующее утро после поступления в стационар;
- возраст 35-75, мужской и женский пол;
- пациент был жив на следующий день после госпитализации;
- проживание в данном регионе/области.

Критериями исключения были:

- участие в клинических исследованиях на момент включения (вследствие отсутствия стандартного подхода к ведению пациентов);
- пациенты, переведенные из других клиник, если они находились там более 24 ч;
- ИМ, развившийся после хирургического вмешательства.

Для обеспечения репрезентативности выборки пациентов использовали следующий подход: центральной исследовательской командой был создан список случайных временных точек (дата и время) на весь период включения. Включали первого пациента, который был госпитализирован с диагнозом ИМ после рандомизационной временной точки (при условии, что он был жив на следующее утро). Если первый пациент не мог быть включен в исследование (умер или отказался), то в исследование включался следующий госпитализированный пациент.



**Figure 1. Data collection scheme**  
**Рисунок 1. Схема сбора данных**

Enrollment took place from June 2015 to August 2016. The patients flow chart is presented on the fig. 1.

At the hospital stage, data collected included the following: reasons for inclusion, informed consent, questionnaire on hospital treatment, and a hospital record extract.

The questionnaire included the patient's socio-economic status, characteristics and time of first symptoms, actions taken by the patient after symptoms appeared, including delay in seeking medical care; medical history, including diseases and risk factors; contacts with the health system in the 12 months prior to the MI, including use of the dispensarisation (a system of medical check-ups designed to identify signs of disease at an early stage).

Data extracted from hospital records included following: type and time of admission to a hospital and electrocardiography (ECG) results, diagnostic tests (echocardiography (ECHO), troponin, lipids, coronary angiography (CAG)), and treatment (revascularization, medications, recommendations for discharge).

The study was approved by the Ethical Committees of the National Research Center for Preventive Medicine (01-04/15 on the 03.02.2015) and the London School of Hygiene and Tropical Medicine, London,

Включение пациентов проводили в период с июня 2015 г. по август 2016 г. Схема представлена на рис. 1.

При опросе пациентов уточняли его социально-экономический статус, характеристики и время возникновения первых симптомов, действия пациентов при возникновении симптомов, включая задержку обращения за помощью; анамнез заболеваний и факторов риска, контакты с системой здравоохранения в течение 12 мес, включая прохождение диспансеризации (система медицинского обследования, предназначенная для выявления признаков заболевания на ранней стадии).

При заполнении экспертной карты проводили выкопировку следующих данных: варианта поступления в стационар и времени, результатов электрокардиографии (ЭКГ), диагностических обследований [эхокардиографии (ЭХО-КГ), тропонина, липидов, коронароангиографии (КАГ)], лечения (реваскуляризация, медикаментозная терапия, рекомендации при выписке).

Исследование одобрено Этическими комитетами ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России (01-04/15 от 03.02.2015) и Лондонской школы гигиены и тропической медицины, Лондон, Великобритания (№9993 от 1 июня 2015 г.). Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании, включая доступ к медицинской документации.

UK (number 9993 on the 1<sup>st</sup> of June 2015). All study participants signed informed consent to take part in the research, including access to medical records.

Statistical analysis was conducted using Stata/SE 15.1. Standard descriptive statistics were calculated, and nominal quality indicators were presented in absolute values and percentages of the total number of patients (percentage was determined from the number of persons for whom the corresponding documentation item was filled). Comparison of categorical parameters was carried out using the Pearson  $\chi^2$  criterion. The Mann-Whitney nonparametric criteria (U-test) was used for variables that were not normally distributed. Comparison of categorical indicators in small samples was carried out with the help of a precise Fisher criterion. The differences were considered to be significant at  $p < 0.05$ .

## Results

### General characteristics of patients with MI

Characteristics of the patients included are presented in table 1.

Of the 1140 patients enrolled in the study, 882 were male (77.4%), and 22.6%, respectively, female. The average age of the patients was 59 years (95%CI 58.3-59.2), with women significantly older than men (62 and 57 years,  $p < 0.001$ ).

Overall, 21.4% of patients had a history of MI, and a stroke/transient ischemic attack (TIA) – in 9.7% (Table 2). Diabetes mellitus (DM) in history was statistically and significantly more often in women than men. 46.2% of patients smoked prior to hospitalization with MI, 34.6% had obesity and 52.1% had hypercholesterolemia (GCHS).

Only 41.0% of patients had no contact with the health care system for 12 months before MI (Table 3). Within 12 months, 21.9% of the patients consulted the doctor with complaints of heart pain.

Every fourth patient (25.1%) underwent medical examination for 12 months before MI. Fig. 2 shows that the most frequent variant of hospitalization of patients with MI was direct hospitalization through ambulance (64.0%). Table 4 presents the main di-

Полученные данные обработаны в программе Stata/SE 15.1, использовались стандартные методы описательной статистики: номинальные качественные показатели были представлены в абсолютных значениях и процентных отношениях от общего числа пациентов (процент определяли от количеств лиц у которых был заполнен соответствующий пункт документации). Сравнение качественных показателей проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Сравнение качественных показателей малых выборок проводилось с помощью точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Общие характеристики пациентов с ИМ

Характеристики включенных пациентов, представлены в табл. 1.

Из 1140 пациентов, включенных в исследование, 882 были мужского пола (77,4%), а 258 (22,6%) – женского. Средний возраст пациентов составил 59 лет [95% доверительный интервал (95%ДИ) 58,3-59,2], причем, женщины были статистически значимо старше мужчин (62 и 57 лет;  $p < 0,001$ ).

В целом у 21,4% пациентов уже был ИМ в анамнезе, а инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) – у 9,7% (табл. 2). Статистически значимо чаще у женщин, чем у мужчин в анамнезе был сахарный диабет (СД). Существенная часть пациентов курили до госпитализации с ИМ, имели ожирение и гиперхолестеринемию (ГХС).

Только 41,0% пациентов не имели никаких контактов с системой здравоохранения в течение 12 мес до ИМ (табл. 3). В течение 12 мес обращались к врачу с жалобами на боли в сердце 21,9% пациентов.

Каждый четвертый пациент (25,1%) прошел диспансеризацию в течение 12 мес до ИМ. На рис. 2 показано, что самым частым вариантом госпитализации пациентов с ИМ была прямая госпитализация через скорую медицинскую помощь (СМП) – 64,0%. В табл. 4 представлены основные диагностические и лечебные мероприятия на госпитальном этапе лечения ИМ. ЭХО-КГ была выполнена 97,3% пациентов, КАГ – 80,6%, кардиомаркеры были

**Table 1. Socio-demographic characteristics of patients with myocardial infarction**

**Таблица 1. Социально-демографические характеристики пациентов с ИМ**

Parameter / Параметр	Men / Мужчины	Women / Женщины	Total / Общее
Age, years / Возраст, лет	58 (57.2-58.2)	62 (61.5-63.3)***	59 (58.3-59.2)
Higher education (completed or incomplete), n (%) Высшее образование (завершенное или неполное), n (%)	221 (26.3)	61 (24.8)	282 (25.9)
Disability before myocardial infarction, n (%) / Наличие инвалидности до ИМ, n (%)	164 (19.5)	64 (26.1)*	228 (21.0)
* $p < 0.05$ , *** $p < 0.001$ compared to men * $p < 0,05$ , *** $p < 0,001$ по сравнению с мужчинами			

**Table 2. Medical history of cardiovascular diseases, diabetes mellitus and risk factors in patients with myocardial infarction**  
**Таблица 2. Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и факторов риска у пациентов с ИМ**

Diseases / interventions before myocardial infarction Заболевания / вмешательства до ИМ в истории болезни	Men Мужчины	Women Женщины	Total Общее
<b>Diseases/interventions / Болезни/интервенции</b>			
Myocardial infarction / Предыдущий ИМ, n (%)	193 (21.0)	47 (18.6)	240 (21.4)
PCI / ЧКВ, n (%)	76 (8.8)	17 (6.7)	93 (8.3)
CABG / АКШ, n (%)	20 (2.3)	5 (2.0)	25 (2.2)
Angina pectoris / Стенокардия, n (%)	318 (37.9)	101 (41.2)	419 (38.6)
Stroke or TIA / Инсульта или ТИА, n (%)	71 (8,6)	32 (13.5)*	103 (9.7)
Diabetes / Сахарный диабет, n (%)	113 (13.2)	85 (33.6)***	198 (17.8)
<b>Risk factors / Факторы риска</b>			
Smoking now / Курение в настоящее время, n (%)	450 (57.3)	22 (9.3)***	472 (46.2)
Smoking in the past / Курение в прошлом, n (%)	185 (23.6)	20 (8.5)***	205 (20.8)
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) / Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	246 (30.7)	111 (48.1)***	357 (34.6)
HcS (≥ 5 mmol/l according to the first analysis in the clinic) ГХС (≥ 5 ммоль/л по первому анализу в клинике), n (%)	351 (51.1)	114 (55.6)	461 (52.1)
*p<0.05, ***p<0.001 compared to men ИМ – myocardial infarction, PCI – percutaneous coronary intervention, CABG – Coronary Artery Bypass Grafting, TIA – transient ischemic attack, BMI – body mass index, HcS – hypercholesterolemia *p<0,05, ***p<0,001 по сравнению с мужчинами ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИМТ – индекс массы тела, ГХС – гиперхолестеринемия			

**Table 3 Contacts with the health care system for 12 months before myocardial infarction**

**Таблица 3. Контакты с системой здравоохранения в течение 12 мес до ИМ**

Parameter / Параметр	Men Мужчины	Women Женщины	< 60 years/лет	60-75 years/лет	Total Все
Visits to physicians with similar complaints (heart pain) Обращения к врачу со сходными симптомами (боль в сердце), n (%)	187 (22.6)	72 (29.5)*	92 (17.6)	167 (30.4)†††	259 (24.1)
Visits to the polyclinic / Посещения поликлиники, n (%)	428 (50.7)	177 (71.4)***	263 (49.3)	342 (61.2) <sup>†</sup>	605 (55.4)
Hospitalization / Госпитализации, n (%)	136 (16.1)	44 (17.7)	72 (13.5)	108 (19.3) <sup>†</sup>	180 (16.5)
Emergency care calls / Вызовы СМП, n (%)	147 (17.5)	56 (22.7)	79 (14.9)	124 (22.3) <sup>††</sup>	203 (18.7)
Dispensarisation / Диспансеризация, n (%)	191 (22.6)	83 (33.5)**	126 (23.6)	148 (26.5)	274 (25.1)
No contact with the health care system Отсутствие контактов с системой здравоохранения, n (%)	372 (45.3)	65 (26.8)***	240 (46.1)	197 (36.2) <sup>††</sup>	437 (41.0)
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 in comparison with the men; †p<0.05, ††p<0.01, †††p<0.001 in comparison with patients younger than 60 years *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с мужчинами; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с пациентами моложе 60 лет СМП – скорая медицинская помощь					

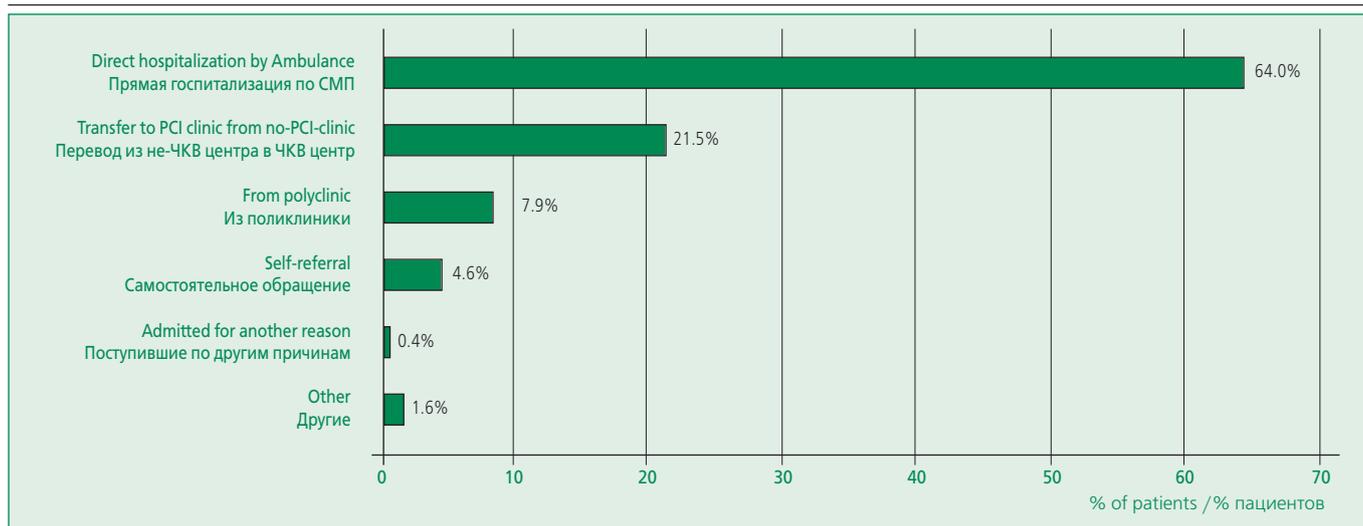
agnostic and treatment activities at the hospital stage of treatment of MI. ECHO-CG was performed in 97.3% of patients, CAG – 80.6%, cardiomarkers were identified in 100% of patients with MI. Troponin was measured in 73.7% of patients.

Primary revascularization was performed in 73.2% of patients, including PCI – 49.4%. The overall incidence of revascularization among men was significantly higher than among women. With regard to the frequency of PCI and PCI with stenting, no

определены у 100% пациентов с ИМ. Тропонин был измерен у 73,7% пациентов.

Первичная реваскуляризация была выполнена 73,2% пациентов, в том числе, ЧКВ – 49,4%. Общая частота реваскуляризации среди мужчин оказалась статистически значимо выше, чем среди женщин. В отношении частоты выполнения ЧКВ и ЧКВ со стентированием ни гендерных, ни возрастных различий выявлено не было. Различие в частоте реваскуляризации было обусловлено разницей в частоте выполнения тромболитика.

*Hospital Stage of Myocardial Infarction Treatment in Russia*  
*Госпитальный этап лечения инфаркта миокарда в России*



**Figure 2. Hospital admission types for patients with myocardial infarction**  
 PCI – percutaneous coronary intervention

**Рисунок 2. Канал госпитализации пациентов с ИМ**

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, СМП – скорая медицинская помощь

gender or age differences were identified. The difference in the frequency of revascularization was due to the difference in the frequency of TL.

The average stay in the clinic for those to whom the initial PCI was performed was 11.4 days (95%CI 11.1 - 11.7), while those who were not followed up by the PCI at the clinic were 13.6 days (95%CI

У тех, кому была выполнена первоначальная ЧКВ, среднее пребывание в клинике составило 11,4 дня (95%ДИ 11,1-11,7), в то время как те, кому ЧКВ не выполнили, провели в клинике 13,6 дней (95%ДИ 13,00-14,2). Во время госпитализации 41 пациент умер (те, кто умер в первый день пребывания в больнице, не были включены в исследование).

**Table 4. Main diagnostic and therapeutic measures at the hospital stage of MI treatment**

**Таблица 4. Основные диагностические и лечебные меры на госпитальном этапе лечения ИМ**

Parameter / Параметр	Men / Мужчины	Women / Женщины	< 60 years/лет	60-75 years/лет	Total / Все	n
<b>Diagnostics / Диагностика</b>						
ECHO / ЭХО-КГ, n (%)	842 (96.8)	254 (99.2)	532 (97.3)	564 (97.4)	1096 (97.3)	1126
CAG / КАГ, n (%)	709 (81.5)	197 (77.6)	451 (82.5)	455 (78.9)	906 (80.6)	1124
Cardiac biomarkers (all) / Кардиомаркеры (все), n (%)	872 (100)	256 (100)	548 (100)	580 (100)	1128 (100)	1128
Troponin (total) / Тропонин (все), n (%)	627 (71.9)	204 (79.7)*	393 (71.7)	438 (75.5)	831 (73.7)	1128
High-sensitivity troponin S / Высокочувствительный тропонин S, n (%)	21 (3.4)	8 (4)	12 (3.1)	17 (3.9)	29 (3.5)	828
High-sensitivity troponin T / Высокочувствительный тропонин T, n (%)	103 (16.4)	31 (15.4)	65 (14.9)	69 (17.6)	134 (11.9)	828
<b>Treatment / Лечение</b>						
Initial revascularization (any) / Первичная реваскуляризация (любая) /, n (%)	614 (75.0)	157 (66.8)*	399 (77.2)	372 (69.3)††	771 (73.2)	1054
PCI / ЧКВ, n (%)	404 (49.3)	117 (49.8)	251 (48.6)	270 (50.2)	521 (49.4)	1055
Initial Revascularization PCI with stenting / ЧКВ со стентированием, n (%)	386 (47.3)	108 (46.4)	243 (47.4)	250 (46.5)	493 (46.7)	1049
PCI, drug-eluting stent, n (%) / ЧКВ, стент с лекарственным покрытием	163 (20.0)	57 (24.6)	103 (20.1)	117 (21.8)	220 (21.0)	1049
Initial Revascularization Thrombolysis / ТЛ, n (%)	203 (24.8)	38 (16.2)**	143 (27.7)	98 (18.2)†††	241 (22.8)	1055
Initial Revascularization thrombolysis before hospital / Догоспитальный ТЛ, n (%) from all thrombolysis	75 (37.3)	16 (43.2)	51 (35.7)	40 (41.7)	91 (38.1)	239

\*p<0.05, \*\*p<0.01 compared with men; ††p<0.01, †††p<0.001 compared with patients younger than 60 years  
 ECHO – echocardiography, CAG – coronary angiography, PCI – percutaneous coronary intervention

\*p<0,05, \*\*p<0,01 по сравнению с мужчинами; ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с пациентами моложе 60 лет  
 ЭХО-КГ – эхокардиография, КАГ – коронарография, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ТЛ – тромболитис

13.00-14.2). During hospitalization, 41 patients died (those who died on the first day of hospitalization were not included in the study).

## Discussion

This study has a number of features that distinguish it from previously conducted ACS registries in the Russian Federation. The inclusion/exclusion criteria and the order of inclusion were significantly different. Unlike previous registries (Federal registry, RECORD, LIS-3, etc.) [10,17,18], which were ACS registries, this study included only patients with MI confirmed the day after hospitalization. In addition, the study had age limitations and did not include patients older than 75 years. Previous studies, as a rule, envisaged the sequential inclusion of patients with ACS, while in this study a sample randomly sampled was used. Differences in study design may partly explain differences in the results.

The Federal registry was retrospective and included only an analysis of the medical history [10], there was no contact with the patient. The RECORD-3 registry has similar characteristics to the present study, including the assessment of outcomes at 6 and 12 months after hospital discharge, and the inclusion in this registry was only slightly earlier than in this study (April-May 2015) by sequentially including all patients in for 1 month in 47 hospitals (n=2370) [11]. To date, the results of 6 months of observation have been published [17]. However, this was also a registry of ACS and only 55% of the patients included in the discharge were diagnosed with MI [11]. The LIS-3 registry was conducted in one of the clinics in the Moscow Region and included all patients with ACS (397) hospitalized in 2013-2015, which was also generally somewhat earlier than the main period of inclusion in this study [14].

The study has a number of limitations. It includes mainly large clinics (regional and city hospitals), but to date, patients with MI should mainly be treated in large clinics and vascular centers. The present study included patients from 13 regions, which cannot be considered fully representative of the country.

In our study, the mean age of patients was 59 years, as there were age restrictions as inclusion criteria. The proportion of women was 22.7%. There were no age restrictions in RECORD-3 and the mean age of its patients was 64.6, and the proportion of women 39% [11]. In the single-center outpatient registry in Moscow, the mean age of patients was 70 years [15], and the LIS-3 registry – 66 years, while the proportion of women was 44,6% [18].

In our study the difference in the mean age between males and females was 4 years and in

## Обсуждение

Настоящее исследование имеет ряд особенностей, отличающих его от ранее проведенных регистров ОКС в Российской Федерации. Значимо отличались критерии включения/исключения и порядок включения в исследование. В отличие от ранее проведенных регистров (Федерального регистра, РЕКОРД, ЛИС-3 и др.) [10,17,18], которые были регистрами ОКС, в данное исследование включали только пациентов с ИМ, подтвержденным на следующий день после госпитализации. Кроме того, в исследовании имелись возрастные ограничения, и в него не включали пациентов старше 75 лет. Предыдущие исследования, как правило, предусматривали последовательное включение пациентов с ОКС, в то время как в настоящем исследовании была использована выборка, сформированная случайным образом. Различия в дизайне данного исследования и регистров ОКС может частично объяснять различия в полученных результатах.

Федеральный регистр был ретроспективным и включал только анализ истории болезни [10], контакта с пациентом не было. Регистр РЕКОРД-3 имеет схожие характеристики с настоящим исследованием, включая оценку исходов через 6 и 12 мес после выписки из стационара, и включение в этот регистр проводилось лишь немного раньше, чем в настоящем исследовании (апрель-май 2015 г.) путем последовательного включения всех пациентов в течение 1 мес в 47 стационарах (n=2370) [11]. На сегодняшний день опубликованы результаты 6 мес наблюдения [17]. Однако это также был регистр ОКС, и лишь у 55% включенных пациентов при выписке был диагноз ИМ [11]. Регистр ЛИС-3 проводился в одной из клиник Московской области, и в него включались все пациенты с ОКС (397), госпитализированные в 2013-2015 гг., что также было в целом несколько раньше основного периода включения в настоящее исследование [14].

Исследование имеет ряд ограничений. В него, преимущественно, включены крупные клиники (областные и городские больницы), но сегодня пациенты с ИМ и должны лечиться, в основном, именно в крупных клиниках и сосудистых центрах. Исследование включало пациентов из 13 регионов, что нельзя считать полностью репрезентативным для страны.

Средний возраст пациентов в исследовании составил 59 лет, так как были возрастные ограничения по критериям включения. Доля женщин была 22,7%. В регистре РЕКОРД-3 не было возрастных ограничений, и средний возраст пациентов был 64,6, а доля женщин – 39% [11]. В одноцентровом амбулаторном регистре г. Москвы средний возраст пациентов составил 70 лет [15], а в регистре ЛИС-3 – 66 лет, доля женщин – 44,6% [18].

В настоящем исследовании различие среднего возраста мужчин и женщин составило 4 года, а в регистре

RECORD-3 female patients were 10 years older than males [19], similar to the age difference in male and female patients in PROFILE-MI [15]. It is obvious that the mean age of patients and proportion of women are interrelated parameters; the limitation of the age as inclusion criteria in this study largely determined why we had a younger mean age of patients and a smaller proportion of females.

A significant share of the patients had a cardiovascular history: 21.4% of patients had a MI in the past, 38.6% had a history of angina, 8.3% had undergone a PCI, 2.2% had undergone a coronary artery bypass grafting (CABG), 8.8% had suffered stroke or TIA, and 17.8% of patients had a history of DM. It is important to note that despite the significant difference in age (4 years) between males and females, there were no significant differences in coronary history and procedures (MI, angina, PCI, CABG). At the same time, females were more significantly to have a history of stroke, and there was also a significant difference in the prevalence of DM (33.6% and 13.5%, respectively). In this RECORD-3 [11], the proportion of patients who had a history of MI or angina was higher (33% and 62%); and the probability of having undergone an intervention on the coronary arteries (PCI+CABG – 11%), stroke (7%) and DM (19%) was similar. In the outpatient PROFILE-MI registry, with its significantly higher mean age of patients, a history of coronary heart disease was recorded in 29%, with 28% reporting DM [15]. In the single-center registry LIS-3, the proportion of patients with a history of MI was comparable to that in our study, at 18.4%, although a history of angina was lower (20.7%), stroke was 9.6%, DM was 25% [18]. Thus, the various registry studies differ in the characteristics of the patients, but in general, a substantial proportion in any of these studies has a previous cardiac history, and many have a history of DM, especially among women.

Patients with MI were characterized by an unfavorable profile of cardiovascular risk factors. Elevated cholesterol was found in 52.1% of patients without significant gender differences. 57.3% of men and 9.3% of women smoked, obesity was found in every third patient, more frequently in females.

A significant proportion of patients with MI were in contact with the health care system for 12 months before MI. At the same time, 45.3% of men and 26.8% of women did not seek medical help within 12 months before MI. In the single-center outpatient PROFILE-MI registry, 50% of patients visited medical facilities for 2 years before MI, about 30% of patients did not seek medical help [15]. In the LIS-3 registry, 23.8% of patients did not seek medical help

РЕКОРД-3 средний возраст пациентов женского пола был на 10 лет больше, чем у мужчин [19], аналогичное различие в возрасте было получено в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ [15]. Очевидно, что средний возраст пациентов и доля женщин – это взаимосвязанные параметры, ограничение возраста включения в настоящем исследовании в значительной степени определило и более молодой средний возраст пациентов, и меньшую долю женщин.

У значительной доли пациентов в данном исследовании оказался сердечно-сосудистый анамнез: ИМ перенесли в прошлом 21,4% пациентов, стенокардию имели 38,6%, ЧКВ – 8,3%, АКШ – 2,2%, инсульт или ТИА перенесли 8,8%, а СД в анамнезе имели 17,8% больных. Важно отметить, что, несмотря на существенную и значимую разницу в возрасте (4 года) между мужчинами и женщинами, значимых различий в отношении коронарного анамнеза (ИМ, стенокардия, ЧКВ, АКШ) не было. В то же время женщины значимо чаще, чем мужчины, имели в анамнезе инсульт, также была выявлена существенная разница частоты СД в анамнезе (33,6% и 13,5%, соответственно). В регистре РЕКОРД-3 [11] доля пациентов, имевших в анамнезе ИМ или стенокардию, была выше (33% и 62%), а вероятность наличия в анамнезе вмешательства на коронарных артериях (ЧКВ+АКШ – 11%), инсульта (7%) и СД (19%) – сходной. В амбулаторном регистре ПРОФИЛЬ-ИМ с существенно большим средним возрастом пациентов частота ишемической болезни сердца в анамнезе была 29%, а СД – 28% [15]. В одноцентровом регистре ЛИС-3 доля лиц с перенесенным ИМ была сопоставимой – 18,4%, со стенокардией в анамнезе ниже – 20,7%, инсультом – 9,6%, СД – 25% [18]. Таким образом, в регистровых исследованиях получена вариабельность сердечно-сосудистого анамнеза, но в целом это пациенты, уже имеющие коронарный анамнез, и со значительной долей лиц с СД, особенно среди женщин.

Пациенты с ИМ характеризовались неблагоприятным профилем факторов риска. ГХС выявлена у 52,1% пациентов без значимых гендерных различий. Курили 57,3% мужчин и 9,3% женщин, ожирение выявлено у каждого третьего пациента.

Значительная доля пациентов с ИМ находилась в контакте с системой здравоохранения в течение 12 мес до ИМ. В то же время 45,3% мужчин и 26,8% женщин не обращались за медицинской помощью в течение 12 мес до ИМ. В одноцентровом амбулаторном регистре ПРОФИЛЬ-ИМ 50% пациентов в течение 2 лет до ИМ посещали лечебные учреждения, около 30% пациентов за медицинской помощью не обращались [15]. В регистре ЛИС-3 23,8% пациентов не обращались за медицинской помощью в течение 2 лет до госпитализации по поводу ИМ [18]. Женщины значимо чаще обращались за всеми видами медицинской помощи по сравнению с мужчинами. Диспансеризацию в течение 12 мес до ИМ прошли

for 2 years prior to hospitalization for MI [18]. Women significantly more often applied for all kinds of medical assistance than men. 22.6% of men and 33.5% of women underwent medical examination for 12 months before MI. Thus, a significant proportion of patients were in contact with the health care system, which determines the possibility of preventing MI.

In this study, the main mode of admission was direct via an ambulance (64%), the second main road, involving transfer from another clinic (non-PCI clinic to PCI-center, or 21.5%). In RECORD-3 registry, similar results were obtained: the most common route to admission was via an ambulance (62%) [11], and then transfer from another clinic, covering 15% of all hospitalizations.

In our study, patients were characterized by high utilization of diagnostic tests. Moreover, there were minor gender (only troponin rate) and no age differences in the frequency of using diagnostic methods. In RECORD, echocardiography was performed in 87% of patients with ST-elevated ACS (STEACS), CAG in 70%, and troponin level was determined in 76% [11], similar to the results of our study. However, in RECORD-3 registry there were gender differences in the frequency of CAG (74.2% of males and 57.7% of females) [19].

In the present study, it was shown that 73.2% of patients had revascularization, women were significantly less likely than men, and patients aged 60-75 years were significantly less likely than younger ones.

In the RECORD-3 registry, reperfusion treatment in STEACS was performed in 68%, 4 patients [11]. PCI was carried out in 49.4% of patients with MI; there were no differences by gender or age. In RECORD-3, among patients with STEACS, any PCI was performed in 55% of patients, with the frequency among males significantly greater than for females (58.7%, and 44.5%) [19]. In LIS-3, PCI was performed in 24.2% of patients [18]

In this study, the significant difference in the frequency of revascularization by gender and age seem to relate to the difference in the frequency of thrombolysis, which was performed in 22.8% of patients, for men significantly more often than for women and more often in the age group less than 60 years compared with older patients. In RECORD-3 registry, in the STEACS group, thrombolysis was performed in 32% of patients [11], significantly more often in males than females (36.3% versus 23.4%, respectively) [19]. In LIS-3, thrombolysis was performed in the hospital in 23% of patients.

A significant proportion of patients did not undergo reperfusion therapy (28.8%). In other words,

22,6% мужчин и 33,5% женщин. Таким образом, значительная доля пациентов находилась в контакте с системой здравоохранения, что определяет возможности профилактики ИМ.

В настоящем исследовании основным каналом госпитализации являлась прямая госпитализация через СМП (64%), вторым по частоте каналом – перевод из другой клиники (21,5%). В регистре РЕКОРД-3 получены сходные данные о том, что основной канал госпитализации – это СМП, 62% [11], а перевод из другой клиники составляет 15% всех госпитализаций.

Пациенты анализируемого исследования характеризовались высоким охватом диагностических обследований. Причем, гендерных и возрастных различий в частоте использования диагностических методов не было (за исключением тропонинового теста). По данным регистра РЕКОРД-3 у 87% пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ) в стационаре выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), у 70% – коронарография, тропонин определен у 76% пациентов, что сходно с результатами настоящего исследования. Однако в регистре РЕКОРД-3 были гендерные различия в частоте выполнения КАГ (74,2% мужчин и 57,7% женщин) [19].

В настоящем исследовании показано, что реваскуляризация была выполнена 73,2% пациентов, женщинам значительно реже, чем мужчинам, пациентам в возрасте 60-75 лет статистически значительно реже, чем более молодым.

В регистре РЕКОРД-3 реперфузионное лечение при ОКСпСТ выполнено 68%,4 пациентам [11]. ЧКВ было проведено 49,4% пациентов с ИМ без гендерных и возрастных различий. В регистре РЕКОРД-3 при ОКСпСТ любое ЧКВ было проведено 55% пациентов, причем, мужчинам статистически значительно чаще, чем женщинам (58,7%, и 44,5%) [19]. В исследовании ЛИС-3 ЧКВ было выполнено 24,2% пациентов [18].

В данном исследовании значимое различие частоты реваскуляризации в гендерных и возрастных группах было обусловлено разницей в частоте выполнения тромболиза, который был выполнен 22,8% пациентов, мужчинам статистически значительно чаще, чем женщинам, и чаще в возрастной группе менее 60 лет по сравнению с более старшими по возрасту пациентами. В регистре РЕКОРД-3 при ОКСпСТ тромболизис был выполнен 32% пациентов [11], статистически значительно чаще мужчинам [19]. В исследовании ЛИС-3 тромболизис при поступлении в стационар был выполнен 23% пациентов.

Значимой доле пациентов реперфузионная терапия проведена не была (28,8%). Другими словами, каждому третьему пациенту с ИМ моложе 75 лет, госпитализируемому, преимущественно, в центральные клиники регионов, реперфузия выполнена не была, данные сходны с результатами регистра РЕКОРД-3 [11]. Этот показатель

in every third patient with IM younger than 75 years hospitalized mainly in the central regional clinics reperfusion was not performed. These data are similar to the results of the RECORD-3 registry [11]. This indicator was less than in 2010-2011, when only 13.8% of patients with ACS were treated with PCI [20], but nevertheless there is still a significant reserve for increasing the frequency of revascularization, especially since the study includes mainly large clinics, most of which have conditions for PCI.

Our previous research [8] has shown how, despite substantial improvements in recent years, rates of reperfusion of patients with MI in Russia still lag those in advanced industrial economies. Obviously, it is necessary to take account of the geographical constraints, given the low population density in many parts of the country. Nonetheless, there is still some way to go to catch up with some similar countries. This study has been designed to achieve comparability with similar studies elsewhere and to provide detailed insights into the pathway followed by Russian patients who suffer a MI as they progress through the health system. The comparisons that this generates will be described in subsequent papers.

## Conclusion

The initial results from this study indicate that a patient with a MI in Russian clinics is likely to have had a history of cardiovascular disease, and to have regular contact with the health care system within 12 months before the development of cardiovascular event. Accordingly, focused prevention actions at the primary health care level could contribute to the prevention of some MIs.

Central clinics of 13 Russian regions participated in the study. Most of them achieved high rates of appropriate treatment, without significant gender and age difference (except for thrombolysis), but there is still the gap between what is done and what is needed in terms of revascularization.

**Acknowledgment.** The authors are grateful to the participants of the study: Arkhangelsk (Syriadkina T., Papko A., Vakchrusheva Y.); Barnaul (Antropova O., Pyrikova N.); Belgorod (Konstantinov S.); Bryansk (Iusova I., Bondareva L.); Kemerovo (Barbarash O., Kashtalap V., Hryachkova O., Vinichenko T.); Khanty-Mansiysk (Huseynova E.); Perm (Iunusov E., Lapin O.); Rostov-on-Don (Shlyk S., Zakovryashina I.); Samara (Dzhinibalaeva Z., Chanysheva L., Kazakova K.); Saratov (Posnenkova O.); Tver (Rabinovich R., Zhukov N., Kuznetsova N.); Tyumen (Petrov I., Petrova I.); UK (Cook S., Schirmer H.)

стал меньше, чем был в 2010-2011 гг., когда ЧКВ проводилось лишь 13,8% пациентов с ОКС [20], но, тем не менее, еще есть существенный резерв для увеличения частоты выполнения реваскуляризации, тем более, что в исследование включены, в основном, крупные клиники, большинство из которых имеют условия для проведения ЧКВ.

Наше предыдущее исследование [8] показало, что, несмотря на значительные достижения последних лет, объемы реперфузионной терапии пациентов с ИМ в России по-прежнему отстают от ряда индустриально развитых стран. Очевидно, что необходимо учитывать такие сдерживающие факторы, как большая географическая протяженность и низкая плотность населения во многих частях страны. Тем не менее, еще остается возможность достичь уровня стран со сходными географическими условиями. Это исследование было направлено на достижение сопоставимости результатов с другими аналогичными исследованиями за рубежом.

## Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что пациент с ИМ в российских клиниках – это пациент, имеющий сердечно-сосудистый анамнез, вероятно, находившийся в регулярном контакте с системой здравоохранения в течение 12 мес до развития сердечно-сосудистого события. Соответственно, усиление профилактической активности в первичном звене здравоохранения могло бы способствовать профилактике части случаев ИМ.

В центральных клиниках 13 регионов Российской Федерации, принявших участие в исследовании, продемонстрирован высокий охват рекомендованными методами диагностики и лечения ИМ без существенных гендерных и возрастных аспектов (за исключением тромболитика), но резерв для увеличения охвата реваскуляризацией еще есть.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность участникам исследования: Архангельск (Супрядкина Т.В., Папко А.А., Вахрушева Ю.В.), Барнаул (Антропова О.Н., Пырикова Н.В.), Белгород (Константинов С.Л.), Брянск (Юсова И.А., Бондарева Л.Л.), Ханты-Мансийск (Гусейнова Э. М.), Кемерово (Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Виниченко Т.А.), Пермь (Юнусов Е.М., Лапин О.М.), Ростов-на-Дону (Шлык С.В., Заковряшина И.Н.), Самара (Джинибалаева Ж.В., Чанышева Л.Т., Казакова Т.Н.), Саратов (Посненкова О.М.), Тверь (Рабинович Р.М., Жуков Н.И., Кузнецова Н.С.), Тюмень (Петров И.М., Петрова Ю.А.), Великобритания (Кук С, Ширмер Х.)

## Funding information

The study was funded by Wellcome Trust as part of the International Project on Cardiovascular Disease in Russia (IPCDR) [100217]; by the Norwegian Ministry of health; by the Norwegian Institute of public health and UiT (the Norwegian Arctic University). Sponsors had no influence on the design of the study, data collection and analysis, decision to publish and preparation of the article for publication.

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

## References / Литература

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators: Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
2. Kontsevaia A.V., Drapkina O.M., Balanova YA., 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., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономический ущерб 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].
3. Kontsevaia A.V., Shal'nova S.A., Balanova YU.A. et al. Socio-economic gradients of behavioral risk factors in the Russian population (based on the results of the ESSE-RF study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015, 14 (4):59-67. (In Russ.) [Концевая А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А. и др. Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в Российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2015, 14 (4):59-67].
4. Andreev EM, Nolte E, Shkolnikov VM, et al. The evolving pattern of avoidable mortality in Russia. *Int J Epidemiol*. 2003;32(3):437-46. doi: 10.1093/ije/dyg085.
5. Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, et al. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart*. 2015;101(17):1413-21. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307310.
6. Popovich L, Potapchik E, Shishkin S, et al. Russian Federation. Health system review. *Health Syst Transit*. 2011;13(7):1-190, xiii-xiv.
7. Boytsov S.A., Krivonos O.V., Oshhepkova E.V. et al. Evaluation of the effectiveness of the implementation of activities, the distribution of the reduction in mortality from vascular diseases, according to monitoring data of the Ministry of Health and Social Development of Russia and the register of ACS. Part 1. *Menedzher Zdravookhraneniya*. 2010;5:19-29. (In Russ.) [Бойцов С.А., Кривонос О.В., Ощепкова Е.В. и др. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний, по данным мониторинга Минздрава России и регистра ОКС. Часть 1. *Менеджер Здравоохранения*. 2010;5:19-29].
8. Kontsevaia A, Sabgaida T, Ivanova A, et al. How has the management of acute coronary syndrome changed in the Russian Federation during the last 10 years? *Health Policy*. 2017;121(12):1274-9. doi: 10.1016/j.healthpol.2017.09.018.
9. Samorodskaya I. V., Barbarash O. L., Kashtalov V. V., Starinskaya M. A. Analysis of death rates from myocardial infarction in the Russian Federation in 2006 and 2015. *Russian Cardiology Journal* 2017;11(151):22-6. (In Russ.) [Самородская И. В., Барбараш О. Л., Кашталов В. В., Старинская М. А. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;11(151):22-6].
10. Boytsov S.A., Dovgalevsky P.Ya., Gridnev V.I., et al., Comparative analysis of the data of Russian and foreign acute coronary syndrome registries. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2010;5(1):82-6. (In Russ.) [Бойцов С.А., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И., и др. Сравнительный анализ данных реестров острого коронарного синдрома России и зарубежья, *Кардиологический Вестник*. 2010;5(1):82-6].
11. Èrlih A.D., Gracianskij N.A. Russian registry of acute coronary syndrome "RECORD-3". Characteristics of patients and treatment before discharge from the hospital. *Kardiologiya*. 2016;56(4):17-24. (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;56(4):17-24].
12. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. and participants of the RECORD registry. Registry of acute coronary syndromes RECORD. Characteristics of patients and results of in hospital treatment. *Kardiologiya*. 2009;7(8):4-12. (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2009;7(8):4-12].

## Информация о финансировании

Данное исследование финансировано Wellcome Trust, как часть International Project on Cardiovascular Disease in Russia (IPCDR) [100217]; Министерством здравоохранения Норвегии; Норвежским институтом общественного здоровья и UiT (Арктическим университетом Норвегии). Спонсоры не оказали никакого влияния на дизайн исследования, сбор данных и анализ, принятие решения о подготовке статьи к печати и ее публикации.

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

13. Erlikh A.D., Kharchenko M.S., Barbarash O.L. et al. The degree of adherence of the implementation of the guidelines on acute coronary syndrome in clinical practice in Russian hospitals and outcomes during hospitalization (data of registry RECORD-2). *Kardiologiya*. 2013;1:14-22. (In Russ.) [Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л. и др. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров (данные регистра РЕКОРД-2). *Кардиология*. 2013;1:14-22].
14. Semenova Y.V., Zagrebelnyy A.V., Kutishenko N.P., et al. Assessment of Changes in Quality of Pre-hospital Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome in the Last Few Years: LIS-1 vs LIS-3 Registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(6):827-34. (In Russ.) [Семенова Ю.В., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., и др. Оценка динамики качества догоспитальной терапии больных с острым коронарным синдромом за прошедшие годы: сравнение регистров ЛИС-1 и ЛИС-3. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(6):827-834. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-827-834/].
15. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Sichinava D.P. et al. A prospective outpatient registry of patients who underwent acute myocardial infarction (PROFILE-IM): study design and first results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;1:81-6. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П. и др. Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): дизайн исследования и первые результаты. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2018;1:81-6].
16. Kontsevaia A, Bobrova N, Barbarash O, et al. The management of acute myocardial infarction in the Russian Federation: protocol for a study of patient pathways [version 2; referees: 2 approved]. *Wellcome Open Res*. 2018;2:89. doi: 10.12688/wellcomeopenres.12478.2].
17. Erlikh A. D. Six-month outcomes in patients with acute coronary syndrome included in the Russian registry RECORD-3 *Russian Cardiology Journal*. 2017;11(151):8-14 (In Russ.) [Эрлих А. Д. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3. Шестимесячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом включенных в российский регистр РЕКОРД-3. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;11(151):8-14].
18. Martsevich S.Yu., Semenova Yu.V., Kutishenko N.P., et al. LIS-3 Register of the Acute Coronary Syndrome: what has Changed in a "Portrait" of a Patient and Short-Term Outcomes of the Disease Compared to LIS-1 Register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(1):63-8. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в «портрете» пациентов и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(1):63-8. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-63-68/].
19. Barbarash O. L., Kashtalov V. V., Bykova I. S. et al. Features of the clinical course and inpatient treatment of patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation depending on sex (according to the Russian register of acute coronary syndrome «RECORD-3»). *Russian Cardiology Journal*. 2017;6(146):122-31. (In Russ.) [Барбараш О. Л., Кашталов В. В., Быкова И. С. и др. Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола (по данным Российского регистра острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3»). *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;6(146):122-31].
20. Kiselev A.R., Popova Y.V., Posnenkova O.M. et al. Implementation of percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome in Russia and clinical factors influencing decision making. *Cor et Vasa*. 2014;56:e1-e10.
21. Semenova Yu.V., Kutishenko N.P., Zagrebelnyy A.V., et al. The influence of prehospital adherence of patients to visiting treatment and prophylactic institutions on the long-term outcomes of acute coronary syndrome: a study of LIS-3. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):363-9. (In Russ.) [Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., и др. Влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений на отдаленные исходы острого коронарного синдрома: исследование ЛИС-3. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(3):363-9. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-363-369.

About the Authors:

**Anna V. Kontsevaya** – MD, PhD, MSc (LSE), Deputy Director on Science and Analytics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Katie Bates** – Dr, Research Fellow in Health Systems, London School of Hygiene & Tropical Medicine

**Evgeny A. Goryachkin** – Post-Graduate Student, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Natalia Bobrova** – Research Fellow, London School of Hygiene & Tropical Medicine

**Liudmila I. Syromiatnikova** – MD, PhD, Professor, Chair of Propedeutics of Internal Diseases №1, Perm State Medical University named after Academician Ye. A. Vagner

**Yulia V. Popova** – MD, PhD, Researcher, Department of Promotion of New Cardiological Information Technologies, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

**Dmitry Yu. Platonov** – MD, PhD, MPH, Head of Cardiology Department, Tver Regional Clinical Hospital; Head of Chair of Internal Medicine, Faculty for Post-Graduate Education, Tver State Medical University

**Irina V. Osipova** – MD, PhD, Professor, Head of Faculty Therapy Chair, Altai State Medical University

**Andrei M. Nedbaikin** – MD, PhD, Head Physician, Bryansk Regional Cardiology Hospital

**Tatyana N. Malorodova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University

**Olga A. Mirolyubova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Northern State Medical University

**Dmitry V. Kryuchkov** – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Modeling of Management Technologies, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Larisa A. Khaisheva** – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Rostov State Medical University

**Albert S. Galyavich** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kazan State Medical University

**Maria Franz** – PhD, Head of Cardiology Department, Consultative and Diagnostic Polyclinic, Khanty-Mansiysk District Clinical Hospital

**Alexey Yu. Efanov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Preventive and Rehabilitation Medicine, Tyumen State Medical University

**Dmitry V. Duplyakov** – MD, PhD, Medical Director, Samara Regional Cardiology Clinic; Professor, Chair of Cardiology, Samara State Medical University

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

**David Leon** – PhD, Professor of Epidemiology, London School of Hygiene & Tropical Medicine

**Martin McKee** – CBE, MD, DSc, MSc, FRCP, FRCPE, FRCPI, FFPH, FMedSci, Professor of European Public Health, London School of Hygiene & Tropical Medicine

Сведения об авторах:

**Концевая Анна Васильевна** – д.м.н., первый заместитель директора по научной и аналитической работе, НМИЦ ПМ

**Бейтс Кэти** – исследователь систем здравоохранения, Лондонская школа гигиены и тропической медицины

**Горячкин Евгений Александрович** – аспирант, НМИЦ ПМ

**Боброва Наталья** – исследователь, Лондонская школа гигиены и тропической медицины

**Сыромятникова Людмила Илариевна** – д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней №1, Пермский ГМУ им. академика Е.А. Вагнера; руководитель регионального сосудистого центра, Городская клиническая больница №4 (Пермь)

**Попова Юлия Викторовна** – к.м.н., н.с., отдел продвижения новых кардиологических информационных технологий, НИИ кардиологии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

**Платонов Дмитрий Юрьевич** – д.м.н., магистр общественного здоровья, зав. кардиологическим отделением, Тверская областная клиническая больница; зав. кафедрой внутренних болезней, факультет дополнительного профессионального образования, интернатуры и ординатуры, Тверской ГМУ

**Осипова Ирина Владимировна** – д.м.н. профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Алтайский ГМУ; главный специалист по медицинской профилактике Алтайского края

**Недбайкин Андрей Михайлович** – к.м.н., главный врач, Брянский областной кардиологический диспансер

**Малородова Татьяна Николаевна** – к.м.н., доцент, кафедра фармакологии, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет

**Миролюбова Ольга Алексеевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Северный ГМУ (Архангельск)

**Крючков Дмитрий Владимирович** – к.м.н., с.н.с., лаборатория моделирования управленческих технологий, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово)

**Хайшева Лариса Анатольевна** – д.м.н., профессор, кафедра терапии, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Ростовский ГМУ

**Галевич Альберт Сарварович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Казанский ГМУ

**Франц Мария Валерьевна** – к.м.н., зав. отделением кардиологии, консультативно-диагностическая поликлиника, Ханты-Мансийская окружная клиническая больница

**Ефанов Алексей Юрьевич** – к.м.н., доцент, кафедра профилактической и восстановительной медицины, Тюменский ГМУ

**Дупляков Дмитрий Викторович** – д.м.н., зам. главного врача, Самарский областной клинический кардиологический диспансер; профессор, кафедра кардиологии, Самарский ГМУ

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

**Леон Дэвид** – PhD, профессор эпидемиологии, Лондонская школа гигиены и тропической медицины

**Макки Мартин** – профессор европейского общественного здоровья, Лондонская школа гигиены и тропической медицины

# Роль однонуклеотидного полиморфизма гена *CYP17A* в развитии инсульта

Светлана Юрьевна Никулина<sup>1\*</sup>, Владимир Абрамович Шульман<sup>1</sup>,  
Анна Александровна Чернова<sup>1,2</sup>, Дмитрий Александрович Никулин<sup>1</sup>,  
Алексей Алексеевич Семенчуков<sup>1</sup>, Ольга Валерьевна Марилловцева<sup>2</sup>,  
Светлана Сергеевна Третьякова<sup>1</sup>, Илона Игоревна Лебедева<sup>1</sup>,  
Владимир Николаевич Максимов<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона  
Россия, 660123, Красноярск, ул. Инструментальная, 12

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального  
исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской  
академии наук. Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

**Актуальность.** Поиск генетических предикторов развития инсультов активно изучается ввиду необходимости решения вопросов первичной профилактики социально значимых заболеваний. Ген *CYP17A* является одним из множества генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию острого нарушения мозгового кровообращения.

**Цель.** Изучить ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs1004467 гена *CYP17A1* с развитием острого нарушения мозгового кровообращения.

**Материал и методы.** В исследование в основную группу включено 184 больных с инсультом (113 мужчин и 71 женщина; средний возраст 55,1±9,4 лет), из них 131 пациент с ишемическим инсультом и 41 пациент с геморрагическим инсультом. Группу сравнения составили 251 пациент с артериальной гипертензией без инсульта (160 мужчин и 91 женщина; средний возраст 59,2±6,6 лет), а группу контроля – 157 лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (106 мужчин и 51 женщина; средний возраст 54,9±6,6 лет). Участникам исследования проведено клиническое (сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр), лабораторное (биохимический анализ крови, липидный профиль) и инструментальное (компьютерная томография головного мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов, электрокардиография, эхокардиоскопия) обследование для верификации диагноза, молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена *CYP17A*.

**Результаты.** Установлена ассоциация гомозиготного генотипа AA rs1004467 гена *CYP17A1* с риском развития инсульта, что подтверждается статистически значимым увеличением количества носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю A rs1004467 гена *CYP17A1* у пациентов основной группы (73,4±3,3%) по сравнению контролем (61,8±3,9%; p=0,03). Выявлено статистически значимое увеличение количества носителей генотипа AA rs1004467 гена *CYP17A1* у больных с геморрагическим инсультом (70,7±7,1%) по сравнению с контролем (61,8±3,9%; p=0,01). Не установлено статистически значимых ассоциаций между генотипами rs1004467 гена *CYP17A1* и факторами риска развития инсульта (гиперхолестеринемия, отягощенная наследственность, гипертоническая болезнь, увеличенная толщина интима-медиа брахиоцефальных артерий).

**Заключение.** Возможность учитывать генетическую детерминированность мозгового инсульта позволяет превентивно определить факторы риска этого сложного каскадного процесса. Исследования полиморфизма генов как фактора генетической предрасположенности человека к различным заболеваниям позволяют определить индивидуальные возможности оптимальной терапии для каждого пациента с учетом выявленных факторов риска.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, гипертоническая болезнь, предиктор, полиморфизм, генетика, *CYP17A1*.

**Для цитирования:** Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А., Никулин Д.А., Семенчуков А.А., Марилловцева О.В., Третьякова С.С., Лебедева И.И., Максимов В.Н. Роль однонуклеотидного полиморфизма гена *CYP17A* в развитии инсульта. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):488-493. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-488-493

## Role of Single Nucleotide Polymorphism of *CYP17A* Gene in the Development of Stroke

Svetlana Yu. Nikulina<sup>1\*</sup>, Vladimir A. Shulman<sup>1</sup>, Anna A. Chernova<sup>1,2</sup>, Dmitriy A. Nikulin<sup>1</sup>, Aleksey A. Semenchukov<sup>1</sup>, Olga V. Marilovceva<sup>2</sup>,  
Svetlana S. Tret'jakova<sup>1</sup>, Ilona I. Lebedeva<sup>1</sup>, Vladimir N. Maksimov<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20 named after I. S. Berzon  
Instrumentalnaya ul. 12, Krasnoyarsk, 660123 Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Therapy and Preventive Medicine  
B. Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

**Background.** The search for genetic predictors of stroke development is actively studied in all developed countries due to the need to address the primary prevention of socially significant diseases. Gene *CYP17A1* is one of the many genes that can participate in the formation of predisposition to the development of stroke.

**Aim.** To examine association of the single nucleotide polymorphisms rs1004467 *CYP17A1* gene with the development of stroke.

**Material and methods.** The study included 184 patients with stroke (active group; 113 men and 71 women; mean age 55.06±9.40 years), 131 of them with ischemic stroke and 41 with hemorrhagic stroke. The comparison group included 251 people with hypertension without stroke (160 men and 91 women; mean age 59.21±6.62 years) and control group – 157 persons without cardiovascular diseases (106 men and 51 women; mean age 54.94±6.64 years). Study participants underwent clinical (collection of complaints, anamnesis, physical examination), laboratory (blood

chemistry, lipid profile) and instrumental (computer tomography of the brain, ultrasound duplex scanning of extra- and intracranial blood vessels, electrocardiography, echocardiography) examination to verify the diagnosis, molecular genetic study of gene polymorphism *CYP17A*.

**Results.** The study established the association of homozygous genotype AA rs1004467 *CYP17A1* gene with the risk of stroke, which is confirmed by a statistically significant increase in the number of carriers of homozygous genotype AA in the common allele A rs1004467 *CYP17A1* gene in patients of the main group ( $73.4 \pm 3.3\%$ ) compared to the control group ( $61.8 \pm 3.9\%$ ;  $p=0.03$ ). Statistically significant increase in the number of carriers of genotype AA rs1004467 of *CYP17A1* gene in patients with hemorrhagic stroke ( $70.7 \pm 7.1\%$ ) compared with the control ( $61.8 \pm 3.9\%$ ;  $p=0.01$ ) was revealed. There are no statistically significant associations between the rs1004467 genotypes of *CYP17A1* gene and the risk factors of stroke (hypercholesterolemia, burdened hereditary, hypertension, increased intima-media thickness of brachiocephalic arteries).

**Conclusions.** The ability to consider the genetic determinants of brain stroke allows to identify proactively the risk factors of this complex cascade process. Studies of gene polymorphism as a factor of genetic predisposition to various human diseases allow to determine the individual possibilities of optimal therapy for each patient, considering the identified risk factors.

**Keywords:** stroke, hypertension, predictor, polymorphism, genetics, *CYP17A1*.

**For citation:** Nikulina S.Y., Shulman V.A., Chernova A.A., Nikulin D.A., Semenchukov A.A., Marilovceva O.V., Tret'jakova S.S., Lebedeva I.I., Maksimov V.N. Role of Single Nucleotide Polymorphism of *CYP17A* Gene in the Development of Stroke. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4): 488-493. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-488-493

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

Received / Поступила: 16.03.2018

Accepted / Принята в печать: 30.05.2018

Стремительный рост сердечно-сосудистых заболеваний во всех экономически развитых странах мира определяет сложившуюся ситуацию как актуальную проблему современной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония (АГ), инсульты являются основной причиной смертности [1]. Решение вопросов первичной профилактики таких социально значимых заболеваний требуют организации новых перспективных программ, направленных на создание целевых диспансерных групп, для которых будут создаваться условия первичной профилактики [2]. Поиск генетических предикторов развития инсультов в настоящее время активно изучается во всех развитых странах, и данное направление признано приоритетным, о чем свидетельствуют многочисленные исследования, направленные на выявление генетических факторов риска развития мультифакторных заболеваний [3-5]. В рамках ранее проведенных крупномасштабных исследований (GWAS, Millenium) на многотысячных популяциях были определены полиморфизмы, показавшие свою ассоциативную взаимосвязь с развитием инсульта и фоновых для его появления заболеваний: АГ, атеросклероз, нарушения липидного обмена, нарушение гемостаза и прочие [6,7]. Среди большого числа генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), привлекает внимание ген *CYP17A*. Данный ген (цитохром 450, семейство 17, подсемейство А, полипептид 1) расположен на длинном плече хромосомы 10q24.3 и кодирует фермент 17 альфа-гидроксилазу, отвечающий за синтез половых стероидных гормонов. В свою очередь, обозначенный фермент катализирует присоединение гидро-

ксильной группы к прегненолону и прогестерону в позиции 17-го атома углерода, а 17-альфа гидроксилаза способствует их превращению в 17-гидроксипрегненол и в 17-прогестерон. Описано более 50-ти мутаций данного гена. Дефицит фермента гидроксилазы, кодируемый геном *CYP17A1* приводит к нарушению выработки кортизона и половых стероидов, вызывая редкую гиперплазию надпочечников [8,9]. Имеются данные, определяющие связь мутаций исследуемого гена, воздействующих на синтез холестерина [10,11].

Полиморфизм rs1004467 гена *CYP17A1* был изучен во многих исследованиях, связанных с предрасположенностью к первичной и вторичной АГ [12,13]. Так, этот полиморфизм был изучен на японской популяции, где в исследование были включены 38 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП). Анализ ассоциаций этих ОНП выделил 4 из них, имеющих значение в развитии артериальной гипертонии, в том числе, и rs1004467 гена *CYP17A1* [14]. Наиболее тяжелым осложнением АГ является ОНМК, однако в доступной нам литературе отсутствуют данные об ассоциациях гена *CYP17A1* с развитием инсульта. В то же время, кодируемая им 17 альфа-гидроксилаза может выполнять роль лиазы в молекулах 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона, тем самым формируя дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и андростендион. ДГЭА опосредует свое действие через несколько сигнальных путей: активацию NO-синтазы, модуляцию рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, дифференциальной экспрессии воспалительных факторов, что объясняет его положительное влияние на эндотелиальную функцию и свертываемость крови. Недостаток ДГЭА способствует развитию эндотелиальной дисфункции, метаболическим нарушениям и атерогенезу [15], в связи с чем изучение гена *CYP17A1* в

**Table 1. Patient distribution by group**

**Таблица 1. Распределение пациентов по группам**

Параметр	Основная группа		Группа сравнения	Контрольная группа
	Ишемический инсульт	Геморрагический		
	Атеротромботический	Тромбоэмболический		
Возраст, лет	55,1±9,4	59,2±6,6	54,9±6,6	
Мужчины, n (%)	83 (60,1)	3 (60)	25 (61)	160 (63,7)
Женщины, n (%)	55 (39,9)	2 (40)	16 (39)	91 (36,3)
Всего, n (%)	138 (75)	5 (2,7)	41 (22,3)	251 (100)

качестве потенциального предиктора ишемического и геморрагического инсультов является актуальным.

**Целью** настоящего исследования было изучить ассоциации ОНП rs1004467 гена *CYP17A1* с развитием ОНМК.

### Материал и методы

В исследование было включено 184 больных (табл. 1) с инсультом (основная группа; 113 мужчин и 71 женщина), 251 человек с АГ без инсульта (группа сравнения) и 157 человек без сердечно-сосудистых заболеваний (контрольная группа).

Наибольшее количество пациентов основной группы имели атеротромботический тип инсульта. Во всех подгруппах преобладали лица мужского пола. Все пациенты основной группы были взяты в исследование в остром периоде инсульта – до 20 сут от момента начала сосудистого события. В группе сравнения оценивались: анамнез по АГ, антигипертензивная терапия, оценка наследственной отягощенности по АГ. Выполнены клинические измерения АД в 2-х сессиях, с промежутком в 1 нед. В группе контроля каждые 6 мес по данным двух и более исследований в течение нескольких лет с интервалом не менее 6 мес зафиксировано артериальное давление (АД) не выше «нормального». Все пациенты, участвующие в исследовании, подписывали информированное согласие. Исследование одобрено Этическим комитетом КрасГМУ.

Диагноз «острый инсульт» устанавливался на основании совокупности данных, полученных в ходе сбора анамнеза, физикального осмотра, исследования соматического и неврологического статуса, биохимических показателей крови и клинико-инструментальной диагностики (компьютерная томография головного мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов, электрокардиография, эхокардиоскопия). Молекулярно-генетическое исследование проводили в ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАН г. Новосибирска. Исследуемый полиморфизм тестировали с по-

мощью полимеразной цепной реакции в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, AppliedBiosystems, США) на приборе AB 7900HT.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась в программе SPSS версии 20.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей и их стандартных ошибок доли. Для количественных – в виде средних арифметических и стандартных отклонений. Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами по количественным признакам проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию Манна-Уитни. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Результаты анализа rs1004467 гена *CYP17A1* среди больных инсультом и в контрольной группе представлены в табл. 2.

Частоты генотипов полиморфизма rs1004467 гена *CYP17A1* в контрольной популяционной выборке находились в равновесии Харди-Вайнберга, полученные частоты генотипов и аллелей соответствуют данным по другим европеоидным популяциям. Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с инсультом (73,4±3,3%) по сравнению с контролем (61,8±3,9%). Также выявлены статистически значимые различия по гетерозиготному генотипу в группе больных с инсультом (22,8±3,1%) в сравнении с контрольной группой (36,3±3,8%; табл. 2).

**Table 2. Frequency distribution of genotypes and alleles of the polymorphism rs1004467 of the CYP17A1 gene in the study groups**  
**Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1004467 гена CYP17A1 в исследуемых группах**

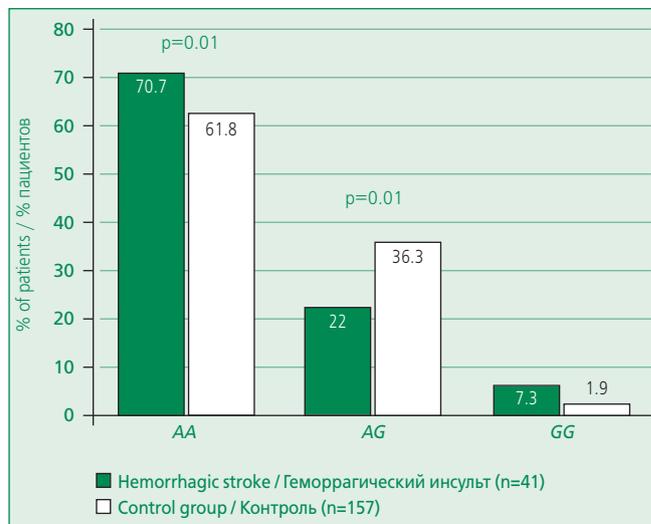
Генотипы	Инсульт (n=184)		Контроль (n=157)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	135	73,4±3,3	97	61,8±3,9	0,030
AG	42	22,8±3,1	57	36,3±3,8	0,009
GG	7	3,8±1,4	3	1,9±1,1	0,477*
<b>Аллели</b>					
Аллель A	312	84,8±1,9	251	79,9±2,3	0,119
Аллель G	56	15,2±1,9	63	20,1±2,3	0,119
<b>Отношение шансов 0,715 (95% доверительный интервал 0,481-1,063)</b>					
Генотип AA	135	73,4±3,3	97	61,8±3,9	0,030
Генотипы AG+GG	49	26,6±3,3	60	38,2±3,9	0,030
<b>Отношение шансов 1,704 (95% доверительный интервал 1,077-2,696)</b>					
p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с контрольной группой; *уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера					

Проведен анализ генотипов полиморфизма гена CYP17A1 в подгруппах пациентов с ишемическим и геморрагическим типами инсульта.

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом составила 71,8±3,9%, гетерозиготного генотипа AG – 25,2±5,1% и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена CYP17A1 – 3,1±2,0%. Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с геморрагическим инсультом составила 70,7±7,1%, гетерозиготного генотипа AG – 22,0%±6,5 и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена CYP17A1 – 7,3±4,1%. В контрольной группе 61,8±3,9% больных были носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 36,3±3,8% – носителями гетерозиготного генотипа AG и 1,9±1,1% – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена CYP17A1. Выявлены статистически значимое увеличение количества носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с геморрагическим инсультом по сравнению с контролем, а также статистически значимое уменьшение количества носителей гетерозиготного генотипа AG у больных с геморрагическим инсультом в сравнении с контролем (рис. 1).

Проведен сравнительный анализ больных основной группы с группой сравнения. В последней группе 65,7±3,0% пациентов являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, а 33,5±3,0% – носителями гетерозиготного генотипа AG. Носители гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена CYP17A1 составили 0,8±0,6%. Установлено статистически значимое уменьшение количества носителей гетерозиготного генотипа AG в группе больных с инсультом в сравнении с группой больных AG без инсульта (p=0,02).

Разделение больных с инсультом на фоне AG и больных с инсультом без AG в анамнезе статистически значимых различий не выявило. Так, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с AG составила 71,3±3,6%, гетерозиготного генотипа AG – 24,4±3,4% и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 4,4±1,6%. В группе больных с инсультом без AG 80,0±12,6% являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 20,0±12,6% – носителями гетерозиготного генотипа AG и – носители гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена CYP17A1 не были представлены.



**Figure 1. Frequency distribution of genotypes and alleles of polymorphism rs1004467 gene CYP17A1 among patients with hemorrhagic stroke and control group**

**Рисунок 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1004467 гена CYP17A1 среди больных с геморрагическим инсультом и группы контроля**

Разделение на больных с инсультом с повышенным уровнем холестерина и больных с инсультом, имеющих до момента развития инсульта нормальный уровень холестерина, статистически значимых различий не выявило. Так, частота гомозиготного генотипа *AA* по распространенному аллелю у больных с гиперхолестеринемией составила  $71,2 \pm 3,7\%$ , гетерозиготного генотипа *AG* –  $24,2 \pm 3,5\%$  и гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю –  $4,6 \pm 1,7\%$ . В группе больных с нормальным уровнем холестерина  $76,5 \pm 10,3\%$  являлись носителями гомозиготного генотипа *AA* по распространенному аллелю,  $23,5 \pm 10,3\%$  – носителями гетерозиготного генотипа *AG* и носителей гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю гена *CYP17A1* не выявлено.

При разделении обследуемых на группу больных с инсультом с патологической толщиной слоя интимамедия (ТИМ более 0,9 мм) и группу больных с инсультом, имеющих нормальную ТИМ, статистически значимых различий не выявлено. Так, частота гомозиготного генотипа *AA* по распространенному аллелю у больных с патологической ТИМ составила  $71,1 \pm 3,7\%$ , гетерозиготного генотипа *AG* –  $24,3 \pm 3,5\%$  и гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю –  $4,6 \pm 1,7\%$ . В группе больных с нормальной ТИМ  $77,8 \pm 9,8\%$  являлись носителями гомозиготного генотипа *AA* по распространенному аллелю,  $22,2 \pm 9,8\%$  – носителями гетерозиготного генотипа *AG*, и ни одного человека – носителя гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю гена *CYP17A1*.

Разделение пациентов на группы больных с инсультом с отягощенной наследственностью и больных с инсультом, не имеющих анамнестических данных по наследственности инсульта, статистически значимых различий не выявило. Так, частота гомозиготного генотипа *AA*, по распространенному аллелю у больных с инсультом при отягощенной наследственности составила  $72,2 \pm 7,5\%$ , гетерозиготного генотипа *AG* –  $22,2 \pm 3,4\%$  и гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю –  $5,6 \pm 1,9\%$ . В группе больных с неотягощенной наследственностью  $76,1 \pm 3,9\%$  являлись носителями гомозиготного генотипа *AA* по распространенному аллелю,  $24,6 \pm 3,7\%$  – носителями гетерозиготного генотипа *AG* и  $3,7 \pm 1,6\%$  – носителями гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю гена *CYP17A1*.

## Обсуждение

Инсульт – это конечный результат многих сложных процессов взаимодействия метаболических путей, ни один из которых в отдельности не может привести к исходу. Выявление генетических вариаций, связанных с инсультом, может помочь охарактеризовать фенотипические особенности заболевания. В ходе нашего

исследования установлена ассоциация гомозиготного генотипа *AA* rs1004467 гена *CYP17A1* с риском развития инсульта. Мы полагаем, что данная ассоциация обусловлена нарушением функции 17 альфа-гидроксилазы и снижением выработки дегидроэпиандростерона. При разделении пациентов на подгруппы по типу инсульта статистически значимые ассоциации получены только в подгруппе пациентов с геморрагическим инсультом, что можно объяснить механизмом развития заболевания. Снижение уровня ДГЭА, согласно описанным выше сигнальным путям, в большей степени влияет на сосудистую стенку – вызывает ее истончение, повышение проницаемости и хрупкости в результате эндотелиальной дисфункции, повышение жесткости на фоне атеросклеротического процесса, что в итоге, на фоне повышенного притока крови в сосуды, может приводить к кровоизлиянию. В настоящем исследовании не было выявлено ассоциаций между полиморфизмом rs1004467 гена *CYP17A1* и ишемическим инсультом, а также факторами риска инсульта. Литературные данные подтверждают связь данного полиморфизма с АГ [12-14], но отсутствуют данные об ассоциации с инсультом и другими факторами риска. Для окончательного установления роли указанного полиморфизма в патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения необходимо воспроизведение полученных результатов на больших выборках или проведение мета-анализа.

## Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена ассоциация гомозиготного генотипа *AA* rs1004467 гена *CYP17A1* с риском развития инсульта, что подтверждается статистически значимым увеличением количества носителей гомозиготного генотипа *AA* по распространенному аллелю *A* rs1004467 гена *CYP17A1* у пациентов основной группы ( $73,4 \pm 3,3\%$ ) по сравнению контрольной группой ( $61,8 \pm 3,9\%$ ) (ОШ 0,715; 95% ДИ 0,481-1,063). Возможность учитывать генетическую детерминированность мозгового инсульта позволяет превентивно определить факторы риска этого сложного каскадного процесса. Исследования полиморфизма генов как фактора генетической предрасположенности к различным заболеваниям человека позволяют определить индивидуальные возможности оптимальной терапии для каждого пациента с учетом выявленных факторов риска.

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

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

## References / Литература

1. Bondarenko E.A., Slominskij P.A., Limborskaja S.A. et al. Polymorphic variants of ALOX5AP gene and risk of acute stroke in the Russian population. *Genetika*. 2011;47(4):570-3. (In Russ.) [Бондаренко Е.А., Сломинский П.А., Лимборская С.А. и др. Полиморфные варианты гена ALOX5AP и риск развития острого инсульта в российской популяции. *Генетика*. 2011;47(4):570-3].
2. Hamidova Z.M., Maksjutkina L.M., Abramychева N.Ju. Optimization of approaches to the prevention of ischemic strokes using the possibilities of pharmacogenetics. *Nervnyye Bolezni*. 2012;2:21-6. (In Russ.) [Хамидова З.М., Максюткина Л.М., Абрамычева Н.Ю. Оптимизация подходов к профилактике ишемических инсультов с использованием возможностей фармакогенетики. *Нервные Болезни*. 2012;2:21-6].
3. Kuznetsova T.Ju., Firsov A.A. The role of genetic predisposition in stroke. *Meditsinskiy Al'manakh*. 2013;25(1):109-10. (In Russ.) [Кузнецова Т.Ю., Фирсов А.А. Роль генетической предрасположенности в инсульте. *Медицинский Альманах*. 2013;25(1):109-10].
4. Lee H. Y., Oh B.H. Aging and arterial stiffness. *Circ. J*. 2010; 74(11): 2257-2262.
5. Zeng Q., Yuan Y., Wang S. et al. Polymorphisms on chromosome 9p21 confer a risk for acute coronary syndrome in a Chinese Han population. *Can J Cardiol*. 2013;29(8):940-4. doi: 10.1016/j.cjca.2012.11.028.
6. Skvorcova V.I., Kol'cova E.A., Kimelfel'd E.I. Comparative analysis of risk factors and pathogenetic variants of ischemic stroke in young and old age. *Chelovek i yego Zdorov'ye*. 2012;3:81-7. (In Russ.) [Скворцова В.И., Кольцова Е.А., Кимельфельд Е.И. Сравнительный анализ факторов риска и патогенетических вариантов ишемического инсульта в молодом и пожилом возрасте. *Человек и его Здоровье*. 2012;3:81-7].
7. Van Setten J., Isgum I., Smolonska J. et al. Genome-wide association study of coronary and aortic calcification implicates risk loci for coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2013;228(2):400-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.039.
8. Petri C., Wudy S.A., Riepe F.G. et al. 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency diagnosed in early infancy caused by a novel mutation of the CYP17A1 gene. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(5):350-5. doi: 10.1159/000357065.
9. Xi B., Shen Y., Zhao X. et al. Association of common variants in/near six genes (*ATP2B1*, *CSK*, *MTHFR*, *CYP17A1*, *STK39* and *FGF5*) with blood pressure/hypertension risk in Chinese children. *J Hum Hypertens*. 2014;28(1):32-6. doi: 10.1038/jhh.2013.50.
10. Peng H.M., Liu J., Forsberg S.E. et al. Catalytically relevant electrostatic interactions of cytochrome P450c17 (*CYP17A1*) and cytochrome b5. *J Biol Chem*. 2014; 289(49):33838-49. doi: 10.1074/jbc.M114.608919.
11. Estrada D.F., Skinner A.L., Laurence J.S. et al. Human cytochrome P450 17A1 conformational selection: modulation by ligand and cytochrome b5. *J Biol Chem*. 2014;289(20):14310-20. doi: 10.1074/jbc.M114.560144.
12. Takeuchi F., Isono M., Katsuya T. et al. Blood pressure and hypertension are associated with 7 loci in the Japanese population. *Circulation*. 2010;121(21):2302-9. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.109.904664.
13. Nájera N., Garibay N., [### About the Authors:](http://link.springer.com/search?facet-author=%22Pastrana Y. et al. Loss of cytochrome P450 17A1 protein expression in a 17<math>\alpha</math>-hydroxylase/17,20-lyase-deficient 46,XY female caused by two novel mutations in the CYP17A1 gene. <i>Endocr. Pathol</i>. 2009;20(4):249-55. doi: 10.1007/s12022-009-9088-9.</a></li><li>14. Petrunak E.M., DeVore N.M., Porubsky P.R. et al. Structures of human steroidogenic cytochrome P450 17A1 with substrates. <i>J Biol Chem</i>. 2014;289(47):32952-64. doi: 10.1074/jbc.M114.610998.</li><li>15. Traish A.M., Kang H.P., Saad F., Guay A.T. Dehydroepiandrosterone (DHEA)--a precursor steroid or an active hormone in human physiology. <i>J Sex Med</i>. 2011;8(11):2960-82. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02523.x.</li></ol></div><div data-bbox=)

**Svetlana Yu. Nikulina** – MD, PhD, Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Head of Chair of Internal Medicine N1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Vladimir A. Shulman** – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine N1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Anna A. Chernova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Outpatient Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle with a Course of Postgraduate Education, Head of Russian-Italian Laboratory of Medical Genetics, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Dmitriy A. Nikulin** – MD, PhD, Assistant, Chair of Neurology with Course of Rehabilitation of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Aleksey A. Semenchukov** – Researcher, Russian-Italian Laboratory of Medical Genetics, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry; Senior Teacher, Chair of Biological Chemistry with Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Olga V. Marilovceva** – MD, PhD, Cardiologist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20 named after I. S. Berzona

**Svetlana S. Tret'yakova** – MD, PhD Candidat, Chair of Internal Medicine N1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Iлона I. Lebedeva** – MD, Post-Graduate Student, Chair of Internal Medicine N1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Vladimir N. Maksimov** – MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine

### Сведения об авторах:

**Никилина Светлана Юрьевна** – д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, зав. кафедрой внутренних болезней №1, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Шульман Владимир Абрамович** – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней №1, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Чернова Анна Александровна** – д.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования; руководитель Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Никунин Дмитрий Александрович** – к.м.н., ассистент, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Семенчуков Алексей Алексеевич** – н.с., Российско-итальянская лаборатория медицинской генетики, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии; старший преподаватель, кафедра биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Мариловцева Ольга Валерьевна** – к.м.н., врач-кардиолог, Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона

**Третьякова Светлана Сергеевна** – соискатель кандидатской степени, кафедра внутренних болезней №1, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

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

**Максимов Владимир Николаевич** – д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины

# Некоторые аспекты догоспитальной тромболитической терапии, проводимой в Пермском крае

Сергей Александрович Наумов<sup>1</sup>, Наталья Сергеевна Карпунина<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Пермский клинический кардиологический диспансер  
Россия, 614002, г. Пермь, ул. Сибирская, 84

<sup>2</sup> Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера  
Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26

**Цель.** Изучить данные по догоспитальному системному тромболитическому (ТЛТ) при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на территории Пермского края, его эффективность и безопасность.

**Материал и методы.** Выполнен ретроспективный анализ с использованием данных официальной статистики и медицинской документации службы Скорой медицинской помощи, первичного сосудистого отделения и регионального сосудистого центра за 2014-2017 гг. Изучена медицинская документация 65 человек с ИМпST с разделением на две группы: I (n=27) – с ИМпST на ЭКГ с ТЛТ рекомбинантной стафилокиназой; II группа (n=38) – с ИМпST на ЭКГ с ТЛТ тенектеплазой. В исследование включены пациенты, перенесшие ИМ в период с 2015 по 1-й квартал 2017 г. Анализировали косвенные признаки эффективности ТЛТ, степень восстановления кровотока в инфарктсвязанной артерии по данным коронароангиографии, а также развитие осложнений. Получены данные по общеклиническим и эхокардиографическому исследованию. Для оценки отдаленных результатов на втором этапе проводили телефонный опрос.

**Результаты.** Согласно медицинским отчетам отмечен рост числа догоспитальных тромболитических при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на ЭКГ за 2014-2017 гг., изменение соотношения долей догоспитальной ТЛТ и чрескожного коронарного вмешательства. Препарат рекомбинантной стафилокиназы оказался сопоставимым по эффективности и безопасности с тенектеплазой у больных ИМпST в первые 12 ч. Большие кровотечения наблюдались в 1 (3,7%) случае применения рекомбинантной стафилокиназы и в 2 (5,3%) случаях применения тенектеплазы. Количество жизнеугрожающих реперфузионных аритмий было также сопоставимо: по 1 больному в обеих группах. Телефонный контакт удалось установить с 21 (77,8%) и 30 (78,9%) пациентами в группах. Среди опрошенных пациентов отмечен рецидив стенокардии в 3 и 5 случаях, декомпенсация сердечной недостаточности была у 2 пациентов из 1 группы, коронарное шунтирование перенес 1 пациент из каждой группы.

**Заключение.** Клинически оправданным является накопление и обработка данных об эффективности и безопасности ТЛТ при использовании препаратов рекомбинантной стафилокиназы и тенектеплазы.

**Ключевые слова:** догоспитальный тромболитический, Пермский край, рекомбинантная стафилокиназа, тенектеплаза, эффективность.

**Для цитирования:** Наумов С.А., Карпунина Н.С. Некоторые аспекты догоспитальной тромболитической терапии, проводимой в Пермском крае. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):494-500. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-494-500

## Some Aspects of Prehospital Thrombolytic Therapy in the Perm Region

Sergei A. Naumov<sup>1</sup>, Natalia S. Karpunina<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Perm Clinical Cardiological Health Centre. Sibirskaya ul. 84, Perm, 614002 Russia

<sup>2</sup> Perm State Medical University named after E.A. Wagner. Petropavlovskaya ul. 26, Perm, 614990 Russia

**Aim.** To study data on prehospital thrombolytic therapy in ST elevation myocardial infarction (STEMI) in the Perm Krai, its efficacy and safety.

**Material and methods.** The retrospective analysis using the official statistics and medical records of the emergency medical service, primary vascular department and regional vascular center for 2014-2017 was performed. Patients with a history of myocardial infarction in the period from 2015 to the 1st quarter of 2017 were included into the study. Medical records of 65 people with STEMI were studied. Patients were divided into two groups: Group I (n=27) – STEMI with thrombolytic therapy with recombinant staphylokinase; Group II (n=38) – STEMI with thrombolytic therapy with tenecteplase. Indirect signs of the efficacy of thrombolytic therapy, the degree of restoration of blood flow in the infarct-related artery according to coronary angiography, and the development of complications were analyzed. Data on general clinical and echocardiographic studies were collected. A telephone survey of patients was conducted to assess the long-term outcomes at the second stage.

**Results.** Increase in the number of prehospital thrombolytic therapy for acute coronary syndrome with ST elevation for 2014-2017 was found according to medical reports. A change in the proportion of the shares of prehospital thrombolytic therapy and percutaneous coronary intervention was also found. Recombinant staphylokinase was comparable to tenecteplase in efficacy and safety in STEMI patients in the first 12 hours. Large bleeding occurred in 1 (3.7%) case with recombinant staphylokinase and in 2 (5.3%) cases with tenecteplase. The number of life-threatening reperfusion arrhythmias was also comparable: 1 patient per each Group. Telephone contact was established with 21 (77.8%) and 30 (78.9%) patients in Groups, respectively. Relapse of angina was found among the interviewed patients in 3 and 5 cases in Groups, and decompensation of heart failure in 2 patients from Group I, 1 patient in each Group underwent coronary bypass surgery.

**Conclusion.** The accumulation and processing of data on the efficacy and safety of thrombolytic therapy with recombinant staphylokinase and tenecteplase is clinically justified.

**Keywords:** prehospital thrombolysis, Perm region, recombinant staphylokinase, tenecteplase, efficacy.

**For citation:** Naumov S.A., Karpunina N.S. Some Aspects of Prehospital Thrombolytic Therapy in the Perm Region. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):494-500. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-494-500

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

Received / Поступила: 18.06.2018

Accepted / Принята в печать: 09.07.2018

Наиболее важной стратегией в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМпST) является максимально быстрое восстановление кровотока в инфарктзависимой артерии. Своевременное решение этой задачи позволяет уменьшить объем поражаемого миокарда, а, следовательно, ведет к улучшению прогноза и повышению выживаемости больных. В настоящее время наиболее эффективными, патогенетически обоснованными методами лечения ИМ являются тромболитическая терапия (ТЛТ) и коронарная ангиопластика [1, 2]. Преимущество первичного чрескожного коронарного вмешательства (пЧКВ) над консервативной и тромболитической терапией в качестве метода восстановления коронарной перфузии убедительно доказано в последние годы. пЧКВ действительно становится оптимальным при условии его быстрого выполнения в центрах, обладающих достаточным опытом. К сожалению, круглосуточная экстренная ангиопластика в России проводится только в нескольких клиниках крупных городов, поэтому этот метод лечения практически не влияет на статистику исходов заболевания в целом по стране. В этой связи ТЛТ является второй основной реперфузионной стратегией в лечении ИМпST. Казалось бы, данный вид лечения требует значительно меньших финансовых и организационных затрат, должен проводиться повсеместно, однако выполняется далеко не во всех медицинских учреждениях, когда это необходимо. Решение о выборе первоначального метода восстановления кровотока в инфарктзависимой артерии принимается на догоспитальном этапе в условиях дефицита времени, а зачастую, и дефицита информации. Для облегчения задачи фельдшера или врача скорой медицинской помощи существует ряд документов – от Европейских и Национальных рекомендаций по ведению пациентов с ИМпST до ведомственных и региональных нормативных актов, касающихся алгоритма обследования, маршрутизации больного, определения показаний и противопоказаний к проведению догоспитальной ТЛТ.

Существующая в Пермском крае система специализированной медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом предполагает ее оказание в первичных сосудистых отделениях (ПСО) и в региональных сосудистых центрах (РСЦ) с использованием высокотехнологичных методов. Большие финансовые вложения дают право государству и обществу ожидать результатов этого финансирования в виде снижения летальности от ИМпST, поэтому обсуждение организационных и медицинских проблем с предложением оптимальных решений приобретает дополнительную актуальность. В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка статистических данных о реперфузионной терапии методом до-

госпитального системного тромболитизиса при ИМпST на территории Пермского края, а также ее эффективности и безопасности в зависимости от выбора лекарственного препарата.

## Материал и методы

Данное исследование осуществлено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол был одобрен Этическим комитетом Пермского Государственного медицинского университета. Выполняли ретроспективный анализ по медицинской документации службы скорой медицинской помощи г. Перми и г. Чайковского, первичного сосудистого отделения ГБУЗ Пермского края «Чайковская ЦГБ» и регионального сосудистого центра (РСЦ) на базе ГБУЗ Пермского края «Клинический кардиологический диспансер» (ПК «ККД») г. Пермь за период с 2014 по 2017 гг. Кроме этого, использовали данные официальной медицинской статистики, касающейся оценки качества и частоты проведения догоспитальной ТЛТ (ДГТЛТ) на территории Пермского края за аналогичный период [3].

«Пилотной» территорией для использования рекомбинантной стафилокиназы в Пермском крае был выбран г. Чайковский, служба СМП предоставила информацию о пациентах, перенесших ИМпST и получивших ДГТЛТ данным препаратом в период с 2015 г. по 1-й квартал 2017 г. с последующим переводом в РСЦ ГБУЗ ПК «ККД», где углубленному анализу подверглись истории болезни и выписные эпикризы из ПСО. Для сравнения за аналогичный период были выбраны истории болезни пациентов из г. Перми, перенесших ИМпST и ДГТЛТ теноктеплазой, доставленных СМП в РСЦ ГБУЗ ПК «ККД». Изучена медицинская документация 65 человек. Критерии невключения не вводили. Критерии включения: впервые возникший ИМпST давностью менее 12 ч с проведением ДГТЛТ в качестве реперфузии; использование тромболитика теноктеплазы или рекомбинантной стафилокиназы; обязательное выполнение ЧКВ после ТЛТ; наличие добровольного информированного согласия на выполнение диагностических манипуляций и введение лекарственных препаратов, а также на обработку персональных данных.

Таким образом, в зависимости от выбранного препарата для выполнения ТЛТ ретроспективно были сформированы две группы: I (n=27) – пациенты с ИМпST на ЭКГ с ТЛТ рекомбинантной стафилокиназой (Фортелизин); II группа (n=38) – с ИМпST на ЭКГ с ТЛТ теноктеплазой (Метализе). Основанием для диагностики данного заболевания на догоспитальном этапе служил характерный длительный ( $\geq 30$  мин) ангинозный приступ в сочетании с подъемом

сегмента ST на ЭКГ  $\geq 1$  мм в 2-х последовательных отведениях от конечностей и  $\geq 2$  мм в грудных отведениях. Решение о проведении ТЛТ принималось с учетом давности болевого синдрома, отсутствия противопоказаний и невозможности проведения чрескожного коронарного вмешательства в течение 2 ч от момента первичного контакта с пациентом. ТЛТ выполняли согласно инструкции к препаратам. В дальнейшем при переводе пациентов в РСЦ анализировали косвенные признаки эффективности ТЛТ, степень восстановления кровотока в инфарктсвязанной артерии по данным коронароангиографии (КАГ) с интерпретацией по шкале TIMI, а также развитие осложнений, в том числе, геморрагических с выделением больших и малых кровотечений в соответствии со шкалой TIMI [4]. Помимо КАГ всем пациентам выполняли общеклинические и эхокардиографическое исследования. Для оценки отдаленных результатов на втором этапе проводили телефонный опрос пациентов из обеих групп. Конечными точками считали смерть, повторный ИМ, повторную реваскуляризацию коронарных артерий, рецидив стенокардии, под которым понимали описание пациентами типичных ангинозных приступов, возникающих при стереотипной нагрузке в течение более 1 мес к моменту опроса.

Данные, полученные в результате исследования, обрабатывали с помощью методов вариативной статистики с применением программного статистического пакета Statistica 6.0. с использованием непараметрических методик. Для исследования связи двух признаков вычисляли непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми во всех расчетах считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Ретроспективный анализ данных официальной статистики позволил выявить следующие закономерности. Во-первых, следует отметить рост числа догоспитальных тромболитизисов при остром коронарном синдроме (ОКС) с подъемом сегмента ST на ЭКГ за 2014-2016 гг. в Пермском крае. Доля больных с ОКС с подъемом сегмента ST, которым выполнен тромбо-

лизис на догоспитальном и госпитальном этапах, в 2016 г. составила 23,3%, лишь немного уступив целевому уровню в 25% и аналогичному показателю по Российской Федерации в целом – 26% [5]. Во-вторых, на протяжении последних 3 лет в зависимости от территории Пермского края меняется соотношение долей догоспитальной ТЛТ и ЧКВ (табл. 1). Как следует из представленных данных, в г. Перми с четким зонированием всех территорий и выстроенной маршрутизацией пациентов в РСЦ, использование догоспитальной ТЛТ снижается в пользу первичного выполнения чрескожных коронарных вмешательств. Обращает на себя внимание увеличение в 2,1 раза числа ЧКВ при ОКС во всех РСЦ Пермского края только за последние 3 года. Существенным достижением с учетом логистических сложностей и высокой ответственности, связанной с принятием решения врачебными и, преимущественно, фельдшерскими бригадами, стало создание 4-х круглосуточных телеконсультационных центров, дополнительно обслуживающих 13 районов края. Если в 2009 г. всего было оказано 8683 телеконсультации, в 2015 г. – 19698, то к концу 2016 г. – уже 24982. Благодаря широкому внедрению системы телеконсультирования улучшилось качество оказания помощи в отдаленных территориях, в ПСО, а также произошло увеличение числа переводов в РСЦ, в том числе, для ангиографической оценки эффективности лечения больных с ОКС. Тем не менее, в ряде территорий готовность бригад к проведению ТЛТ остается низкой, что связано и с недостаточным умением интерпретировать ЭКГ, и с неготовностью купировать осложнения, отсутствием препаратов для проведения ТЛТ, также оставляет желать лучшего работоспособность оборудования.

Вторая часть работы была посвящена оценке эффективности и безопасности ТЛТ в зависимости от выбора лекарственного препарата.

Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп представлена в табл. 2. Анализируемые группы оказались сопоставимы по основным клинико-демографическим параметрам. Половой состав характеризовался преобладанием мужчин. Более 20% больных в каждой группе имели сахарный диабет. Сле-

**Table 1. Performing prehospital thrombolytic therapy and percutaneous coronary intervention**

**Таблица 1. Проведение догоспитальной тромболитической терапии и ЧКВ**

Параметр	2014 г.	2015 г.	2016 г.	Январь-июнь 2017 г.
Догоспитальная ТЛТ по Пермскому краю, n (%) <sup>a</sup>	496 (19,3)	439 (8,0)	416 (17,1)	245 (22,3)
г. Пермь (прикрепление к РСЦ), n (%) <sup>b</sup>	151 (30,4)	118 (26,9)	81 (19,5)	61 (24,9)
Остальные территории края, n (%) <sup>b</sup>	345 (69,6)	321 (73,1)	335 (80,5)	184 (75,1)
ЧКВ при ОКС в РСЦ края, n (%)	1263 (27,8)	2062 (32,0)	2836 (43,6)	1597 (47,6)

<sup>a</sup>процент от всех ИМнST; <sup>b</sup>процент от всей ТЛТ  
ТЛТ – тромболитическая терапия, РСЦ – региональный сосудистый центр, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ОКС – острый коронарный синдром

**Table 2. Clinical and demographic characteristics of patients**  
**Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов**

Параметр	Группа I (n=27)	Группа II (n=38)	p <sup>1</sup>
Возраст, лет	59 [53; 65]	56 [48; 62]	0,15
Мужчины, n (%)	21 (77,8)	31 (81,6%)	0,8
Женщины, n (%)	6 (22,2)	7 (18,4)	0,8
Сахарный диабет, n (%)	6 (22,2%)	8 (21,1%)	0,92
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,2 [22,6; 29,4]	26,0 [24,1; 29,2]	0,52
Курение, n (%)	12 (44,4)	25 (65,8)	0,15
Койко-день в РСЦ	12 [9; 14]	12 [10; 14]	0,55
ОЛЖН (ФК Killip), n (%)			
I	18 (66,7)	33 (86,8)	0,19
II	6 (22,2)	2 (5,3)	
III	0	1 (2,6)	
IV	3 (11,1)	2 (5,3)	
Длительность боли до ТЛТ, ч	1,5 [0,76; 3,0]	2 [1,34; 3,0]	0,48
Фракция выброса, %	53 [48; 59]	52,5 [48; 58]	0,68
ОХС, ммоль/л	4,9 [4,0; 5,7]	4,2 [3,4; 5,7]	0,34
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 [1,8; 4,3]	2,8 [2,0; 3,9]	0,50
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,1; 2,1]	1,4 [1,3; 1,9]	0,94
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,3]	1,0 [0,9; 1,3]	0,61
Индекс атерогенности	3,2 [2,2; 4,8]	3,5 [2,2; 4,4]	0,97

<sup>1</sup>Критерий Mann-Whitney  
Данные представлены в виде Me [25%; 75%]  
ИМТ – индекс массы тела, РСЦ – региональный сосудистый центр, ИМ – инфаркт миокарда, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, ФК – функциональный класс, ТЛТ – тромболитическая терапия, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

дует отметить, что ОСН I функционального класса (ФК) по классификации Killip во второй группе встречалась чаще, чем в первой, где несколько больше было пациентов со II и IV ФК ( $p > 0,05$ ). По частоте встречаемости различных локализаций ИМ пациенты достоверно не отличались, преобладал нижний и ниже-боковой ИМ. Учитывая, что ТЛТ проводили на догоспитальном этапе, все пациенты получали сопоставимую стандартную сопроводительную терапию, включавшую внутривенное введение морфина, болюсной дозы гепарина, пероральный прием 250 мг ацетилсалициловой кислоты и 300 мг клопидогрела, 25 мг метопролола, 2 дозы изосорбида-динитрата-спрея сублингвально. В случае развития ОСН III-IV ФК по Killip бета-адреноблокаторы не использовали.

Время с момента возникновения симптомов до начала ТЛТ в группах также было сопоставимым. При этом в первой группе время длительности симптомов не превышало 60 мин в 29,6% случаев, во второй – в 13,2%. У 22,2% пациентов с ТЛТ рекомбинантной стафилокиназой давность ангинозного приступа к моменту прибытия бригады Скорой медицинской помощи составила более 3 ч, а при использовании тенектеплазы таких больных оказалось 26,3%. Установлено, что прекращение болевого синдрома наблюдалось у 70,4% больных в первой группе и у 84,2% – во второй. Через 90 мин после проведения

ТЛТ у 11 пациентов (40,7 %) первой группы и у 12 пациентов (31,6%) второй группы было отмечено снижение сегмента ST на 50% от исходного. Реперфузионная аритмия зарегистрирована в 51,9% и 18,4% случаев в 1 и 2 группе, соответственно. Структура реперфузионных нарушений ритма и проводимости представлена в первой группе желудочковой экстрасистолией (ЖЭС; всего в 33,3%), в том числе, неустойчивой желудочковой тахикардией (ЖТ), фибрилляцией предсердий (ФП; 11,1%), единичным синдромом Фредерика, одним эпизодом фибрилляции желудочков (ФЖ) с однократной дефибрилляцией 360 Дж. В последнем присутствовали все косвенные критерии эффективности ТЛТ, однако во время ЧКВ сохранялась 100%-ная окклюзия инфарктзависимой артерии. У одного пациента описаны ЖЭС по типу «R на T». Пароксизмы мономорфной неустойчивой ЖТ зарегистрированы у 4 человек, все – со спонтанным восстановлением ритма, в одном случае – со снижением артериального давления до 80/40 мм рт.ст. Во второй группе отмечены ЖЭС (всего в 10,5%), в том числе – пароксизм неустойчивой мономорфной ЖТ из 12 комплексов у 1 человека, в одном случае ритм из атриовентрикулярного узла, 1 случай полной атриовентрикулярной блокады (оба с восстановлением проводимости после ЧКВ). Один эпизод рецидивирующей ФЖ, потребовавшей электроимпульсной

**Table 3. Results of coronary angiography after thrombolytic therapy and complications of combined treatment**  
**Таблица 3. Результаты КАГ после выполнения ТЛТ и осложнения комбинированного лечения**

Параметр	Группа I (n=27)	Группа II (n=38)	p <sup>b</sup>
Сохраняющееся стенозирование инфарктзависимой артерии после ТЛТ, n (%)			
>99%	13 (48,1)	19 (50,0)	0,88
90-99%	6 (22,2)	11 (28,9)	0,08
<90%	8 (29,7)	7 (21,1)	0,05
Величина кровотока по шкале TIMI после ТЛТ, n (%)			
0	1 (3,7)	3 (7,9)	0,08
I	3 (11,1)	2 (5,3)	0,15
II	4 (14,8)	5 (13,2)	0,69
III	19 (70,4)	28 (73,6)	0,89
Величина кровотока по шкале TIMI после ТЛТ+ЧКВ, n (%) <sup>a</sup>			
0	0 (0)	0 (0)	
I	1 (3,8)	0 (0)	0,68
II	0 (0)	2 (5,6)	
III	25 (96,2)	34 (94,4)	
Реперфузионные аритмии, n (%)	14 (51,9)	7 (18,4)	0,03
Микрогематурия, n (%)	5 (18,5)	7 (18,4)	0,61
Большие кровотечения, n (%)	1 (3,7)	2 (5,3)	0,92

<sup>a</sup>расчет производили на 26 и 36 человек, соответственно, у 3 по техническим причинам ЧКВ не выполняли; <sup>b</sup>Критерий Mann-Whitney  
ТЛТ – тромболитическая терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

терапии, зафиксирован в начале ЧКВ, через 6 ч после ТЛТ, что не позволяет ассоциировать ее с тромболизисом. Обращает на себя внимание факт, что у 24% и 8,6% пациентов в группах при неэффективной по всем критериям ТЛТ по данным КАГ выявлено восстановление проходимости артерии. Однако более важным является то, что у 18,5% пациентов в первой группе и у 16,2% пациентов во второй группе при наличии всех критериев эффективной ТЛТ явления тромбоза инфарктзависимой артерии с закрытием просвета на 99% и более сохранялись. Результаты коронароангиографии, выполненной после ТЛТ, ТЛТ+ЧКВ, а также зафиксированные осложнения, представлены в табл. 3.

Соотношение вариантов сохраняющегося стенозирования инфарктсвязанной артерии после проведения ТЛТ до начала ЧКВ на контрольной ангиографии были сопоставимы в группах (табл. 3). Степени восстановления кровотока по шкале TIMI, в том числе, по окончании процедуры в результате комбинированного лечения (ТЛТ+ЧКВ) также были сопоставимы в группах. В первой группе «спасительное» ЧКВ выполнено у 10 (38,5%), плановое – у 16 (61,5%) человек. Следует отметить, что в 6 случаях ЧКВ проводили без стентирования.

Во второй группе пациенты были отнесены только ко II и III градации по TIMI (табл. 3). У большинства – 20 человек (55,6%) – процедура ЧКВ носила плановый характер, а «спасительное» вмешательство выполнено у 16 пациентов (44,4%). Стентирование не выполняли в 3 случаях. В первой группе на этапе наблюдения в РСЦ после проведенной ДГТЛТ развилось 1 желудоч-

но-кишечное кровотечение, в 5 случаях выявлена микрогематурия. Во второй группе микрогематурия зафиксирована у 7 пациентов, у 1 – желудочно-кишечное кровотечение, у 1 – гемомедиастинум с консервативным ведением.

Интервал от развития ИМ до проведения телефонного опроса в первой группе составил 506,0 [316; 611] дней, во второй – 398 [303; 448] дней (p=0,04). Контакт удалось установить с 21 (77,8%) и 30 (78,9%) пациентами, соответственно. Согласно проведенному опросу в обеих группах все больные, с которыми удалось установить контакт, были живы. В первой группе рецидив стенокардии на уровне I-II ФК отмечен у 3 человек (2 женщины и 1 мужчина), все с нижним ИМ. Одна из пациенток страдала ожирением 2 степени, гипергликемией натощак и персистирующей формой ФП, отсутствовали косвенные критерии эффективности ТЛТ, при коронароангиографии выявлена 100%-ная окклюзия левожелудочковой ветви. Гемодинамически значимых стенозов в других коронарных артериях не было. У второй пациентки тромболизис был эффективен, при коронароангиографии выявлена субокклюзия правой коронарной артерии (ПКА) с кровотоком TIMI II, после имплантации стента в проксимальную часть ПКА ее просвет был восстановлен, кровоток – на уровне TIMI III. Выявлено многососудистое поражение со стенозированием в обеих диагональных ветвях (95 и 80%), огибающей артерии – 85% в проксимальной части, задней межжелудочковой артерии – 70%. В анамнезе у пациентки сахарный диабет более 8 лет. У мужчины имелись косвенные и прямые признаки эффективности ТЛТ, в проксимальной части ПКА выявлено

стенозирование до 90%, имплантирован стент с восстановлением кровотока до TIMI III с сохранением остаточного стеноза в стенке 10%. В средней части передней межжелудочковой артерии отмечены признаки стенозирования до 90%. Декомпенсация ХСН, потребовавшая госпитализации, произошла у 2 человек, оба с сахарным диабетом и многососудистым поражением коронарных артерий. У 1 женщины с СД, многососудистым поражением, отсутствием косвенных критериев эффективности ТЛТ, стентированием правой коронарной артерии в среднем сегменте с восстановлением кровотока TIMI III и исходно зарегистрированным удлинением интервала QT описана клиника прогрессирующей стенокардии спустя 581 день от ИМ. Коронарное шунтирование перенес 1 пациент с большим кровотечением на фоне ИМ и 100%-ной окклюзией проксимального отдела передней межжелудочковой артерии после ТЛТ в анамнезе, а также 1 пациент из второй группы с многососудистым поражением, субокклюзией правой коронарной артерии в среднем сегменте после ТЛТ (50-99%, TIMI II) и ее полной реваскуляризации 5 стентами. Рецидив стенокардии II-III ФК отмечен у 5 человек (2 женщины и 3 мужчины) из второй группы. По данным коронароангиографии у 1 пациентки после ТЛТ сохранялась 100%-ная окклюзия средней трети ПКА, после установки стента дистальнее возникла диссекция типа В, произведена имплантация «стент в стент» с полным восстановлением кровотока. Кроме этого, выявлено стенозирование передней межжелудочковой артерии на всем протяжении от 80 до 90%. У второй пациентки с сахарным диабетом и перенесенным в 2012 г. ишемическим инсультом в правой гемисфере при наличии косвенных и ангиографических критериев эффективности ТЛТ произведено стентирование задней межжелудочковой ветви ПКА с восстановлением кровотока до TIMI III без гемодинамически значимых стенозов других артерий. У всех мужчин ангиографически были выявлены признаки эффективности ТЛТ с восстановлением кровотока до TIMI II, у двоих – при отсутствии косвенных критериев, а также многососудистое поражение коронарного русла.

## Обсуждение

При оценке динамики показателя смертности от болезней системы кровообращения в Пермском крае следует отметить его быстрое снижение (с 794,6 в 2012 г. до 692,1 на 100 тыс населения к концу 2016 г.). С другой стороны, по данным Федеральной службы государственной статистики [6] приходится констатировать существенное отставание по данному показателю от Российской Федерации (614,1 на 100 тыс населения к концу 2016 г.). Смертность от ИМ за последние 2 года уменьшилась на 10,3% (41,6 на

100 тыс населения), а его доля в структуре смертности от болезней системы кровообращения составила 6,0% (в России – 6,9%) [6]. Летальность от ИМ в 2012-2016 гг. в РСЦ снизилась с 11% до 8,5%, в ПСО – с 20,7% до 11,9%. Создание многоуровневой системы оказания медицинской помощи больным с острой сосудистой патологией в Пермском крае оказалось весьма своевременным.

Несмотря на существующие клинические рекомендации по выбору метода коронарной реперфузии у больных ИМnST, в реальной клинической практике наиболее эффективный подход представляет значительные трудности. Первичное ЧКВ реализует свое преимущество перед ДГТЛТ только при соблюдении установленного временного интервала в 120 мин от первого медицинского контакта [7,8]. Пермский край с населением более 2,6 млн человек и плотностью 16,43 чел/км<sup>2</sup> имеет свою географическую особенность – протяженность территории с севера на юг – 645 км, с запада на восток – 417,5 км. Тем не менее, к настоящему времени свыше 1850 тыс населения ПК (70%) прикреплено к РСЦ с возможностью круглосуточного ЧКВ, 96% пациентов с ОКС поступают в ПСО и РСЦ. Однако, несмотря на быстрое увеличение числа первичных ЧКВ за последние 4 года, представляется, что в ближайшее время фармакоинвазивная стратегия сохранит свои позиции основного метода реперфузии, учитывая отечественные особенности логистики. В 2012 г. Минздрав РФ зарегистрировал оригинальный тромболитический препарат Фортелизин® (ЛП-001941 от 18.12.2012). В части территорий ПК он используется для проведения ДГТЛТ, его эффективность и безопасность была продемонстрирована в ряде немногочисленных доклинических и клинических исследований [9,10]. Набор клинического материала по эффективности и безопасности его использования необходим для его дальнейшего внедрения в широкую клиническую практику, в том числе, и в связи с решением важной государственной задачи по импортозамещению тромболитиков. К тому же, после опубликования результатов завершившегося исследования ФРИДОМ1 по однократному болюсному введению, его использование на догоспитальном этапе может стать максимально простым и удобным, при этом не менее эффективным и безопасным, чем применение препарата тенектеплазы [11]. По нашим данным частота реперфузии в виде кровотока TIMI 2-3 в инфарктсвязанной артерии после ТЛТ в сочетании с ЧКВ в группах не различалась, общая частота геморрагических осложнений также была сопоставимой. В обеих группах (у 1 и 2 пациентов, соответственно) наблюдались большие кровотечения (3,7% и 5,3%). Обращает на себя внимание более высокая частота реперфузионных аритмий в первой группе по сравне-

нию со второй (51,9% против 18,4%). Столь существенная разница достигнута в основном, за счет желудочковой экстрасистолии, не угрожающей жизни, а число аритмий, потребовавших реанимации, было сопоставимым. Поскольку публикаций с описанием частоты и структуры реперфузионных аритмий при использовании Фортелизина® и тенектеплазы на догоспитальном этапе мы не встретили, представляется необходимым дальнейшая систематизация и накопление данных по этому вопросу.

## Заключение

Таким образом, благодаря масштабной реорганизации кардиологической службы в России и, в частности, в Пермском крае, частота реперфузионного лечения больных ИМпST выросла. В то же время значительным остается число пациентов, лишенных этого лечения. Значение догоспитального тромболитизиса с учетом территориальных особенностей ПК не утрачено, требуется дальнейшая систематическая работа для его внедрения в отдаленных районах, преодоления организационных и психологических барьеров.

По результатам ретроспективного когортного исследования препарат Фортелизин® оказался сопоста-

вимым по эффективности и безопасности с тенектеплазой у больных ИМпST в первые 12 ч от начала заболевания. Полученные данные позволяют считать его приемлемым для ДГТЛТ благодаря апробации однократного болюсного введения, и в том числе, за счет существенно более низкой цены в условиях импортозамещения. Сочетание раннего тромболитизиса с современной антитромботической терапией и последующей своевременной коронарной ангиографией и ЧКВ позволяет добиваться эффективной реперфузии миокарда. При этом косвенные критерии эффективности ТЛТ зачастую дают ошибочное представление о восстановлении кровотока в инфарктзависимой артерии, что требует дальнейшего поиска ранних, информативных и неинвазивных маркеров, а также обязательного выполнения КАГ с определением последующей стратегии.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана ООО Супраген, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article was supported by Supragen Ltd., but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Boden W.E., Eagle K., Granger C.B. Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction. A comprehensive review of contemporary management options. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:917-29. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.084
2. 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.
3. Order SED 34-01-06-139 dated February 27, 2014 "On monthly monitoring of JI and RRC of Perm Krai". [cited by August 23, 2018]. Available from: <http://docs.cntd.ru/document/432981174>. (In Russ.) [Приказ СЭД 34-01-06-139 от 27.02.2014 г. «О ежемесячном мониторинге ПСО и РЦЛ Пермского края». [цитировано 23.08.2018]. Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/432981174>].
4. Kashtalap V.V., Kochergina A.M., Kochergin N.A., et al. Bleeding during invasive management of patients with acute coronary syndrome: prevalence, modern approaches to risk assessment and prevention (literature review). *Russkij Meditsinskiy Zhurnal.* 2016;12:739-43. (In Russ.) [Кашталп В.В., Кочергина А.М., Кочергин Н.А. и др. Кровотечения при инвазивной тактике ведения пациентов с острым коронарным синдромом: распространенность, современные подходы к оценке риска и профилактике (обзор литературы). *Русский Медицинский Журнал.* 2016;12:739-43].
5. Oschepkova E.V., Konosova I.D., Efremova Yu.E. About the meeting of the profile commission on cardiology from June 3, 2016 *Kardiologicheskij Vestnik.* 2016;3:4-11. (In Russ.) [Ощепкова Е.В., Коносова И.Д., Ефремова Ю.Е. О заседании профильной комиссии по кардиологии от 3 июня 2016 г. *Кардиологический Вестник.* 2016;3:4-11].
6. Morbidity of the population by main classes of diseases [cited by August 23, 2015]. Available from: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/) (In Russ.) [Заболееваемость населения по основным классам болезней [цитировано 23.08.2015]. Доступно на: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/)].
7. Pinto D.S., Kirtane A.J., Nallamothu B.K. et al. Hospital delays in reperfusion for ST elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation.* 2006;114:2019-25. doi: 10.1161/circulationaha.106.638353.
8. Sulimov V.A. Thrombolysis or primary PCI for myocardial infarction with ST-segment elevation? The STREAM trial (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(6):640-9. (In Russ.) [Сулимов В.А. Тромболитизис или первичное чрескожное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST? Исследование STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(6):640-9]. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-6-640-649.
9. Markin S.S., Semenov A.M., Markov V.A. The study of a new domestic thrombolytic drug Fortelyzin® in patients with acute myocardial infarction. *Siberian Medical Journal (Tomsk).* 2012;1:27-32. (In Russ.) [Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А. Исследование нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин® у больных острым инфарктом миокарда. *Сибирский Медицинский Журнал (Томск).* 2012;1:27-32].
10. Markin S.S., Belousov Yu.V., Semenov A.M. Pharmacoeconomic study of the original thrombolytic drug Fortelyzin. *Meditsinskiy Akademicheskij Zhurnal.* 2013;13(1):23-9. (In Russ.) [Маркин С.С., Белоусов Ю.В., Семенов А.М. Фармакоэкономическое исследование оригинального тромболитического препарата Фортелизин. *Медицинский Академический Журнал.* 2013;13(1):23-9].
11. Markov V.A., Duplyakov D.V., Konstantinov S.L., et al. Fortelyzin® in comparison with Metalyse® in myocardial infarction with ST-segment elevation: results of a multicenter, randomized, FRIDOM1 study. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2017;3:52-9. (In Russ.) [Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. *Кардиологический Вестник.* 2017;3:52-9].

### About the Authors:

**Sergei A. Naumov** – Head Physician, Perm Clinical Cardiological Health Centre

**Natalia S. Karpunina** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Perm State Medical University named after E.A. Wagner

### Сведения об авторах:

**Наумов Сергей Александрович** – главный врач, Пермский клинический кардиологический диспансер

**Карпунина Наталья Сергеевна** – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера

# Анализ соблюдения клинических рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов стационара

Антон Александрович Чернов<sup>1,2\*</sup>, Елена Борисовна Клейменова<sup>1,2,3</sup>,  
Дмитрий Алексеевич Сычев<sup>2</sup>, Любовь Петровна Яшина<sup>1,3</sup>,  
Мария Дмитриевна Нигматкулова<sup>1,2</sup>, Виталий Александрович Отделенов<sup>1,2</sup>,  
Светлана Александровна Пающик<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

<sup>3</sup> Институт современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН. Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова 44-2

**Введение.** Антикоагулянты (АК) являются лекарственными средствами (ЛС) высокого риска причинения вреда пациенту. Безопасность применения АК во многом зависит от соблюдения врачами клинических руководств и инструкций по медицинскому применению ЛС.

**Цель.** Проанализировать выполнение врачами стационара клинических рекомендаций и инструкций по медицинскому применению АК у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и тромбозом глубоких вен (ТГВ).

**Материал и методы.** В ретроспективное когортное исследование включено 100 пациентов с ФП или ТГВ, пролеченных в 2016-2017 гг. в многопрофильном стационаре г. Москвы. С помощью системы поддержки принятия решения (СППР) лекарственные назначения в историях болезни сопоставлялись с клиническими руководствами и инструкциями по медицинскому применению АК для выявления отклонений от рекомендаций по назначению АК (соблюдение показаний/противопоказаний и режима дозирования АК).

**Результаты.** Из 50 пациентов с ФП антикоагулянтная терапия в стационаре была назначена 43 (86%) пациентам, включая 20 (46,5%) назначений прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), 17 (39,5%) варфарина и 6 (14%) – низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Для пациентов с ТГВ структура назначений АК в качестве основной терапии составила: 39,5% ПОАК, 33,5% НМГ и 27% варфарин. Уровень приверженности врачей рекомендациям по назначению АК пациентам с ФП и ТГВ (соблюдение показаний и противопоказаний) был равен 88%. При несоблюдении рекомендаций по назначению АК частота нежелательных лекарственных событий была статистически значимо выше, чем при соблюдении рекомендаций (34% против 11%, соответственно; отношение шансов (ОШ) 3,9; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,9-15,3;  $p=0,045$ ). Врачи соблюдали рекомендации по режиму дозирования АК в 63,5% случаях. При несоблюдении рекомендаций по дозированию АК прямые затраты в стационаре на терапию АК были статистически значимо выше, чем при соблюдении: 4,04 тыс руб (интерквартильный размах, interquartile range, IQR=7,501 тыс руб) против 1,13 тыс руб (IQR=5,911 тыс руб), соответственно;  $p=0,02$ .

**Заключение.** Несоблюдение клинических рекомендаций и инструкций по медицинскому применению АК может повышать риск развития нежелательных лекарственных событий и увеличивать стоимость антикоагулянтной терапии. СППР является перспективным инструментом как для клинического аудита антикоагулянтной терапии, так и для повышения приверженности врачей клиническим рекомендациям при назначении АК пациентам с ФП и ТГВ.

**Ключевые слова:** антикоагулянты, фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен, нежелательные лекарственные события, приверженность клиническим рекомендациям.

**Для цитирования:** Чернов А.А., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А., Яшина Л.П., Нигматкулова М.Д., Отделенов В.А., Пающик С.А. Анализ соблюдения клинических рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов стационара. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):501-508. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-501-508

## Physician's Adherence to Clinical Guidelines for in-Hospital Anticoagulant Prescribing

Anton A. Chernov<sup>1,2</sup>, Elena B. Kleymenova<sup>1,2,3</sup>, Dmitry A. Sychev<sup>2</sup>, Lubov P. Yashina<sup>1,3</sup>, Maria D. Nigmatkulova<sup>1,2</sup>, Vitalii A. Otdelenov<sup>1,2</sup>, Svetlana A. Payushchik<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> General Medical Center of the Bank of Russia. Sevastopolsky prospect 66, Moscow, 117593 Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995, Russia

<sup>3</sup> Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences. Vavilova ul. 44-2, Moscow, 119333, Russia

**Background.** Anticoagulants (AC) are the high-risk drugs. Their safety closely depends on physician's compliance with clinical practice guidelines (CPG) and summary of product characteristics (SmPC).

**Aim.** To analyze the physician's compliance with CPG and SmPC for AC prescribing for patients with atrial fibrillation (AF) and deep vein thrombosis (DVT).

**Material and methods.** The study comprised a retrospective review of electronic medical records (EMR) for 50 patients with AF and 50 patients with DVT admitted to general hospital in Moscow during the 2016-2017 period. Via clinical decision support system (CDSS) actual AC prescriptions in EMR were compared with recommendations from relevant CPG and SmPC to analyze deviations in AC indications/contraindications and dosing.

**Results.** ACs were prescribed for 43 (86%) AF patients, including warfarin (39.5%), direct oral anticoagulants (DOAC) (46.5%) and low-molecular weight heparin (LMWH) (14%). The structure of AC in-hospital therapy for DVT patients (excluding initial therapy) was the following: 39.5% DOAC, 33.5% LMWH and 27% warfarin. The cumulative rate of physician's compliance with AC prescribing recommendations for AF/DVT patients was 88%. The rate of adverse drug events (ADE) in «non-adherent» group was significantly higher than in «adherent» one (34% vs 11%, respectively, OR=3.9; 95%CI 0.9-15.3;  $p=0.045$ ). Cumulative compliance with AC dosing recommendations was 63.5%. In «non-adherent» group direct cost for inpatient AC therapy was significantly higher than in «adherent» group 4041 rubles (interquartile range, IQR=7501 rubles) vs 1134 rubles (IQR=5911 rubles), respectively;  $p=0.02$ .

**Conclusion.** Physician's noncompliance with CPG and SmPC can increase the risk of ADE and direct costs of AC therapy. The CDSS can be a useful tool both for clinical audit and for improving physician's adherence to recommended AC therapy.

**Keywords:** anticoagulants, atrial fibrillation, deep vein thrombosis, adverse drug events, clinical guidelines adherence.

**For citation:** Chernov A.A., Kleymenova E.B., Sychev D.A., Yashina L.P., Nigmatkulova M.D., Otdelenov V.A., Payushchik S.A. Physician's Adherence to Clinical Guidelines for in-Hospital Anticoagulant Prescribing. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):501-508. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-501-508

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sbornaya1med@yandex.ru.

Received / Поступила: 07.02.2018

Accepted / Принята в печать: 19.03.2018

Антикоагулянты (АК) входят в список лекарственных средств (ЛС) высокого риска причинения вреда пациенту, разработанный специалистами Institute for Safe Medication Practice [1]. Согласно данным американского агентства Agency for Healthcare Research and Quality частота возникновения неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР), связанных с применением антикоагулянтов в стационаре, равна 6,7 на 10000 выписанных пациентов [2]. По данным испанского Национального реестра, НЛР, связанные с применением АК, явились причиной 50000 госпитализаций за 3 года (2010-2013 гг.), составив 6,4% от всех НЛР за этот период [3]. При этом около половины (40,5%) НЛР, связанных с применением АК, являлись предотвратимыми [4].

Представленная статистика не раскрывает частоту ошибок, не приведших к возникновению НЛР в стационарах, хотя по некоторым данным 7,2% медицинских ошибок назначения ЛС связаны именно с применением АК [4]. Ошибки терапии АК возникают при нарушении принципов использования АК, изложенных в клинических рекомендациях и инструкциях по медицинскому применению ЛС. Уровень приверженности рекомендациям влияет на риск лекарственных ошибок и частоту НЛР. Например, Martinez K. и соавт. [8] продемонстрировали статистически значимую связь между несоблюдением рекомендаций у пациентов с венозными тромбозами при назначении АК и количеством геморрагических осложнений.

Аналізу приверженности врачей рекомендациям по антитромботической терапии посвящено немало публикаций. В 3-х исследованиях [5-7] соблюдение врачами рекомендаций по антитромботической терапии у онкологических пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) составило около 50%. Martinez K. и соавт. [8] анализировали дозы и сроки назначения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для начальной терапии ТГВ с дальнейшим переходом на варфарин. Корректность классической схемы лечения ТГВ вы-

явлена в 95% случаев. В аналогичном исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) приверженность врачей рекомендациям по профилактике инсульта составила 38,6% [9].

В литературе описано использование систем поддержки принятия решений (СППР) как для повышения приверженности рекомендациям по назначению АК, так и для анализа отклонений от рекомендованного лечения. Например, с помощью СППР "Atrial Fibrillation Decision Support Tool", предназначенной для оценки риска тромбоза и кровотечения у пациентов с ФП, выявлены отклонения от рекомендаций по назначению АК у 45% женщин и 39% мужчин; у 35% пациентов 85 лет и старше и у 43% пациентов моложе 85 лет [10].

Karlsson L.O. и соавт. [11] продемонстрировали повышение приверженности врачей рекомендациям по назначению АК амбулаторным пациентам с ФП с 70% до 80% ( $p < 0,05$ ) после внедрения СППР. В исследовании Maynard G. и соавт. [12] СППР способствовала повышению приверженности врачей протоколу назначения варфарина у пациентов с ТГВ с 70% до 96% ( $p < 0,05$ ). Увеличение до 90,6% охвата профилактикой внутригоспитальных венозных тромбоэмболических осложнений (ВГ-ВТЭО) описано при внедрении СППР "Advanced electronic alerts" (eAlerts) [13], которая автоматически формирует напоминание о необходимости тромбопрофилактики после внесения данных в электронную историю болезни. Описана отечественная СППР по профилактике ВГ-ВТЭО, внедрение которой в совокупности с организационными мероприятиями привело к увеличению охвата пациентов тромбопрофилактикой с 15% до 80% ( $p < 0,0001$ ) и статистически значимому сокращению частоты ВГ-ВТЭО [14].

Цель настоящего исследования заключалась в анализе соблюдения врачами клинических рекомендаций и инструкций по медицинскому применению АК у госпитализированных пациентов с ФП и ТГВ.

**Table 1. Characteristics of patients with atrial fibrillation or deep vein thrombosis**

**Таблица 1. Характеристика пациентов с ФП и ТГВ**

Параметр	Пациенты с ТГВ (n=50)	Пациенты с ФП (n=50)	p
Возраст, медиана (интерквартильный размах)	65,5 (12,25)	75,5 (17)	0,001
Женский пол, n (%)	28 (56)	25 (50)	0,36
Индекс массы тела, медиана (интерквартильный размах)	29 (5,5)	30 (6,25)	0,1
Индекс коморбидности Charlson [15], медиана (интерквартильный размах)	9 (9)	11 (6)	0,032
Эпизоды кровотечений на АК в анамнезе, n (%)	6 (12)	9 (18)	0,58
Обострения ЯБЖ в текущую госпитализацию, n (%)	12 (24)	7 (14)	0,31
Активное онкологическое заболевание, n (%) <sup>a</sup>	17 (34)	9 (18)	0,11
Нарушение функции почек n (%) <sup>b</sup>	2 (4)	0	0,5
Нарушение функции печени, n (%) <sup>c</sup>	4 (8)	1 (2)	0,36
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (4)	10 (20)	0,028
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	15 (30)	14 (28)	0,1
Прием антиагрегантов, n (%)	14 (28)	17 (34)	0,53
Прием НПВС, n (%)	13 (26)	7 (14)	0,211
НЛС в анамнезе, n (%)	8 (16)	20 (40)	0,014

<sup>a</sup>Метастазы, текущая химио- или лучевая терапия, отсутствие ремиссии в последние 6 мес; <sup>b</sup>хронический диализ/трансплантация почки, креатинин сыворотки >200 мкмоль/л (>2,26 мг/дл); <sup>c</sup>повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы+повышение АЛТ/АСТ/щелочной фосфатазы >3 раз от верхней границы нормы

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, НЛС – нежелательные лекарственные события; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

## Материал и методы

### Пациенты

В ретроспективное когортное исследование было включено 100 пациентов с ФП и ТГВ, пролеченных в стационаре Многопрофильного медицинского центра Банка России (ММЦ, г. Москва). Из медицинской информационной системы ИНТЕРИН были отобраны электронные истории болезни пациентов с ФП (n=50) за период с 01.06.2017 по 01.09.2017, пациентов с ТГВ (n=50) – за период с 01.09.2016 по 01.09.2017 (разные периоды обусловлены различием в частоте случаев).

Критерии включения: наличие в заключительном диагнозе следующих кодов МКБ-10: фибрилляция и трепетание предсердий (I48), флебит и тромбофлебит бедренной вены (I80.1), флебит и тромбофлебит других глубоких сосудов нижних конечностей (I80.2), флебит и тромбофлебит бедренной вены, других сосудов нижних конечностей (I80.1, I80.2) в сочетании с легочной эмболией (I26).

Критерии невключения составили: наличие в заключительном диагнозе сочетания тромбоза глубоких вен и фибрилляции предсердий (I48+I80.1/I80.2) или следующих кодов МКБ-10: постфлебитический синдром (I87.0), флебит и тромбофлебит поверхностных сосудов нижних конечностей (I80.0), венозные тромбозы (I81-I82), легочная эмболия (I26) при отсутствии флебита и тромбофлебита бедренной вены, других сосудов нижних конечностей (I80.1, I80.2).

Общие характеристики пациентов с ФП и ТГВ представлены в табл. 1. В группу пациентов с ФП вошли 25 мужчин и 25 женщин. Средний балл по шкале риска тромбоэмболических осложнений CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составил 4 балла (интерквартильный размах, interquartile range, IQR=3 балла), по шкале риска кровотечений HAS BLED – 1 балл (IQR=1 балл).

Среди пациентов с ТГВ в 30 случаях (60%) выявлен тромбоз дистальных глубоких вен нижних конечностей, в 20 случаях (40%) – тромбоз проксимальных глубоких вен нижних конечностей. У 18 пациентов (36%) диагностирована легочная эмболия как осложнение ТГВ; 9 (19%) пациентов поступали с повторными ТГВ.

### Система поддержки принятия решений

Для аудита назначений АК была использована система автоматизации клинических руководств и аудита лечения (САКРАЛ), разработанная ранее в ММЦ. Принципы ее работы описаны в предыдущих публикациях [14, 16]. Модуль «Антикоагулянтная терапия у пациентов с венозными тромбозами и фибрилляцией предсердий» был разработан на основе клинических рекомендаций Российского кардиологического общества [17], Европейского кардиологического общества [18], Ассоциации флебологов России [19] и Американской коллегии торакальных врачей [20]. Кроме того, были использованы инструкции по медицинскому применению зарегистрированных в

России АК, представленные на сайте Государственного реестра лекарственных средств (<http://www.grls.rosminzdrav.ru>).

Для аудита антикоагулянтной терапии (АКТ) у пациентов с ФП и ТГВ клинические рекомендации были разделены на 3 раздела: 1) показания/противопоказания к назначению АК; 2) выбор АК и 3) режим дозирования АК (доза и длительность приема АК).

На каждого пациента в СППР была заполнена форма назначения АК, включающая общие разделы:

- 1) показания к назначению АК;
- 2) противопоказания к назначению АК;
- 3) оценка риска кровотечения и тромбоэмболических осложнений;
- 4) дополнительные вопросы по клиническому состоянию пациента: текущая АКТ, проведенные или планируемые вмешательства, клиренс креатинина и т.д.

Для оценки риска развития ишемического инсульта у пациентов с ФП в СППР использована шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [21], для оценки риска кровотечения на АК у пациентов с ФП – шкала HAS BLEED [22], а у пациентов с ТГВ – шкала риска кровотечений Американской коллегии торакальных врачей [20].

После введения данных пациента в СППР автоматически формируется персонализированный протокол назначения АК, содержащий выдержки из клинических руководств и инструкций по применению ЛС с указанием класса рекомендаций, уровня научной обоснованности и источника данных. Этот протокол сопоставляли с электронными лекарственными назначениями (ЭЛН) в историях болезни для выявления отклонений, анализируя назначения АК в текущую госпитализацию и рекомендации на амбулаторный этап при выписке.

### **Анализ структуры назначений АК и отклонений от рекомендаций**

Структуру назначений АК, а также отклонений от клинических рекомендаций и инструкций по медицинскому применению ЛС анализировали для пациентов с ФП и ТГВ отдельно и суммарно, в зависимости от этапа лечения (стационарный, амбулаторный) и характера дефекта (раздел показаний/противопоказаний и раздел режима дозирования АК).

Кроме того, было проанализировано влияние отклонений на частоту возникновения внутрибольничных нежелательных лекарственных событий (НЛС), а также на стоимость и длительность лечения в стационаре.

К НЛС относили события, отражающие безопасность и эффективность применения АК: кровотечение на фоне АК в текущую госпитализацию (приведшие к анемии средней или тяжелой степени) и тромбоэмболические осложнения (в т.ч. кардиоэмболический

инсульт, венозный повторный тромбоз, эмболический тромбоз периферических артерий), соответственно.

Стоимость АКТ оценивали по прямым затратам ММЦ на закупку АК с учетом суточной дозы и длительности лечения.

### **Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка данных проведена непараметрическими методами с помощью прикладной программы «IBM SPSS STATISTICS V-22». Для сравнения количественных показателей использовали U-тест Манна-Уитни, качественных характеристик – критерий  $\chi^2$  Фишера. При ненормальном распределении использовали непараметрические методы описательной статистики: медиана, интерквартильный размах (interquartile range – IQR). Для сравнения частотных характеристик использовали показатель отношения шансов (ОШ), рассчитываемый по таблице сопряженности (2×2), с расчетом 95%-ного доверительного интервала (95%ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **Результаты**

### **Структура назначений антикоагулянтов пациентам с ФП и ТГВ**

Пациенты с ФП и ТГВ статистически значимо различались по среднему возрасту, индексу коморбидности Charlson, количеству НЛС и частоте острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (табл. 1).

Из 50 пациентов с ФП в стационаре АКТ была назначена в 43 (86%) случаях, включая 20 (46,5%) назначений прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), 17 (39,5%) – варфарина и 6 (14%) – НМГ. В 12 из 17 случаев назначения варфарина (70,5%) протоколом СППР были рекомендованы ПОАК (пациенты без противопоказаний к ПОАК, которым впервые назначен варфарин, либо продолжавшие прием варфарина с лабильным международным нормализованным отношением (МНО) или не контролировавшие МНО на амбулаторном этапе). При выписке из стационара ПОАК назначены 59,5% пациентам, варфарин – 38% (табл. 2). Из 6 пациентов, получавших НМГ в стационаре в качестве основной АКТ (свыше 70% времени госпитализации), в 2 случаях имелись противопоказания к оральным АК.

Из 50 пациентов с ТГВ начальная АКТ в стационаре была назначена в 48 случаях (96%), из них 47 назначений (98%) составили НМГ (табл. 3). При этом для 55% назначений НМГ протоколом СППР было рекомендовано рассмотреть применение ПОАК (апиксабан, ривароксабан) без начальной терапии НМГ. В структуре основной АКТ в стационаре на долю ПОАК пришлось 39,5% (19 назначений), на долю варфа-

**Table 2. Structure of anticoagulant prescriptions for patients with atrial fibrillation**

**Таблица 2. Структура назначения АК пациентам с ФП**

Терапия АК в стационаре (43 назначения)			АК не назначены
НМГ 6 (14%) назначений	ПОАК 20 (46,5%) назначений	Варфарин 17 (39,5%) назначений	n=1
Рекомендации СППР: • Противопоказания к ОАК (n=2) • Нет противопоказаний к ОАК (n=4)	Рекомендации СППР: • Предпочтение ПОАК (n=18) • Предпочтение варфарину (n=2)	Рекомендации СППР: • Предпочтение ПОАК (n=12) • Предпочтение варфарину (n=5)	Рекомендации СППР: • АК не показаны (n=1)
Назначения АК на амбулаторном этапе			
• Варфарин (n=2) • АК не назначены (n=2) • НМГ (n=1) • ПОАК (n=1)	• Варфарин (n=1) • ПОАК (n=19)	• Варфарин (n=13) • ПОАК (n=4)	• ПОАК (n=1)
Выписка (42 назначения)			
НМГ 1 (2,5%) назначений	ПОАК 25 (59,5%) назначений	Варфарин 16 (38%) назначений	

АК – антикоагулянты, НМГ – низкомолекулярные гепарины, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, СППР – система поддержки принятия решений, ОАК – оральные антикоагулянты

**Table 3. Structure of anticoagulant prescriptions for patients with deep vein thrombosis**

**Таблица 3. Структура назначения АК пациентам с ТГВ**

Начальная терапия АК в стационаре (48 назначений)				АК не назначены
НМГ 47 (98%) назначений		ПОАК 1 (2%) назначение		n=1
Рекомендации СППР: • 26 (55%) – возможность назначения ОАК • 21 (45%) – рекомендованы парентеральные АК				
Начальная терапия АК в стационаре (48 назначений)				АК не назначены
НМГ 16 (33,5%)	ПОАК 18 (37,5%)	Варфарин 13 (27%)	ПОАК 1 (2%)	n=1
Назначения АК на амбулаторном этапе				
• Варфарин (n=2) • АК не назначены (n=4) • НМГ (n=2) • ПОАК (n=8)	• ПОАК (n=18)	• Варфарин (n=10) • ПОАК (n=3)	• ПОАК (n=2)	
Выписка (45 назначений)				
НМГ 2 (4%) назначений	ПОАК 31 (69%) назначений	Варфарин 12 (27%) назначений		

АК – антикоагулянты, НМГ – низкомолекулярные гепарины, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, СППР – система поддержки принятия решений, ОАК – оральные антикоагулянты

рина – 27% (13), а 16 пациентов (33,5%) продолжали получать НМГ. При выписке из стационара пациентам с ТГВ в 31 случае (69%) назначали ПОАК, в 2 случаях (4%) НМГ, и в 12 (27%) – варфарин. В 7 из 12 назначений (58%) варфарина для амбулаторного этапа протокол СППР рекомендовал рассмотреть ПОАК в качестве препарата выбора (табл. 3).

### Анализ отклонений от рекомендаций

Врачи соблюдали рекомендации по показаниям и противопоказаниям к назначению АК, в среднем, в 88% случаев; различия между группами пациентов с ФП и ТГВ были статистически незначимыми (табл. 4). Из 12 зарегистрированных отклонений 11 заключались в не назначении АК при наличии показаний к АКТ.

Анализ соблюдения рекомендаций по дозам и длительности применения АК проводился по 93 пациентам, которым были назначены АК на этапе лечения в стационаре и/или при выписке. Уровень соблюдения врачами рекомендаций по дозам и длительности применения АК в среднем был значительно ниже, чем по разделу показаний, и составил 63,5%; при этом частота отклонений в режиме дозирования АК была статистически значимо выше у пациентов с ТГВ, чем с ФП – 56% и 21%, соответственно ( $p < 0,01$ ; табл. 5).

Всего в 100 проанализированных историях болезни выявлено 9 геморрагических и 5 тромбозмических внутрибольничных НЛС, из них 9 – у пациентов с ФП и 5 – у пациентов с ТГВ. При наличии отклонений в показаниях к назначению АК риск НЛС был статистически значимо выше, чем при отсутствии

**Table 4. Structure of deviations of electronic medicinal prescriptions from recommendations on indications and contraindications to the prescription of anticoagulants**

**Таблица 4. Структура отклонений электронных лекарственных назначений от рекомендаций по показаниям и противопоказаниям к назначению АК**

Параметр	АК показаны и назначены	АК показаны и не назначены	АК противопоказаны и назначены
Пациенты с ФП, n (%)	43 (86)	7 (14)	0
Пациенты с ТГВ, n (%)	45 (90)	4 (8)	1 (2)
<b>Всего, n (%)</b>	<b>88 (88)</b>	<b>11 (11)</b>	<b>1 (1)</b>

АК – антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, ТГВ – тромбоз глубоких вен

**Table 5. Structure of deviations of electronic medicinal prescriptions from recommendations on the regimen of dosing of anticoagulants**

**Таблица 5. Структура отклонений электронных лекарственных назначений от рекомендаций по режиму дозирования АК**

Пациентов на АК*	Отклонения по дозе АК (n=26)	Отклонения по срокам лечения (n=16)	Всего
Пациенты с ФП (n=44)	- доза ПОАК занижена (n=5) - доза ПОАК завышена (n=2)	- необоснованно позднее назначение АК после ишемического инсульта (n=2)	9 отклонений у 9 пациентов
Пациенты с ТГВ (n=49)	- нет коррекции дозы НМГ по весу пациента и клиренсу креатинина (n=13) - доза ПОАК занижена (n=5) - доза ПОАК завышена (n=1)	- необоснованная пролонгация перехода с НМГ на оральные АК (n=5) - некорректная схема лечения ривароксабаном (n=5) - удлинение срока лечения АК на амбулаторном этапе (n=2) - укорочение срока лечения АК на амбулаторном этапе (n=2)	33 отклонения у 25 пациентов

\*Назначение АК в стационаре и на амбулаторном этапе  
АК – антикоагулянты, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

отклонений: 34% и 11%, соответственно (ОШ=3,9; 95%ДИ: 0,9-15,3; p=0,045).

Сравнительный анализ подгрупп с отклонениями от рекомендаций и без таковых не выявил взаимосвязи с демографическими и клиническими факторами пациентов, а также влияния отклонений на сроки госпитализации. Вместе с тем отклонения от рекомендуемых доз и сроков лечения АК в стационаре статистически значимо повышали прямые затраты на АКТ, которые составили 4,04 тыс руб (IQR=7,501 тыс руб) в подгруппе с отклонениями против 1,13 тыс руб (IQR=5,911 тыс руб) у пациентов с соблюдением рекомендаций (p=0,02). Поскольку в подгруппе с отклонениями в режиме дозирования АК было больше пациентов с ТГВ, отдельно было проведено сравнение прямых затрат на АКТ у пациентов с ТГВ при наличии и при отсутствии отклонений в режиме дозирования АК, которая составила 7,3 тыс руб (IQR=6,879 тыс руб) и 6 тыс руб (IQR=5,193 тыс руб), соответственно, (p=0,7), имелась тенденция повышения затрат на 18% при наличии отклонений от рекомендованного режима дозирования АК. Стоимость АКТ у пациентов с ФП, имевших и не имевших отклонения от рекомендаций в режиме дозирования АК, составила 0,82 тыс

руб (IQR=1,417 тыс руб) и 0,572 тыс руб (IQR=1,024 тыс руб), соответственно (p=1,00).

## Обсуждение

В нашей работе приверженность рекомендациям по назначению АК пациентам с ФП составила 86%, пациентам с ТГВ – 90%, что в целом соответствует литературным данным. В исследовании Kim H. и соавт. врачи соблюдали рекомендации по назначению АК амбулаторным пациентам с ФП в 81% случаев [23], а в публикации Spyrgiorgoulou A.C. и соавт. приверженность рекомендациям по АКТ пациентам с ТГВ в стационаре составила 74% [24].

Отклонения от рекомендаций по режиму дозирования АК выявлены у 36,5% пациентов. Чаще всего они заключались в неправильной/отсутствующей коррекции дозы АК на индивидуальные факторы риска (возраст, клиренс креатинина, риск кровотечения и тромбоза). Хотя эти отклонения статистически значимо не повлияли на исходы лечения, они привели к повышению прямых затрат на АКТ – 4,04 тыс руб (IQR=7,501 тыс руб) против 1,13 тыс руб (IQR=5,911 тыс руб); p=0,02. К повышению прямых затрат также могло привести преобладание пациентов с ТГВ в под-

группе с отклонениями в АКТ по режиму дозирования. При сравнении прямых затрат на АКТ у пациентов с ТГВ имеется тенденция к повышению затрат на 18% при несоблюдении рекомендованного режима дозирования АК.

Для пациентов с ФП доля назначений варфарина в стационаре составила 39,5%, ПОАК 46,5%, на амбулаторном этапе – 38% и 59,5% случаев, соответственно. Это согласуется с данными регистра по ФП Областной клинической больницы Твери, в котором доля назначения ПОАК составила 55,6% [25]. В международном регистре по ФП «Gloria AF» антагонисты витамина К получали 32,3% пациентов, ПОАК – 47,7% [26].

Пациентам с ТГВ для начальной терапии в 98% случаев назначались НМГ, хотя для половины случаев можно было назначить ПОАК. Для сравнения, в регистре «RIETE» описано 1635 случаев назначения ПОАК для начальной терапии ТГВ, которые не уступали гепаринам в безопасности и эффективности [27]. В аналогичном отечественном исследовании [28] ПОАК не рассматривались в качестве терапии ТГВ (в том числе начальной) из-за того, что данное показание появилось в инструкциях по медицинскому применению ПОАК совсем недавно.

Обращает на себя внимание низкий уровень назначения НМГ для пролонгированной терапии онкологических пациентов с ТГВ (2 случая из 17 или 12%), несмотря на наличие соответствующих рекомендаций American College of Chest Physicians. В регистре «RIETE» среди 4378 онкологических пациентов с ТГВ для длительной АКТ в 66% случаев назначали НМГ [29]. Низкий уровень назначения НМГ на амбулаторном этапе

может быть связан с высокой стоимостью этой группы ЛС, а также с неудобством их применения.

Нами выявлена статистически незначимая связь между соблюдением рекомендаций по показаниям к АКТ и риском НЛС. Вероятно, увеличение объема выборки позволит выявить и другие клинические показатели, на которые влияет приверженность врачей рекомендациям по назначению АК.

## Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что несоблюдение клинических рекомендаций и инструкций по медицинскому применению ЛС может повышать риск развития НЛС, связанных с применением АК, а также увеличивать стоимость терапии АК.

СППР является перспективным вспомогательным инструментом, который может повысить приверженность врачей клиническим рекомендациям и инструкциям по медицинскому применению ЛС при назначении АК пациентам с ФП и ТГВ. В дальнейшем планируется внедрить СППР «Антикоагулянтная терапия у пациентов с венозными тромбозами и фибрилляцией предсердий» в клиническую практику стационара, оценить ее влияние на безопасность и эффективность медицинской помощи пациентам с ФП и ТГВ.

**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. Institute for Safe Medication Practice (ISMP). List of high-alert medications in acute care Settings. [cited by August 23, 2018]. Available from: <http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf>.
2. Weiss A.J., Elixhauser A. Characteristics of adverse drug events originating during the hospital stay, 2011. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006-2013 Oct.
3. Carrasco-Garrido P., Hernández-Barrera V., Esteban-Hernández J. et al. Adverse drug reactions to anticoagulants in Spain: analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2010-2013). *BMJ Open*. 2017;7(1):e013224. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013224.
4. Fanikos J., Stapinski C., Koo S. et al. Errors Associated with Anticoagulant Therapy in the Hospital. *Am J Cardiol*. 2004; 4(4): 532-5. doi:10.1016/j.amjcard.2004.04.075.
5. Cajfinger F., Debourdeau P., Lamblin A. et al. Low-molecular-weight heparins for cancer-associated thrombosis: Adherence to clinical practice guidelines and patient perception in TROPICQUE, a 409-patient prospective observational study. *Thromb Res*. 2016;144:85-92. doi: 10.1016/j.thromres.2016.06.005.
6. Mahé I., Chidiac J., Helfer H., Noble S. Factors influencing adherence to clinical guidelines in the management of cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(11):2107-13. doi: 10.1111/jth.13483.
7. Sevestre M.A., Belizna C., Duranc C. et al. Compliance with recommendations of clinical practice in the management of venous thromboembolism in cancer: the CARMEN study. *J Mal Vasc*. 2014;39(3):161-8. doi: 10.1016/j.jmv.2014.03.001.
8. Martínez K., Kosirog E., Billups S.J. et al. Clinical outcomes and adherence to guideline recommendations during the initial treatment of acute venous thromboembolism. *Ann Pharmacother*. 2015;49(8):869-75. doi: 10.1177/1060028015583892.
9. Navarro-Juan M., Carbonell-Torregrosa M.Á., Palazón-Bru A. Nonadherence to guidelines for prescribing antiplatelet /anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Fam Pract*. 2016;33(3):290-5. doi: 10.1093/fampra/cmw017.
10. Eckman M.H., Lip G.Y., Wise R.E. et al. Using an Atrial Fibrillation Decision Support Tool (AFDST) for Thromboprophylaxis in Atrial Fibrillation: Impact of Gender and Age. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(5):1054-60. doi: 10.1111/jgs.14099.
11. Karlsson L.O., Nilsson S., Charitakis E. et al. Clinical decision support for stroke prevention in atrial fibrillation (CDS-AF): Rationale and design of a cluster randomized trial in the primary care setting. *Am Heart J*. 2017;187:45-52. doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.009.
12. Maynard G., Humber D., Jenkins I. Multidisciplinary initiative to improve inpatient anticoagulation and management of venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(4):305-10. doi: 10.2146/ajhp130108.
13. Beeler P.E., Kucher N., Blaser J. et al. Sustained impact of electronic alerts on rate of prophylaxis against venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):734-8. doi: 10.1160/TH11-04-0220.
14. Nazarenko G.I., Payushik S.A., Otdelenov V.A. et al. Optimal prevention of hospital venous thromboembolism with the information technologies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):425-1. (In Russ.) [Назаренко Г.И., Паюшик С.А., Отделёнов В.А., и др. Оптимизация профилактики венозных тромбозов и эмболий в стационаре с использованием информационных технологий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(4):425-1]. doi: 10.3233/JRS-150709.
15. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40 (5):373-83.
16. Nazarenko G.I., Kleymenova E.B., Zhujkov M.Yu., et al. System of computer-interpretable clinical guidelines and treatment audit. *Vrach I Informatsionnye Technologii*. 2014;(2):23-31. (In Russ.) [Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Жуйков М.Ю. и др. Система автоматизации клинических руководств и лечения. *Врач и Информационные Технологии*. 2014;(2):23-31].

17. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Sulimov V.A. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Clinical guidelines for conducting electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices (2017). [cited by August 23, 2018]. Available from: <http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf/> (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А. и др. Диагностика и лечения фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств (2017). [цитировано 23.08.2018]. Доступно на: <http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf/>].
18. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
19. Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin V.V. Phlebology Association of Russia. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Phlebology. 2015;(4):4-52. (In Russ.) [Бокерия Л.А. Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин В.В. Ассоциация флебологов России. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2015;(4):4-52].
20. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149(2):315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
21. Olesen J.B., Lip G.Y., Hansen M.L. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ. 2011;342:d124. doi: 10.1136/bmj.d124.
22. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaar R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010;138:1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
23. Kim H., Kim T.H., Cha M.J. et al. A prospective survey of atrial fibrillation management for real-world guideline adherence: Comparison study of Drugs for symptom control and complication prevention of Atrial Fibrillation (CODE-AF) Registry. Korean Circ J. 2017;47(6):877-87. doi: 10.4070/kcj.2017.0146.
24. Spyropoulos A.C., Preblich R., Kwong W.J. Is adherence to the American College of Chest Physicians recommended anticoagulation treatment duration associated with different outcomes among patients with venous thromboembolism? Clin Appl Thromb Hemost. 2017;23(6):532-41. doi: 10.1177/1076029616680475.
25. Mazur E.S., Mazur V.V., Savinkova E.A., et al. Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in real clinical practice. Verkhnevolzhsky Meditsinsky Zhurnal. 2015;14(4):4-7. (In Russ.) [Мазур Е.С., Мазур В.В., Ковсар А.В., и др. Антикоагулянтная терапия при персистирующей фибрилляции предсердий в реальной клинической практике. Верхневолжский Медицинский Журнал. 2015;14(4):4-7].
26. Huisman M.V., Ma C.S., Diener H.C. et al. Antithrombotic therapy use in patients with atrial fibrillation before the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: the Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) Phase I cohort. Europace. 2016;18(9):1308-18. doi: 10.1093/europace/euw073.
27. Trujillo-Santos J., Di Micco P., Dentali F., et al. Real-life treatment of venous thromboembolism with direct oral anticoagulants: The influence of recommended dosing and regimens. Thromb Haemost. 2017;117(2):382-9. doi: 10.1160/TH16-07-0494.
28. Petrov V.I., Shatalova O.V., Maslakov A.S., et al. The analysis of pharmacotherapy of deep venous thrombosis in the lower extremities (a pharmacoepidemiological study). Phlebologia. 2014;8(3):32-7. (In Russ.) [Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. и др. Анализ фармакотерапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей (фармакоэпидемиологическое исследование). Флебология. 2014;8(3):32-7].
29. Mahé I., Sterpu R., Bertoletti L. et al. Long-term anticoagulant therapy of patients with venous thromboembolism. What are the practices? PLoS One. 2015;10(6):e0128741. doi: 10.1371/journal.pone.0128741.

Сведения об авторах:

**Чернов Антон Александрович** – врач, отдел управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России; м.н.с., научно-исследовательский центр РМАНПО

**Клейменова Елена Борисовна** – д.м.н., зав. отделом управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России; зам. директора Института современных информационных технологий в медицине ФИЦ ИУ РАН; профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

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

**Яшина Любовь Петровна** – к.б.н., консультант отдела управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России; зав. отделом, Институт современных информационных технологий в медицине ФИЦ ИУ РАН

**Нигматкулова Мария Дмитриевна** – аспирант, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО; врач-клинический фармаколог, Многопрофильный медицинский центр Банка России

**Отделенов Виталий Александрович** – к. м. н., доцент, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО; врач-клинический фармаколог, Многопрофильный медицинский центр Банка России

**Пающик Светлана Александровна** – к.м.н., зам. зав. отделом управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России

About the Authors:

**Anton A. Chernov** – MD, Doctor, Department of Quality Management of Medical Care, General Medical Center of the Bank of Russia; Junior Researcher, Research Center, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

**Elena B. Kleymenova** – MD, PhD, Head of Department of Quality Management of Medical Care, General Medical Center of the Bank of Russia; Deputy Director, Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

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

**Lubov P. Yashina** – MD, PhD in Biology, Consultant, Department of Quality Management of Medical Care, General Medical Center of the Bank of Russia; Head of Department, Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences

**Maria D. Nigmatkulova** – MD, Post-Graduate Student, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Clinical Pharmacist, General Medical Center of the Bank of Russia

**Vitalii A. Otdelenov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Clinical Pharmacist, General Medical Center of the Bank of Russia

**Svetlana A. Payushchik** – MD, PhD, Deputy Head of Department of Quality Management of Medical Care, General Medical Center of the Bank of Russia

# Различия в частоте основных факторов риска у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом в Сибирской популяции

Светлана Юрьевна Никулина<sup>1</sup>, Анна Александровна Чернова<sup>1\*</sup>,  
Дмитрий Александрович Никулин<sup>1</sup>, Владимир Абрамович Шульман<sup>1</sup>,  
Семен Владимирович Прокопенко<sup>1</sup>, Ирина Михайловна Платунова<sup>1</sup>,  
Ольга Валерьевна Мариловцева<sup>2</sup>, Илона Игоревна Лебедева<sup>1</sup>,  
Алексей Алексеевич Семенчуков<sup>1</sup>, Дана Александровна Яковлева<sup>1</sup>,  
Владимир Николаевич Максимов<sup>3</sup>, Алина Владимировна Кускаева<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона Россия, 660123, Красноярск, ул. Инструментальная, 12

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук. Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Изучение частоты факторов риска (ФР) инсульта с целью первичной и вторичной профилактики данного заболевания остается актуальным. Среди ФР выделяют модифицируемые и немодифицируемые.

**Цель.** Изучить частоту основных ФР у больных ишемическим и геморрагическим инсультом у городского населения г. Красноярска (Восточная Сибирь).

**Материал и методы.** Проведено обследование 124 больных с ишемическим инсультом и 28 – с геморрагическим. Больные находились на лечении в специализированном неврологическом центре г. Красноярска в 2014 г. Критерием включения являлся подтвержденный диагноз ишемического или геморрагического инсульта. Всем больным, включенным в исследование, проводилось клинично-инструментальное и нейровизуализирующее обследование, а также сбор индивидуального и семейного анамнеза с выяснением модифицируемых и немодифицируемых ФР. Исследование неврологического статуса у больных как с ишемическим, так и с геморрагическим инсультом проводили по общепринятой методике. На основании результатов компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга устанавливался диагноз ишемического или геморрагического инсульта.

**Результаты.** Отличительной особенностью больных с геморрагическим инсультом являлось возникновение сосудистой катастрофы в более молодом возрасте (на 6 лет раньше) в сравнении с больными с ишемическим инсультом. Среди пациентов с ишемическим инсультом повышенный индекс массы тела (ИМТ) имели 87 (70,2%) больных, наследственность была отягощена в 8,1% случаев, а в 43,5% случаев больные были курильщиками. Среди пациентов с геморрагическим инсультом повышенный ИМТ имели 16 (57,1%) больных. Лиц с отягощенной наследственностью среди них выявлено не было. Курение отмечено у 22 (78,6%) пациентов данной группы.

**Заключение.** Совершенствование лечения и профилактика ишемического инсульта во многом связаны с выяснением ФР и патогенетических механизмов его развития. Рациональная фармакотерапия, направленная на точечное воздействие на индивидуальные ФР, может помочь снизить риск развития инсульта не только на индивидуальном, но и на популяционном уровне.

**Ключевые слова:** инсульт, факторы риска, кардиология, профилактика.

**Для цитирования:** Никулина С.Ю., Чернова А.А., Никулин Д.А., Шульман В.А., Прокопенко С.В., Платунова И.М., Мариловцева О.В., Лебедева И.И., Семенчуков А.А., Яковлева Д.А., Максимов В.Н., Кускаева А.В. Различия в частоте основных факторов риска у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом в Сибирской популяции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4): 509-514. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-509-514

## Differences in the Incidence of Major Risk Factors in Patients with Ischemic or Hemorrhagic Stroke in the Siberian Population

Svetlana Yu. Nikulina<sup>1</sup>, Anna A. Chernova<sup>1\*</sup>, Dmitriy A. Nikulin<sup>1</sup>, Vladimir A. Shulman<sup>1</sup>, Semen V. Prokopenko<sup>1</sup>, Irina M. Platunova<sup>1</sup>, Olga V. Marilovceva<sup>2</sup>, Ilona I. Lebedeva<sup>1</sup>, Aleksey A. Semenchukov<sup>1</sup>, Dana A. Yakovleva<sup>1</sup>, Vladimir N. Maksimov<sup>3</sup>, Alina V. Kuskaeva<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20 named after I. S. Berzon. Instrumentalnaya ul. 12, Krasnoyarsk, 660123 Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Therapy and Preventive Medicine. B. Bogatkova ul., 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

**Background.** The study of the incidence of risk factors (RF) of stroke for primary and secondary prevention of this disease remains relevant. There are modifiable and non-modifiable RF.

**Aim.** To study the frequency of the main RF in patients with ischemic and hemorrhagic stroke in the urban population of Krasnoyarsk (Eastern Siberia).

**Material and methods.** Examination of 124 patients with an ischemic stroke and 28 with hemorrhagic was performed. Patients received treatment in neurologic center of Krasnoyarsk in 2014 year. The main criterion of inclusion was the confirmed diagnosis of an ischemic or hemorrhagic stroke. All patient had the clinic-tool and neurovisualizing examination and collecting the individual and family anamnesis with examination of modifiable and non-modifiable RF. The research of the neurologic status at patients both with ischemic, and with a hemorrhagic stroke was conducted by the standard technique. Based on results of computer or magnetic resonance imaging of a brain the diagnosis of an ischemic or hemorrhagic stroke was established.

**Results.** A distinctive feature of patients with hemorrhagic stroke was the occurrence of a vascular accident in younger age (6 years earlier) in comparison with ischemic stroke. Among patients with ischemic stroke elevated body mass index (BMI) was in 87 (70.2%) patients, burdened heredity was in 8.1% of cases, and 43.5% of patients were smokers. Among patients with hemorrhagic stroke 16 (57.1%) patients had elevated BMI. People with burdened heredity were not identified among them. Smoking was found in 22 (78.6%) patients in this group.

**Conclusion.** Improvement of treatment and prevention of an ischemic stroke are in many respects connected with clarification of RF and pathogenic mechanisms of its development. The rational pharmacotherapy directed to pointed impact on individual RF can reduce the risk of development of stroke not only at individual, but also at the population level.

**Keywords:** stroke, risk factors, cardiology, prevention.

**For citation:** Nikulina S.Y., Chernova A.A., Nikulin D.A., Shulman V.A., Prokopenko S.V., Platunova I.M., Marilovceva O.V., Lebedeva I.I., Semenchukov A.A., Yakovleva D.A., Maksimov V.N., Kuskaeva A.V. Differences in the Incidence of Major Risk Factors in Patients with Ischemic or Hemorrhagic Stroke in the Siberian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):509-514. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-509-514

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

Received / Поступила: 20.03.2018

Accepted / Принята в печать: 26.06.2018

Анализ факторов риска (ФР) инсульта остается актуальной проблемой в первичной и вторичной профилактике данного заболевания. Важнейшими модифицируемыми ФР, повышающими риск развития инсульта, считаются: артериальная гипертензия (АГ) любого происхождения, заболевания сердца, фибрилляция предсердий, нарушения липидного обмена, сахарный диабет, патологические изменения магистральных артерий головы, нарушения в системе гемостаза. К основным немодифицируемым ФР относятся: пол, возраст, этническая принадлежность, наследственность. Выделяют также ФР, связанные с образом жизни: табакокурение, избыточная масса тела, низкий уровень физической активности, неправильное питание (в частности, недостаточное потребление фруктов и овощей, злоупотребление алкогольными напитками), длительное психоэмоциональное напряжение или острый стресс.

Исследователи различных регионов России неоднократно изучали взаимосвязь различных подтипов инсульта в зависимости от ФР. Скворцовой В.И. и соавт. выполнен сравнительный анализ различных ФР и патогенетических вариантов ишемического инсульта у пациентов молодого и пожилого возраста. У 126 больных с ишемическим инсультом в возрасте до 50 лет и 128 больных старше 51 года было проведено клинико-инструментальное обследование, и установлено, что у больных пожилого возраста статистически значимо чаще встречаются такие модифицируемые ФР, как повышенное артериальное давление, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, а у молодых больных – курение [1].

На основании данных регистра церебрального инсульта, проведенного в Ханты-Мансийском автономном округе в 2004-2007 гг. под руководством Лебедева И. А., были проанализированы сведения о распространенности основных ФР. В данном исследо-

вании АГ являлась наиболее значимым ФР при всех формах острых нарушений мозгового кровообращения [2].

По результатам Доронина Б. М. и соавт. в республике Тыва, находящейся в непосредственной близости к Красноярскому краю, на первом месте среди ФР инсульта находится АГ, затем – наследственная предрасположенность, на последнем месте – перенесенный инфаркт миокарда. Среди тувинского населения отмечается четкая тенденция к росту ишемического инсульта, связанная, в первую очередь, с высокой распространенностью АГ, неадекватностью ее лечения, а также со злоупотреблением алкоголем [3].

Другими исследователями также проведены ассоциативные связи между имеющимися ФР и климато-географическими особенностями населения России [4-6]. Значение имеет и генетическая составляющая, обуславливающая развитие острого нарушения мозгового кровообращения различной этиологии [7-9].

Целью данного исследования явилось изучение частоты основных ФР у больных ишемическим и геморрагическим инсультом у городского населения г. Красноярска (Восточная Сибирь).

## Материал и методы

Проведено обследование 124 больных с ишемическим инсультом и 28 – с геморрагическим. Набор проводился непрерывно в течение 2014 г., больные находились на лечении в неврологическом центре ФГБУЗ «Сибирский клинический центр Федерального медико-биологического агентства» г. Красноярска.

В соответствии с Хельсинской декларацией для проведения исследования было получено одобрение локального Этического комитета при Красноярском государственном медицинском университете им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 16 от 22.09.2014 г.).

*Критерии включения:*

- Наличие подтвержденного диагноза «Острое нарушение мозгового кровообращения» (ОНМК);
- Место основного проживания – г. Красноярск;
- Способность больного выполнять необходимые процедуры;
- Подписание информированного согласия на исследование.

Согласно цели и задачам исследования больные ОНМК были подразделены на 2 подгруппы: 1 подгруппа – больные с ишемическим инсультом, обусловленным острой фокальной церебральной ишемией, приводящей к инфаркту (зона ишемического некроза) головного мозга (n=124; 81,6%); 2 подгруппа – больные с геморрагическим инсультом, обусловленным разрывом интрацеребрального сосуда и проникновением крови в паренхиму мозга, или разрывом артериальной аневризмы с субарахноидальным кровоизлиянием (n=28; 18,4%).

Всем больным с ишемическим и геморрагическим инсультом проводился сбор индивидуального и семейного анамнеза с выяснением модифицируемых и немодифицируемых ФР [10].

Исследование неврологического статуса у больных с ишемическим и с геморрагическим инсультом проводили по общепринятой методике. На основании результатов компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга устанавливался диагноз ишемического или геморрагического инсульта.

Также всем больным проводились:

1. Исследование липидного спектра биохимического анализа крови.

2. Определение уровня гликемии, в т.ч. в ходе нагрузочного теста с 75 мг глюкозы для выявления нарушения толерантности к глюкозе или сахарного диабета.

3. Исследование свертывающей системы крови для оценки состояния реологических свойств крови.

4. Проведение ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с подсчетом толщины интима-медиа или выявления атеросклеротических бляшек для выявления поражения органов-мишеней.

5. Электрокардиография с целью анализа сердечного ритма и подсчета частоты сердечных сокращений, выявления нарушений сердечного ритма и проводимости, признаков гипертрофии левого желудочка с подсчетом индекса Соколова-Лайона.

6. Эхокардиография с целью определения толщины стенок сердца, состояния клапанного аппарата, объема полостей сердца, сократительной активности миокарда и выявления зон гипо-дис- и акинезии, скорости и особенности движения крови в предсердиях и желудочках сердца с целью выявления сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

7. Консультации специалистов (по показаниям).

При статистической обработке для определения характера распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилкса. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы и перцентилей. Для определения значимости различий при множественном сравнении применяли критерий Крускала-Уоллиса, для попарного сравнения – критерий Манна-Уитни. При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Статистическая значимость различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента (t-критерия). Качественные критерии представлены в виде процентных долей. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Оценка достоверности статистических различий проводилась с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при уровне значимости не менее 95% ( $p < 0,05$ ). Если ожидаемые частоты были менее 5, то использовался точный критерий Фишера. Сила связи между изученными признаками определялась при помощи критерия корреляции Пирсона и при непараметрическом распределении – Спирмена. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием SPSS Statistics 19 (IBM, США) [11].

**Table 1. Sex and age characteristics of patients with ischemic and hemorrhagic stroke**

**Таблица 1. Половозрастная характеристика больных с ишемическим и геморрагическим инсультом**

Параметр	Ишемический инсульт (n=124)		Геморрагический инсульт (n=28)	
	n (%)	Возраст (лет)	n (%)	Возраст (лет)
Мужчины	75 (60,5)	57±11,5	17 (60,7)	52,4±12,2
Женщины	49 (39,5)	60,5±11,0	11 (39,3)	58,1±11,4
Всего	124	58,4±11,4	28	54,6±12,0

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное

**Table 2. Sex and age characteristics of patients depending on risk factors**

**Таблица 2. Половозрастная характеристика больных в зависимости от ФР**

Фактор риска	Пол	Ишемический инсульт (n=124)		Геморрагический инсульт (n=28)	
		n (%)	Возраст (лет)	n (%)	Возраст (лет)
Повышенный ИМТ	Мужчины	51 (41,1)	57,2±11,2	12 (42,9)	54,6±11,9
	Женщины	36 (29,1)	59,6±11,9	4 (14,2)	56,3±13,9
	Всего	87 (70,2)	58,3±11,5	16 (57,1)	55,0±11,9
Отягощенная наследственность	Мужчины	4 (3,2)	56,5±14,9	0	-
	Женщины	6 (4,9)	59,7±8,4	0	-
	Всего	10 (8,1)	58,9±9,2	0	-
Курение	Мужчины	38 (30,6)	57,2±11,5	12 (42,9)	54,3±12,3
	Женщины	16 (12,9)	60,2±10,9	10 (35,7)	57,1±12,5
	Всего	54 (43,5)	58,6±11,2	22 (78,6)	55,5±12,2
Повышенная ТИМ	Мужчины	50 (40,3)	57,2±11,2	н.д.	н.д.
	Женщины	40 (24,2)	59,6±11,9	н.д.	н.д.
	Всего	80 (64,5)	58,3±11,5	н.д.	н.д.

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное  
 ИМТ – индекс массы тела, ТИМ – толщина комплекса интима-медиа

**Table 3. Sex and age characteristics of patients depending on cardiovascular diseases**

**Таблица 3. Половозрастная характеристика больных в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Сердечно-сосудистое заболевание	Пол	Ишемический инсульт (n=124)		Геморрагический инсульт (n=28)	
		n (%)	Возраст (лет)	n (%)	Возраст (лет)
Артериальная гипертензия	Мужчины	69 (55,6)	55,0±12,5	17 (60,7)	51,2±11,5
	Женщины	47 (37,9)	58,1±10,2	11 (39,3)	52,6±6,8
	Всего	116 (93,5)	56,7±11,2	28 (100)	51,6±10,2
Фибрилляция предсердий	Мужчины	5 (4,0)	62,6±10,3	0	-
	Женщины	4 (3,3)	66,0±4,4	2 (7,1)	77,5±3,5
	Всего	9 (7,3)	64,1±7,9	2 (7,1)	77,5±3,5
Ишемическая болезнь сердца	Мужчины	13 (10,5)	66,3±7,3	2 (7,1)	61,5±6,4
	Женщины	7 (5,6)	67,6±8,5	3 (10,8)	65,0±8,9
	Всего	20 (16,1)	66,9±7,6	5 (17,9)	63,6±7,3
Хроническая сердечная недостаточность	Мужчины	7 (5,6)	60,4±3,7	1 (3,55)	71
	Женщины	10 (8,1)	65,38±8,67	4 (14,35)	67,8±11,9
	Всего	17 (13,7)	63,5±7,4	5 (17,9)	68,4±10,4
Сахарный диабет	Мужчины	8 (6,5)	58,4±11,2	1 (3,55)	58
	Женщины	9 (7,2)	65,5±9,6	1 (3,55)	75
	Всего	17 (13,7)	61,9±10,7	2 (7,1)	66,5±12,0

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное

## Результаты

Распределение больных с ишемическим и геморрагическим инсультом по полу и среднему возрасту представлены в табл. 1.

Отличительной особенностью больных с геморрагическим инсультом являлось возникновение сосудистой катастрофы в более молодом возрасте (на 6 лет раньше) в сравнении с ишемическим инсультом.

В табл. 2 представлена половозрастная характеристика больных ишемическим и геморрагическим инсультом в зависимости от имеющихся ФР, таких как

повышенный ИМТ, отягощенная наследственность по инсульту, курение, толщина интима-медиа по данным УЗДГ брахиоцефальных артерий > 0,9 мм.

В табл. 3 представлена половозрастная характеристика больных ишемическим инсультом в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

## Обсуждение

Полученные результаты согласуются с данными, полученными в других популяциях. По данным Каеровой Е. В. и соавт. в 2017 г. при анализе основных

факторов развития инсульта одним из важных модифицируемых факторов также было наличие повышенного уровня артериального давления [12].

Кобылиной О. В. и соавт. проведен анализ ФР в якутской популяции ( $n=123$ ). На первом месте находится АГ, затем – наследственная предрасположенность, на последнем месте – сахарный диабет и злоупотребление алкоголем. Курение было зарегистрировано чаще у мужчин, а избыточная масса тела – у женщин. Выявлено достоверное повышение частоты таких ФР, как артериальная гипертензия, курение, избыточная масса тела [13].

При проведении сравнительного анализа ФР развития ишемического инсульта, представленного учеными из Ульяновска, были проанализированы результаты обследования 60 больных, перенесших ишемический инсульт, в возрасте от 38 до 68 лет. Артериальная гипертензия была выявлена у всех больных. Кризовое течение АГ чаще встречалось у больных с лакунарным подтипом ишемического инсульта. Недостаточное ночное снижение АД (группа non-dipper) служит ФР развития атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарного инсультов [14]. Согласно данным Еркебаевой С. К. и соавт., полученные сведения по анализу ФР могут быть использованы в оптимизации первичной и вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения в Южно-Казахстанской области, и во многом зависят от региональных особенностей – комплекса природно-климатических, социально-бытовых и этнических фак-

торов [15]. Наши данные также согласуются с результатами ученых из Архангельска [16] и Ставропольского края [17], а по данным регистра республики Ингушетия, проведенным с участием 1318 больных (средний возраст  $76,7 \pm 14,6$  года), наиболее распространенным ФР развития инсульта была артериальная гипертензия, которая отмечалась у 93,3% больных, и ее доля увеличивалась с возрастом. Летальность при геморрагических инсультах в остром периоде была значительно выше в сравнении с ишемическим инсультом [18].

## Заключение

Совершенствование лечения и профилактика ишемического инсульта во многом связаны с выяснением ФР и патогенетических механизмов его развития. Персонифицированный подход к выявлению ФР инсульта и ряд профилактических мер, направленных на точечное воздействие на ФР, может помочь снизить риск развития инсульта не только на индивидуальном, но и на популяционном уровне [19-21].

**Финансирование:** Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации МД-5887.2018.7.

**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

- Skvortsova V.I., Koltsova E.A., Kimeľfeld E.I. Comparative analysis of risk factors and pathogenic types of ischemic stroke in young and old patients. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"* 2012;3:81-7. (In Russ.) [Скворцова В.И., Кольцова Е.А., Кимельфельд Е.И. Сравнительный анализ факторов риска и патогенетических вариантов ишемического инсульта в молодом и пожилом возрасте. *Курский Научно-практический Вестник «Человек и его Здоровье»*. 2012;3:81-7].
- Lebedev I.A. Prevalence and risk factor structure of cerebral stroke in people of the Khanty-Mansi Autonomous Region. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;12(2):70-6. (In Russ.) [Лебедев И.А. Распространенность и структура факторов риска церебрального инсульта у жителей Ханты-Мансийского автономного округа. *Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;12(2):70-6].
- Doronin B.M., Mongush Kh.D., Ondar A.B., Chylbakool R.Ch. Comparative analysis of risk factors for stroke among native peoples Republic of Tuva. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny*. 2013;12(5):31-8. (In Russ.) [Доронин Б.М., Монгуш Х.Д., Ондар А.Б., Чылбакоол Р.Ч. Сравнительный анализ факторов риска развития инсульта среди коренных жителей Республики Тыва. *Бюллетень Сибирской Медицины*. 2013;12(5):31-8].
- Magomaeв M.F. Analysis of risk factors for stroke in the plains and the mountains of Dagestan. *Vrach-aspirant*. 2012;51(2.4):589-96. (In Russ.) [Магомаев М.Ф. Анализ факторов риска инсульта в равнинной и горной зоне Дагестана. *Врач-аспирант*. 2012;51(2.4):589-96].
- Pyshkina L.I., Kabanov A.A., Alibekova Zh.M. Demographic characteristics of risk factors of ischemic stroke in the Dagestan Republic. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;8(2):65-8. (In Russ.) [Пышкина Л.И., Кабанов А.А., Алибекова Ж.М. Демографические особенности структуры факторов риска развития ишемического инсульта в Республике Дагестан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;8(2):65-8].
- Hasanova N.M. The urgency of the issue and some aspects of stroke risk factors in the context of the European North. *Byulleten' Severnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2004;1:263-5. (In Russ.) [Хасанова Н.М. Актуальность вопроса и некоторые аспекты факторов риска инсульта в условиях Европейского Севера. *Бюллетень Северного Государственного Медицинского Университета*. 2004;1:263-5].
- Platonov A.E., Tanashyan M.M., Illarionshin S.N., et al. Composite evaluation of genetic risk factors for ischemic stroke and algorithm calculating the individual risk of the disease. *Materials of 9th All-Russia Scientific Conference with International Participation "Molecular Diagnostics 2017"*. April 18-20, Moscow, Russia. *Moscow: Meditsina*; 2017:90-4. (In Russ.) [Платонов А.Е., Танашиян М.М., Иллариошкин С.Н., и др. Комплексная оценка генетических факторов риска ишемического инсульта и алгоритм расчета индивидуального риска развития заболевания. В: *Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Молекулярная диагностика 2017"*. Москва, Россия, 18-20 апреля 2017. Москва: Медицина; 2017:90-4].
- Anisimova A.V., Gunchenko A.S., Avdonina M.A., et al. Clinical features and genetic risk factors in the development of ischemic stroke. *Ural'skiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2017;9:22-9. (In Russ.) [Анисимова А.В., Гунченко А.С., Авдонина М.А., и др. Особенности клинических и генетических факторов риска в развитии ишемического инсульта. *Уральский Медицинский Журнал*. 2017;9:22-29.]
- Nikulin D.A., Nikulina S. YU., Chernova A.A., et al. The role of ROS1 gene in development of stroke. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;10:46-9. (In Russ.) [Никулин Д.А., Никулина С.Ю., Чернова А.А., и др. Роль гена ROS1 в развитии острого нарушения мозгового кровообращения. *Российский Кардиологический Журнал*. 2015;10:46-9]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-10-46-49.
- Nikulin D.A., Shulman V.A., Prokopenko S.V., et al. Interrelation of polymorphic allelic rs619203 option of a gene receptor of a tirozinkinaza (ROS1) with cardiovascular diseases at patients with an ischemic stroke. *CardioSomatika*. 2015;2:6-11. (In Russ.) [Никулин Д.А., Шульман В.А., Прокопенко С.В., и др. Взаимосвязь полиморфного аллельного варианта rs619203 гена-рецептора тирозинкиназы (ROS1) сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с ишемическим инсультом. *КардиоСоматика* 2015;2:6-11].
- Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical methods for rates and proportions*. 3rd ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2003.
- Kaerova E.V., Zhuravskaya N.S., Matveeva L.V., Shestera A.A. Major risk factors of the heart stroke development. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2017;6:133. (In Russ.) [Каерова Е.В., Журавская Н.С., Матвеева Л.В., Шестера А.А. Анализ основных факторов риска развития инсульта. *Современные Проблемы Науки и Образования*. 2017;6:133].

13. Kobylina O.V., Nikolaeva T.Ja. Comparative analysis of risk factors for ischemic stroke in the Yakut ethnic group. *Jakutskij Medicinskij Zhurnal*. 2008;1:8-11. (In Russ.) [Кобылина О.В., Николаева Т.Я. Сравнительный анализ факторов риска развития ишемического инсульта в якутской этнической группе. *Якутский Медицинский Журнал*. 2008; 1: 8-11].
14. Mashin V.V., Grishchuk D.V., Albert M.A. The risk factors and markers of various subtypes of ischemic stroke. *Ulyanovskiy Mediko-Biologicheskij Zhurnal*. 2013;1:8-14. (In Russ.) [Машин В.В., Грищук Д.В., Альберт М.А. Факторы и маркеры риска развития различных подтипов ишемического инсульта. *Ульяновский Медико-Биологический Журнал*. 2013;1:8-14].
15. Erkebaeva S.K., Nurguzhaev E.S., Gafurov B.G., et al. Epidemiology and climate and geographic risk factors of stroke in the South Kazakhstan oblast. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(3-2):3-8. (In Russ.) [Еркебаева С.К., Нургузаев Е.С., Гафуров Б.Г., и др. Эпидемиология и климато-географические факторы риска церебрального инсульта в Южно-Казахстанской области. *Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(3-2):3-8].
16. Hasanova N.M., Popov V.V. Prevalence and risk factors for stroke in Arkhangelsk : monograph. Arkhangelsk: Izdatel'stvo Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universitet; 2012. 108 p. (In Russ.) [Хасанова Н.М., Попов В.В. Распространенность и факторы риска инсульта в Архангельске. Архангельск: Издательство Северного государственного медицинского университета; 2012].
17. Bogatyreva M.D., Stakhovskaya L.V. Risk factors for ischemic stroke among the rural population of the Stavropol territory. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2012;4:58-61. (In Russ.) [Богатырева М.Д., Стаховская Л.В. Факторы риска ишемического инсульта среди сельского населения ставропольского края. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. 2012;4:58-61].
18. Khutueva L.S., Efremov V.V. Structure, outcomes and risk factors of stroke in the Republic of Ingushetia (according to the register of stroke). *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2013;3-2:400-3. (In Russ.) [Хутиева Л.С., Ефремов В.В. Структура, исходы и факторы риска мозговых инсультов в Республике Ингушетия (по данным регистра инсульта). *Фундаментальные Исследования*. 2013;3-2:400-3.]
19. Parfenov V.A., Verbickaja S.V. Risk factors and pathogenetic subtypes of ischemic stroke. *Aterotromboz*. 2012;1:16-25. (In Russ.) [Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Факторы риска и патогенетические подтипы ишемического инсульта. *Атеротромбоз*. 2012;1:16-25].
20. Meshkova K.S., Gudkova V.V., Stahovskaja L.V. Risk factors and prevention of stroke. *Zemskij Vrach*. 2013;2:16-9. (In Russ.) [Мешкова К.С., Гудкова В.В., Стаховская Л.В. Факторы риска и профилактика инсульта. *Земский Врач*. 2013;2:16-9].
21. Lutsky M.A., Frolov V.M., Vykova V.A. Ischemic stroke risk factors. *Sistemnyy Analiz i Upravleniye v Biomeditsinskikh Sistemakh*. 2012;11(2):353-5. (In Russ.) [Луцкий М.А., Фролов В.М., Быкова В.А. Факторы риска развития ишемического инсульта. *Системный Анализ и Управление в Биомедицинских Системах*. 2012;11(2):353-5].

*About the Authors:*

**Svetlana Yu. Nikulina** – MD, PhD, Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Head of Chair of Internal Medicine N1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Anna A. Chernova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Outpatient Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle with a Course of Postgraduate Education, Head of Russian-Italian Laboratory of Medical Genetics, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Dmitriy A. Nikulin** – MD, PhD, Assistant, Chair of Neurology with Course of Rehabilitation of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Vladimir A. Shulman** – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine N1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Semyon V. Prokopenko** – MD, PhD, Head of Chair of Neurology with Course of Rehabilitation of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Irina M. Platunova** – MD, Post-Graduate Student, Chair of Internal Medicine N1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Olga V. Marilovceva** – MD, PhD, Cardiologist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20 named after I. S. Berzona

**Iлона I. Lebedeva** – MD, Post-Graduate Student, Chair of Internal Medicine N1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Aleksey A. Semenchukov** – Researcher, Russian-Italian Laboratory of Medical Genetics, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry; Senior Teacher, Chair of Biological Chemistry with Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Dana A. Yakovleva** – MD, Clinical Resident, Chair of Internal Medicine N1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Vladimir N. Maksimov** – MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine

**Alina V. Kuskaeva** – MD, Post-Graduate Student, Chair of Internal Medicine N1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

*Сведения об авторах:*

**Никulina Светлана Юрьевна** – д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Чернова Анна Александровна** – д.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования; руководитель Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Никulin Дмитрий Александрович** – к.м.н., ассистент, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Шульман Владимир Абрамович** – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней № 1, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Прокопенко Семен Владимирович** – д.м.н., зав. кафедрой неврологии с курсом реабилитации последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Платунова Ирина Михайловна** – аспирант, кафедра внутренних болезней № 1, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Мариловцева Ольга Валерьевна** – к.м.н., врач-кардиолог, Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона

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

**Семечуков Алексей Алексеевич** – н.с., Российско-итальянская лаборатория медицинской генетики, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии; старший преподаватель, кафедра биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Яковлева Дана Александровна** – клинический ординатор, кафедра внутренних болезней № 1, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Максимов Владимир Николаевич** – д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины

**Кускаева Алина Владимировна** – аспирант, кафедра внутренних болезней № 1, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

## Трудности ведения пациента старческого возраста: особенности подбора антитромботической терапии. Клинический случай

Дарига Уайдинична Акашева\*, Елена Сергеевна Булгакова, Игорь Семенович Явелов, Александр Юрьевич Горшков, Оксана Михайловна Драпкина

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

Постоянно растущая популяция людей пожилого и старческого возраста является главным «потребителем» антитромботических препаратов в силу того, что основные тромбоземболические заболевания (острый коронарный синдром, венозные тромбоземболии, фибрилляция предсердий) встречаются у них намного чаще, чем у более молодых. У этих пациентов отмечаются высокие риски как тромбоземболических осложнений, так и кровотечений, связанных с применением антитромботических препаратов. Подбор антитромботической терапии у них проводится на основании тщательной индивидуальной оценки соотношения «риск/польза» в каждом конкретном случае. В реальной жизни возникают иногда проблемы и вопросы, ответы на которые не найти ни в одних существующих рекомендациях. Такой непростой клинический случай ведения пациента старческого возраста представлен в статье.

**Ключевые слова:** старческий возраст, антикоагулянт, фибрилляция предсердий, аневризма абдоминальной аорты, острый коронарный синдром.

**Для цитирования:** Акашева Д.У., Булгакова Е.С., Явелов И.С., Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Трудности ведения пациента старческого возраста: особенности подбора антитромботической терапии. Клинический случай. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):515-523. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-515-523

### **Elderly Patient Management Problems: Antithrombotic Therapy Selection Features. Clinical Case**

Dariga U. Akasheva\*, Elena S. Bulgakova, Igor S. Yavelov, Alexander Yu. Gorshkov, Oxana M. Drapkina  
National Medical Research Center for Preventive Medicine  
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The growing population of elderly people is the main «antithrombotic drugs consumer» because there is higher prevalence of thromboembolic diseases (acute coronary syndrome, venous thromboembolism, atrial fibrillation) among them than among younger people. Elderly people have high risks of both thromboembolic and bleeding complications associated with antithrombotic drugs using. Antithrombotic drug choice is based on individual careful estimation of the «risk/benefit» ratio. Sometimes real clinical practice gives us problems and questions, having no answers in any guidelines. Such a difficult clinical case of elderly patient management is presented in this article.

**Keywords:** elderly patients, anticoagulant, atrial fibrillation, abdominal aortic aneurysm, acute coronary syndrome.

**For citation:** Akasheva D.U., Bulgakova E.S., Yavelov I.S., Gorshkov A.Y., Drapkina O.M. Elderly Patient Management Problems: Antithrombotic Therapy Selection Features. Clinical Case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):515-523. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-515-523

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

## Введение

Увеличение продолжительности жизни привело к значительному повсеместному росту популяции людей пожилого и старческого возраста. Именно у них чаще всего развивается острый коронарный синдром, венозные тромбоземболии и фибрилляция предсердий, служащие основными показаниями для приема антитромботических препаратов различных классов. При этом повышение риска тромбоземболических осложнений для этих пациентов сопряжено с одновременным повышением риска кровотечений на терапии. На-

рушение синтеза факторов свертывания крови в печени, снижение фильтрационной функции почек – далеко не полный перечень тех возрастных изменений системы гемостаза, которые делают применение антитромботической терапии в пожилом и, особенно, в старческом возрасте «хождением по лезвию бритвы».

Если проблема, связанная с естественным старением организма, кажется неизбежной, то искусственно созданной проблемой использования антитромботической терапии у пациентов этой возрастной категории является ограничение доказательной базы современных рекомендаций по ведению гериатрических пациентов из-за «невключения» в большинство клинических исследований людей старческого возраста.

Received / Поступила: 13.02.2018

Accepted / Принята в печать: 15.03.2018

Согласно недавно опубликованному обзору, за последние 10 лет 446 из 839 (53%) рандомизированных клинических исследований (РКИ) по медикаментозному лечению ИБС исключали пациентов старческого возраста. Верхняя отрезная граница в этих исследованиях колебалась от 75 до 80 лет, средний возраст участников составил 62,7 лет (средний максимальный возраст – 74 года). Доля участников в возрасте  $\geq 65$  лет была 42,5%,  $\geq 75$  – всего лишь 12,3%. Таким образом, включение участников в большинство современных исследований по лекарственной терапии сердечно-сосудистых заболеваний не отражает возрастной ассоциированности этих заболеваний [1].

Общая тенденция среди врачей – недостаточное назначение пациентам пожилого и старческого возраста антитромботических препаратов, особенно антикоагулянтов, связана с недооценкой у них тромбозм-облических рисков и переоценкой риска кровотечений. В целом, несмотря на риски антитромботической терапии у этой категории пациентов, польза от ее применения значительно превышает опасность развития побочных эффектов. Более того, известно, что чем выше риск кровотечения у пациентов старческого возраста, тем большая польза у них будет получена от применения антикоагулянтной терапии. Основное правило применения антитромботической терапии в пожилом и старческом возрасте – это тщательная индивидуальная оценка соотношения «польза/риск» у каждого конкретного больного. Компенсируя отсутствие специальных гериатрических рекомендаций по данной проблеме, Европейское общество кардиологов, а впоследствии и Российское общество геронтологов и гериатров выпустили документ о «позиции экспертов» по вопросам антитромботической терапии у пациентов пожилого и старческого возраста [2,3]. Тем не менее, в реальной практике иногда встречаются сложные клинические случаи, которые не укладываются полностью ни в одни рекомендации. Данный клинический случай служит таким примером.

### Описание клинического случая

Пациент Л., 77 лет, поступил в клинику с жалобами на одышку в положении лежа, отеки ног и мошонки, увеличение в объеме живота, давящие боли за грудиной при ходьбе на дистанцию до 50 м, периодическую тупую неинтенсивную боль в околопупочной области слева.

*Анамнез заболевания.* В 38-летнем возрасте (1979 г.) перенес инфаркт миокарда нижней локализации, через год – повторный инфаркт той же локализации. Два года спустя в связи с сохраняющейся постинфарктной стенокардией было выполнено коронарное шунтирование, после которого пациент чувствовал себя

удовлетворительно. Применявшуюся медикаментозную терапию не помнит. С 50 лет зарегистрирована артериальная гипертензия с максимальными цифрами АД до 260/140 мм рт.ст., начат постоянный прием бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ.

С 2003 г. (62 года) возобновились ангинозные боли. Пациенту была проведена коронарошунтография (КШГ), по результатам которой выполнено стентирование огибающей артерии. В течение 12 мес находился на двойной антиагрегантной терапии [ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг/сут+клопидогрел 75 мг/сут] с последующим переходом на монотерапию АСК.

В феврале 2008 г. попал в дорожно-транспортное происшествие с множественными травмами. В связи с переломом обеих нижних конечностей находился на скелетном вытяжении, в мае того же года развился тромбоз вен левой голени. По этому поводу стал принимать варфарин с нерегулярным контролем международного нормализованного отношения (МНО). Пять месяцев спустя (в ноябре) у пациента внезапно возникло заикание, трудности в подборе слов, изменился почерк. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) были выявлены обширные эпил- и субдуральная гематомы левого полушария различной давности (свежая и, возможно, февральская, связанная с дорожно-транспортным происшествием) со смещением структур головного мозга вправо. В коагулограмме от того времени на фоне приема варфарина отмечались значительные отклонения: МНО 4,21, протромбин по Квику 15%, АЧТВ 144 мс. Варфарин был отменен. В декабре 2008 г. дважды проводилось малоинвазивное дренирование гематомы. В мае 2009 г., по данным контрольной МРТ головного мозга, визуализировалась остаточная гематома левого полушария размерами 16×54 мм.

В 2009 г. на электрокардиограмме (ЭКГ) впервые зарегистрирована постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), антикоагулянты не назначались. В 2010 г. стали нарастать явления хронической сердечной недостаточности (ХСН), в связи с чем пациент был госпитализирован, подобрана терапия: метопролола сукцинат 100 мг/сут, периндоприл 10 мг/сут, торасемид 5 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут, симвастатин 10 мг/сут.

В 2012 г. с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлена веретенообразная аневризма инфраренального отдела аорты размерами 63×55 мм. К ангиохирургам на тот момент пациент не обращался. В феврале 2016 г. при ультразвуковом исследовании диагностирован тромбоз аневризмы (69×69 мм).

В течение последнего года, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, отмечалось нараста-

ние признаков декомпенсации сердечной недостаточности, что явилось поводом для настоящей госпитализации. Кроме того, в задачи госпитализации входило проведение контрольного МСКТ по рекомендации кардиохирургов для последующего выбора метода инвазивного лечения абдоминальной аневризмы аорты.

**Объективно.** Состояние пациента при поступлении средней тяжести. Сознание ясное. Положение в постели с высоким изголовьем. Рост 165 см, масса тела 89 кг, индекс массы тела 32,7 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы с небольшим синюшным оттенком, акроцианоз. Вены шеи набухшие. Симметричные отеки ног и мошонки. Пульсация на бедренных и подколенных артериях симметрично ослаблена, на тыльных артериях стоп не определялась. Над обеими сонными артериями выслушивался слабый систолический шум. Притупление легочного звука при перкуссии в нижних отделах легких, больше справа, сопровождалось аускультативным ослаблением дыхания и единичными мелкопузырчатыми хрипами в той же области. Частота дыханий 28/мин. Левая граница относительной сердечной тупости смещена кнаружи от левой срединно-ключичной линии на 1,5 см. Звучность тонов сердца ослаблена, наличие III тона («ритм галопа»); ритм неправильный, частота сердечных сокращений около 80/мин без выраженного дефицита пульса, АД 111/64 мм рт.ст. Живот увеличен в объеме, в т.ч. за счет подкожной клетчатки, пальпаторно безболезненный. Печень +1,5 см, край ровный, безболезненный. Пальпировать и выслушать тоны и шумы брюшной аорты не удалось.

**Анамнез жизни.** Наследственный анамнез по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен. Раннее начало курения, стаж около 30 лет, бросил в 42 года. Аллергоанамнез не отягощен, выраженная гипотония на нитраты.

*Данные дополнительных методов исследования при поступлении:*

- Лабораторные показатели представлены в табл. 1. Обращает на себя внимание выраженная тромбоцитопения ( $61 \times 10^9/\text{л}$ ) и почти 10-кратное повышение уровня D-димера (2265,97 нг/мл).
- Р-графия грудной клетки: признаки диффузного венозного застоя, легочной артериальной гипертензии, правосторонний гидроторакс.
- ЭКГ представлена на рис. 1.
- Эхокардиография (ЭхоКГ): дилатация обоих предсердий и правого желудочка, гипертрофия миокарда левого желудочка, диффузное снижение глобальной сократимости без признаков нарушения локальной [фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 48% по Симпсону], индекс масса миокарда левого желудочка 150 г/м<sup>2</sup>, систолическое давление в легочной артерии 65 мм рт.ст., митральная и трикуспидальная регургитация II-III степени. Признаки правостороннего плеврального выпота, умеренного асцита.
- Ультразвуковое исследование аорты: тромбированная аневризма брюшного отдела аорты диаметром 8,3 см.
- МРТ головного мозга: хроническая плоская субдуральная гематома (67×13 мм) лобной области слева, кистозно-глиозные изменения в затылочно-височной области справа.

**Table 1. Clinical, biochemical blood test and coagulogram upon admission**

**Таблица 1. Клинический, биохимический анализа крови и коагулограмма при поступлении**

Параметр	Значение	Параметр	Значение
Гемоглобин, г/л	135	Глюкоза, ммоль/л	5,6
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,37	Билирубин, мкмоль/л	25,0
Гематокрит, %	41,2	Общий белок, г/л	69,0
Цветовой показатель	0,93	Аспартаттрансаминаза, ед/л	23,0
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	61	Аланин-трансаминаза, ед/л	17,0
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,7	Натрий, ммоль/л	138
СОЭ, мм/ч	5	Калий, ммоль/л	4,1
АЧТВ, сек	30,6	Мочевая кислота, мг/дл	7,6
Протромбиновое время, сек	13,5	Креатинин, мкмоль/л	93
Протромбин по Квику, %	77,1	Мочевина, ммоль/л	8,2
МНО	1,25	Общий холестерин, ммоль/л	4,0
Фибриноген, г/л	2,6	ЛПНП, ммоль/л	1,88
D-димер, нг/мл	2265,97	СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	63

СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АЧТВ – активированное частичное тромбластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

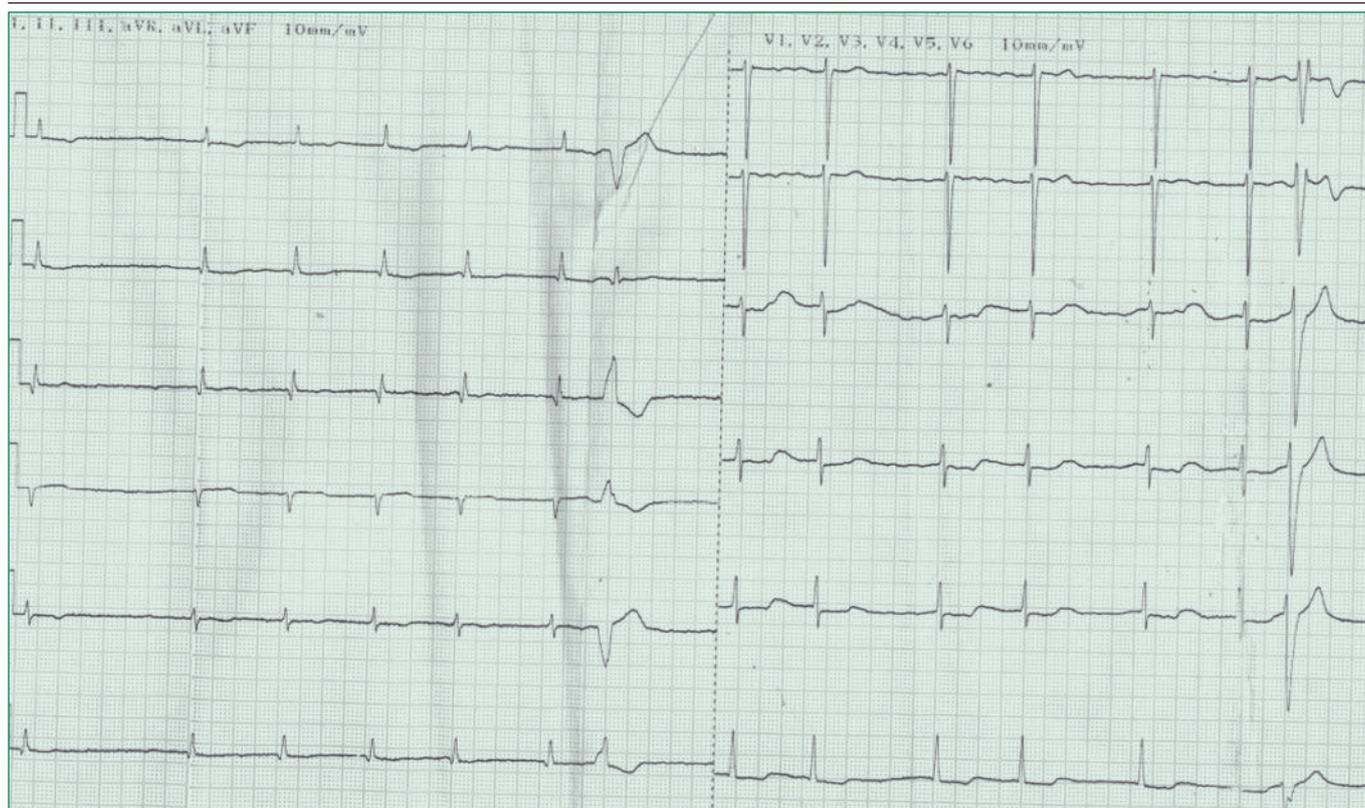


Figure 1. ECG at admission: atrial fibrillation, ventricular rate 52-76 per min, incomplete right bundle branch block, pure R-wave progression in V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>, changes in the end part of the ECG ventricular complex

Рисунок 1. ЭКГ при поступлении: фибрилляция предсердий, частота желудочковых сокращений 52-76 в мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, слабый прирост R в V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>, изменения конечной части желудочкового комплекса

• МСКТ брюшного отдела аорты на 4-е сутки: КТ-картина крупной, частично тромбированной аневризмы инфраренального отдела брюшной аорты (57×49 мм, внешние размеры 82×87 мм) с кальцинатами (21-35 мм).

*Диагноз при поступлении.* ИБС: стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда нижней локализации от 1979, 1980 гг.). Атеросклероз коронарных артерий. Операция коронарного шунтирования правой коронарной артерии (ПКА) и передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) в 1982 г. Стентирование огибающей ветви (2003 г.). Нарушения ритма сердца: постоянная форма ФП. Правосторонний гидроторакс. Асцит. ХСН IIБ стадии, IV ФК (NYHA).

Мультифокальный атеросклероз с поражением сонных артерий, артерий нижних конечностей и аорты. Гигантская аневризма брюшного отдела аорты с признаками тромбирования. Тромбоцитопения.

Гипертоническая болезнь III стадии, достигнуты целевые значения АД, риск ССО 4. Последствия перенесенных ОНМК неизвестной давности.

Посттравматическая гематома левого полушария головного мозга (2008 г.).

Дислипидемия 2А.

*Лечение.* Фуросемид 40 мг/сут внутривенно, торацемид 10 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, эналаприл 2,5 мг 2 р/сут, спиронолактон 50 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут. В качестве антикоагулянтной терапии пациенту был назначен апиксабан 2,5 мг 2 р/сут.

*Течение болезни в стационаре.* На 5-й день пребывания в отделении у пациента уменьшилась выраженность одышки и отеков, вес снизился на 4 кг, в общем анализе крови уровень тромбоцитов повысился с 61 до 121×10<sup>9</sup>/л. Однако у пациента ухудшилась фильтрационная функция почек, после проведения МСКТ вырос уровень креатинина сыворотки (контраст-индуцированное острое повреждение почек), терапия спиронолактоном была отменена.

На фоне относительно стабильного состояния с некоторой положительной динамикой на 7-е сут у пациента развился острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. Выраженный ангинозный приступ, потребовавший введения наркотических анальгетиков, сопровождался признаками острой левожелудочковой недостаточности. По ЭКГ на фоне болей регистрировалась ишемическая динамика: косо-нисходящая депрессия сегмента ST в V<sub>3-6</sub>, максимально в

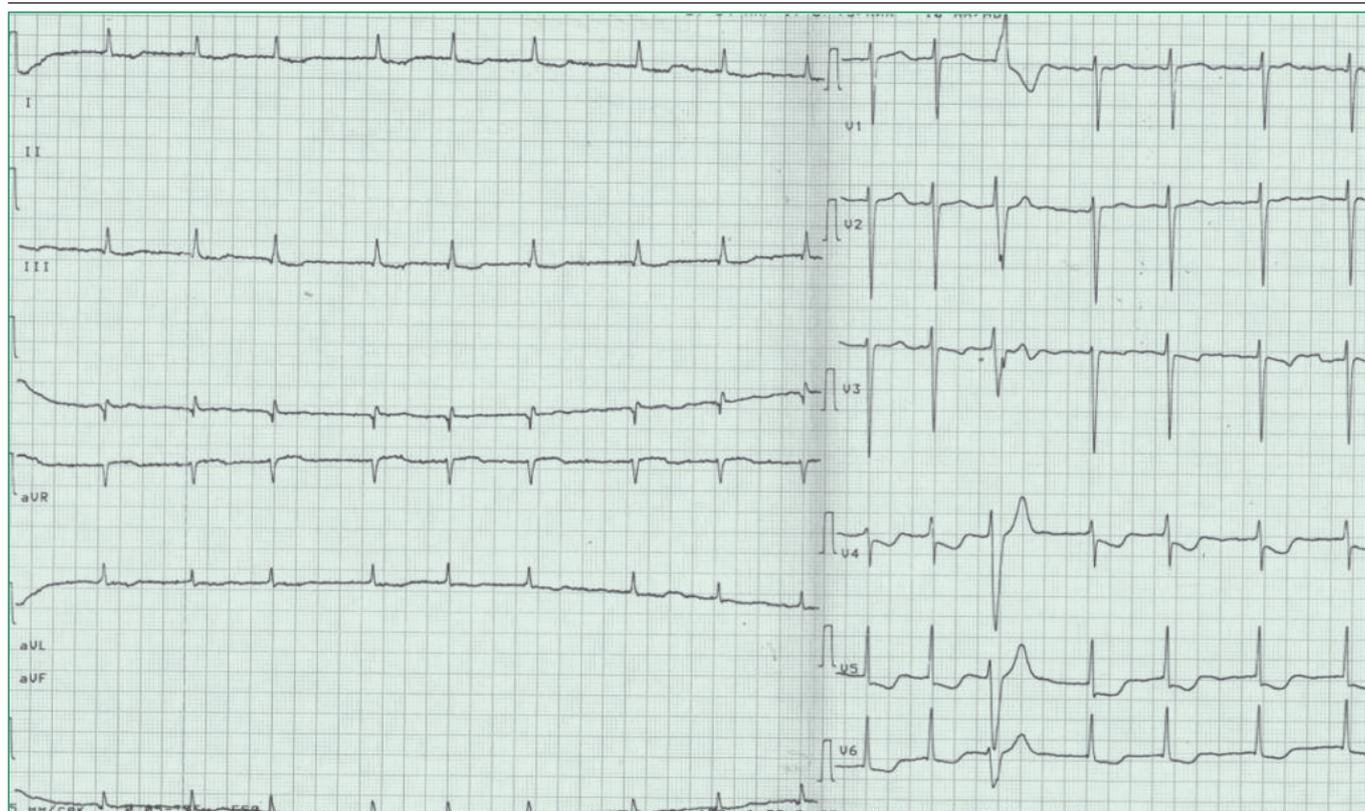


Figure 2. ECG in the acute period of myocardial infarction: atrial fibrillation, ventricular rate 61-88 per min, skewed depression of ST-segment in V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub> (maximum in V<sub>4</sub> up to 3-3.5 mm)

Рисунок 2. ЭКГ в острейшем периоде инфаркта миокарда: фибрилляция предсердий, частота желудочковых сокращений 61-88 в мин., коснисходящая депрессия сегмента ST в V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub>, максимально в V<sub>4</sub> до 3-3,5 мм

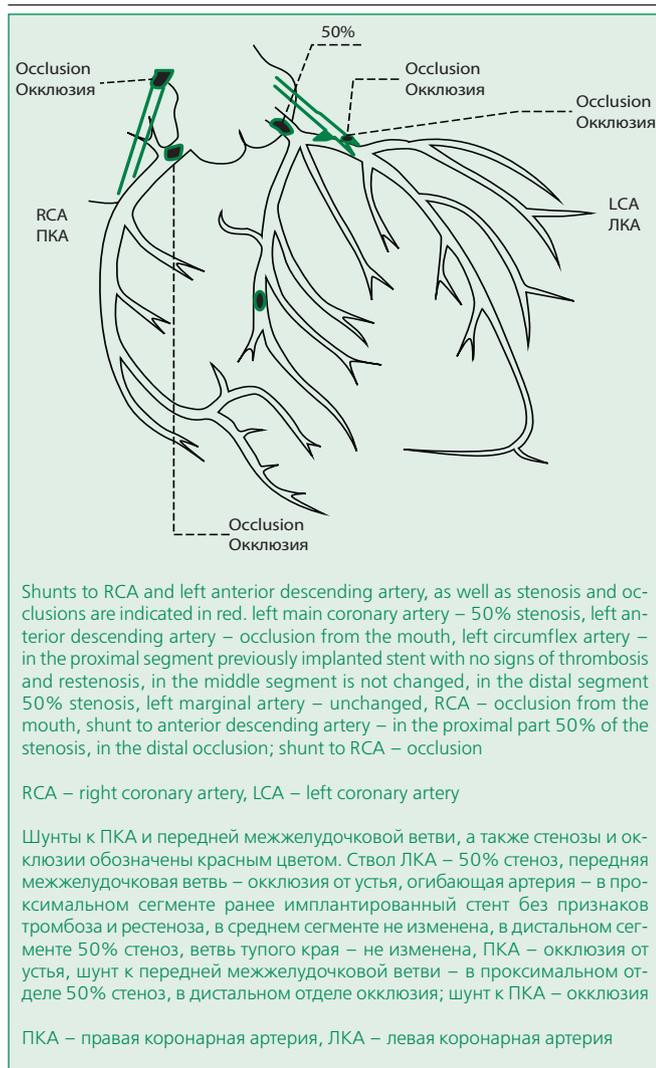
V<sub>4</sub> до 3-3,5 мм (рис.2). Отрицательная динамика визуализировалась и на ЭхоКГ в виде появления обширной зоны нарушения локальной сократимости по передней стенке, перегородке и верхушке, а также снижения ФВЛЖ до 32% по Симпсону. Тропониновый тест был положительным 0,16 нг/мл (норма для локальной лаборатории 0,07 нг/мл).

В связи с развитием ОКС к лечению был добавлен клопидогрел (300 мг – нагрузочная доза, 75 мг/сут – поддерживающая). Терапия апиксабаном была приостановлена, начато в/в введение нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ с последующим переходом на фондапаринукс 1,5 мг/сут, учитывая низкий уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Суточная доза аторвастатина была увеличена до 80 мг.

Несмотря на сниженную СКФ и нежелательность повторных процедур с введением контраста, пациенту по жизненным показаниям была проведена КШГ с выявлением окклюзий обоих шунтов. Результаты КШГ, схематично представленные на рис. 3, демонстрировали критическое состояние коронарного русла. Признаки острой окклюзии дистального отдела шунта к ПМЖВ (неровность, «подрытость» края, связанная с

неравномерным пропитыванием тромботических масс контрастным веществом), а также появление на ЭхоКГ обширной зоны нарушений локальной сократимости, соответствующей бассейну данной артерии, явились показанием к проведению баллонной ангиопластики шунта к ПМЖВ. Длительное неоднократное баллонирование привело к успеху: шунт был открыт. Имплантировать стент не удалось, что было связано с техническими трудностями, высоким интраоперационным риском, а также ограниченными возможностями введения контраста. По этим же причинам не обсуждался вопрос о проведении в настоящее время реваскуляризации других сосудов.

В течение последующей недели состояние пациента стабилизировалось: ангинозные приступы не рецидивировали, явления ХСН относительно компенсировались. По данным рентгенологического исследования отмечался регресс венозного застоя, сохранение правостороннего гидроторакса с признаками его организации. В связи с развитием почечной недостаточности осторожно (под контролем центрального венозного давления) проводилась гидратация физиологическим раствором. Максимально уровень креатинина в крови повышался до 256 мкмоль/л (СКФ 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>),



**Figure 3. Coronary angiography of the patient L. (scheme).  
 Рисунок 3. Результат коронароангиошунтографии пациента Л. (схема).**

к выписке снизился до 142 мкмоль/л (СКФ 39 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В общем анализе крови появилась умеренная анемия (гемоглобин 97 г/л) вследствие постоперационной гематомы, количество тромбоцитов стабилизировалось на уровне 105 × 10<sup>9</sup>/л. На ЭКГ сформировался патологический зубец Q в отведении V<sub>4</sub> (рис. 4). По данным ЭхоКГ: зона гипокинезии передне-верхушечной локализации с формированием верхушечной аневризмы (ФВЛЖ 35%).

Пациент был выписан домой с рекомендациями постоянного приема аписабана 2,5 мг 2 р/сут, клопидогрела 75 мг/сут в течение 12 мес, бисопролола 2,5 мг/сут, эналаприла 2,5 мг 2 р/сут, торасемида 20 мг/сут, аторвастатина 40 мг/сут, пантопразола 20 мг/сут. Также рекомендованы динамический лабораторный контроль уровня гемоглобина, тромбоцитов и креатинина, добавление к терапии антагонистов минералокортикоидных рецепторов в случае нормализации почечной функции, ограничение физических нагрузок и строгий контроль артериальной

гипертензии, консультация кардиохирурга с результатами МСКТ для решения вопроса о возможности оперативного лечения.

### Обсуждение

Что отличает представленного пациента? С одной стороны, довольно заурядный для старческого возраста (77 лет) набор сердечно-сосудистых заболеваний: ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз), гипертоническая болезнь, ХСН. С другой – не совсем типичный ранний дебют атеросклероза и его чрезмерная выраженность. Так, манифестация сердечно-сосудистых заболеваний у нашего пациента произошла в 38-летнем возрасте, когда он перенес крупноочаговый инфаркт миокарда нижней локализации, при отсутствии данных за отягощенный семейный анамнез и наследственные дислипидемии. Впоследствии на фоне высокой и плохо контролируемой артериальной гипертензии у него наблюдалось стремительное прогрессирование атеросклероза по всем направлениям: неоднократные рецидивы коронарных событий, стенозирующие процессы в периферических артериях (сонных, артериях нижних конечностей). Наконец, крайним проявлением атеросклероза явилось развитие у пациента в последние годы гигантской абдоминальной аневризмы аорты, осложнившейся тромбозом.

Ведущим клиническим синдромом данного пациента при настоящей госпитализации стала выраженная хроническая сердечная недостаточность по обоим кругам кровообращения. Синдром коронарной недостаточности, безусловно, также имел место, но на момент поступления носил стабильно тяжелый характер. С первого дня пребывания в клинике проводилась стандартная терапия ХСН с низкой ФВЛЖ: тройная нейrogормональная блокада (бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и антагонист минералокортикоидных рецепторов)+внутривенное введение петлевых диуретиков под контролем веса и АД.

Непростым решением в ведении данного пациента стало назначение анти тромботической терапии. Показанием к антикоагулянтам была не только постоянная форма ФП с высоким риском тромбоэмболических осложнений (7 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), но и наличие массивного тромбоза в полости аневризмы брюшной аорты. Однако у пациента имелись и серьезные ограничения для антикоагулянтной терапии. Это даже не возраст (>75 лет) и высокий балл по HAS-BLED, а наличие посттравматической субдуральной гематомы и перенесенного в 2008 г. геморрагического инсульта на фоне применения варфарина. Выраженная стойкая тромбоцитопения (от 51 до 77 × 10<sup>9</sup>/л) в последнее время также явилась серьезным ограничением для назначения анти тромботической терапии. И, наконец, развитие по-

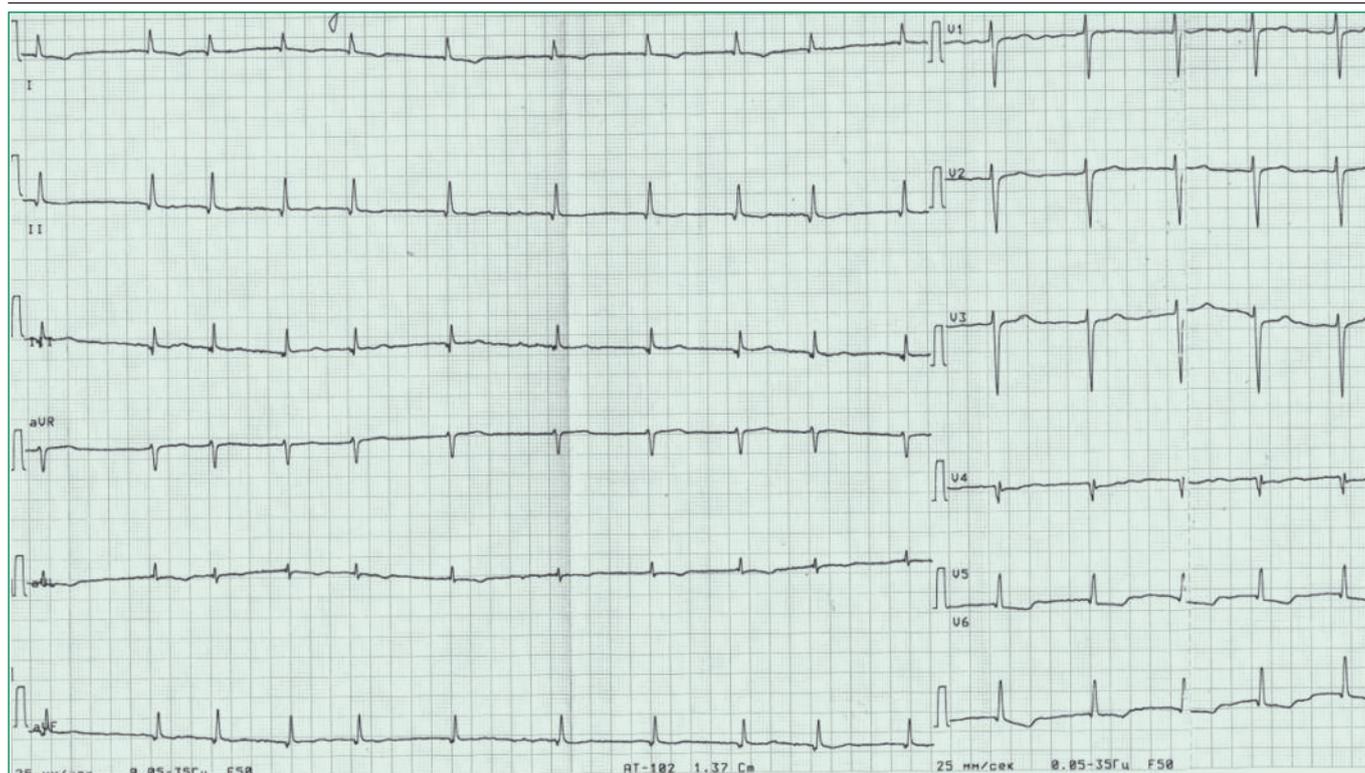


Figure 4. ECG on the 7th day after myocardial infarction: atrial fibrillation, ventricular rate 54-79 per min, appearance of abnormal Q-wave in V<sub>4</sub>

Рисунок 4. ЭКГ на 7-е сутки после инфаркта: фибрилляция предсердий, частота желудочковых сокращений 54-79/мин, появление патологического зубца Q в V<sub>4</sub>

очечной недостаточности у пациента вследствие контраст-индуцированной нефропатии при настоящей госпитализации лишь усугубило ситуацию, увеличив у него риски как тромбозов, так и кровотечений.

Тем не менее, известно, что в соотношении «польза/риск» антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста превалирует польза. Причем, поскольку факторы риска тромбоза и кровотечения во многом схожи, то чем выше риск кровотечений, тем большей одновременно считается польза от применения антикоагулянтов. Назначение нашему пациенту перорального антикоагулянта, прямого ингибитора Ха-фактора аписабана оказалось оправданным: тромбоцитопения у него не только не усугубилась, но и существенно уменьшилась (уровень тромбоцитов в крови на 5-й день лечения вырос практически в два раза). Как известно, одной из причин тромбоцитопении может стать их повышенное потребление на фоне массивного тромбоза: у нашего пациента – тромбоза гигантской аневризмы аорты. Блокировав этот процесс на уровне Ха-фактора, мы уменьшили «уход» тромбоцитов в аневризму и в результате увидели повышение их уровня в крови.

Выбор орального антикоагулянта был не прост. Варфарин сразу исключили: пациент перенес геморрагический инсульт на фоне его применения. Оставались прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Явного

преимущества ни один из них не имеет в виду отсутствия прямых сравнительных исследований. Тем не менее, остановиться на аписабане нам позволили результаты не прямых ретроспективных сравнений: мета-анализа Ruff C.T. с соавт. [4] и всестороннего структурированного обзора литературы (24000 пациентов с ФП в возрасте 75-80 лет), названного авторами «Международным согласительным консенсусом по длительному лечению оральными антикоагулянтами пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий (ОАК FORTA-2016)» [5].

Классификация лекарств FOPTA (Fit for The Aged) была введена в 2008 г. и валидизирована в исследовании ValFORTA в 2016 г. с целью оптимизации и стандартизации медикаментозной терапии пожилых людей с учетом ее пользы, рисков и переносимости. По этой классификации первые два класса лекарств считаются положительными (А – очень полезные, В – полезные), а два других – отрицательными (С – потенциально опасные и D – опасные) [6]. Так, аписабан, по результатам крупного обзора, оказался единственным очень полезным препаратом (класс FORTA-A), в то время как другие оральные антикоагулянты (ривароксабан, обе дозы дабигатрана, эдоксабан и варфарин) – просто полезными (FORTA-B) [5].

Нельзя не заметить, что применение у пациента сниженной дозы аписабана (2,5 мг 2 р/сут) не соот-

ветствует стандартным рекомендациям. Из 3-х критериев снижения дозы у него наличествовал только один (в то время как нужно, минимум, два): уровень креатинина > 133 мкмоль/л. Возраст пациента не достиг 80 лет, а вес превышал 60 кг. Тем не менее, учитывая риск жизнеугрожающих кровотечений у пациента: наличие обширной субдуральной гематомы, перенесенного геморрагического инсульта на фоне варфарина и выраженной тромбоцитопении, пациент требовал индивидуального подхода.

Дальнейшая тактика анти тромботической терапии также не соответствовала стандартам ведения ОКС: вместо двойной антиагрегантной терапии, принимая во внимание все те же опасения, был назначен только один антиагрегант – клопидогрел. Подобная тактика, правда, с другими анти тромботическими препаратами (АСК в комбинации с варфарином) была впервые обоснована у больных с ФП и ЧКВ в исследовании WOEST: по эффективности она оказалась не хуже, чем стандартная тройная терапия, а по частоте кровотечений – значительно более безопасной [7].

Аналогичные результаты были получены в исследованиях комбинации антиагрегантов с ривароксабаном (PIONEER-AF PCI) и дабигатраном (RE-DUAL PCI): сочетание ПОАК с одним антиагрегантом в сравнении со стандартной тройной терапией (два антиагреганта+варфарин) показало более высокую безопасность [8,9]. Что касается эффективности, то сочетание дабигатрана с антиагрегантом не уступало стандартной комбинации с варфарином (как и в WOEST) [8], в то время как в исследовании с ривароксабаном точно ответить на этот вопрос не удалось из-за недостаточного количества конечных точек по тромбоемболическим событиям [9]. Результаты данных исследований пока не вошли в существующие рекомендации. Любой из ПОАК, в том числе, выбранный лечащими врачами, согласно этим документам может применяться в сочетании с антиагрегантами у пациентов с ФП и ЧКВ. Рекомендуемая доза антикоагулянта в данном сочетании – та, эффективность которой была доказана в соответствующих исследованиях по профилактике инсультов при ФП. При этом делается оговорка, что вопросы дозирования ПОАК, выбор типа антиагреганта и длительности применения этих препаратов продолжают в настоящее время изучаться, в том числе, в исследованиях с другими новыми оральными антикоагулянтами [10].

Следует отметить, что разрабатывающиеся положения имеют отношение к общей возрастной популяции, а люди пожилого и старческого возраста с ФП по-прежнему остаются без гериатрических рекомендаций.

Что касается проведения инвазивной стратегии у нашего пациента, то ее преимущество у людей старческого возраста (октагенариев) было доказано в рандомизированном многоцентровом исследовании «После 80...» (457 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST). В группе инвазивного лечения (n=229; средний возраст 84,9 лет), в сравнении с сопоставимой группой консервативного лечения (n=228; средний возраст 84,7 лет), в течение 1,5-летнего наблюдения отмечалось снижение риска развития инфаркта миокарда и неотложной реваскуляризации на 50% (p=0,0001). По частоте инсультов, летальных исходов и больших кровотечений разницы между группами не было [11].

«Хрупкость» пациентов старческого возраста проявляется иногда не только в процессе лечения, но и в результате проведения диагностических процедур. Так, введение контрастного вещества у нашего пациента при проведении ему МСКТ аорты привело к острому повреждению почек: уровень креатинина в крови вырос более чем в два раза (при поступлении, несмотря на выраженность сердечной декомпенсации, функциональные печеночно-почечные показатели находились в пределах нормы). На этом фоне было проведено повторное введение контраста – по жизненным показаниям – во время коронароангиографии и транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики. Невозможность введения достаточного количества контрастного вещества во время последней явилась одной из причин проведения пластики без стентирования.

## **Закключение**

Что мы получили в результате непростого ведения нашего пациента старческого возраста? Плюс к его прежним заболеваниям – крупноочаговый передний инфаркт миокарда с формированием аневризмы левого желудочка и выраженную почечную недостаточность вследствие контраст-индуцированного острого повреждения почек. Тем не менее, главный итог описанного случая: пациенту удалось сохранить жизнь вопреки всем проблемам.

Лечение каждого пациента пожилого и, особенно, старческого возраста является трудной задачей со многими неизвестными. Данный случай, к сожалению, не является уникальным. Для пациента старческого возраста полиморбидность – зачастую с особой тяжестью ее компонентов, как в нашем случае – является скорее правилом, нежели исключением. При отсутствии специфических гериатрических рекомендаций основной тактикой ведения таких пациентов остается индивидуальный подход и оценка соотношения «польза/риск» с учетом возрастных особенностей старческого организма.

**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. Bourgeois FT, Orenstein L, Ballakur S, et al. Exclusion of elderly people from randomized clinical trials of drugs for ischemic heart disease. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(11):2354-61. doi: 10.1111/jgs.14833.
2. Andreotti F, Rocca B, Husted S, et al. Antithrombotic therapy in elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2015;36(46):3238-49. doi: 10.1093/eurheartj/ehv304.
3. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Vorobyeva N.M., et al. Antithrombotic therapy in elderly and senile age: an expert consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(3):4-33. (In Russ.) [Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Котовская Ю. В., и др. Анти тромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2017;16(3):4-33]. doi: 10.15829/1728-8800-2017-3-4-33.
4. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
5. Wehling M., Collins R., Gil V.M., Hanon O. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people: results of an evidence-based review and international consensus validation process (OAC-FORTA 2016). *Drugs & Aging.* 2017;34(7):499-507. doi: 10.1007/s40266-017-0466-6.
6. Wehling M., Burkhardt H., Kuhn-Thiel A., et al. VALFORTA: a randomized trial to validate the FORTA (Fit for The Aged) classification. *Age Ageing.* 2016;45(2):262-7. doi: 10.1093/ageing/afv200.
7. Dewilde W., Oirbans T., Verheugt F. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9872):1107-15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
8. Gibson M.C., Mehran R., Bode C., et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016; 375:2423-34. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
9. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513-24. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
10. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al. 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.
11. Tegn N., Abdelnoor M., Endresen K. et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10023):1057-65. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01166-6.

### Сведения об авторах:

**Акашева Дарига Уайдинична** – к.м.н., в.н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ПМ

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

**Явелов Игорь Семенович** – д.м.н., в.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

**Горшков Александр Юрьевич** – к.м.н., зав. 3-м кардиологическим отделением, НМИЦ ПМ

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

### About the Authors:

**Dariga U. Akasheva** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

**Igor S. Yavelov** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Alexander Yu. Gorshkov** – MD, PhD, Head of the 3<sup>rd</sup> Cardiology Department, 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

# Антитромботическая терапия у пожилого полиморбидного пациента после кровотечения: вызов нашего времени

Мария Рубеновна Атабегашвили<sup>1</sup>, Михаил Юрьевич Гиляров<sup>1,2</sup>,  
Екатерина Владимировна Константинова<sup>1,3\*</sup>, Анна Николаевна Костина<sup>2</sup>,  
Алексей Петрович Нестеров<sup>1</sup>, Татьяна Дмитриевна Пахарькова<sup>2</sup>,  
Анна Евгеньевна Удовиченко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Городская Клиническая Больница №1 им. Н.И. Пирогова  
Россия, 119049, Москва, Ленинский просп., 10

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

В последние годы наблюдается очевидная тенденция увеличения в популяции числа пожилых больных. Эти пациенты в большинстве случаев страдают несколькими коморбидными заболеваниями, что значительно утяжеляет прогноз и усложняет тактику ведения. Представлен клинический случай пожилой пациентки, длительное время страдающей сахарным диабетом 2 типа, получающей инсулинотерапию, находящейся на программном гемодиализе из-за терминальной хронической почечной недостаточности, а также имеющей постоянную форму фибрилляции предсердий. Пациентка была госпитализирована в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова по поводу острого повторного инфаркта миокарда. Проведено экстренное чрескожное коронарное вмешательство, стентирование инфаркт-зависимой артерии стентом с лекарственным покрытием. Послеоперационный период осложнился развитием острой кровопотери на фоне кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, тяжелой анемии сочетанного генеза (постгеморрагической, нефрогенной), что потребовало от врачей принятия нестандартных решений по выбору антитромботической терапии. Данный клинический случай иллюстрирует сложности ведения пожилых полиморбидных пациентов в реальной клинической практике, и спорные вопросы, возникающие при назначении им антитромботической терапии, особенно, после развившегося кровотечения. Рекомендательные документы не могут дать ответ на все вопросы, которые ставит перед врачом повседневная практика. В каждом конкретном случае возобновление антитромботической терапии и ее оптимальный выбор для пожилого полиморбидного пациента с развившимся кровотечением является предметом дискуссии, и представляет для лечащего врача настоящий вызов.

**Ключевые слова:** пожилой пациент, острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, почечная недостаточность, диализ, фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, кровотечение, безопасность терапии.

**Для цитирования:** Атабегашвили М.Р., Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Костина А.Н., Нестеров А.П., Пахарькова Т.Д., Удовиченко А.Е. Антитромботическая терапия у пожилого полиморбидного пациента после кровотечения: вызов нашего времени. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):524-528. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-524-528

## Antithrombotic Therapy after Bleeding in Elderly Polimorbid Patient: Our Time Challenge

Maria R. Atabegashvili<sup>1</sup>, Michail U. Gilarov<sup>1,2</sup>, Ekaterina V. Konstantinova<sup>1,3\*</sup>, Anna N. Kostina<sup>2</sup>, Alexey P. Nesterov<sup>1</sup>, Tatyana D. Paharkova<sup>1</sup>, Anna E. Udovichenko<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

In recent years, there has been a clear trend towards an increase in the number of elderly patients suffering from several polymorbid diseases, which considerably complicates the forecast and tactics of management. A clinical case of an elderly patient, suffering for a long time from type 2 diabetes mellitus, receiving insulin and treated with programmed hemodialysis due to terminal chronic renal failure, and suffering from atrial fibrillation in permanent form, is presented. The patient was hospitalized in the City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov due to acute repeated myocardial infarction. An emergency percutaneous coronary intervention was performed, the infarct-dependent artery was stented with a drug-eluted stent. The postoperative period complicated by the development of acute blood loss associated with bleeding from the upper sections of the gastrointestinal tract, and severe anemia of the combined genesis (posthemorrhagic, renal). This situation required doctors to make non-standard decisions in the choice of antithrombotic therapy. This clinical case illustrates the difficulties in elderly polymorbid patient management in real clinical practice and the controversial issues arising in the prescribing the antithrombotic therapy, especially after bleeding had developed. The supporting guidelines cannot answer all the questions which the daily practice poses to the doctor. In each case, the resumption of antithrombotic therapy and its optimal choice for an elderly polymorbid patient with developed bleeding is the subject of discussion and presented a real challenge for the treating physician.

**Keywords:** elderly patient, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, renal dysfunction, hemodialysis, atrial fibrillation, antithrombotic therapy, bleeding, safety of treatment.

**For citation:** Atabegashvili M.R., Gilarov M.U., Konstantinova E.V., Kostina A.N., Nesterov A.P., Paharkova T.D., Udovichenko A.E. Antithrombotic Therapy after Bleeding in Elderly Polimorbid Patient: Our Time Challenge. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):524-528. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-524-528

Received / Поступила: 13.04.2018

Accepted / Принята в печать: 10.05.2018

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

## Введение

В последние годы в популяции большинства стран мира увеличивается абсолютное и процентное количество людей пожилого возраста. Так, например, в 2012 г. население земли насчитывало порядка семи миллиардов жителей, из них 562 млн (8,0%) составляли лица старше 65 лет. Всего за три последующих года количество пожилых людей увеличилось на 55 млн, и к концу 2015 г. составляло уже 8,5% [1]. Следовательно, за медицинской помощью, в частности, по поводу ишемической болезни сердца и ее острых форм – острого коронарного синдрома (ОКС) будут все чаще обращаться лица старших возрастных групп.

В реальной клинической практике лечение этого контингента больных не всегда соответствует современным рекомендациям, что обусловлено рядом причин. Современные рекомендации опираются на данные рандомизированных клинических исследований (РКИ), при проведении которых долгое время пожилой возраст был одним из критериев исключения. По данным P.Y. Lee с соавт. [2] больные 75 лет и старше составляли к 2001 г. только 9% всех больных с ОКС, включенных в РКИ. Но и более высокий процент пожилых больных, включенных в проведенные позднее исследования, по-видимому, не всегда позволяет проецировать результаты этих РКИ в реальную клиническую практику, так как у пациентов, участвующих в РКИ, как правило, меньше факторов риска, в частности – с меньшей частотой наблюдается хроническая болезнь почек (ХБП) [3].

Кроме того, современные рекомендации и лежащие в их основе РКИ сфокусированы на каком-либо одном заболевании, тогда как у пожилых в большинстве случаев имеет место полиморбидная патология [4]. Так, по данным Датского Национального регистра больных острым инфарктом миокарда среди лиц старше 65 лет доля пациентов, страдающих теми или иными хроническими заболеваниями, составляет 90% [5]. Среди больных 75 лет и старше, по данным J.A. Suaya с соавт. [6], до 70% имеют 2 и более хронических заболевания.

Наличие у больного коморбидных заболеваний закономерно увеличивает риск осложнений, утяжеляет прогноз пациента, значительно влияет на тактику лечения, ограничивает возможность применения общепринятых подходов при выборе медикаментозной терапии.

## Клинический случай

В клинику кардиологии ГКБ №1 им Н.И. Пирогова г. Москвы поступила пациентка Р. 80 лет. Пациентка длительное время страдала гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2 типа с проведением инсулинотерапии в базисно-болюсном режиме, пост-

янной формой фибрилляции предсердий. В течение последнего года находилась на программном гемодиализе по поводу ХБП. За 4 мес до настоящей госпитализации перенесла острый инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка с выполнением стентирования правой коронарной артерии (ПКА) голлометаллическим стентом. За мес до настоящей госпитализации на фоне хронической анемии смешанного генеза (нефрогенного, хронических заболеваний) перенесла инфаркт миокарда 2 типа. На момент поступления в стационар постоянно получала лекарственные препараты: ацетилсалициловая кислота (АСК) 75 мг, клопидогрел 75 мг, бисопролол 5 мг.

Ухудшение состояния, послужившее поводом для настоящей госпитализации в Региональный сосудистый центр ГКБ№1 им. Н.И. Пирогова, возникло во время очередного сеанса заместительной почечной терапии, когда развился затяжной приступ боли в грудной клетке. На электрокардиограмме: основной ритм – фибрилляция предсердий, элевация сегмента ST во II, III, aVF с реципрокными депрессиями сегмента ST в соответствующих отведениях (рис. 1,2). Уровень гемоглобина при поступлении 98 г/л, уровень тропонина-Т в циркулирующей крови более 2000 нг/л (референтные значения до 50 нг/л), креатинин – 255 мкмоль/л. В экстренном порядке больная была доставлена в рентгенооперационную, проведена коронароангиография: в стентированном участке ПКА гиперплазия интимы до 80%, окклюзия ПКА в дистальном сегменте. Другие коронарные артерии без гемодинамически значимых стенозов. В зоне окклюзии ПКА выполнено бужирование баллонным сегментом катетера, получен антеградный кровоток. В дистальный сегмент ПКА, а также в зону рестеноза имплантировано два стента с лекарственным покрытием, 3,0×15 мм и 3,0×18 мм (рис. 3). У пациентки с постоянной формой ФП и сахарным диабетом риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составил 5 баллов. Назначена тройная антикоагулянтная терапия, включающая АСК 100 мг, клопидогрел 75 мг. С антикоагулянтной целью был избран далтепарин натрия 2500 МЕ 2 р/сут как единственный антикоагулянт, не требующий коррекции дозы у пациентов с ХБП, и одобренный для применения у больных, находящихся на хроническом гемодиализе. Также были назначены антисекреторный препарат в лечебной дозе, бета-адреноблокатор, статин. После введения контраста проводился внеплановый сеанс гемодиализа, в дальнейшем возобновлены плановые процедуры гемодиализа 3 раза в нед. На фоне лечения уровень сывороточного креатинина нарастал до максимальных значений 450 мкмоль/л, и при выписке составил 317 мкмоль/л.

В связи с отмеченным через 4 дня снижением в анализах крови гемоглобина до 66 г/л пациентке про-

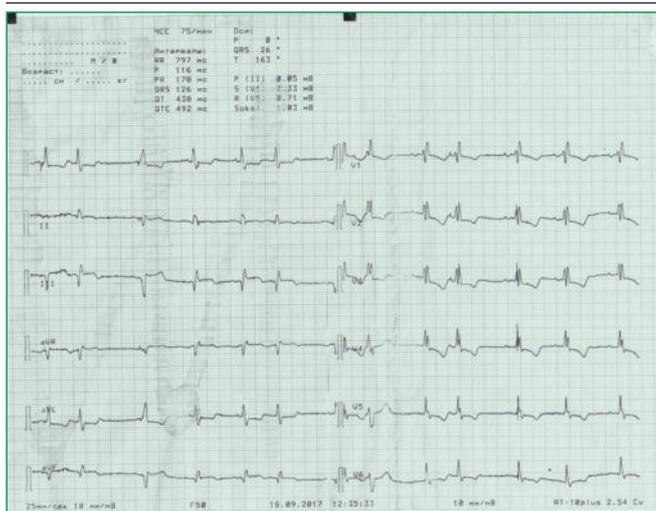


Figure 1. ECG of the patient R at admission to the hospital: atrial fibrillation, ST segment elevation in II, III, aVF with reciprocal ST segment depression in I, aVR, V<sub>2</sub>-V<sub>3</sub>

Рисунок 1. ЭКГ больной Р. при поступлении в стационар: фибрилляция предсердий, элевация сегмента ST во II, III, aVF с реципрокными депрессиями сегмента ST в I, aVR, V<sub>2</sub>-V<sub>3</sub>

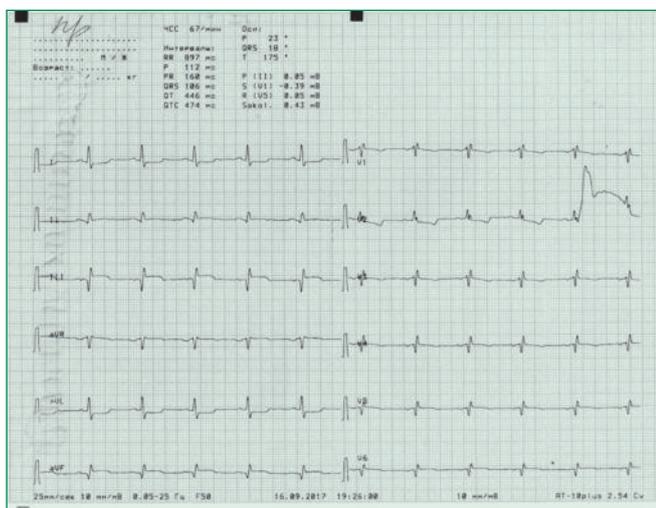


Figure 2. ECG of patient R. at admission to the hospital (right leads)

Рисунок 2. ЭКГ больной Р. при поступлении в стационар (правые отведения)

ведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), при которой диагностирован эрозивный антральный гастрит, выраженная контактная кровоточивость слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Несмотря на назначение антисекреторных препаратов и парентеральное введение препарата III-валентного железа, у пациентки наблюдалось прогрессирующее снижение уровня гемоглобина до 45 г/л с рецидивированием ангинозных болей. При повторной ЭГДС – язва луковицы двенадцатиперстной кишки For-

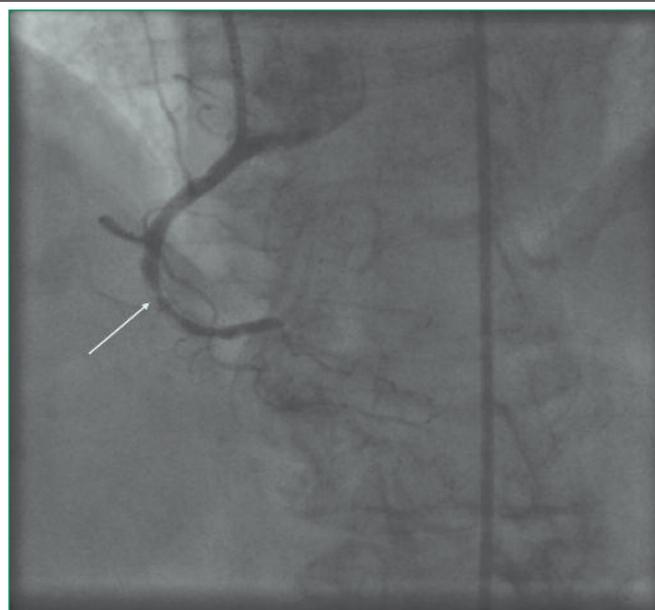


Figure 3. Coronary angiogram of patient P: right coronary artery stenosis in the previously installed stent area (arrow)

Рисунок 3. Коронарограмма пациентки Р: визуализируется стеноз ПКА в области ранее установленного стента (стрелка)

rest III, под фибрином. Пациентке проведена гемотрансфузия, после которой ангинозные боли не рецидивировали. К терапии добавлены препараты стимуляции гемопоэза. От проведения колоноскопии больная категорически отказалась. После присоединения к терапии парентеральным III-валентным железом препарата эритропоэтина, введения ингибитора протонной помпы внутривенно состояние пациентки улучшилось, боли в грудной клетке не рецидивировали, уровень гемоглобина повысился до 93 г/л, уменьшилась выраженность общеанемического синдрома.

## Обсуждение

В настоящее время выбор анти тромботической терапии у пациента с ОКС и ФП регламентирует ряд документов [7-9]. Использование АСК и, в дополнение к ней, второго антиагреганта, известное, как двойная антиагрегантная терапия (ДАТ), является стандартным компонентом лечения любого типа ОКС, независимо от проведения реперфузии и выбранной лечебной стратегии. Наличие у больного с ОКС ФП требует одновременного предупреждения как повторного атеротромботического события, так и предупреждения системной кардиоэмболии (включая ишемический инсульт). В связи с тем, что ДАТ не продемонстрировала достаточную эффективность в отношении профилактики ишемических инсультов у пациентов с ФП [10], возникает необходимость назначения в дополнение к ДАТ еще и антикоагулянта, то есть, проведение

тройной антитромботической терапии (ТАТ), но ТАТ закономерно повышает риск возникновения кровотечений, который особенно высок в начале терапии.

Назначение ДАТ в комбинации с антикоагулянтной терапией нашей пациентке с ФП, перенесшей повторный ОКС с выполнением ЧКВ, практически является балансированием между целевым снижением рисков повторного атеротромботического события, включая возможность тромбоза стента, возникновением ишемического инсульта и риском развития кровотечения. При этом было показано, что ТАТ в 2-4 раза опаснее ДАТ в отношении риска развития крупных и фатальных кровотечений [11]. У пациентов, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, каждое десятое кровотечение оказывается фатальным, и примерно половину из них составляют внутричерепные и половину – желудочно-кишечные кровотечения.

У пациентки Р. имелся не только высокий риск кардиоэмболических событий и значительный риск повторных атеротромботических событий, но и высокий риск геморрагических осложнений (4 балла по шкале HAS-BLED). Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение в комплексе с хронической анемией привело к прогрессированию ишемии миокарда и потребовало проведения гемотрансфузии.

Критерии тяжести кровотечения и их классификация различаются в различных публикациях. У больных с ОКС преимущественно применяются критерии, сформулированные в исследованиях TIMI и GUSTO, у больных с ФП – критерии ISTH. В 2011 г. группой экспертов была предложена универсальная классификация тяжести кровотечений – BARC [12]. Согласно любой из них перенесенное пациенткой Р. кровотечение относится к так называемым «большим» кровотечениям.

Однако развитие кровотечения, даже попадающего под определение «большое» не должно рассматриваться как однозначная причина отмены всей антитромботической терапии у пациента с ОКС, особенно подвергнувшемуся ЧКВ, и нуждающемуся в антикоагулянтной терапии [13, 14]. Кровотечение может спровоцировать протромботические реакции помимо тех, которые связаны с прекращением действия антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов. Но и само прекращение их приема увеличивает вероятность тромботических осложнений из-за постепенного восстановления функции тромбоцитов и активности факторов коагуляции. Решение о прекращении приема антитромботических препаратов может стать пусковым механизмом развития потенциально смертельного тромботического эпизода [15].

Согласно консенсусу Европейских экспертов по возобновлению антитромботической терапии после кровотечений у пациентов с ИБС и ФП риск повторных

атеротромботических событий у пациентки Р. оценивался как максимальный – очень высокий, риск кардиоэмболических событий – как высокий, а риск рецидива кровотечения – как средний [13]. Такая ситуация с точки зрения упомянутого документа диктует необходимость отмены одного из компонентов ДАТ в составе ТАТ (либо АСК, либо клопидогрела) с продолжением приема одного антитромботического препарата и антикоагулянта.

Согласно последнему согласительному документу европейских экспертов, основанных на результатах недавно завершившихся исследований по эффективности и безопасности антитромботической терапии с включением пероральных антикоагулянтов, пациентке с учетом ее высокого риска развития кровотечения можно было бы назначить терапию одним антиагрегантом (клопидогрелом) в комбинации с антикоагулянтом даже и исходно, до развития желудочно-кишечного кровотечения [16].

Однако назначение постоянной пероральной антикоагулянтной терапии было крайне затруднено из-за трудности амбулаторного контроля эффективности и безопасности терапии варфарином в связи с возрастом, соматическим состоянием пациентки и ее семейной ситуацией, затрудняющих эффективность амбулаторного контроля МНО.

Назначение же препаратов группы новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) пациентам, находящимся на программном гемодиализе, не одобрено отечественными и европейскими рекомендациями, хотя можно отметить мнение некоторых исследователей о возможном применении апиксабана в дозе 2,5 мг 2 р/д пациентам, находящимся на программном диализе [17]. Если бы не факт наличия терминальной ХБП с проведением программного диализа, назначение одного из НОАК, и, в частности, апиксабана, представляется оптимальным решением, особенно с учетом возраста пациентки.

По причине наличия язвенной болезни и рецидивирующего желудочно-кишечного кровотечения было принято решение прервать пациентке терапию АСК. Опираясь на данные мета-анализа по сравнительной эффективности и безопасности клопидогрела в дозе 75 мг и в дозе 150 мг, было принято решение о назначении препарата в виде антитромботической монотерапии в дозе 150 мг/сут, с дальнейшим пересмотром рисков повторного кровотечения после контрольной ЭГДС и решением вопроса о возобновлении стандартной ДАТ по ее результатам. Нао Р.Р. с соавт. продемонстрировали удовлетворительную эффективность и безопасность увеличения дозы клопидогрела в 2 раза по сравнению со стандартной дозой, хотя проведенный ими мета-анализ имел ряд ограничений [18]. Применение клопидогрела в этой

дозе не рассматривается последними согласительными документами как оптимальный выбор для всей популяции больных, нуждающихся в анти тромботической терапии [14], но этот выбор был обусловлен нестандартностью ситуации, желанием врачей сохранить анти тромботическую эффективность терапии и минимизировать в реально тяжелой клинической ситуации риск повторного кровотечения с усугублением анемии и ишемии.

## Заключение

Что иллюстрирует этот случай из реальной клинической практики? Несмотря на существование на сегодняшний день большого количества документов по проведению ДАТ и ТАТ, однозначного ответа по алго-

ритму действий для всех клинических ситуаций быть не может. Рекомендации и мнения экспертов помогают в принятии оптимального решения, однако в каждом конкретном случае возобновление анти тромботической терапии и ее оптимальный выбор для пожилого полиморбидного пациента с развившимся большим кровотечением является предметом дискуссии, и представляет для лечащего врача настоящий вызов.

**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. Wan H., Goodkind D., Kowal P. International Population Reports. P95/16-1, An Aging World: 2015. Washington, DC: U.S. Government Publishing Office; 2016.
2. Lee P.Y., Alexander K.P., Hammill B.G., et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001;286:708-13.
3. Kandzari D.E., Roe M.T., Chen A.Y., et al. Influence of clinical trial enrollment on the quality of care and outcomes for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2005;149:474-81. doi: 10.1016/j.ahj.2004.11.014.
4. Alexander K.P., Roe M.T., Chen A.Y. et al. Evolution of care for older adults with AMI. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1479-97. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.012.
5. Schmidt M., Jacobsen J.B., Lash T.L., Toft H. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;344:e356-64. doi: 10.1136/bmj.e356.
6. Suaya J.A., Stason W.B., Ades P.A., et al. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):25-33. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.078.
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;37:2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
8. 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):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
9. Roffi M., Patrono C., Collet JP, et al. 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 European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
10. Connolly S., Pogue J., Hart R., et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (AC-

- TIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-12. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
11. Lopes R.D., Rao M., Simon D.N., et al. Triple vs dual antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease. *Am J Med*. 2016;129:592-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.12.026.
12. Hicks K.A., Stockbridge N.L., Targum S.L., Temple R.J. Bleeding Academic Research Consortium Consensus Report. The Food and Drug Administration Perspective. *Circulation*. 2011;123:2664-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032433.
13. Halvorsen S., Storey R.F., Rocca B., et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehw454.
14. Valgimigli M., Bueno H., Byrne RA., et al. 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*. 2017;39(3):213-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
15. Mehran R., Baber U., Steg P.G., et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382:1714-22. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1.
16. Steffel J., Verhamme P, Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
17. Mavrakas Th.A., Samer C.F., Nessim S.J. et al. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:2241-8. doi: 10.1681/ASN.2016090980.
18. Hao P.P., Zhang M.X., Li R.J., et al. Clopidogrel 150 vs. 75 mg day in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9:627-37. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04216.x.

### About the Authors:

**Maria R. Atabegashvili** – MD, Doctor, Department of Cardiology, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov

**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

**Ekaterina V. Konstantinova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy named after A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University; Doctor, Department of Cardiology, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov

**Anna N. Kostina** – 6th Year Student, Sechenov University

**Alexey P. Nesterov** – MD, PhD, Head of Intensive Care Unit for Patients with Myocardial Infarction, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov

**Tatyana D. Pakharkova** – 5th Year Student, Sechenov University

**Anna E. Udovichenko** – MD, PhD, Head of Department of Interventional Radiology, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov; Associate Professor, Chair of Preventive and Emergency Cardiology, Sechenov University

### Сведения об авторах:

**Атабегашвили Мария Рубеновна** – врач, кардиологическое отделение, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова

**Гиляров Михаил Юрьевич** – д.м.н., зам. главного врача по терапии, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; профессор, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет

**Константинова Екатерина Владимировна** – д.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; врач, кардиологическое отделение, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова

**Костина Анна Николаевна** – студентка 6 курса, Сеченовский Университет

**Нестеров Алексей Петрович** – к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова

**Пахарькова Татьяна Дмитриевна** – студентка 5 курса, Сеченовский Университет

**Удовиченко Анна Евгеньевна** – к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; доцент, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет

## Гиполипидемическая терапия статинами и когнитивные нарушения: польза или вред?

Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2\*</sup>, Евгения Валерьевна Ших<sup>1</sup>,  
Екатерина Владиславовна Реброва<sup>1</sup>, Анастасия Юрьевна Рязанова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Россия, 127423, Москва, ул. Делегатская, 20/1

<sup>3</sup> Волгоградский государственный медицинский университет Россия, 400008, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Статины в настоящее время являются наиболее широко применяемыми препаратами для лечения дислипидемии и наиболее эффективными лекарствами для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и снижения риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Считается, как правило, что статины хорошо переносятся, но предполагают потенциальную связь между статинами и когнитивными нарушениями у некоторых людей. Эта обзорная работа была проведена с учетом поиска информации о конкретной проблеме потенциального неблагоприятного влияния статинов на когнитивную сферу, целью которой было выявить рекомендации для медицинских работников по мониторингу и снижению риска потенциальных когнитивных нарушений при терапии статинами. Розувастатин, по-видимому, является более безопасным среди статинов с точки зрения влияния на когнитивную функцию. Перед началом терапии статинами нет необходимости в выявлении когнитивной дисфункции у пациентов, терапия статинами не сопровождается риском развития когнитивной дисфункции по данным когортных и рандомизированных исследований. При развитии когнитивной дисфункции на фоне терапии статинами необходимо доказать ее наличие и исключить другие возможные факторы ее возникновения, и оценить соотношение пользы/риска отмены терапии статинами. На основании индивидуальных особенностей пациента возможно уменьшить дозу принимаемого статина или прекратить прием препарата для оценки обратимости симптомов. В случае прекращения приема статина следует подумать об альтернативной замене на другой ингибитор ГМК-КоАредуктазы, предпочтительнее – препарат, меньше всего проникающий через гематоэнцефалический барьер, такой как розувастатин.

**Ключевые слова:** статины, когнитивные нарушения, деменция, розувастатин.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Гиполипидемическая терапия статинами и когнитивные нарушения: польза или вред? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):529-536. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-529-536

### Statin Therapy and Cognitive Impairment: Benefit or Harm?

Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>, Evgenia V. Chikh<sup>1</sup>, Ekaterina V. Rebrova<sup>1</sup>, Anastasia Yu. Ryazanova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

<sup>2</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

<sup>3</sup> Volgograd State Medical University. pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400008 Russia

Statins are now widely used drugs for the treatment of dyslipidemia, effective drugs for lowering the level of low-density lipoprotein cholesterol, and also for reducing the risk of cardiovascular and cerebrovascular events. It is believed that statins are well tolerated. However, the potential relationship between statins and cognitive impairment in some people is assumed. This review paper was written in the light of the search for information on a specific problem of the potential adverse effects of statins on the cognitive function. The purpose of the article is to seek advice for health professionals on monitoring and reducing the risk of potential cognitive impairment during statin therapy. Rosuvastatin may be safer amongst statins in terms of influencing cognitive function. Evaluation of cognitive dysfunction in patients before starting therapy with statins is not necessary. Therapy with statins is not accompanied by a risk of developing cognitive dysfunction according to cohort and randomized studies. The presence of cognitive dysfunction and the exclusion of other possible causes of it, as well as the evaluation of the benefit/risk ratio for the abolition of statin therapy, are necessary in detecting cognitive dysfunction during statin therapy. A decrease in the dose of statin or the cessation of its use to assess the reversibility of symptoms is possible on the basis of the individual characteristics of the patient. Alternative replacement for another inhibitor of HMG-CoA reductase should occur if the statin is discontinued. A drug that less penetrates the blood-brain barrier, for example rosuvastatin, is more preferable.

**Keywords:** statins, cognitive disorders, dementia, rosuvastatin.

**For citation:** Ostroumova O.D., Chikh E.V., Rebrova E.V., Ryazanova A.Y. Statin Therapy and Cognitive Impairment: Benefit or Harm? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):529-536. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-529-536

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

Received / Поступила: 07.06.2018

Accepted / Принята в печать: 09.06.2018

## Введение

Статины являются структурными ингибиторами фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), регулирующего биосинтез холестерина (ХС) в печени. Первые статины, применяемые в клинической практике, имели естественное происхождение (ловастатин, продуцируемый *Aspergillus terreus*), или являлись полусинтетическими производными (правастатин и симвастатин). В последнее время широко используются синтетические препараты – аторвастатин, розувастатин. По времени начала использования в клинической практике выделяли 4 поколения статинов: I поколение – ловастатин, симвастатин, правастатин; II – флувастатин; III – аторвастатин и IV – розувастатин [1].

Снижение образования ХС в клетках печени способствует увеличению синтеза рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), ускоряет удаление ЛПНП из плазмы и уменьшает концентрацию общего ХС и ЛПНП в крови [1]. Наряду с гиполипидемическим эффектом статинов широко известны так называемые плейотропные эффекты: улучшение функции эндотелия, стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительный эффект и многие другие [1]. В настоящее время статины являются наиболее эффективными препаратами для лечения дислипидемий и атеросклероза [2]. Безусловно, у этих препаратов, как и у всех лекарственных средств, имеются и побочные эффекты. По этому поводу еще в 1965 г. в книге «Очерки клинической фармакологии» Б.Е. Вотчал писал: «Если препарат лишен побочных эффектов, следует задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще» [3].

Вопросы безопасности применения новых эффективных препаратов для лечения атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний преследовали статины на протяжении всей истории их применения, от возможного канцерогенного эффекта первого ингибитора ГМК-КоА-редуктазы компактина до таких известных побочных эффектов, как действие на скелетные мышцы и печень [4]. Несмотря на доказанную роль гиперлипидемии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, врачи долго опасались возможных неблагоприятных реакций, связанных со снижением синтеза ХС, необходимого компонента для строительства клеточных мембран, синтеза стероидных гормонов и желчных кислот [5-8]. ХС играет немаловажную роль и в центральной нервной системе (ЦНС). В первую очередь, он необходим для формирования и функционирования нервных синапсов и быстрой передачи нервного импульса по аксонам вследствие стабилизации клеточных мембран [5]. Нарушение обмена ХС в ЦНС наблюдается при многих нейродегенеративных заболеваниях [6-8].

Поэтому неудивительно, что ряд сообщений о случаях возможного нарушения когнитивных функций на фоне применения статинов вызвал тревогу в связи с риском возможного развития этой неблагоприятной побочной лекарственной реакции [9-10]. В то же время в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий (2016) [2] в соответствующем разделе о побочных эффектах статинов о таком неблагоприятном явлении, как развитие на фоне терапии статинами когнитивных нарушений, не упоминается.

Целью нашего обзора является изучение вопроса о влиянии статинов на развитие умеренных когнитивных нарушений и деменции, и поиск алгоритмов/рекомендаций для практикующих врачей при развитии когнитивной дисфункции на фоне терапии статинами.

## Когнитивные расстройства

В связи с увеличением общей продолжительности жизни во всем мире доля пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и деменцией увеличилась [11-12]. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения в 2015 г. в мире насчитывалось около 47,5 миллионов больных деменцией, а в 2050 г., согласно прогнозам, количество людей с деменцией увеличится втрое [13].

Согласно DSM-V деменция (выраженное нейрокогнитивное расстройство) – это значительное снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача, нейропсихологическими тестами или независимой клинической оценкой [14]. Когнитивные нарушения лишают пациента независимости в повседневной жизни (как минимум, в сложных ее видах, например, при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств). Также как и в других случаях при деменции когнитивные нарушения присутствуют не только во время делирия, и они не связаны с другими психическими расстройствами (депрессия, шизофрения и т.п.) [14].

Деменция – полиэтиологическое заболевание. Наиболее частыми причинами деменции у пожилых больных являются болезнь Альцгеймера (50-60%), церебрально-сосудистое заболевание (5-10%), либо их сочетание (15-20%) [15].

Частота встречаемости болезни Альцгеймера увеличивается с возрастом, от 1% среди лиц от 60 до 64 лет до 40% у лиц 85 лет и старше [16]. Сходные данные указывают и на увеличение частоты встречаемости «чистой» сосудистой деменции (то есть деменции, вызванной цереброваскулярным заболеванием без дру-

гих патологий) с возрастом, где в целом распространенность данной патологии у лиц старше 60 лет составляет 10,8% [17].

### **Статины и когнитивные расстройства**

Данные литературы о влиянии статинов на когнитивные функции и риск развития деменции противоречивы. С одной стороны, ряд отчетов указывают на возможное развитие когнитивных нарушений на фоне терапии статинами. Так, например, еще в I фазе клинического исследования аторвастатина описывали возможное дозозависимое развитие обратимых когнитивных нарушений, что не было подтверждено во II и III фазах клинических исследований [18]. Однако в двух последующих плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях, Heart Protection Study (HPS) [19] и The PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) [20], не было выявлено статистически значимого влияния статинов на когнитивные функции, как негативного, так и позитивного. Следует отметить, что в этих исследованиях на момент включения многие пациенты уже имели сердечно-сосудистые заболевания или инсульт в анамнезе (HPS: 33% перенесли инсульт, 50% – сердечно-сосудистые заболевания; PROSPER – 11% и 51%, соответственно). При этом в обоих исследованиях детального нейропсихологического тестирования не проводилось, в том числе, и на визите включения. В исследовании HPS [19], например, для оценки когнитивных нарушений в конце наблюдения проводился только опрос участников по телефону. Следовательно, полученные результаты данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не могут говорить ни в пользу, ни против безопасности применения статинов в отношении ЦНС.

В 2003 г. постмаркетинговые исследования безопасности статинов выявили 60 случаев возникновения обратимых когнитивных нарушений в виде кратковременной потери памяти, которая произошла через несколько месяцев после начала терапии или после увеличения дозировки [10]. В нескольких случаях наблюдалось уменьшение когнитивных нарушений при прекращении статинов, и их рецидив при повторном возобновлении приема.

В 2009 г. М.А. Evans и соавт. [9] суммирует данные 171 извещения о нарушении когнитивных функций, возникающих на фоне приема статинов. В 75% случаев (128 извещений) связь развития когнитивных нарушений с приемом статинов по шкале Naranjo оценивалась как возможная или вероятная. 143 пациент (84%) прекратил принимать статины, что в последующем в 128 случаях (90%) приводило к улучшению когнитивной функции. У 19 пациентов, по их мнению, после отмены статинов и полном восстановлении ког-

нитивных функций наблюдался рецидив данных нарушений после повторного назначения тех же препаратов. Однако суждение о легких нарушениях когнитивной функции у пациентов носит субъективный характер, они не были подтверждены результатами специальных нейропсихологических тестов, и, главное, ни в одном из случаев не было выявлено достоверной связи развития указанной нежелательной лекарственной реакции с приемом статинов.

В 2017 г. R.Satyajeet и соавт. [21] изучали проблему возможных нарушений со стороны ЦНС при приеме статинов. Они выявили статистически значимо более высокий процент пациентов с когнитивными нарушениями или деменцией в группе, принимающей статины (7,9%), по сравнению с группой лиц, не получающих данные препараты (3,1%;  $p < 0,001$ ). Несмотря на наличие статистически значимой разницы процентного соотношения пациентов с когнитивными нарушениями в группах, принимающих и не принимающих статины, к полученным авторами результатам следует относиться скептически. Так, исследование R. Satyajeet и соавт. [21] носило ретроспективный характер (анализ базы данных пациентов старше 18 лет госпиталя в Нью Джерси, США), не подразумевало рандомизацию пациентов, при сравнении среднего возраста пациентов двух групп также были получены статистически значимые различия. Средний возраст пациентов в группе, получающей статины, составил  $65,8 \pm 14,3$  лет, а средний возраст контрольной группы, не получающей статины, был значительно ниже ( $46,9 \pm 16,5$ ;  $p < 0,001$ ), поэтому не удивительно, что в более старшей возрастной группе наблюдался больший процент пациентов с умеренными когнитивными нарушениями/деменцией. Кроме того, в группе пациентов, которые принимали статины, статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) встречались такие факторы риска развития деменции, как гиперлипидемия (86,3%), артериальная гипертензия (69,6%), сахарный диабет (36,0%), ишемическая болезнь сердца (26,1%), гипотиреоз (21,5%) и депрессия (19,3%).

С другой стороны, существует ряд работ, которые доказывают положительное влияние статинов на когнитивные функции и риск развития деменции [22-24]. Так, В. Wolozin и соавт., [22], анализируя базу данных трех госпиталей ( $n=57104$ ), пришли к выводу, что среди пациентов, получающих статины, болезнь Альцгеймера встречается на 60-73% ( $p < 0,001$ ) реже по сравнению с общей популяцией. Sparks D. L. и соавт. [23] в плацебо-контролируемом исследовании аторвастатина (40 и 80 мг/сут) у пациентов с болезнью Альцгеймера легкой и средней степени тяжести продемонстрировали статистически значимое улучшение памяти через 6 мес приема статина, кото-

рое сохранялось в течение года на протяжении исследования. Bettermann K. и соавт. [24] в когортном исследовании изучали влияние статинов на риск развития деменции у 3069 пациентов в возрасте 75 лет и старше (Ginkgo Evaluation of Memory Study), среди которых около 16% пациентов исходно имели умеренные когнитивные нарушения. Исходно 25,3% пациентов получали статины, 2,4% – другие гиполипидемические препараты, к концу исследования процент пациентов, получающих статины, превысил 40%. За 6 лет наблюдений у 523 участников исследования развилась деменция, при этом в 353 случаях был подтвержден диагноз болезни Альцгеймера, и в 24 – сочетание болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Наилучшие результаты по уменьшению риска развития болезни Альцгеймера и деменции в целом наблюдали в когорте пациентов, начавших принимать статины во время исследования. В этой подгруппе больных риск развития болезни Альцгеймера оказался на 54% ниже [отношение шансов (ОШ) 0,46, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,29-0,74;  $p < 0,001$ ], риск развития деменции в целом – на 47% (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,37-0,75;  $p < 0,001$ ). Bettermann K. и соавт. также предположили возможное влияние физико-химических статинов на риск развития деменции [24].

В настоящее время известно, что метаболизм ХС ЦНС протекает независимо от общего ХС плазмы крови. Синтез ХС ЦНС в постнатальном периоде происходит преимущественно в астроцитах, в меньшей степени – в нейронах, и он надежно отграничен от ХС/липопротеидов плазмы крови гематоэнцефалическим барьером [5, 13, 25].

Проникновение стеролов в ЦНС наблюдается при повреждении гемато-энцефалического барьера, которое, в свою очередь, является важным фактором развития и прогрессирования нарушений когнитивных функций [26]. Исследования на животных показали развитие нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, сопровождающееся когнитивной дисфункцией, на фоне высококалорийной диеты, содержащей полиненасыщенные жирные кислоты и ХС [27,28]. Также введение большого количества ХС в рацион питания приводит к нарушению памяти, увеличению оксидантного стресса и повышению концентрации амилоида, тесно вовлеченного в развитие болезни Альцгеймера, в гиппокампе экспериментальных животных [8].

Результаты эпидемиологических исследований позволяют предположить, что риск развития умеренных когнитивных нарушений и деменции повышается у пациентов с высоким уровнем ХС ЛПНП, гипертриглицеридемией и сниженным ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [29,30].

Также известно, что статины не только снижают уровень ХС в плазме, но и ингибируют ряд других ферментативных реакций, таких как изопренилование G-протеинов, приводящих к депонированию амилоида и формированию атеросклеротической бляшки, являющихся основой развития болезни Альцгеймера. Это объясняет результаты исследований, говорящих в пользу нейропротекторного действия статинов [31].

Влияние статинов на риск развития деменции и умеренных когнитивных нарушений рассматривался в ряде обзоров и мета-анализов [32-34]. В 2018 г. был опубликован мета-анализ 25 когортных исследований [32], посвященный влиянию статинов на развитие деменции в целом, сосудистой деменции, болезни Альцгеймера и умеренных когнитивных нарушений. Согласно данным 16 исследований ( $n=2745149$ ; средний возраст 59,3 года; 67,3% мужчин; 35688 случаев развития события) статины снижают риск развития деменции в целом на 15,1% [относительный риск (ОР) 0,849; 95% ДИ 0,787-0,916;  $p < 0,001$ ]. Риск болезни Альцгеймера (14 исследований;  $n=52218$ ; средний возраст 71,3 года; 45,3% мужчин; 3120 случаев развития события) снижается на фоне применения статинов на 28,1% (ОР 0,719; 95% ДИ 0,576-0,899;  $p=0,004$ ). Риск развития умеренных когнитивных нарушений (6 исследований;  $n=6808$ ; средний возраст 68,4 года; 42,5% мужчин; 359 случаев развития события) на 26,3% ниже в группе принимающих статины (ОР 0,737; 95% ДИ 0,556-0,976;  $p=0,033$ ). Три исследования, включенных в мета-анализ, посвящены риску развития сосудистой деменции ( $n=5987$ ; средний возраст 77,2 года; 42,5% мужчин; 422 случая развития события) не выявили значимого влияния приема статинов (ОР 1,012; 95% ДИ 0,620-1,652;  $p=0,961$ ).

В мета-анализе 2016 г., организованном Кохрэнским сообществом, не выявлено статистически значимого влияния статинов на риск развития деменции или снижения когнитивных функций (2 исследования; 26340 участников от 40 до 82 лет; ОР=1,00; 98% ДИ 0,61-1,65;  $p > 0,05$ ) [33].

В 2016 г. были опубликованы результаты важного кросс-секционного исследования [34] по влиянию фармакотерапии различных лекарственных средств на когнитивные функции. В исследование были включены данные тестов оценки когнитивных функций (словесно-числовые рассуждения, память и время реакции) участников биобанка Великобритании в возрасте 37-73 лет В общей сложности в исследовании приняли участие 502647 больных из 21 центра, проходивших тестирование когнитивных функций при плановом посещении медицинских учреждений в течение 2006-2010 гг.. Согласно данным этого исследования [34], в которое были включены результаты

применения аторвастатина, флувастатина, правастатина, розувастатина и симвастатина, вся группа статинов в целом и перечисленные препараты, в частности, статистически значимого влияния на когнитивные функции не оказывали.

Результаты исследований показывают зависимость положительного влияния статинов на когнитивные функции от возраста. У лиц старше 80 лет значительно снижается нейропротективный эффект данной группы препаратов [35,36]. Li G. и соавт. [34] в течение 6,1 года наблюдали 3099 пациентов. За это время у 263 была диагностирована болезнь Альцгеймера. В целом статины снижали риск развития данного заболевания на 38% (ОШ 0,62; 95% ДИ 0,40-0,97), при этом была выявлена статистически значимая разница между двумя возрастными подгруппами пациентов ( $p=0,04$ ). Так, у больных в возрасте до 80 лет статины снижали риск развития болезни Альцгеймера на 56% (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,25-0,78), в то время как у пациентов 80 лет и старше наблюдалось увеличение риска развития данного вида деменции на фоне приема статинов на 22% (ОШ 1,22; 95% ДИ 0,61-2,42).

Таким образом, в целом терапия статинами не оказывает негативного влияния на когнитивную функцию, более того, обладает потенциальным положительным эффектом, уменьшая риск развития болезни Альцгеймера и умеренных когнитивных нарушений, по крайней мере, у лиц до 80 лет. Отдельные случаи развития обратимых нарушений когнитивных функций могут быть связаны с возможным влиянием более липофильных статинов, проникающих через гематоэнцефалический барьер, на метаболизм холестерина в ЦНС [37].

Предполагают, что развитие указанной неблагоприятной побочной реакции связано в первую очередь с нарушением обмена ХС в ЦНС, а не снижением ХС в плазме крови [38].

Наоборот, снижение плазменного ХС может снизить риск развития атеросклеротического поражения сосудов головного мозга и, как следствие, уменьшить развитие и прогрессирование сосудистой деменции [10, 18]. Также развитие обратимых нарушений когнитивных функций, в частности, для аторвастатина, носит дозозависимый характер, как показали еще первые исследования по безопасности статинов.

В связи с этим можно предположить, что розувастатин, как наименее липофильный среди всех статинов и наиболее эффективный по снижению ХС ЛПНП [39], а, следовательно, применяемый в меньших дозах по сравнению с аторвастатином и другими препаратами данной группы, будет более безопасен с позиции развития побочных эффектов со стороны ЦНС.

Husain I. и соавт. [40] изучали влияние розувастатина на развитие процессов воспаления в ЦНС и ког-

нитивных нарушений у экспериментальных животных, получающих диету с высоким содержанием соли и ХС – доказанных факторов риска нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера. Результаты исследования продемонстрировали значительное нарушение когнитивных функций у экспериментальных животных на фоне указанной диеты, связанной с активацией сигнального пути ядерного фактора NF- $\kappa$ B. Терапия розувастатином приводила к значительному снижению продукции воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа), оксида азота, повышению противовоспалительного цитокина интерлейкина-10, а также ингибированию повышенной экспрессии NF- $\kappa$ B и уменьшению гибели нейронов в гиппокампе. Это позволило авторам предположить связь между NF- $\kappa$ B сигнальным путем и воспалительным ответом с нарушением когнитивных функций, вызванных диетой с повышенным содержанием соли и ХС, и рекомендовать розувастатин в качестве новой возможной линии терапевтической стратегии при нейродегенеративных заболеваниях.

Нейропротективное действие статинов изучали и на модели нейродегенеративного повреждения, вызванного пренатальным применением железа, которое ведет к когнитивному нарушению у взрослых крыс. Трехнедельное применение розувастатина в исследовании R.L. Rech и соавт. [41] улучшало краткосрочную память у животных с когнитивными нарушениями, принимавших пренатально железо, и долгосрочную память у крыс с когнитивным дефицитом, обусловленным старением.

В России также проведено исследование влияния статинов на когнитивные функции на моделях экспериментальных животных, однако, в нем не выявлено статистически значимого влияния ни розувастатина, ни аторвастатина на когнитивную дисфункцию у животных с химической гипоксией, индуцированной нитритом азота [42].

Anandkumar S. и соавт. [43] в 2016 г. в сравнительном обсервационном исследовании аторвастатина и розувастатина изучали влияние данных препаратов на липидный профиль и когнитивные функции у пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией в возрасте не старше 70 лет без деменции или умеренных когнитивных нарушений. Всего в исследовании было включено 86 человек. Наилучшая динамика со стороны липидного профиля наблюдалась в группе пациентов, принимающих розувастатин в течение трех лет (снижение ХС ЛПНП на 38,5% от исходного). При оценке когнитивных функций по шкале AMTS (Abbreviated mental test score) терапия розувастатином продемонстрировала лучший профиль безопасности по сравнению с аторвастатином.

Так, через 3 года терапии розувастатином по шкале AMTS ни у одного пациента не отмечалось тяжелых нарушений когнитивных функций, в то время как в группе аторвастатина данные нарушения были выявлены у 6,9% пациентов.

Трубникова О.А. и соавт. [44] изучали влияние розувастатина на развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов в возрасте до 70 лет после аорто-коронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения. Среди них 69 пациентов принимали розувастатин в дозе 20 мг в течение 10-14 дней до операции и в послеоперационном периоде, 40 пациентов статины не принимали. У пациентов, принимавших розувастатин после АКШ, нейропсихологические показатели были лучше, чем у пациентов, которые его не принимали. В группе принимавших розувастатин наблюдались более низкие концентрации провоспалительных цитокинов и более высокие концентрации интерлейкина-10. В группе не принимавших розувастатин худшие нейропсихологические показатели были ассоциированы с более высокой концентрацией провоспалительных цитокинов.

Следовательно, несмотря на задокументированные отдельные очень редкие случаи развития когнитивных нарушений, возможно, связанные с приемом статинов, данные когортных, рандомизированных клинических исследований и мета-анализов говорят в пользу если не положительного, то хотя бы отсутствия негативного влияния данной группы препаратов на ЦНС.

В 2014 г. целевая группа по безопасности терапии гиполипидемическими препаратами Национальной Ассоциации Липидов США (National Lipid Association) в 2006 г. издала пересмотр рекомендаций «Оценка безопасности статинов гепатологами». Текущей группе экспертов было поручено рассмотреть конкретный вопрос о потенциальном неблагоприятном воздействии статинов на когнитивные функции. Для формулирования ответов на ряд вопросов, имеющих отношение к изучаемой проблеме, была использована база данных библиотеки национального конгресса США Medline. Проводился поиск интересующих статей и систематических обзоров, опубликованных с 1966 по 2013 г. На основании проделанной работы созданы рекомендации пациентам и специалистам здравоохранения [45]. Уровень доказанности рекомендаций оценивалась по адаптированной шкале Национальных институтов США (National Heart, Lung and Blood Institutes), используемой в клинических рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Ассоциации сердца по лечению пациентов с дислипидемиями (American Heart Association/American College of Cardiology cholesterol guidelines) [46].

Ключевые положения этого согласительного документа сформулированы ниже.

*Перед началом терапии статинами нет необходимости проводить оценку на предмет выявления когнитивной дисфункции у пациентов (уровень рекомендаций E, мнение экспертов).* Мнение экспертов основано на том факте, что существующие стандартизированные тесты, рекомендованные для базового скрининга, не всегда способны отразить начальные когнитивные нарушения, требуют затрат времени и ресурсов и не оправданы с учетом широкого распространения использования этих лекарств на практике.

*Терапия статинами не сопровождается риском развития когнитивной дисфункции по данным когортных и рандомизированных исследований (уровень рекомендаций A, сильная степень доказанности пользы вмешательства).*

Вопрос о том, могут ли статины отрицательно влиять на когнитивные функции, был задан с самого начала применения этих препаратов, и до сих пор появляются сообщения о данной возможной нежелательной лекарственной реакции, однако в отчетах о подобных случаях, как правило, отсутствуют объективные данные. Полученные в настоящее время данные когортных рандомизированных исследований и их мета-анализов доказывают отсутствие связи приема статинов и риска развития когнитивных нарушений. Более того, существуют исследования, посвященные нейропротективному влиянию статинов, однако эти данные пока противоречивы и не позволяют в настоящий момент сделать достоверное заключение [45].

*При развитии когнитивной дисфункции на фоне терапии статинами необходимо доказать ее наличие и исключить возможные факторы ее возникновения: другие лекарственные препараты, алкоголь, наличие депрессии, В12-дефицитной анемии, патологии щитовидной железы, ВИЧ-инфекции, опухоли ЦНС, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и др. В том случае, если возникновение когнитивной дисфункции происходит на фоне более липофильных препаратов (симвастатин и аторвастатин), это может быть поводом для замены их на более гидрофильные статины – розувастатин, правастатин (уровень рекомендаций E, мнение экспертов) [45].*

Субъективные жалобы пациентов на когнитивные симптомы не следует отбрасывать и сводить к минимуму. Действительно, если пациент, принимающий статины, начинает жаловаться на проблемы со стороны когнитивной сферы, следует оценить эти жалобы и провести поиск потенциальных причин или факторов, влияющих на когнитивные функции. Если не было выявлено других причин, и статин все-таки подозревается как фактор, приводящий к нарушению, разумно,

по мнению американских экспертов, прекратить прием препарата на 1–2 мес с последующей оценкой динамики когнитивных нарушений. Исключение составляют пациенты с недавно перенесенным инсультом, так как отмена статинов в этом случае повышает риск развития повторного острого нарушения мозгового кровообращения и ухудшает прогноз [47–49].

После перерыва в применении статина следует обсудить с пациентом пользу возобновления терапии и предпочтения пациента. Вопрос о том, какой статин использовать, является открытым. Некоторые липофильные статины, такие как ловастатин, симвастатин, аторвастатин проникают через гематоэнцефалический барьер [50–52]. Исследования на животных показали зависимость проникновения в ЦНС от степени липофильности препаратов. Из всех статинов правастатин и розувастатин показали наименьшую способность к прохождению через гематоэнцефалический барьер [45,53], однако, согласно мнению экспертов, для окончательной рекомендации замены гидрофильных статинов на липофильные нужны дополнительные доказательства. Стойкие когнитивные симптомы, сохраняющиеся после отмены статинов, должны быть поводом для поиска других причин когнитивных нарушений и направления пациента к соответствующему специалисту – неврологу или психиатру.

## Заключение

Таким образом, розувастатин среди всех статинов является не только самым эффективным препаратом по влиянию на липидный обмен, но и, по-видимому, из-за своей низкой липофильности, самым безопасным, в частности, в отношении когнитивных функций. В последние годы наблюдается увеличение частоты назначения розувастатина в реальной клинической практике, что отчасти связано и с появлением на на-

циональном рынке качественных дженериков этого препарата, например, таких как Розарт (розувастатин, компания Тева, Израиль), являющихся более доступными по стоимости для широкого круга пациентов.

Итак, статины доказали свою пользу по уменьшению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, степень доказанности которой намного превышает возможный риск развития когнитивной дисфункции как побочного эффекта. Хотя когнитивные побочные эффекты статинов могут возникать в крайне редких случаях, медицинские доказательства, подтверждающие связь приемов статинов и данной нежелательной лекарственной реакции, являются слабыми или несуществующими. Истинная частота этих побочных эффектов не может быть определена по имеющимся в настоящее время данным.

Тем не менее, из-за важности проблемы когнитивных нарушений, широкого распространения назначений статинов, особенно у пациентов старших возрастных групп, имеющих, в том числе, повышенный риск когнитивной дисфункции из-за множества других причин, симптомы когнитивных нарушений следует воспринимать всерьез и оценивать надлежащим образом (нейropsychологическое тестирование) у пациентов с сохраняющимися когнитивными нарушениями, несмотря на прекращение приема статинов. Если не выявлены другие причины когнитивной дисфункции, следует заменить статин на менее липофильный (розувастатин), или после тщательного анализа соотношения польза/риск уменьшить дозу препарата.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Тева, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

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

## References / Литература

1. Kukes V.G., Sychev D.A., eds. Clinical Pharmacology: A Textbook for High Schools. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.) [Кукес В.Г., Сычев Д.А., ред. Клиническая фармакология: учебник для ВУЗов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015].
2. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999–3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
3. Votchal B.Ye. Essays on Clinical Pharmacology. Moscow: Gosudarstvennoye izdatel'stvo meditsinskoy literatury; 1963. (In Russ.) [Вотчал Б. Е. Очерки клинической фармакологии. М.: Государственное издательство медицинской литературы; 1963].
4. Steinberg D. Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: The discovery of the statins and the end of the controversy. J Lipid Res. 2006;47(7):1339–51. doi:10.1194/jlr.R600009-JLR200.
5. Iuliano L., Crick P.J., Zerbinati C., et al. Cholesterol metabolites exported from human brain. Steroids. 2015;99:189–93. doi:10.1016/j.steroids.2015.01.026.
6. He Q., Li Q., Zhao J., et al. Relationship between plasma lipids and mild cognitive impairment in the elderly Chinese: A case-control study. Lipids Health Dis. 2016;15:146. doi:10.1186/s12944-016-0320-6.
7. Lepara O., Valjevac A., Alajbegović A., Začiragić A., Nakas-Ičindić E. Decreased serum lipids in patients with probable Alzheimer's disease. Bosn J Basic Med Sci. 2009;9:215–20. doi:10.17305/bjbm.2009.2809.
8. Gamba P., Testa G., Gargiulo S., et al. Oxidized cholesterol as the driving force behind the development of Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci. 2015;7:119. doi:10.3389/fnagi.2015.00119.
9. Evans M.A., Golomb B.A. Statin-associated adverse cognitive effects: Survey results from 171 patients. Pharmacotherapy. 2009;29:800–11. doi:10.1592/phco.29.7.800.
10. Wagstaff L.R., Mitton M.W., Arvik B.M., Doraiswamy P.M. Statin-Associated Memory Loss: Analysis of 60 Case Reports and Review of the Literature. Pharmacotherapy. 2003;23:871–80.
11. Prince M., Ali G.C., Guerchet M., et al. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. Alzheimers Res Ther. 2016;8(1):23. doi:10.1186/s13195-016-0188-8.
12. Wimo A., Guerchet M., Ali G.C., et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. Alzheimers Dement. 2017;13:1–7. doi:10.1016/j.jalz.2016.07.150.
13. Li R., Wang T.J., Lyu P.Y., et al. Effects of Plasma Lipids and Statins on Cognitive Function. Chin Med J (Engl). 2018;131(4):471–6. doi:10.4103/0366-6999.225062.
14. Diagnostic and statistical manual of mental diseases. V ed. (DSM-V). London: American Psychiatric Association; 2013.
15. Federal clinical guidelines. Diagnosis and treatment of organic mental disorders. Moscow: Russian Society of Psychiatrists; 2013. Cited by 08 Aug, 2018. Available at: <http://mzur.ru/upload/Огранич%20сихич%20рас.pdf> (In Russ.) [Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение органических психических расстройств. Москва: Российское общество психиатров; 2013. Цитировано 08.08.2018. Доступно на: <http://mzur.ru/upload/Огранич%20сихич%20рас.pdf>]
16. Cole S.L., Vassar R. The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1. Molecular Neurodegeneration. 2007;2:22. doi:10.1186/1750-1326-2-22.

17. Jellinger K.A., Attems J. Is there pure vascular dementia in old age? *Journal of the Neurological Sciences*. 2010;299:150-4. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.038.
18. Posvar E.L., Radulovic L.L., Cilla D.D., et al. Tolerance and pharmacokinetics of single-dose atorvastatin, a potent inhibitor of HMGCoA reductase, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 1996;36:728-31.
19. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: Early safety and efficacy experience. *1999;20(10):725-41*.
20. Ford I., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. A Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER): Screening Experience and Baseline Characteristics. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2002;3(1):8. doi: 10.1186/1468-6708-3-8.
21. Roya S., Weinstock J.L., Ishinob A.S., et al. Association of Cognitive Impairment in Patients on 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA Reductase Inhibitors. *J Clin Med Res*. 2017;9(7):638-49. doi: 10.14740/jocmr3066w.
22. Wolozin B., Kellman W., Ruosseau P., et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*. 2000;57:1439-43.
23. Sparks D.L., Sabbagh M., Connor D., et al. Statin therapy in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2006;185:78-86. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00689.x.
24. Bettermann K., Arnold A.M., Williamson J., et al. Statins, risk of dementia, and cognitive function: Secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:436-44. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.11.002.
25. Dias H.K., Brown C.L., Polidori M.C., et al. LDL lipids from patients with hypercholesterolaemia and Alzheimer's disease are inflammatory to microvascular endothelial cells: Mitigation by statin intervention. *ClinSci (Lond)*. 2015;129:1195-206. doi: 10.1042/CS20150351.
26. Palhebage-Gamarallage M., Lam V., Takechi R., et al. Restoration of dietary-fat induced blood-brain barrier dysfunction by anti-inflammatory lipid-modulating agents. *Lipids Health Dis*. 2012;11:117. doi: 10.1186/1476-511X-11-117.
27. Freeman L.R., Granholm A.C. Vascular changes in rat hippocampus following a high saturated fat and cholesterol diet. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32:643-53. doi: 10.1038/jcbfm.2011.168.
28. Davidson T.L., Monnot A., Neal A.U., et al. The effects of a high-energy diet on hippocampal-dependent discrimination performance and blood-brain barrier integrity differ for diet-induced obese and diet-resistant rats. *Physiol Behav*. 2012;107:26-33. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.05.015/.
29. Notkola I.L., Sulkava R., Pekkanen J., et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*. 1998;17(1):14-20.
30. Jarvik G.P., Wijsman E.M., Kukull W.A., et al. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology*. 1995;45(6):1092-6.
31. Solomon A., Kareholt I., Ngandu T., et al. Serum total cholesterol, statins and cognition in non-demented elderly. *Neurobiol Aging*. 2009;30:1006-9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.09.012.
32. Chu C.S., Tseng P.T., Stubbs B., et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8:5804. doi: 10.1038/s41598-018-24248-8.
33. McGuinness B., Craig D., Bullock R., Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 4;(1):CD003160. doi: 10.1002/14651858.CD003160.pub3.
34. Nevado-Holgado A.J., Kim C.H., Winchester L., et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open*. 2016;6(11):e012177. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012177.
35. Li G., Shofar J.B., Rhew I.C., et al. Agevarying association between statin use and incident Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1311-7. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02906.x.
36. Rockwood K., Kirkland S., Hogan D.B., et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol*. 2002;59:223-7.
37. Schultz B.G., Patten D.K., Berlau D.J. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Transl Neurodegener*. 2018;7:5. doi: 10.1186/s40035-018-0110-3.
38. Orth M., Bellota S. Cholesterol: Its regulation and role in central nervous system disorders. *Cholesterol*. 2012;2012:292598. doi: 10.1155/2012/292598.
39. Jones P.H., Hunninghake D.B., Ferdinand K.C., et al. 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. Husain I., Akhtar M., Vohora D., et al. Rosuvastatin Attenuates High-Salt and Cholesterol Diet Induced Neuroinflammation and Cognitive Impairment via Preventing Nuclear Factor KappaB Pathway. *Neurochem Res*. 2017;42(8):2404-16. doi: 10.1007/s11064-017-2264-2.
41. Rech R.L., de Lima M.N.M., Dornelles A., et al. Reversal of age associated memory impairment by rosuvastatin in rats. *Exp Gerontol*. 2010;45(5):351-6. doi: 10.1016/j.exger.2010.02.001.
42. Georgiyeva-Kotetarova M.T., Kostadinova I.I. Influence of atorvastatin and rosuvastatin on learning processes and memory in rats with induced hypoxia. Collection of articles on the materials of the XXIII international scientific-practical conference "Modern medicine: urgent issues". Novosibirsk: SibAK; 2013: 23. (In Russ.) [Георгиева-Котетарова М.Т., Костадинова И.И. Влияние аторвастатина и розувастатина на процессы обучения и память у крыс с индуцированной гипоксией. Сборник статей по материалам XXIII международной научно-практической конференции "Современная медицина: актуальные вопросы". Новосибирск: СибАК; 2013: 23].
43. Anandkumar S., Tamilselvan T., Varghese A., et al. The effect of lipid lowering with atorvastatin and rosuvastatin in diabetic dyslipidaemic patients and assessment of cognitive impairment using AMTS scale. *International Journal of Medical and Health Research*. 2016; 2(5):18-20.
44. Trubnikova O.A., Maleva O.V., Tarasova I.V., et al. The effect of statins on the development of early postoperative cognitive dysfunction in patients after coronary artery bypass grafting. *Kardiologia*. 2015;4:49-56. (In Russ.) [Трубникова О.А., Малеева О.В., Тарасова И.В., и др. Влияние статинов на развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после коронарного шунтирования. Кардиология. 2015;4:49-56]. doi: 10.18565/cardio.2015.4.49-56.
45. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S5-16. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.013.
46. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25Suppl2):S1-45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
47. Flint A.C., Kamel H., Navi B.B., et al. Inpatient statin use predicts improved ischemic stroke discharge disposition. *Neurology*. 2012;78:1678-83. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182575142.
48. Flint A.C., Kamel H., Navi B.B., et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke*. 2012;43:147-54. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.627729.
49. Blanco M., Nombela F., Castellanos M., et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007;69:904-10. doi: 10.1212/01.wnl.0000269789.09277.47.
50. Wood W.G., Eckert G.P., Igbavboa U., Muller W.E. Statins and neuroprotection: a prescription to move the field forward. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1199:69-76. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05359.x.
51. Shepardson N.E., Shankar G.M., Selkoe D.J. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: II. Review of human trials and recommendations. *Arch Neurol*. 2011;68:1385-92. doi: 10.1001/archneurol.2011.242.
52. Jacobsen W., Kuhn B., Soldner A., et al. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metab Dispos*. 2000;28:1369-78.
53. Johnson-Anuna L.N., Eckert G.P., Keller J.H., et al. Chronic administration of statins alters multiple gene expression patterns in mouse cerebral cortex. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;312:786-93. doi: 10.1124/jpet.104.075028.

About the Authors:

**Olga D. Ostroumova** – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University; Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Evgenia V. Chikh** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Director of the Institute of Professional Education, Sechenov University

**Ekaterina V. Rebrova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

**Anastasia Yu. Ryazanova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University

Сведения об авторах:

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет; профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Ших Евгения Валерьевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования, Сеченовский Университет

**Реброва Екатерина Владиславовна** – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Рязанова Анастасия Юрьевна** – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, ВолГМУ

# Некоторые морфо-функциональные изменения левых отделов сердца у больных вирусным циррозом печени

Марина Владимировна Чистякова\*, Анатолий Васильевич Говорин,  
Наталья Николаевна Кушнаренко

Читинская государственная медицинская академия  
Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39а

**Цель.** Изучить влияние вирусного цирроза печени (ВЦП) на некоторые кардиогемодинамические параметры сердца, оценить диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии (АОЭ)/Европейского общества эхокардиографии (ЕОЭ) 2009 г. и рекомендациями АОЭ/Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (ЕАССВ) 2016 г.

**Материал и методы.** Обследовали 55 пациентов с ВЦП класса А, В, С согласно Чайлд-Пью. Средний возраст больных 42 года, длительность заболевания – 3,8 лет. Пациентов разделили на 2 группы: у 28 больных асцита выявлено не было (1-я группа), у 27 пациентов – асцит (2-я группа), контрольная группа – 22 здоровых человека. Выполняли доплер-эхокардиографию на аппарате «VIVID E 95» с оценкой диастолической функции ЛЖ в соответствии со старыми АОЭ/ЕОЭ-2009 и новыми АОЭ/ЕАССВ-2016 рекомендациями. Проводили холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6,0, использовали критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен при помощи коэффициента Спирмена.

**Результаты.** У всех обследованных пациентов отмечалось увеличение индекса массы миокарда и относительной толщины стенки ЛЖ в сравнении с контрольной группой, более выраженные нарушения у больных ВЦП с асцитом,  $p < 0,001$ . При изучении ремоделирования ЛЖ чаще всего у пациентов с ВЦП встречалась концентрическая гипертрофия – у 11 (43%) больных 1 группы и у 19 (70%) 2 группы. При проведении ХМ ЭКГ выявлены наджелудочковые экстрасистолы у 9 (32%) больных 1 группы и у 11 (40%) – 2 группы; пароксизмальная форма фибрилляции предсердий – у 2 (7%) пациентов и у 5 (18%), соответственно. Установлено, что максимальный индекс объема левого предсердия больше у больных ВЦП по сравнению с контролем, у пациентов с асцитом данное нарушение более выражено ( $p < 0,001$ ). В соответствии с алгоритмом АОЭ/ЕАССВ-2016 практически в два раза чаще регистрировалась нормальная диастолическая функция ЛЖ, чем при использовании алгоритма АОЭ/ЕОЭ-2009. Неопределенный результат регистрировался в 8% случаев.

**Заключение.** Таким образом, у больных ВЦП происходит увеличение массы миокарда ЛЖ с формированием концентрической гипертрофии, ремоделирование левого предсердия с возникновением нарушений ритма сердца, нарушается диастолическая функция ЛЖ, причем, данные изменения более выражены у больных с асцитом. В соответствии с новым алгоритмом АОЭ/ЕАССВ-2016 для выявления диастолической дисфункции ЛЖ, у пациентов с ВЦП практически в 2 раза чаще регистрировалась нормальная диастолическая функция ЛЖ, чем при использовании алгоритма АОЭ/ЕОЭ-2009.

**Ключевые слова:** левый желудочек, диастолическая функция, цирроз печени.

**Для цитирования:** Чистякова М.В., Говорин А.В., Кушнаренко Н.Н. Некоторые морфо-функциональные изменения левых отделов сердца у больных вирусным циррозом печени. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):537-542. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-537-542

## Some Morpho-Functional Changes of the Left Heart in Patients with Viral Liver Cirrhosis

Marina V. Chistyakova\*, Anatoly V. Govorin, Natalia N. Kushnarenko  
Chita State Medical Academy.  
Gorkogo ul. 39a, Chita, 672090 Russia

**Aim.** To study the effect of viral liver cirrhosis (VLC) on some cardiohemodynamic parameters of the heart, to evaluate the diastolic function of the left ventricle (LV) using the recommendations of the American Society of Echocardiography (ASE)/European Association of Echocardiography (EAE) from 2009 and the recommendations of ASE/European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) from 2016.

**Material and methods.** 55 patients with VLC class A, B, C according to Child-Pugh were examined. The average age of patients 42 years, disease duration – 3,8 years. Depending on the presence of ascites, patients were divided into 2 groups: 28 patients had no ascites (group 1), 27 patients had ascites (group 2), and a control group of 22 healthy people. Echocardiography was performed by the "VIVID E 95" device. All patients were evaluated diastolic function of the LV in accordance with the ASE/EAE-2009 and ASE/EACVI-2016 recommendations. Holter monitoring of ECG was performed. Statistical data processing was carried out using Statistica 6.0 statistical software package and Mann-Whitney nonparametric test. The correlation analysis was performed using the Spearman coefficient.

**Results.** In all patients there was an increase in the index of myocardial mass and relative wall thickness of LV in comparison with the control group, more severe disorders were identified in patients with VLC with ascites,  $p < 0.001$ . In the study of LV remodeling, concentric hypertrophy was most common in patients with VLC – in 11 (43%) patients of the 1st group and in 19 (70%) patients of the 2nd group. Holter monitoring of ECG revealed supraventricular extrasystoles in 9 (32%) patients of the 1st group and 11 (40%) – 2nd group; paroxysmal form of atrial fibrillation – in 2 (7%) patients and in 5 (18%), respectively. It was found that the maximum index of the left atrial volume was higher in patients with VLC compared to control, and in patients with ascites this disorder was more pronounced ( $p < 0.001$ ). In accordance with the ASE/EACVI-2016 algorithm, normal diastolic LV function was registered almost twice as often as when using the ASE/EAE-2009 algorithm. Undefined result was recorded in 8% of cases due to tricuspid regurgitation.

**Conclusion.** Thus, patients with VLC develop an increase in the LV myocardial mass with the formation of concentric hypertrophy, remodeling of the left atrium with the occurrence of cardiac arrhythmias, diastolic LV dysfunction, and these changes are more pronounced in patients with ascites. In accordance with the new algorithm ASE/EACVI-2016 for detection of diastolic LV dysfunction, normal LV diastolic function was almost 2 times more common in patients with VLC than in accordance with the old ASE/EAE-2009 algorithm.

**Keywords:** left ventricle, diastolic function, cirrhosis of the liver.

**For citation:** Chistyakova M.V., Govorin A.V., Kushnarenko N.N. Some Morpho-Functional Changes of the Left Heart in Patients with Viral Liver Cirrhosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):537-542. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-537-542

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): m.44444@yandex.ru

Received / Поступила: 20.04.2018

Accepted / Принята в печать: 31.05.2018

В последние десятилетия в мире отмечается рост вирусных гепатитов с формированием цирроза печени [1-3]. Изучение хронических вирусных поражений печени выявило широкий спектр внепеченочных проявлений, в том числе, с формированием цирротической кардиомиопатии [1, 4-7]. На сегодняшний день патогенез цирротической кардиомиопатии изучен не до конца [1]. Известно, что при циррозе печени превалирует гиперкнетический тип гемодинамики, снижение общего периферического сопротивления сосудов, увеличение объема циркулирующей крови и повышение нагрузки на левый желудочек (ЛЖ) – все эти нарушения создают условия для изменения структуры и функции сердца [1-7]. По данным разных авторов при эхокардиографии у больных циррозом печени обнаруживали увеличение размеров камер сердца, толщины стенок желудочков, снижение сократительной способности сердца, повышение давления в легочной артерии, при этом результаты исследований были неоднозначными [1-7]. Также известно, что диастолическая дисфункция наиболее выражена у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, у которых отмечается сочетание гипертрофии миокарда, нарушений сократительной функции, изменения объемов камер сердца [5, 6, 8]. Признаком диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с циррозом печени было снижение коэффициента E/A на митральном клапане [6]. Современные рекомендации Американского, Европейского обществ эхокардиографии по оценке диастолической функции (ДФ) ЛЖ предлагают другой алгоритм для выявления диастолической дисфункции [8-11]. Возможность использования данного алгоритма у пациентов с вирусным циррозом печени (ВЦП) пока не анализировалась.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния ВЦП на некоторые кардиогемодинамические параметры сердца, а также сопоставление предложенных алгоритмов выявления диастолической дисфункции у данной категории больных.

## Материал и методы

В работе проанализированы результаты обследования 55 пациентов (51% мужчин, 49% женщин) с

ВЦП класса А, В, С согласно критериям Чайлд-Пью, проходивших лечение в городской инфекционной больнице г. Читы. Медиана возраста больных составила 42 [37;42,5] года, длительность заболевания – 3,8 [2,6;6,7] лет. Диагноз ВЦП подтверждался морфологически (лапароскопия с прицельной биопсией) у 4 человек, у остальных выставлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. Вирусный генез поражения печени подтверждался при наличии в сыворотке крови маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, антитела (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 28 (51%) пациентов асцита выявлено не было (1 группа), эту группу составляли лица с преимущественно недлительным анамнезом заболевания, большая часть из которых регулярно получала рекомендованную терапию. При общем клиническом исследовании (общие анализы крови и мочи, содержание креатинина, мочевины, глюкозы) отклонений от нормы ни у одного пациента не установлено. У 24% больных имела место гепатоцеллюлярная недостаточность, у 20% и 18% пациентов – варикозное расширение вен пищевода и спленомегалия, соответственно. 2 группа – 27 (49%) больных с поствирусным циррозом печени (с асцитом). Пациенты в данной группе имели максимальную среднюю продолжительность заболевания, большая часть пациентов между госпитализациями наблюдались амбулаторно. При общем клиническом исследовании в большинстве случаев наблюдался лейкоцитоз и ускорение СОЭ, у 15% пациентов выявлена постгеморрагическая анемия легкой степени. При изучении портальной гипертензии наблюдались те же тенденции, что и у больных первой группы, по данным УЗИ установлено наличие различной степени асцита в брюшной полости. Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца соответствующего возраста без признаков патологии печени. Группы были сопоставимы по индексу массы тела (ИМТ): в 1 группе ИМТ составил 22,3 [21,8;23,6], во 2 – 23,5 [19,4;23,9], в контрольной – 22,8 [21,2;23,7].

В исследование не включали: пациентов старше 52 лет, с эссенциальной и симптоматической артериаль-

ной гипертензией, заболеваниями сердца и легких, хроническим алкоголизмом.

Выполняли доплер-эхокардиографию по стандартной методике в положении на левом боку на аппарате «VIVID E 95», мультимодальным (1,5-4,6 МГц) матричным датчиком M5S в режиме второй гармоники. Определяли КДР, КСР, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗСЛЖ), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле «Cube», индекс ММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, рассчитывали относительную толщину стенок левого желудочка (ОТС ЛЖ). Объемные показатели левого желудочка и предсердия получали в В-режиме при обведении границ эндокарда в апикальных 4- и 2-камерных позициях в систолу и диастолу (метод дисков), индекс объема левого предсердия рассчитывали как отношение объема левого предсердия к площади поверхности тела. На основании значений ИММЛЖ и ОТС выделяли 4 типа ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия (ИММЛЖ < 110 и ОТС < 0,45), концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ > 110 и ОТС > 0,45); концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ < 110 и ОТС > 0,45); эксцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ > 110 и ОТС < 0,45) левого желудочка.

Диастолическую функцию левого желудочка (ДФ ЛЖ) определяли по скорости трансмитрального потока: изучали пики E (см/с), A (см/с), E/A (усл.ед.), время изоволюметрического расслабления миокарда IVRT (мс), время замедления первого потока DT (мс). ДФ ЛЖ также оценивали с помощью импульсно-волнового режима доплеровской визуализации тканей, проводили из апикального доступа на уровне четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от медиального и латерального отделов фиброзного кольца митрального клапана, оценивали скорость Em, отношение E/Em. Для получения максимальных значений скоростей при доплеровской визуализации тканей угол между направлением луча и продольным движением структур старались сделать минимальным [9, 11]. У всех пациентов оценивали ДФ ЛЖ в соответствии со старыми рекомендациями Американского общества эхокардиографии (АОЭ)/Европейского общества эхокардиографии (ЕОЭ) 2009 г. и новыми АОЭ/ЕАССВ (2016). По рекомендациям АОЭ/ЕОЭ (2009) ДФ ЛЖ считается нормальной, если скорость медиальной части фиброзного кольца митрального клапана (МК) в импульсном режиме доплеровской визуализации тканей  $E_m \geq 8$  см/с, латеральная  $E_m \geq 10$  см/с, индекс объема левого предсердия  $< 34$  мл/м<sup>2</sup>. Если у пациентов с ВЦП скорость медиальной части фиброзного кольца МК в импульсном режиме доплеровской визуализации тканей

$E_m < 8$  см/с, латеральная  $E_m < 10$  см/с, индекс объема левого предсердия  $\geq 34$  мл/м<sup>2</sup> – диагностировали диастолическую дисфункцию (ДД ЛЖ). В соответствии с рекомендациями АОЭ/ЕАССВ 2016 г. для суждения о наличии ДД ЛЖ оценивали отношение  $E/E_m > 14$ , скорость медиальной части фиброзного кольца МК  $E_m < 7$  см/с, латеральной  $E_m < 10$  см/с, индекс объема левого предсердия  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>, максимальная скорость трикуспидальной регургитации  $> 2,8$  м/с. Выявление 3 критериев и более расценивали как наличие ДД ЛЖ, при наличии 1 признака устанавливали нормальную ДФ ЛЖ, обнаружение 2 из перечисленных критериев расценивали как неопределенный результат.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили при помощи комплекса «Astrocard» на основе статистического анализа, полученного при холтеровском мониторировании 24-часовой записи ЭКГ с диагностикой нарушения ритма и проводимости сердца.

Исследование было одобрено ответственным этическим комитетом ЧГМА.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. 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

У всех обследованных пациентов отмечалось увеличение индекса массы миокарда и относительной толщины стенки левого желудочка в сравнении с контрольной группой, более выраженные нарушения выявлены у больных ВЦП с асцитом ( $p < 0,001$ ; табл. 1).

При изучении ремоделирования ЛЖ установлено, что нормальная геометрия встречалась у 9 (32%) пациентов 1 группы и у 2 (7%) больных 2 группы. Эксцентрическая гипертрофия левого желудочка выявлена у 2 пациентов в 1 и 2 групп. Концентрическое ремоделирование установлено у 6 (12%) пациентов без асцита и у 4 (15%) больных с асцитом. Чаще всего у больных ВЦП встречалась концентрическая гипертрофия – у 11 (43%) больных 1 группы и у 19 (70%) 2 группы, данный синдром (увеличение количества миокардиальных клеток) имеет повышенный процент риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, несущих непосредственную угрозу жизни больного.

При проведении ХМ ЭКГ у пациентов ВЦП выявлены суправентрикулярные аритмии, представленные наджелудочковыми экстрасистолами у 9 (32%)

**Table 1. Echocardiographic parameters in patients with viral liver cirrhosis**

**Таблица 1. Эхокардиографические показатели у больных вирусным циррозом печени**

Параметр	Контроль (n=22)	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=27)
ОТС	0,36 [0,33;0,37]	0,4 [0,38;0,46]***	0,45 [0,4;0,48]*, †
иММЛЖ	83 [73,2;83]	94,5 [81,2;109,7]***	116 [111;126]*, †
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	31 [28,2;33]	31,5 [29,2;34,7]***	34 [29,5;37]***†††
E, см/с	0,76 [0,66;0,74]	0,66 [0,61;0,77]	0,74 [0,65;10]***
A, см/с	0,48 [0,39;0,49]	0,48 [0,52;0,64]	0,54 [0,45;0,51]***
E/A	1,76 [0,39;0,49]	1,4 [1,3;1,64]	1,07 [0,9;0,71]***
IVR	79 [65;78]	83 [78,3;89,6]	94 [87;103]***
Em, см/с	13 [11,7;13]	10 [8,2;11]	9 [7,4;10]***
Am, см/с	8,5 [8,2;9]	9 [6,2;10,5]	9 [7,5;11]***
E/Em	6,1 [5,3;6,1]	6,8 [6,15;8,05]	9 [8;14]***

\*\*\*p<0,001 по сравнению с контрольной группой, †††p<0,001 по сравнению с 1 группой  
Данные представлены в виде Me [25%;75%]  
ОТС – относительная толщина стенки ЛЖ, иММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, ЛП левое предсердие

больных 1 группы и у 11 (40%) – 2 группы; пароксизмальной формой фибрилляции предсердий – у 2 (7%) пациентов и у 5 (18%), соответственно. По данным литературы известно, что размер левого предсердия играет важную роль в этиологии нарушения ритма, мы проанализировали анатомические характеристики левого предсердия (ЛП) с учетом величин поверхности тела (индекс объема ЛП). Установлено, что максимальный индекс объема левого предсердия больше у больных циррозом печени по сравнению с контролем, причем, у пациентов с асцитом данное нарушение более выражено ( $p < 0,001$ ; табл. 1). Ряд исследователей также указывают на вклад левого предсердия в диастолическое наполнение ЛЖ, необходимое для поддержания нормального сердечного выброса. Установленные изменения позволяют предположить нарушение «присасывающего» действия левого желудочка, вероятно, вследствие его ремоделирования и снижение функции левого предсердия, усиливающееся при наличии асцита, что, очевидно, происходит в результате хронической перегрузки миокарда давлением.

Для изучения состояния диастолической функции ЛЖ у больных ВЦП у всех пациентов провели измерения скоростных показателей трансмитрального кровотока, движения фиброзного кольца митрального клапана, индекса объема левого предсердия и скорости трикуспидальной регургитации в соответствии с алгоритмом старых АОЭ/ЕОЭ (2009) и новых рекомендаций АОЭ/ЕАССВ 2016 г (табл. 2).

Из 6 (21%) больных ВЦП без асцита с нарушением диастолической функции левого желудочка в соответствии с алгоритмом АОЭ/ЕОЭ (2009) при использовании нового алгоритма АОЭ/ЕАССВ (2016) только у 3 (11%) регистрировалась ДД ЛЖ, у двух – неопре-

деленный результат, у остальных 23 (82%) отмечалась нормальная ДФ ЛЖ.

У больных ВЦП с асцитом из 19 (70%) больных с нарушением диастолической функции левого желудочка в соответствии с алгоритмом АОЭ/ЕОЭ-2009 при использовании нового алгоритма АОЭ/ЕАССВ-2016 только у 9 (33%) установлена диастолическая дисфункция ЛЖ, у 2 (7%) – неопределенный результат, 16 (59%) больных имели нормальную ДФ ЛЖ.

В соответствии с алгоритмом АОЭ/ЕАССВ-2016 практически в 2 раза чаще регистрировалась нормальная диастолическая функция левого желудочка, чем при использовании алгоритма АОЭ/ЕОЭ-2009. Неопределенный результат регистрировался в 8% случаев вследствие неадекватного выведения потока регургитации на трехстворчатом клапане.

## Обсуждение

Таким образом, у больных вирусным циррозом печени происходит увеличение массы миокарда, ремоделирование левого желудочка (наиболее часто встречалась концентрическая гипертрофия), левого предсердия с формированием нарушения ритма сердца. У некоторых пациентов нарушается диастолическая функция левого желудочка, чаще всего данные изменения регистрируются у больных ВЦП при наличии асцита.

Ремоделирование левых отделов сердца с нарушением диастолической функции ЛЖ у пациентов ВЦП, вероятно, возникает из-за таких физических факторов как увеличение внутригрудного давления, высокое стояние диафрагмы из-за внутрибрюшного накопления жидкости, большая гемодинамическая перегрузка, связанная с портопальмональным шунтированием, которое приводит к гиперволемии малого круга и уве-

**Table 2. Diastolic function of the left ventricle in patients with viral cirrhosis in accordance with recommendations**  
**Таблица 2. Состояние ДФ ЛЖ у больных вирусным циррозом печени в соответствии с рекомендациями**

Результат	АОЭ/ЕОЭ (2009)	АОЭ/ЕАССВ (2016)	p	АОЭ/ЕОЭ (2009)	АОЭ/ЕАССВ (2016)	p
	1-я группа (n=28)	1-я группа (n=28)		2-я группа (n=27)	2-я группа (n=27)	
Нормальная диастолическая функция ЛЖ, n	19	23	0,02	7	16	0,001
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n	6	3	0,001	19	9	0,008
Неопределенный результат, n	3	2	-	1	2	-

Рекомендации Американского общества эхокардиографии (АОЭ) и Европейского общества эхокардиографии (ЕОЭ) от 2009 г. и с 2016 г. Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (ЕАССВ)

личению притока крови к ЛП с развитием дистрофических изменений миокарда и формированию эктопической активности [1, 5, 6, 8]. Имеются данные о прямом воздействии на миокард белка вируса, а также есть вероятность оседания циркулирующих иммунных комплексов как в миокарде, так и в стенке сосудов, в том числе, с вовлечением сосудов и формированием васкулита [3]. Наличие асцита у больных ВЦП усугубляет нарушения. Влияние асцита на ухудшение функции левого желудочка было описано М. Pozzi и соавт. [12], которые наблюдали значительное улучшение диастолических параметров после парацентеза при напряженном асците.

Развитие гипертрофии ЛЖ у больных ВЦП способствует повышению функциональных возможностей сердца как насоса, и уменьшается вероятность появления сердечной недостаточности. Возникающие при этом нарушения метаболизма миокарда, его кровоснабжения, потребности в кислороде, внутрисердечной гемодинамики, а также нейрогуморальной регуляции не только снижают эффективность компенсаторных реакций, но и ведут к неблагоприятным факторам, отягощающим деятельность сердца больных ВЦП.

Раннее выявление характера ремоделирования сердца у пациентов ВЦП и адекватная фармакологическая коррекция могут предотвратить развитие неблагоприятных отдаленных последствий.

Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между повышением активности воспалительного процесса в печени (АЛТ) и массой миокарда ЛЖ

( $r=0,71$ ;  $p<0,001$ ), диастолической скоростью  $E_m$  смещения митрального фиброзного кольца ( $r=0,63$ ;  $p<0,001$ ), что подтверждает вероятность прямого вирусного воздействия на миокард.

В соответствии с новым алгоритмом для выявления диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов ВЦП АОЭ/ЕАССВ (2016) практически в 2 раза чаще регистрировалась нормальная диастолическая функция левого желудочка, чем при использовании алгоритма АОЭ/ЕОЭ (2009).

### Заключение

Таким образом, у больных циррозом печени вирусной этиологии происходит увеличение массы миокарда левого желудочка с формированием concentric гипертрофии левого желудочка, ремоделирование левого предсердия с возникновением нарушений ритма сердца, нарушается диастолическая функция левого желудочка, причем, данные изменения более выражены у больных с асцитом.

Выявленные кардиологические нарушения и сердечные аритмии могут способствовать ухудшению клинического состояния больных вирусным циррозом печени.

**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. Morozova T.S. Structural and functional changes of the heart in chronic viral liver diseases. Ural Medical Journal. 2017;1(145):78-86. (In Russ.) [Морозова Т.С. Структурно-функциональные изменения сердца при хронических вирусных заболеваниях печени. Уральский Медицинский Журнал. 2017;1(145):78-86].
2. Kalacheva T.P., Chernyavskaya G.M., Beloborodova E.I. et al. Disorders of Vasoregulative Endothelial Function, Echocardiographic Assessment of Myocardial Dysfunction and Hemodynamics of Pulmonary Circulation in Cirrhosis of the Liver. Kardiologiya. 2016;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;1:41-7].
3. Malinovskaya Y.O., Moiseev S.V., Moysyuk Y.G. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. Almanac of Clinical Medicine. 2016;44(6):775-84. (In Russ.) [Малиновская Ю.О., Моисеев С.В., Мойсюк Я.Г. Цирротическая кардиомиопатия и трансплантация печени. Альманах Клинической Медицины. 2016; 44: 775-784]. doi:10.18786/2072-0505-2016-44-6-12-28.
4. Morozova T., Grishina I., Gurikova I. Structural and geometric changes in the left chambers of the heart in chronic viral liver diseases. Vrach. 2016;2:59-61. (In Russ.) [Морозова Т., Гришина И., Гурикова И. Структурно-геометрические изменения левых камер сердца при хронических вирусных заболеваниях печени. Врач. 2016;2:59-61].
5. Ratti L., Redaelli E., Guidi C. et al. Diastolic dysfunction in liver cirrhosis. Gastroenterol Hepatol. 2005;28(10):649-55.
6. Levitan B.N., Kasyanova T.R. Prevalence of Major Diagnostic Criteria for Cardiomyopathy in Patients with Liver Cirrhosis. Doctor.ru. 2014;7(95):9-13. (In Russ.) [Левитан Б.Н., Касьянова Т.Р. Частота встречаемости ведущих диагностических критериев кардиомиопатии при циррозах печени. Доктор.ру. 2014;7(95):9-13].
4. Chistyakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E.V. Role of Pulmonary Hypertension in the Development of Cirrhotic Cardiomyopathy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(3):357-62. (In Russ.) [Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Роль легочной гипертензии в развитии цирротической кардиомиопатии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(3):357-62]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-357-362.
8. Alekhin M.N., Grishin A.M., Petrova O.A. The Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography in Patients With Preserved Ejection Fraction. Kardiologiya. 2017;2:40-5. (In Russ.) [Алехин М.Н., Гришин А.М., Петрова О.А. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с сохранной фракцией. Кардиология. 2017;2:40-5]. doi: 10.18565/cardio.2017.2.40-45.
9. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocardiogr. 2009;10(2):165-93. doi: 10.1093/ejchocard/jep007.
10. van Dalen B.M., Strachinaru M., van der Swaluw J., Geleijnse M.L. A simple, fast and reproducible echocardiographic approach to grade left ventricular diastolic function. Int J Cardiovasc Imaging. 2016;32(5):743-52. doi: 10.1007/s10554-015-0832-6.
11. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.jecho.2016.01.011.
12. Alexander J. Cirrhotic cardiomyopathy: Indian scenario. J Gastroenterol Hepatol. 2007;3:395-399. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04507.x.

### About the Authors:

**Marina V. Chistyakova** – MD, PhD, Professor, Chair of Functional and Ultrasonic Diagnostics, Chita State Medical Academy  
**Anatoly V. Govorin** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Chita State Medical Academy  
**Natalia N. Kushnarenko** – MD, PhD, Associate Professor, Head of Chair of Internal Diseases of Pediatric and Dental Faculties, 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  
**Кушнаренко Наталья Николаевна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

## Влияние ожирения в детском и зрелом возрасте на жесткость артерий и центральное аортальное давление у мужчин

Олеся Юрьевна Исайкина<sup>1\*</sup>, Вячеслав Борисович Розанов<sup>1,2</sup>,  
Александр Александрович Александров<sup>1</sup>, Елена Ильинична Иванова<sup>1</sup>,  
Хава Салмановна Пугоева<sup>1</sup>

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

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

**Цель.** Изучить влияние ожирения в детском и зрелом возрасте на показатели артериальной жесткости, центрального аортального давления в популяционной выборке мужчин 42-43 лет.

**Материал и методы.** Представленное исследование является частью 32-летнего проспективного, когортного наблюдения за лицами мужского пола, начиная с детского возраста (11-12 лет). Через 32 года обследованы 303 (30,1%) представителя исходной популяционной выборки – 1005 человек. В анализ включены 290 человек. Средний возраст мужчин на момент настоящего обследования составил 42,9 лет. Обследование включало опрос по стандартной анкете, измерение антропометрических показателей, артериального давления (АД), подсчет пульса. Измерение жесткости артериальной стенки и центрального давления проводилось методом аппланационной тонометрии.

**Результаты.** Согласно нашим данным из 290 мужчин в возрасте 43 лет только 95 (32,8%) имеют нормальную массу тела (МТ), у 111 (38,3%) выявлена избыточная МТ (ИМТ), а у 84 (28,9%) – ожирение (ОЖ). Мужчины с ОЖ и ИМТ во взрослом возрасте имели статистически значимую ИМТ уже в детском возрасте. Центральное аортальное АД (ЦАД) как суррогатный показатель жесткости сосудов было статистически значимо выше в группах с ОЖ и ИМТ. Корреляционный анализ выявил статистически значимую положительную взаимосвязь между показателями, характеризующими ОЖ в детском возрасте (индекс Кетле, толщина кожных складок), и уровнем АД в детском возрасте. Имеется положительная корреляция между толщиной кожных складок в детстве с ЦАД во взрослом возрасте, а также слабая положительная связь между периферическим систолическим АД (пСАД) в детстве и центральным систолическим АД (цСАД) во взрослом возрасте. Из потенциальных предикторов, оцененных в возрасте 12 лет и включенных в регрессионную модель, только толщина кожной складки под лопаткой (КСЛ) оказывает влияние на значение цСАД в возрасте 43 лет. С увеличением толщины КСЛ в детском возрасте на 1 мм связано повышение цСАД во взрослом состоянии на 0,4 мм.рт.ст. Среди предикторов, оцененных во взрослом возрасте, статистически значимое влияние на уровень цСАД оказывают пСАД, периферическое диастолическое АД (пДАД) и индекс Кетле. На значение центрального диастолического АД (цДАД) в возрасте 43 лет оказывает влияние толщина кожной складки на животе в 12-летнем возрасте. Среди потенциальных предикторов, оцененных во взрослом возрасте, статистически значимое влияние на уровень цДАД оказывают пДАД, показатели ожирения.

**Заключение.** Во взрослом возрасте центральное аортальное давление максимально зависит от повышения периферического АД и показателей, характеризующих ожирение. Из детских предикторов (12-летнего возраста) значение имело только ожирение.

**Ключевые слова:** жесткость сосудов, центральное аортальное давление, ожирение, мужчины.

**Для цитирования:** Исайкина О.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А., Иванова Е.И., Пугоева Х.С. Влияние ожирения в детском и зрелом возрасте на жесткость артерий и центральное аортальное давление у мужчин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4): 543-551. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-543-551

### **Influence of Childhood and Adulthood Obesity on Arterial Stiffness and Central Blood Pressure in Men**

Olesya Yu. Isaykina<sup>1\*</sup>, Vyatcheslav B. Rozanov<sup>1,2</sup>, Alexander A. Alexandrov<sup>1</sup>, Elena I. Ivanova<sup>1</sup>, Hava S. Pugoeva<sup>1</sup>

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

Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

**Aim.** To study the effect of obesity in childhood and adulthood on the indices of arterial stiffness, central aortic pressure in the population sample of men 42 to 43 years.

**Methods.** The study is part of a 32-year prospective cohort monitoring of males, beginning with childhood (11-12 years). 303 (30.1%) of the representatives of the initial population sample (n=1005) were examined after 32 years. 290 people are included into the analysis. The average age of men at the time of the examination was 42.9 years. The study included a survey on a standard questionnaire, measurement of anthropometric indicators, blood pressure (BP), pulse counting. The stiffness of the arterial wall and central pressure was measured by the applanation tonometry.

**Results.** Normal body weight was found in 95 of 290 men (32.8%) at the age of 43 years, weight gain – in 111 (38.3%) and obesity – in 84 (28.9%). Men with obesity and overweight in adulthood had a statistically significant increase in body weight as early as in childhood. Central aortic BP (CBP), as a surrogate vascular rigidity index, was statistically significantly higher in obesity and overweight groups. A statistically significant positive relationship between the indicators characterizing childhood obesity (the Quetelet index, the thickness of skin folds), and the level of blood pressure in childhood was found in the correlation analysis. A positive correlation between the thickness of skin folds in childhood with CBP in adulthood, as well as a weak positive relationship between peripheral systolic BP (pSBP) in childhood and central systolic BP (cSBP) in adulthood have been found. From potential predictors evaluated at the age of 12 years and included in the regression model only the thickness of the skin fold under the scapula

affected cSBP at the age of 43. The increase in the thickness of skin fold under the scapula in childhood at 1 mm is associated with an increase in cSBP by 0.4 mm Hg in the adult state. Among the predictors evaluated in adulthood, pSBP, peripheral diastolic BP (pDBP), and the Quetelet index have a statistically significant effect on the level of cSBP. The thickness of the skin fold on the abdomen at the age of 12 influenced central diastolic BP (cDBP) level at the age of 43. A statistically significant effect on the cDBP level was provided by pDBP, obesity rates among potential predictors evaluated in adulthood.

**Conclusion.** Central aortic pressure in adulthood is maximally dependent on increased peripheral blood pressure and obesity. Only obesity was important among children's predictors (12 years of age).

**Keywords:** arterial stiffness, central blood pressure, obesity, men.

**For citation:** Isaykina O.Y., Rozanov V.B., Alexandrov A.A., Ivanova E.I., Pugoeva H.S. Influence of Childhood and Adulthood Obesity on Arterial Stiffness and Central Blood Pressure in Men. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):543-551. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-543-551

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

Received / Поступила: 14.03.2018

Accepted / Принята в печать: 18.04.2018

Ожирение является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При ожирении повышается риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии (АГ), инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета, поражений почек и печени [1]. В последние десятилетия наблюдается прогрессивное увеличение населения с избыточной массой тела и ожирением [2]. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков приобрела характер эпидемии. Дети с избыточной массой тела имеют высокую вероятность сохранения ожирения во взрослом состоянии [3-5]. Имеются противоречивые данные о влиянии ожирения на сосудистое старение и артериальную жесткость сосудов. Показана связь повышения артериальной жесткости и ожирения у пожилых [6, 7], в то же время у лиц молодого возраста, страдающих ожирением, встречаются противоположные результаты [8-10].

Параметры жесткости сосудистой стенки являются доказанными значимыми факторами риска ССЗ [11]. Оценка параметров жесткости сосудов позволяет диагностировать поражение артерий уже на доклинической стадии ССЗ [12], поэтому важно определение этих изменений в молодом возрасте, когда могут быть предприняты профилактические меры. Для оценки жесткости аорты рекомендованы такие показатели центрального аортального давления, как пульсовое давление в аорте (ПД) и степень аугментации центрального давления [13]. Измерение центрального ПД и аугментации имеет большее значение для характеристики состояния сердечно-сосудистой системы, чем определение только жесткости сосудистой стенки [14]. Центральное аортальное давление (ЦАД) является показателем, косвенно отражающим состояние всего сердечно-сосудистого русла. Уровень ЦАД модулируется эластическими характеристиками крупных артерий, а также структурно-функциональным состоянием арте-

рий среднего калибра и микроциркуляторного русла. Показано, что ЦАД коррелирует со скоростью пульсовой волны (СПВ) как классического показателя жесткости сосудистой стенки, и является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности [15, 16]. Связь показателей ЦАД с ожирением изучена недостаточно, особенно у относительно здоровых молодых лиц.

Цель данной работы заключается в изучении влияния ожирения в детском и зрелом возрасте на показатели артериальной жесткости, ЦАД в популяционной выборке мужчин 42-43 лет.

## Материал и методы

Представленное исследование является фрагментом 32-летнего проспективного когортного наблюдения за лицами мужского пола, начиная с детского возраста (11-12 лет). Через 32 года обследованы 303 (30,1%) представителя исходной популяционной выборки – 1005 человек. В анализ включены 290 человек. Несмотря на низкий отклик, объясняемый длительностью наблюдения, полученные данные, все-таки, позволяют расценивать обследованную выборку лиц мужского пола в возрасте 43 лет как представительную для исходной популяции по исследуемым показателям.

Средний возраст мужчин на момент настоящего обследования составил 42,9 лет (41,7-44,1). Обследование включало опрос по стандартной анкете, трехкратное измерение артериального давления (АД), подсчет пульса, антропометрические измерения: роста, массы тела, толщины кожных складок над трицепсом (КСТ), под лопаткой (КСЛ) и на животе (КСЖ); окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Для оценки соотношения массы тела (МТ) и роста использовали индекс массы тела (индекс Кетле – ИК), который определяли по формуле:  $ИК = МТ(кг) / \text{рост}^2(м)$ . Все

обследованные лица мужского пола в зависимости от величины ИК были распределены на 3 группы: 1 группа – нормальная МТ (ИК < 25), 2 группа – избыточная МТ (25 ≤ ИК < 30) и 3 группа – ожирение (ИК ≥ 30). Оценку суммарного риска развития фатальных ССЗ в ближайшие 10 лет проводили с помощью шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для стран с высоким риском ССЗ (к которым относится и Россия).

Измерение жесткости артериальной стенки проводилось методом аппланационной тонометрии с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, West Ryde, NSW, Australia). Для получения показателей ЦАД применялась запись сфигмограммы лучевой артерии с последующим математическим преобразованием с использованием передаточной функции. СПВ вычисляли с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Пороговым значением согласно консенсусу экспертов по артериальной жесткости была признана величина СПВ > 10 м/с [17].

Статистический анализ включал описание количественных и качественных переменных; проверку количественных переменных на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова-Смирнова; однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорными множественными сравнениями по методу Бонферрони (Bonferroni); корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона; множественный регрессионный анализ. За критический уровень статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ . Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23.0.

## Результаты

При очередном обследовании популяционной выборки, проведенном в рамках продолжительного (32-летнего) проспективного наблюдения, было установлено, что из 290 мужчин в возрасте 43 лет только 95 (32,8%) имеют нормальную МТ, у 111 (38,3%) выявлена избыточная МТ, а у 84 (28,9%) – ожирение. АГ обнаружена у 110 (37,9%) мужчин: в группе с нормальной МТ – у 24 из 95 (25,3%), с избыточной массой тела – у 36 из 111 (32,4%), и в группе с ОЖ – у 50 из 84 (59,5%). Принимали антигипертензивные препараты, соответственно, 79 (71,8%), 21 (87,5%), 24 (66,7%) и 34 (68%) человек.

При ретроспективном анализе исследуемых показателей в группах с разной степенью избытка веса выявлено, что мужчины с ожирением, в отличие от их сверстников с нормальной и избыточной массой тела уже исходно, в возрасте 12 лет, имели более высокие значения ИК, толщины кожных складок (КСЖ, КСЛ и

КСТ) и пСАД. Однофакторный дисперсионный анализ данных текущего обследования в возрасте 43 лет показал статистически значимые различия между всеми группами – с нормальной, избыточной массой тела и ожирением по средним значениям ИК, толщины кожных складок, ОТ, ОТ/ОБ и ОТ/рост, что вполне логично. У мужчин с избыточной массой тела и ожирением отмечены более высокие уровни периферического АД (пСАД и пДАД) по сравнению с лицами, имеющими нормальную МТ, а у мужчин с ожирением выявлены более высокие значения ЧСС по сравнению с имеющими нормальную МТ. Показатели центрального АД (цСАД и цДАД) были статистически значимо выше в группах с избыточной массой тела и ОЖ, чем в группе с нормальной МТ, а у мужчин с ОЖ была также выше СПВ по сравнению с их сверстниками с нормальной МТ. В группе с ожирением суммарный риск развития фатальных ССЗ в ближайшие 10 лет по шкале SCORE более высокий по сравнению с нормальной и избыточной массой тела (табл. 1).

Корреляционный анализ выявил статистически значимую положительную связь между показателями, характеризующими ожирение в детском возрасте (ИК, КСЖ, КСЛ, КСТ) и уровнем САД и ДАД в детском возрасте. Имеется положительная корреляция между толщиной КС в детстве с цСАД и цДАД во взрослом возрасте, а также положительная связь между периферическим САД в детстве и центральным САД во взрослом возрасте. Жесткость артерий во взрослом возрасте (СПВ с поправкой на ЧСС) слабо, хотя и статистически значимо, положительно коррелировала с показателями, характеризующими ожирение в детском возрасте – ИК, КСЖ, КСЛ, КСТ (табл. 2).

В табл. 3 представлены коэффициенты корреляции Пирсона между исследуемыми переменными текущего обследования 32-летнего проспективного наблюдения, которые показывают, что между антропометрическими параметрами, характеризующими ОЖ, наблюдается сильная положительная связь, а между антропометрическими параметрами и периферическим артериальным давлением (пСАД, пДАД) и центральным аортальным давлением (цСАД и цДАД) связь умеренная. Связь антропометрических параметров, характеризующих ожирение, со скоростью пульсовой волны – слабая, при этом СПВ и центральное (аортальное) АД статистически значимо коррелируют только с пДАД, аугментационное АД и индекс аугментации коррелируют как с пСАД, так и пДАД.

Результаты множественного линейного регрессионного анализа с целью предсказания цСАД по значимым коррелятам в детском и взрослом возрасте (табл. 2 и 3) представлены в табл. 4. Из потенциальных предикторов, оцененных в возрасте 12 лет и включенных в регрессионную модель, только толщина КСЛ оказы-

**Table 1. General characteristics of the initial and current surveys of the 32-year prospective observation**  
**Таблица 1. Общая характеристика исходного и текущего обследований 32-летнего проспективного наблюдения**

Переменные	Вся выборка (n=290)	Категории МТ <sup>#</sup>			p (ANOVA)
		нормальная МТ (n=95)	избыточная МТ (n=111)	Ожирение (n=84)	
<i>Исходное обследование (1)</i>					
Возраст, годы	11,9±0,3	11,8±0,3	11,8±0,3	11,8±0,3	0,692
МТ, кг	40,2±7,4	37,3±5,9	38,7±5,5	45,3±8,4****	<0,001
Рост, см	150,9±7,9	150,0±5,8	150,3±6,3	152,7±6,1****	0,006
ИК	17,6±2,6	16,5±1,7	17,1±1,7	19,4±3,1****	<0,001
КСЖ, мм	7,8±5,5	5,7±2,6	6,7±4,2	11,6±7,4****	<0,001
КСЛ, мм	7,6±4,8	5,8±1,6	6,8±3,6	10,9±7,0****	<0,001
КСТ, мм	12,0±6,1	10,0±3,3	10,7±3,8	15,6±7,5****	<0,001
пСАД, мм рт. ст.	110±12	110±12	107±11	113±13 <sup>††</sup>	0,003
пДАД, мм рт. ст.	58±10	58±10	56±10	58±11	0,615
пПД, мм рт. ст.	51±13	52±12	51±13	55±11	0,036
ЧСС, уд./мин.	84±12	83±10	84±12	83±12	0,982
<i>Текущее обследование (7)</i>					
Возраст, годы	42,9±0,5	43,0±0,5	42,9±0,4	43,0±0,5	0,053
МТ, кг	89,1±16,1	74,0±7,6	87,7±7,4***	108,1±11,5****	<0,001
Рост, см	179,5±6,0	179,8±6,0	179,0±5,9	179,7±6,0	0,583
ИК, кг/м <sup>2</sup>	27,6±4,7	22,9±1,8	27,3±1,4***	33,4±3,0****	<0,001
КСЖ, мм	29,9±9,4	21,6±7,9	30,9±7,4***	38,1±3,6****	<0,001
КСЛ, мм	25,2±9,8	16,2±5,8	25,9±6,7***	34,6±7,3****	<0,001
КСТ, мм	14,3±6,8	10,5±5,2	13,7±5,3***	19,2±7,1****	<0,001
ОТ, см	94,4±13,0	81,4±6,3	94,0±5,9***	109,6±8,6****	<0,001
ОТ/ОБ	0,93±0,08	0,87±0,06	0,93±0,06***	1,0±0,07****	<0,001
ОТ/рост	0,53±0,07	0,45±0,04	0,53±0,03***	0,61±0,05****	<0,001
пСАД, мм рт. ст.	131,3±13,3	125,3±11,4	132,4±13,7***	136,4±12,1***	<0,001
пДАД, мм рт. ст.	78,2±9,8	73,6±9,2	79,0±9,3***	82,1±9,3***	<0,001
пПД, мм рт. ст.	53,1±8,3	51,7±8,1	53,4±8,5	54,3±8,2	0,093
ЧСС, уд./мин	63,9±10,5	61,2±11,1	63,9±10,1	66,9±9,6***	0,001
цСАД, мм рт. ст.	116,9±13,3	111,5±11,9	118,2±14,1***	121,2±11,7***	<0,001
цДАД, мм рт. ст.	79,4±10,0	74,7±9,1	80,2±9,7***	83,8±9,1****	<0,001
цПД, мм рт. ст.	37,3±6,9	36,8±6,5	38,0±7,4	37,0±6,8	0,437
СПВ с поправкой на ПС, м/сек	8,03±0,18	7,99±0,2	8,03±0,17	8,08±0,16***	0,003
Амплификация ПД	1,4±0,2	1,4±0,2	1,4±0,2	1,5±0,2	0,056
Аугментационное АД, мм рт. ст.	6,7±4,5	7,1±4,6	7,0±4,9	6,0±3,6	0,237
Aix (с поправкой на ПС), %	12,1±8,4	11,8±8,7	12,3±8,7	12,1±7,9	0,904
10-летний риск ССЗ (SCORE)	1,2±0,7	0,9±0,5	1,2±0,6	1,5±1,0****	0,001
АГ, n (%)	110 (37,9)	24 (25,3)	36 (32,4)	50 (59,5)****	0,001
Лечение АГ, n (%)	79 (27,2%)	21 (22,0%)	24 (21,6%)	34 (40,5%)***	0,005

Здесь и далее: <sup>#</sup>Категории массы тела в возрасте 43 лет; \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 по сравнению с нормальной МТ; <sup>†</sup>p<0,05, <sup>††</sup>p<0,01, <sup>†††</sup>p<0,001 по сравнению с избыточной МТ  
МТ – масса тела, ИК – индекс Кетле, КСЖ – кожная складка на животе, КСЛ – кожная складка под лопаткой, КСТ – кожная складка над трицепсом, ОТ – окружность талии, ОТ/ОБ – отношение окружности талии (см) к окружности бедер (см), ОТ/рост – отношение окружности талии (см) к росту (см), пСАД – периферическое (брахиальное) систолическое артериальное давление, пДАД – периферическое (брахиальное) диастолическое артериальное давление, пПД – периферическое (брахиальное) пульсовое давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, цСАД – центральное (аортальное) систолическое давление, цДАД – центральное (аортальное) диастолическое давление, цПД – центральное (аортальное) пульсовое давление, ПД – пульсовое давление, СПВ – скорость распространения пульсовой волны, Aix – индекс аугментации

вает влияние на значение цСАД в возрасте 43 лет. С увеличением толщины КСЛ в детском возрасте на 1 мм связано повышение цСАД во взрослом состоянии

на 0,4 мм рт.ст. Однако вклад КСЛ в вариабельность цСАД во взрослом состоянии низкий – только 2% дисперсии цСАД у взрослых мужчин (в возрасте 43 лет),

*Influence of Childhood and Adulthood Obesity on Arterial Stiffness*  
*Влияние ожирения в детском и зрелом возрасте на жесткость артерий*

**Table 2. Pearson correlation coefficients between the investigated variables of the initial and current examinations of the 32-year prospective observation**

**Таблица 2. Коэффициенты корреляции Пирсона между исследуемыми переменными исходного и текущего обследований 32-летнего проспективного наблюдения**

Переменные	МТ (1)	Рост (1)	ИК (1)	КСЖ (1)	КСЛ (1)	КСТ (1)	пСАД (1)	пДАД (1)	пПД (1)	ЧСС (1)	цСАД (7)	цДАД (7)	цПД (7)
КСЖ (1)	0,75***	0,27***	0,80***										
КСЛ (1)	0,73***	0,21***	0,82***	0,86***									
КСТ (1)	0,73***	0,21***	0,81***	0,81***	0,84***								
пСАД (1)	0,38***	0,32***	0,30***	0,24***	0,23***	0,23**							
пДАД (1)	0,15**	0,08	0,17**	0,14**	0,14*	0,10	0,40***						
пПД (1)	0,24***	0,25***	0,15*	0,11	0,11	0,14*	0,63***	-0,46***					
ЧСС (1)	0,07	0,06	0,06	0,08	0,10	0,13*	0,19***	-0,07	0,25***				
цСАД (7)	0,06	-0,05	0,10	0,13*	0,15**	0,11	0,13*	0,02	0,11	-0,06			
цДАД (7)	0,13*	0,01	0,16**	0,20***	0,16**	0,17**	0,11	0,06	0,06	-0,02	0,82***		
цПД (7)	-0,07	-0,06	-0,07	0,03	0,02	-0,07	0,06	-0,05	0,10	-0,12*	0,68***	0,25***	
СПВ с поправкой на ЧСС (7)	0,13*	0,06	0,14*	0,15*	0,16**	0,14*	0,02	0,10	-0,07	0,14*	0,04	0,22***	-0,27***
Амплификация ПД (7)	0,16**	0,16**	0,12*	0,09	0,04	0,10	0,09	-0,02	0,11	0,15**	-0,38***	-0,18**	-0,55
АугмАД (7)	-0,14*	-0,17**	-0,08	-0,05	0,003	-0,04	-0,02	-0,02	-0,11	0,58***	0,30***	0,70***	-0,21**
Alx (7)	-0,06	-0,14*	0,01	0,04	0,10	0,07	-0,09	0,02	-0,10	-0,03	0,51***	0,40***	0,40***

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001  
В скобках указан номер обследования (1 – исходное обследование в возрасте 12 лет; 7 – текущее обследование в возрасте 43 лет)

**Table 3. Pearson's correlation coefficients between the variables studied in the current survey of a 32-year prospective observation<sup>a</sup>**

**Таблица 3. Коэффициенты корреляции Пирсона между исследуемыми переменными текущего обследования 32-летнего проспективного наблюдения<sup>a</sup>**

Переменные	МТ (7)	Рост (7)	ИК (7)	КСЖ (7)	КСЛ (7)	КСТ (7)	ОТ (7)	ОТ/ОБ (7)	ОТ/рост (7)	пСАД (7)	пДАД (7)	пПД (7)	ЧСС (7)	цСАД (7)	цДАД (7)	цПД (7)
КСЖ (7)	0,71***	0,10	0,72***													
КСЛ (7)	0,73***	0,02	0,78***	0,77***												
КСТ (7)	0,53***	0,03	0,58***	0,57***	0,60***											
ОТ (7)	0,92***	0,13*	0,93***	0,75***	0,79***	0,57***										
ОТ/ОБ (7)	0,63***	-0,04	0,71***	0,63***	0,68***	0,41***	0,87***									
ОТ/рост (7)	0,83***	-0,11	0,93***	0,73***	0,80***	0,57***	0,97***	0,88***								
пСАД (7)	0,33***	-0,03	0,36***	0,31***	0,31***	0,18**	0,32***	0,26***	0,33***							
пДАД (7)	0,31***	-0,08	0,37***	0,32***	0,34***	0,24***	0,36***	0,34***	0,38***	0,78***						
пПД (7)	0,15**	0,05	0,14*	0,12*	0,09	0,001	0,09	0,01	0,07	0,67***	0,06					
ЧСС (7)	0,22***	-0,06	0,26***	0,23***	0,29***	0,23***	0,26***	0,23***	0,27***	0,14*	0,22***	-0,04				
цСАД (7)	0,27***	-0,07	0,31***	0,27***	0,28***	0,14*	0,28***	0,25***	0,30***	0,92***	0,84***	0,47***	0,04			
цДАД (7)	0,32***	-0,08	0,37***	0,33***	0,34***	0,23***	0,38***	0,37***	0,40***	0,75***	0,91***	0,13*	0,24***	0,82***		
цПД (7)	0,04	0,003	0,04	0,04	0,02	-0,10	0,01	0,01	0,01	0,65***	0,26***	0,73***	-0,26***	0,68***	0,25***	
СПВс поправкой на ЧСС (7)	0,20***	-0,06	0,24***	0,21***	0,27***	0,22***	0,24***	0,21***	0,26***	0,11	0,19***	-0,06	-	0,04	0,22***	-0,27***
Амплификация ПД (7)	0,11	0,04	0,10	0,07	0,07	0,13*	0,08	0,02	0,07	-0,11	-0,27***	0,14*	0,32***	-0,38***	-0,18**	-0,55***
АугмАД (7)	-0,09	-0,10	-0,06	-0,04	-0,04	-0,11	-0,06	0,01	-0,04	0,34***	0,29***	0,20***	-0,21***	0,58***	0,30***	0,70***
Alx (7)	-0,01	-0,16**	0,06	0,06	0,08	0,01	0,07	0,15**	0,11	0,27***	0,38***	-0,02	0,18**	0,51***	0,40***	0,40***

<sup>a</sup>Текущее обследование в возрасте 43 лет; \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

**Table 4. Pediatric and adult predictors of central aortic systolic pressure in men of adulthood**

**Таблица 4. Детские и взрослые предикторы центрального аортального систолического давления у мужчин зрелого возраста**

<b>Детские предикторы</b>					
Модель	B	Std. error	$\beta$	t	p
Константа	113,694	1,432	-	79,378	<0,001
КСЛ, мм	0,414	0,157	0,153	2,633	0,009
F	6,9 (p=0,009)				
R <sup>2</sup> (скорректированный)	0,020				
<b>Взрослые предикторы</b>					
Константа	-2,495	2,776		-0,899	0,370
пСАД, мм рт. ст.	0,682	0,031	0,681	21,979	<0,001
пДАД, мм рт. ст.	0,450	0,042	0,333	10,602	<0,001
ИК, кг/м <sup>2</sup>	-0,154	0,06	-0,054	-2,582	0,01
F	802,5 (p<0,001)				
R <sup>2</sup> (скорректированный)	0,892				

Зависимая переменная: центральное (аортальное) систолическое давление (цСАД)  
 Независимые переменные: КСЛ, кожная складка под лопаткой; пСАД, периферическое (брахиальное) систолическое артериальное давление; пДАД, периферическое (брахиальное) диастолическое артериальное давление; ИК, индекс Кетле  
 Метод отбора независимых переменных – Stepwise Selection Method (метод последовательного отбора)  
 Здесь и далее: B – коэффициент регрессии; Std. error – стандартная ошибка коэффициента регрессии;  $\beta$  – стандартизованный коэффициент регрессии; R<sup>2</sup> – коэффициент детерминации

что объясняется особенностями модели – различиями толщины КСЛ в детском возрасте. Среди предикторов, оцененных во взрослом возрасте, статистически значимый вклад в уровень цСАД вносят пСАД, пДАД и ИК. Соотношения пСАД, пДАД и цСАД высоко значимы (p<0,001); с увеличением пСАД или пДАД на 10 мм связано среднее повышение цСАД на 7 и 5 мм рт.ст., соответственно. При этом предсказанное значение цСАД находится в обратной зависимости от величины ИК. 89,2% вариабельности цСАД у мужчин во взрослом возрасте обусловлены, главным образом, различиями в пСАД и пДАД.

Таким образом, только периферическое жировое отложение (по толщине КСЛ) у мальчиков в возрасте 12 лет имеет статистически значимую, но низкую предсказательную ценность для развития жесткости артерий (по цСАД) во взрослом состоянии. У лиц взрослого возраста повышение уровня цСАД обусловлено в основном увеличением пСАД и пДАД. В табл. 5 представлены результаты множественного регрессионного анализа с целью предсказания цДАД по статистически значимым его коррелятам в детском и взрослом возрасте (табл. 2 и 3). Из потенциальных предикторов, оцененных в возрасте 12 лет (МТ, ИК, КСЖ, КСЛ и КСТ) и включенных в регрессионную модель, только толщина КСЖ статистически значимо связана с уровнем цДАД у мужчин в возрасте 43 лет. С увеличением толщины КСЖ в детском возрасте на 1 мм связано повышение цДАД во взрослом состоянии на 0,4 мм рт. ст. Однако вклад КСЖ в вариабельность цДАД во взрос-

лом состоянии тоже низкий – только 3,8% дисперсии цДАД у взрослых мужчин (в возрасте 43 лет) объясняется моделью, т.е. различиями толщины КСЖ в детском возрасте (в возрасте 12 лет). Среди потенциальных предикторов, оцененных во взрослом возрасте, статистически значимый вклад в уровень цДАД вносят пДАД, пПД и ОТ/ОБ. При увеличении пДАД или пПД на 10 мм или ОТ/ОБ на 0,1 единицы у мужчин в возрасте 43 лет их цДАД повысится на 9, 1 и 1 мм рт. ст., соответственно. 83,4% вариабельности цДАД у мужчин во взрослом возрасте обусловлены преимущественно различиями в пДАД.

Таким образом, периферическое жировое отложение (толщина КСЖ) у мальчиков в возрасте 12 лет имеет статистически значимую, но низкую предсказательную ценность в отношении будущего уровня цДАД во взрослом состоянии. Во взрослом возрасте у этих же лиц мужского пола повышение уровня цДАД ассоциируется, главным образом, с повышением пДАД и показателями ожирения.

### Обсуждение

Высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения в обследованной нами выборке лиц мужского пола (средний возраст 43 года) согласуется с общемировыми данными: по результатам информационного бюллетеня ВОЗ в 2016 г. 39% взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, а 13% страдали ожирением [18]. Нами установлено, что в группе с АГ статистически значимо были увеличены показатели

**Table 5. Pediatric and adult predictors of central aortic diastolic pressure in men of adulthood**

**Таблица 5. Детские и взрослые предикторы центрального аортального диастолического давления у мужчин зрелого возраста**

<b>Детские предикторы</b>					
Модель	B	Std. error	$\beta$	t	p
Константа	76,573	0,995	-	76,99	<0,001
КСЖ, мм	0,365	0,104	0,203	3,51	0,001
F	12,4 (p=0,001)				
R <sup>2</sup> (скорректированный)	0,038				
<b>Взрослые предикторы</b>					
Константа	-2,826	3,308		-0,85	0,394
пДАД, мм рт. ст.	0,898	0,026	0,883	34,56	<0,001
пПД, мм рт. ст.	0,084	0,029	0,069	2,88	0,004
ОТ/ОБ	8,168	3,180	0,066	2,57	0,011
F	484,7 (<0,001)				
R <sup>2</sup> (скорректированный)	0,834				

Зависимая переменная: центральное (аортальное) диастолическое давление (цДАД)  
 Независимые переменные: кожная складка на животе, КСЖ; пДАД, периферическое (брахиальное) диастолическое артериальное давление; пПД, периферическое пульсовое давление

МТ с преобладанием абдоминального типа ожирения (ОТ > 94 см). Очевидно, имеет значение фактор избыточного питания. Наши результаты подтверждают данные Фремингемского исследования и других исследований об ассоциации ожирения и АГ, что увеличение МТ может явиться самостоятельным фактором риска АГ [19-21]. В литературе обсуждаются возможные механизмы влияния ожирения на уровень АД: избыточная нагрузка на сердце [22], генетические факторы, единые для ожирения и АГ, повышенные уровни лептина, свободных жирных кислот и инсулина, которые могут стимулировать активность симпатической нервной системы, и, таким образом, играть основную роль в связи ожирения с АГ [23].

При обследовании «взрослой» когорты (возраст 43 года) выявлено, что мужчины с ожирением и избыточной массой тела статистически значимо отличались от группы с нормальной МТ и друг от друга по антропометрическим показателям (ИК, КСЖ, КСЛ, КСТ, ОТ, индекса бедро-талия, индекса талия-рост), что закономерно. Кроме того, в группах с ожирением и ИМТ было статистически значимо выше периферическое АД, а в группе с ожирением больше и ЧСС в сравнении с группой нормального веса. Мужчины с ожирением и избыточной массой тела во взрослом возрасте уже в детском возрасте имели статистически значимо повышенные показатели, характеризующие избыточную массу тела. В группе мужчин зрелого возраста, страдающих ожирением, уже в детстве имелась тенденция к повышению периферического АД.

Ожирение считается важным фактором риска развития раннего старения сосудов [10]. Абдоминальное ожирение определяет развитие артериальной жестко-

сти независимо от наличия АГ, возраста, пола, национальной принадлежности [12]. Нами выявлено, что показатели жесткости артерий, центрального аортального АД как суррогатного показателя жесткости сосудов были статистически значимо выше в группах с ожирением и избыточной массой тела. Литературные данные 10-ти мета-анализов [24] говорят о том, что у субъектов с избыточной массой тела и ожирением без явных ССЗ, включая АГ и диабет, обнаруживаются повышенные показатели артериальной жесткости сосудов – СПВ и индекса аугментации, что подтверждает значимость доказанного нами факта о влиянии ожирения на развитие жесткости сосудов.

Имеются лишь единичные исследования, посвященные изучению влияния предикторов в детском возрасте (включая параметр избыточной массы тела) на развитие жесткости артерий в зрелом возрасте [25,26]. Проведенный многофакторный регрессионный анализ данных нашего проспективного исследования позволил определить наиболее значимые предикторы (детские и взрослые) центрального аортального давления у мужчин среднего возраста. Во взрослом возрасте жесткость артерий (по СПВ и ЦАД) максимально зависит от повышения периферического АД и показателей, характеризующих ожирение. Из детских предикторов (12-летнего возраста) значение имело только ожирение, при этом, несмотря на статистическую значимость, влияние даже этого параметра было невысоким. В доступной литературе нам встретились только два продолжительных исследования о влиянии детских и взрослых предикторов на развитие ССЗ и жесткости артерий. В литовском исследовании Seroniene I. и соавт. (2015) [25] была оценена ассо-

циация детских и взрослых традиционных факторов риска с субклиническим атеросклерозом и артериальной жесткостью в когорте из 380 человек, наблюдавшихся в течение 35 лет. Регрессионный анализ показал связь САД и избыточной массы тела в детском возрасте, во взрослом возрасте последняя также ассоциировалась с повышением САД; СПВ была непосредственно связана только с САД взрослых. Это несколько отличается от полученных нами данных: в собственном исследовании также доказана связь ожирения и развития АГ в разных возрастных группах, но предикторы жесткости артерий в нашей группе были шире. В другом продолжительном (26-летний период наблюдения) исследовании, проведенном Chu и соавт. (2017) в Китае (4623 респондентов), была исследована взаимосвязь между факторами риска ССЗ в детстве и артериальной жесткостью во взрослом возрасте [26]. По данным этого исследования группа с повышенным АД в детстве имела более высокую заболеваемость АГ во взрослом возрасте, что соответствует и нашим данным. В то же время в этом исследовании была показана связь повышения АД в детстве с развитием жесткости артерий в зрелом возрасте, чего не было получено ни в нашем, ни в литовском проспективных наблюдениях. Выявлена статистически значимая корреляция АД, избыточной массы тела, ЧСС в зрелом возрасте, что имело место и в нашей работе.

## Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что жесткость артерий и центральное аортальное давление у мужчин среднего возраста тесно связаны с

ожирением и с уровнем периферического артериального давления. Тенденция к ожирению закладывается в детстве и носит преимущественно алиментарный характер. Это должно учитываться (особенно при наличии семейного анамнеза по ССЗ) как главный фактор для профилактики. Ожирение является наиболее значимым из предикторов в детском возрасте для развития жесткости сосудов и повышения центрального аортального давления во взрослом возрасте. Однако отмечается достаточно слабая связь этих параметров, что обусловлено высокой вариабельностью показателей у мальчиков. Вероятно, что реальное развитие значимых предикторов ССЗ и жесткости артерий развивается не в детском, а в более позднем возрасте, может быть, в пубертатном периоде. Необходимо продолжить ретроспективное исследование по поиску потенциальных предикторов жесткости сосудов и центрального аортального давления у мужчин в позднем подростковом и юношеском возрастных периодах.

**Благодарность.** Авторы выражают признательность сотрудникам ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России за участие в проведенном исследовании.

**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. Luscher T.F. Prevention is better than cure: the new ESC Guidelines. *Eur Heart J.* 2016;37:2291-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehw321.
2. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2013;34:2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151.
3. Whitaker R.C., Wright J.A., Pepe M.S., et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med.* 1997;337(13):869-73. doi: 10.1056/NEJM199709253371301.
4. Krebs N.F., Jacobson M.S.; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics.* 2003;112:424-30.
5. Freedman D.S., Dietz W.H., Serdula M.K. et al. The Relation of Childhood BMI to Adult Adiposity: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 2005;115:22-27. doi: 10.1542/peds.2004-0220.
6. Wildman R.P., Mackey R.H., Bostom A., et al. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension.* 2003;42:468-73. doi: org/10.1161/01.HYP.0000090360.78539.
7. Rider O.J., Tayal U., Francis J.M., et al. The effect of obesity and weight loss on aortic pulse wave velocity as assessed by magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18:2311-6. doi: 10.1038/oby.2010.64.
8. Lurbe E., Torro I., Garcia-Vicent C., et al. Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth. *Hypertension.* 2012;60:550-5. doi: 10.1161/HYPERTENSION-AHA.112.194746.
9. Charakida M., Jones A., Falaschetti E., et al. Childhood obesity and vascular phenotypes: a population study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2643-50. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1017.
10. Corden B., Keenan N.G., de Marvao A.S., et al. Body Fat Is Associated with Reduced Aortic Stiffness Until Middle Age. *Hypertension.* 2013;61:1322-27. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01177.
11. O'Rourke M.F., Safar M.E., Nichols W.W. Pulse wave form analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism [letter]. *J Hypertens.* 2004;22(8):1633-4. doi: 10.1097/01.hjh.0000125473.35523.3f.
12. Obaid H., Ouedraogo V., Hallab M. Arterial Stiffness: A New Biomarker to be Measured. *J Arch Med.* 2017;5(1):1-8. doi: 10.5812/jamm.47078.
13. Milyagin V.A., Komissarov V.B. Modern methods of evaluation of vascular stiffness. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2010;16(2):134-43. (In Russ) [Милягин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов. Артериальная Гипертензия. 2010;16(2):134-43].
14. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605. doi: org/10.1093/eurheartj/ehl254.
15. Pichler G., Martinez A., Vicente A. et al. Influence of obesity in central blood pressure. *Journal of Hypertension.* 2015;33:308-13. doi:10.1097/HJH.0000000000000393.
16. Nilsson P.M., Khalili P., Franklin S.S. Blood pressure and pulse wave velocity as metrics for evaluating pathologic ageing of the cardiovascular system. *Blood Press.* 2014;23:17-30. doi: 10.3109/08037051.2013.796142.
17. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30:445-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
18. World Health Organization: Obesity and overweight. Fact sheet Updated October 2017. [cited by Aug 23, 2018]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
19. Stamler J. Epidemic obesity in the United States. *Arch Intern Med.* 1993;153(9):1040-4. doi:10.1001/archinte.1993.00410090006001.

20. Burack R.C., Keller J.B., Higgins M.W. Cardiovascular risk factors and obesity: are baseline levels of blood pressure glucose cholesterol and uric acid elevated prior to weight gain? *J Chronic Dis.* 1985;38:865-72. doi: 10.1016/0021-9681(85)90111-0.
21. Isaykina O.Y., Rozanov V.B., Zvolinskaya E.Y., et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk Factors in Young Men (41-44 Years). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(3):290-300. (In Russ.) [Исайкина О.Ю., Розанов В.Б., Зволинская Е.Ю., и др. Жесткость сосудов и факторы сердечно-сосудистого риска у мужчин молодого возраста (41-44 лет). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(3):290-300.] doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-290-300.
22. Pi-Sunyer F.X. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res.* 2002;10(2):97-104. doi: 10.1038/oby.2002.202.
23. Montani J.P., Antic V., Yang Z., Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes.* 2002;26(2):28-38. doi.org/10.1038/sj.ijo.0802125.
24. Li P., Wang L., Liu C. Overweightness, obesity and arterial stiffness in healthy subjects: A systematic review and metaanalysis of literature studies. *J Postgraduate Medicine.* 2017;129(2):224-30. doi:10.1080/00325481.2017.1268903.
25. Ceponiene I., Klumbiene J., Tamuleviciute-Prasciene E. Associations between risk factors in childhood (12-13 years) and adulthood (48-49 years) and subclinical atherosclerosis: the Kaunas Cardiovascular Risk Cohort Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;18(15):89. doi: 10.1186/s12872-015-0087-0.
26. Chu C., Dai Y., Mu J., Yang R. Associations of risk factors in childhood with arterial stiffness 26 years later: the Hanzhong adolescent hypertension cohort. *J Hypertens.* 2017;35(1):10-5. doi:10.1097/HJH.0000000000001242.

*About the Authors:*

**Olesya Yu. Isaykina** – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Vyatcheslav B. Rozanov** – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Chronic Non-Communicable Diseases Prevention in Children and Adolescents, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine; Leading Specialist, Department of Public Health, Institute for Leadership and Healthcare Management, Sechenov University

**Alexander A. Alexandrov** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Chronic Non-Communicable Diseases Prevention in Children and Adolescents, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Elena I. Ivanova** – Researcher, Laboratory of Chronic Non-Communicable Diseases Prevention in Children and Adolescents, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Hava S. Pugoeva** – MD, Junior Researcher, Laboratory of Chronic Non-Communicable Diseases Prevention in Children and Adolescents, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

*Сведения об авторах:*

**Исайкина Олеся Юрьевна** – к.м.н., с.н.с., лаборатория применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

**Александров Александр Александрович** – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

**Розанов Вячеслав Борисович** – д.м.н., в.н.с., лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ; ведущий специалист, департамент общественного здоровья, Институт лидерства и управления здравоохранением, Сеченовский Университет

**Иванова Елена Ильинична** – н.с., лаборатория профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

**Пугоева Хава Салмановна** – м.н.с., лаборатория профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

# Взаимосвязь конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с вероятностью выявления каротидного атеросклероза в общей популяции

Владимир Сергеевич Кавешников<sup>1\*</sup>, Виктория Николаевна Серебрякова<sup>1</sup>, Ирина Анатольевна Трубачева<sup>1</sup>, Светлана Анатольевна Шальнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Научно-исследовательский институт кардиологии. Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

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

**Цель.** Изучить взаимосвязь между традиционными факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и частотой выявления каротидного атеросклероза (КАС) в неорганизованной популяции.

**Материал и методы.** В рамках одномоментного поперечного исследования неорганизованного населения 25-64 лет г. Томска проведено скрининговое ультразвуковое исследование каротидного бассейна на предмет выявления атеросклеротических бляшек (АСБ). В качестве потенциальных детерминант выявления АСБ были изучены: возраст, пол, статус курения, липопротеиды низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), триглицериды, артериальная гипертензия, индекс массы тела (ИМТ), низкий уровень образования, высокочувствительный С-реактивный белок, уровень глюкозы, сахарный диабет, гипотензивная и гиполипидемическая терапия. Исследование взаимосвязей проводилось методом логистического регрессионного анализа. Вероятность ошибки менее 5% считали статистически значимой.

**Результаты.** По данным одномерного анализа большинство исследуемых детерминант показали статистически значимую взаимосвязь с встречаемостью АСБ. После поправки на возраст и пол только липопротеиды низкой плотности, статус курения и низкий уровень образования были связаны с распространенностью КАС. По данным многомерного регрессионного анализа выявлено 9 факторов, независимо ассоциированных с распространенностью АСБ, среди которых возраст, мужской пол, ЛПНП, ИМТ и ЛПВП были наиболее влиятельными. В возрасте 50 лет и старше эффект курения был следующим по значимости после ЛПНП.

**Заключение.** Полученные результаты фокусируют внимание на сравнительной значимости основных атерогенных ФР и свидетельствуют о приоритетном значении эффективного и своевременного контроля ЛПНП для снижения частоты КАС среди лиц трудоспособного возраста. Также результаты исследования подтверждают неблагоприятную роль курения, по-прежнему сохраняющего на популяционном уровне позиции одного из ведущих атерогенных факторов.

**Ключевые слова:** каротидный атеросклероз, артерии, бляшки, распространенность, популяция, факторы риска.

**Для цитирования:** Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Шальнова С.А. Взаимосвязь конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с вероятностью выявления каротидного атеросклероза в общей популяции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):552-557. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-552-557

## Association of Conventional Cardiovascular Risk Factors with Carotid Atherosclerosis Prevalence in General Population

Vladimir S. Kaveshnikov<sup>1\*</sup>, Victoria N. Serebryakova<sup>1</sup>, Irina A. Trubacheva<sup>1</sup>, Svetlana A. Shalnova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tomsk National Research Medical Center, Cardiology Research Institute, Kievskaya ul. 111a, Tomsk, 634012 Russia

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

**Aim.** To study the relationship between conventional cardiovascular risk factors and prevalence of carotid atherosclerosis (CAS) in general unorganized population.

**Material and methods.** In the cross-sectional population-based study of general unorganized population of Tomsk aged 25-64 years ultrasound screening examination of the carotid arteries was done for detection of atherosclerotic plaques (plaque). As potential plaque determinants the following factors were studied: age, gender, smoking, low and high density lipoproteins (LDL-C and HDL-C), triglycerides, arterial hypertension, body mass index (BMI), low educational status (LES), high-sensitive C-reactive protein, glucose, diabetes mellitus, antihypertensive and hypolipidemic therapy. Study of relationships was carried out with logistic regression analysis. The error probability of less than 5% was considered statistically significant.

**Results.** In the crude analysis most of the determinants under study showed statistically significant relationship with plaque presence. After adjustment for age and sex, LDL-C, smoking and LES were associated with CAS prevalence. In multivariable regression analysis 9 risk factors appeared to be independently associated with plaque presence, wherein age, male sex, LDL-C, BMI and HDL-C were the most significant. In the participants of 50 years and older the smoking effect was the next in significance after LDL-C.

**Conclusion.** The results obtained focus attention on the comparative value of the major atherogenic risk factors and suggest that currently effective and timely control of LDL-C is of primary importance for prevention of carotid atherosclerosis in the general working-age population. As well the findings of the study evidence that at the population level smoking is still one of the leading atherogenic risk factors.

**Keywords:** carotid atherosclerosis, arteries, plaques, prevalence, population, risk factors.

**For citation:** Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Shalnova S.A. Association of Conventional Cardiovascular Risk Factors with Carotid Atherosclerosis Prevalence in General Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):552-557. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-552-557

Received / Поступила: 30.04.2018

Accepted / Принята в печать: 31.05.2018

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

kave@ngs.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее положение по неблагоприятному влиянию на смертность и продолжительность жизни населения в России [1]. Ведущую роль в патогенезе ССЗ и их осложнений играет атеросклероз сосудов [2], своевременное предупреждение которого является одной из наиболее приоритетных задач, направленных на снижение заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения.

В настоящее время широкое внимание исследователей приковано к различным аспектам каротидного атеросклероза (КАС). Интерес к проблеме обусловлен накоплением данных, свидетельствующих об ассоциации КАС с риском сердечно-сосудистых осложнений и факторами риска (ФР) ССЗ [3-5]. В частности, исследования указывают на тесную взаимосвязь каротидных атеросклеротических бляшек (АСБ) с поражением коронарных артерий, риском инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти [6-8]. Сопряженность с разными формами сердечно-сосудистых осложнений и атеросклерозом других локализаций ставит вопрос о возможности использования КАС в качестве индикатора системного атеросклероза [9], что требует более детального осмысления его роли в сердечно-сосудистом континууме.

Взаимоотношения между отдельными ФР ССЗ и распространенностью КАС изучались в популяционных исследованиях. По данным некоторых из них возраст [5, 10-12], пол [10, 12], систолическое АД (САД) [5, 12], курение [10], общий холестерин (ОХС) [10, 11], липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) [5, 11], индекс массы тела (ИМТ) [11] и др. показали независимую ассоциацию с частотой выявления КАС в общей популяции. Реже в данном аспекте рассматривался эффект АГ [11], лишь в единичных работах показана роль ИМТ [5, 11, 12], относительно редко в качестве детерминанты КАС обсуждались ЛПНП. Взаимоотношения между частотой выявления КАС и традиционными ФР ССЗ у населения РФ изучены относительно мало. Целью данного исследования было проследить ассоциацию между конвенционными ФР ССЗ и вероятностью выявления КАС в неорганизованной популяции. Данная работа выполнена в рамках многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в рЕгионах Российской Федерации).

## Материал и методы

Для исследования была сформирована случайная выборка мужского и женского взрослого населения 25-64 лет крупного города Сибирского федерального округа (Томск). Все обследованные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Детали формирования выборки, об-

следования по программе кардиологического скрининга, методики ультразвукового, лабораторных исследований подробно описаны ранее [1, 13, 14]. В исследование включено 1570 человек (98% обследованной выборки), данные о которых доступны для анализа по всем изучаемым показателям. Курящими считали лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки, или бросивших курить менее 1 года назад. Критериями АГ были САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт. ст., и/или прием гипотензивных препаратов. Наличие СД определяли по результатам ответа на вопрос: «Говорил ли Вам когда-нибудь врач о том, что у Вас имеется сахарный диабет?», или в случае гипогликемической терапии. Статистический анализ проводился в программах SPSS 12 и R 2.15.0. Для исследования взаимосвязей использовали логистический регрессионный анализ. Вероятность ошибки ( $p$ ) менее 5% считали статистически значимой.

## Результаты

В табл. 1 представлены результаты регрессионного анализа, демонстрирующие простую и скорректированную по возрасту и полу взаимосвязь исследуемых ФР ССЗ с частотой выявления АСБ. Все рассматриваемые факторы, кроме курения, показали статистически значимую связь с распространенностью КАС по данным грубой оценки. При учете влияния возраста шансы выявления АСБ у мужчин почти втрое превышали таковые у женщин. При поправке на возраст и пол только три ФР были ассоциированы с частотой встречаемости АСБ на статистически значимом уровне: ЛПНП, курение и низкий уровень образования. Менее убедительную ассоциацию на уровне  $p < 0,10$  показали: вЧСРБ, АГ, ИМТ, ЛПВП. Значимых гендерных различий в величине эффектов выявлено не было.

В табл. 2 представлена многофакторная регрессионная модель ( $\chi^2=551,8$ ;  $df=9$ ;  $p < 0,001$ ), отражающая ФР, независимо связанные с частотой выявления КАС. Как видно из таблицы, возраст, мужской пол, ЛПНП, ИМТ, ЛПВП были наиболее значимыми детерминантами. Первые три из них показали проатерогенный эффект, в то время как ИМТ и ЛПВП – обратные эффекты. Менее значимой была ассоциация с курением, низким уровнем образования, АГ и вЧСРБ.

Эффекты многофакторной модели не показали статистически значимых гендерных различий. В ходе дальнейшего анализа было выявлено взаимодействие курения и возраста ( $\chi^2=6,36$ ;  $df=1$ ;  $p=0,012$ ). На рис. 1 представлена ассоциация курения с частотой выявления КАС в зависимости от возраста по данным многофакторного анализа. В обследованной популяции эффект курения (отношение шансов, ОШ) наблюдался в старшем возрастном сегменте, увеличиваясь

**Table 1. Association of conventional risk factors for cardiovascular diseases with the frequency of carotid atherosclerotic plaque detection from single-factor regression analysis**

**Таблица 1. Ассоциация конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с частотой выявления каротидных атеросклеротических бляшек по данным однофакторного регрессионного анализа**

Факторы	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ) <sup>1</sup>	р
Возраст	1,14 (1,12-1,15)	<0,001	-	
Мужской пол	1,77 (1,43-2,20)	<0,001	2,94 (2,25-3,85) <sup>2</sup>	<0,001
Низкий уровень образования	2,62 (1,69-4,07)	<0,001	2,07 (1,19-3,59)	0,010
Артериальная гипертензия	3,40 (2,70-4,28)	<0,001	1,30 (0,99-1,71)	0,062
Гипотензивная терапия	2,75 (2,19-3,46)	<0,001	1,18 (0,90-1,56)	0,229
Курение	1,20 (0,95-1,52)	0,127	1,54 (1,13-2,09)	0,006
Индекс массы тела	1,03 (1,01-1,05)	0,001	0,75 (0,98-1,00)	0,075
Липопротеиды высокой плотности	0,57 (0,41-0,79)	0,001	0,70 (0,47-1,06)	0,091
Липопротеиды низкой плотности	1,75 (1,56-1,97)	<0,001	1,36 (1,19-1,56)	<0,001
Триглицериды	1,28 (1,15-1,43)	<0,001	1,03 (0,91-1,16)	0,667
Гиполипидемическая терапия	4,42 (2,48-7,85)	<0,001	1,50 (0,79-2,83)	0,212
Высокочувствительный С-реактивный белок	1,46 (1,20-1,78)	<0,001	1,22 (0,99-1,48)	0,051
Глюкоза плазмы натощак	1,19 (1,10-1,28)	<0,001	0,97 (0,89-1,05)	0,441
Сахарный диабет	1,74 (1,18-2,56)	0,005	0,75 (0,48-1,15)	0,185

<sup>1</sup>с поправкой по возрасту и полу; <sup>2</sup>с поправкой по возрасту  
ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

**Table 2. Association of conventional risk factors for cardiovascular diseases with the frequency of carotid atherosclerotic plaque detection from multivariable analysis**

**Таблица 2. Ассоциация конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с частотой выявления каротидных атеросклеротических бляшек по данным многофакторного анализа**

Факторы	$\chi^2$	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст	220,4	1,14 (1,12-1,16)	<0,001
Мужской пол	26,88	2,23 (1,65-3,01)	<0,001
Липопротеиды низкой плотности	24,79	1,42 (1,24-1,63)	<0,001
Индекс массы тела	8,292	0,96 (0,94-0,99)	0,004
Липопротеиды высокой плотности	7,133	0,54 (0,35-0,85)	0,008
Курение	6,531	1,52 (1,10-2,10)	0,011
Низкий уровень образования	6,320	2,06 (1,17-3,63)	0,012
Артериальная гипертензия	5,745	1,43 (1,07-1,93)	0,017
Высокочувствительный С-реактивный белок	4,002	1,23 (1,01-1,52)	0,045

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

с 1,51 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,11-2,07] в возрасте 50 лет до 3,00 (95% ДИ, 1,54-5,48) в возрасте 64 лет. Также установлен специфический характер ассоциации ЛПНП с частотой выявления КАС в зависимости от образовательного статуса. В частности, среди лиц с низким уровнем образования данная ассоциация существенно отличалась от таковой у остальных ( $\chi^2=4,63$ ;  $df=1$ ;  $p=0,031$ ): ОШ=0,82 (95% ДИ 0,49-1,38) против 1,48 (95% ДИ 1,28-1,70) при низком и более высоком образовательном статусе, соответственно.

### Обсуждение

Профилактика атеросклероза является одной из приоритетных медицинских задач, направленных на борьбу с болезнями системы кровообращения [2]. Наличие АСБ в сонных артериях ассоциировано с риском инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти, и может указывать на более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [4, 6-8]. В то же время относительно мало известно о характере взаимоотношений между конвенционными ФР ССЗ и вероятностью выявления КАС в отечественной популяции [5, 10, 11, 15]. Данные, полученные в других эпидемиологических исследованиях, свидетельствуют о значимой роли некоторых ведущих ФР ССЗ. Имеющиеся данные весьма противоречивы как в отношении набора детерминант, так и в выраженности их эффектов. Также

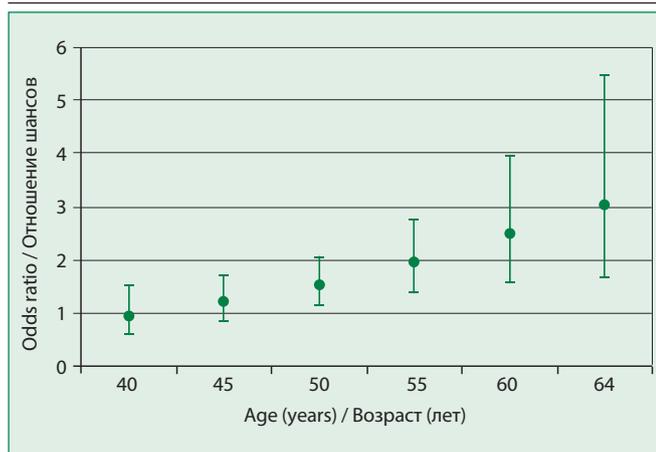


Figure 1. The chances of detecting carotid atherosclerosis (95% confidence interval) among smokers compared to non-smokers, depending on age, according to multivariable analysis

Рисунок 1. Шансы выявления каротидного атеросклероза (95% ДИ) среди курящих по сравнению с некурящими лицами в зависимости от возраста по данным многофакторного анализа

ни в одной из работ данные аспекты не обсуждались применительно к популяции возрастного диапазона, который принято относить к трудоспособному в Российской Федерации.

Согласно полученным данным наиболее значимыми детерминантами частоты выявления КАС в обследуемой популяции были возраст, мужской пол и ЛПНП, вместе объясняющие свыше 70% вариации исследуемого отклика в многофакторной модели. Возраст был наиболее весомым фактором, что подтверждает результаты других эпидемиологических исследований [5, 10-12]. Роль возраста в патогенезе атеросклероза может рассматриваться как ключевая, так как возраст определяет меру кумулятивного воздействия на организм известных и неизвестных ФР, что во многом объясняет его доминирующее влияние на различные социально-значимые медицинские показатели [10, 12, 16].

Ассоциация мужского пола с частотой выявления КАС была ожидаемой и следующей по значимости. Величина гендерного эффекта возрастала после поправки на влияние возраста (ОШ=2,9). Близкие результаты (ОШ=2,67) ранее сообщались в исследовании [10]. В работе О. Joakimsen и соавт. [9] аналогичный показатель был ниже (ОШ=1,66), что объясняется наличием в выборке данного исследования лиц старше 65 лет, для которых не типичны выраженные гендерные различия. Похожие результаты (ОШ=1,63) были получены в популяции 50-79 лет [12]. Ослабление гендерного эффекта возможно при включении в анализ стажа курения [17], что необходимо учитывать при анализе некоторых исследований [5, 12]. Более подробно влияние воз-

раста и пола на частоту выявления АСБ рассматривается в статье [13].

Липопротеиды низкой плотности тесно ассоциированы с риском ССЗ, и снижение их уровня является одной из приоритетных задач для профилактики ССЗ [16]. Значимость взаимосвязи ЛПНП с распространенностью АСБ была выше, чем у ЛПВП, курения и АГ, вместе взятых. Повышение ЛПНП на 1 ммоль/л было сопряжено с увеличением шансов КАС на 42%. В исследовании Yang С. и соавт. [18] ЛПНП повышали шансы КАС на 32%, похожие результаты получены в работе Н. Gardener и соавт. [19], в которой ассоциация ЛПНП и КАС была наиболее мощной из всех конвенционных параметров липидного профиля.

Исследования показывают наличие тесной взаимосвязи между ростом ИМТ и сердечно-сосудистым риском, которая, как правило, исчезает после поправки на влияние традиционных ФР ССЗ. Существенный интерес вызвало сообщение об обратном прогностическом эффекте ожирения у пациентов с коронарным атеросклерозом, более известном как «парадокс ожирения» [16]. Согласно полученным данным ИМТ показал прямой статистический эффект в одномерном регрессионном анализе, и обратный – после поправки на традиционные ФР ССЗ.

Результаты других исследований также нельзя назвать однозначными. Lee Y. и соавт. выявили «протективный» эффект ИМТ в отношении вероятности выявления КАС у мужчин [11]. В исследовании [5] ИМТ был обратно связан с отношением шансов выявления АСБ к шансам утолщения комплекса «интима-медиа». В других аналогичных работах [5, 12] гипотеза о независимом эффекте ИМТ не нашла своего подтверждения. Полученные результаты лишь частично согласуются с текущими представлениями об ИМТ как о ФР ССЗ, и указывают на значимую роль возраста, а также некоторых других факторов риска в сложных взаимоотношениях между массой тела и частотой выявления КАС. В связи с этим следует подчеркнуть, что результаты одномоментного исследования не свидетельствуют об антиатерогенном эффекте ИМТ. Для выяснения природы данной ассоциации необходимы дополнительные исследования.

Липопротеиды высокой плотности показали обратную взаимосвязь с распространенностью КАС. В частности, шансы КАС снижались на 46% с каждым увеличением ЛПВП на 1 ммоль/л, близкие результаты ранее были получены в работах [5, 11, 18]. В других исследованиях роль этого показателя не подтверждалась [19, 20], но в целом полученные в отношении ЛПВП результаты лежат в русле традиционных представлений о его роли в развитии атеросклероза.

Курение является мощным независимым ФР ССЗ, и поведенческие перемены в отношении этого фактора

являются краеугольным камнем укрепления сердечно-сосудистого здоровья [16]. В обследованной популяции курение повышало шансы выявления АСБ на 52%. В работе Fabris F. и соавт. [10] шансы возникновения КАС у курящих по сравнению с некурящими лицами 18-99 лет (OR) составили 3,40, что объясняется различным возрастным составом популяций и другими методическими нюансами. Lee Y. и соавт. [11] не выявили корреляции курения с частотой выявления КАС в популяции 20-74 лет. Следует отметить, что эффект курения в отношении частоты выявления КАС имел определенную возрастную специфику, в частности, формировался после 45 лет, достигая максимума к 64 годам. Рост величины данной ассоциации в обозначенном возрастном диапазоне, вероятно, объясняется тем, что с возрастом к статусу курения может примешиваться кумулятивный эффект стажа курения, который также ассоциирован с вероятностью выявления КАС в общей популяции [5, 12, 17].

Низкий уровень образования относится к установленным ФР ССЗ, повышает риск КАС, ассоциирован с его выраженностью [15, 16, 20]. Согласно полученным данным низкий уровень образования вдвое повышал шансы КАС в обследованной популяции. Эффект данного показателя был устойчивым к влиянию возраста, пола и большинства других ФР. В то же время установлено, что среди лиц с низким образовательным статусом взаимосвязь между ЛПНП и встречаемостью АСБ носила иной характер, чем у остальных. Полученные результаты свидетельствуют о том, что лица с низким уровнем образования представляют собой специфическую группу населения как в плане встречаемости АСБ, так и роли ЛПНП в объяснении вариации последней.

Артериальная гипертензия является одним из основных ФР ССЗ, и ее распространенность в Томске на протяжении лет остается высокой [14, 21]. При наличии АГ шансы выявления КАС в обследованной популяции повышались на 43%. Ассоциация между показателями артериального давления и отдельными параметрами КАС неоднократно обсуждалась в эпидемиологических исследованиях, в частности, сообщалось об ассоциации САД с распространенностью АСБ [5, 12]. В других работах гипотеза о значимой роли САД [10] и АГ [11] в данном аспекте не нашла своего подтверждения. В основе противоречий подобного рода может лежать вариация распространенности АГ, в частности, относительно низкие ее показатели в отдельных популяциях [10, 11].

В последнее время возрастает интерес к высокочувствительному С-реактивному белку (вЧСРБ), который тесно коррелирует с сердечно-сосудистым риском, и по силе наблюдаемых взаимосвязей может быть сопоставим с традиционными ФР ССЗ [22]. В об-

следованной популяции вЧСРБ повышал шансы выявления КАС на 23%/мг/л. Независимая взаимосвязь вЧСРБ с вероятностью выявления АСБ служит подтверждением известной концепции атерогенеза, предполагающей активную роль хронического воспаления. Вместе с тем практическая роль данного показателя в качестве модифицируемого ФР ССЗ в общей популяции еще недостаточно понятна, и требует дальнейшего изучения [16].

Статистически значимая ассоциация с КАС, наблюдаемая у ряда факторов при одномерном анализе, не подтвердилась при поправке на влияние возраста и некоторых других ковариант, что свидетельствует о вторичной роли данных показателей в объяснении вариации частоты выявления КАС в обследованной популяции. Вместе с тем мы полагаем, что значение данных факторов будет уточняться в дальнейших исследованиях.

К ограничениям настоящего исследования, несомненно, следует отнести одномоментный поперечный дизайн, не дающий полного представления о причинно-следственных взаимоотношениях. В частности, роль ЛПНП при низком образовательном статусе, а также роль ИМТ в отношении вариации распространенности АСБ не могут быть надежно проверены в рамках поперечного фрагмента исследования. Включение в анализ большего числа факторов, а также проспективные исследования, возможно, способствуют более детальному пониманию причин, влияющих на формирование показателей распространенности КАС среди населения.

## **Заключение**

Установлено девять ФР, независимо ассоциированных с вероятностью выявления КАС у в общей популяции трудоспособного возраста: возраст, мужской пол, ЛПНП, ИМТ, ЛПВП, курение, низкий уровень образования, АГ и вЧСРБ. Таким образом, предположение о значимой роли возраста, пола, ЛПВП, курения в качестве детерминант распространенности АСБ [5, 10, 11] частично подтверждается в обследованной популяции. Из модифицируемых ФР, однако, наиболее мощная взаимосвязь в данном аспекте отмечалась у ЛПНП. Эффект курения был следующим по значимости после ЛПНП среди лиц 50 лет и старше, при этом его величина прогрессивно увеличивалась с возрастом. Следует особо подчеркнуть, что обозначенные возрастные закономерности, присущие курению, касаются исключительно его корреляции с частотой выявления АСБ, и не означают, что до 50 лет курение безопасно. В многочисленных эпидемиологических исследованиях было установлено, что неблагоприятное воздействие курения на сердечно-сосудистый риск начинается в гораздо более раннем возрасте [23].

Полученные результаты фокусируют внимание на сравнительной значимости основных атерогенных ФР, и свидетельствуют о приоритетном значении эффективного и своевременного контроля ЛПНП для снижения частоты КАС среди лиц трудоспособного возраста. Также результаты исследования подтверждают неблагоприятную роль курения, по-прежнему сохраняющего на популяционном уровне позиции одного из ведущих атерогенных факторов.

## References / Литература

1. Scientific Organizing Committee of the RF-ESSAY. Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia (ESSAY-RF). Rationale and study design. Preventive Medicine. 2013;6:25-34. (In Russ) [Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая Медицина. 2013;6:25-34].
2. Johnsen S.H., Ellisiv B.M. Ultrasound imaging of carotid atherosclerosis in a normal population. The Tromso Study. Norsk Epidemiologi. 2009;19(1):17-28. doi: 10.1007/s10654-009-9322-2.
3. Inaba Y., Chen J.A., Bergmann S.R. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. Atherosclerosis. 2012;220(1):128-33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
4. Ikeda N., Kogame N., Iijima R. et al. Carotid artery intima-media thickness and plaque score can predict the SYNTAX score. Eur Heart J. 2012;33(1):113-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehr399.
5. Prati P., Vanuzzo D., Casaroli M. et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. Stroke. 1992;23(12):1705-11.
6. Rundek T., Arif H., Boden-Albala B. et al. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: The Northern Manhattan Study. Neurology. 2008;70(14):1200-07. doi: 10.1212/01.wnl.0000303969.63165.34.
7. Lanktree M.B., Hegele R.A., Schork N.J. et al. Extremes of unexplained variation as a phenotype: an efficient approach for genome-wide association studies of cardiovascular disease. Circ Cardiovasc Genet. 2010;3(2):215-21. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.934505.
8. Spence J.D., Eliasziw M., DiCicco M. et al. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. Stroke. 2002;33:2916-22.
9. Joakimsen O., Bona K.H., Stensland-Bugge E. et al. Age and Sex Differences in the Distribution and Ultrasound Morphology of Carotid Atherosclerosis: The Tromso Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:3007-13.
10. Fabris F., Zanolini M., Bo M. et al. Carotid plaque, aging, and risk factors. A study of 457 subjects. Stroke. 1994;25(6):1133-40.
11. Lee Y.H., Cui L.H., Shin M.H. et al. Associations between carotid intima-media thickness, plaque and cardiovascular risk factors [Article in Korean]. J Prev Med Public Health. 2006;39(6):477-84.
12. Willeit J., Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population-based study. Arterioscler Thromb. 1993;13(5):661-8.
13. Zhernakova Yu.V., Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N. et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. Systemic Hypertension. 2014;11(4):37-42. (In Russ) [Жернакова Ю.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н. и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. Системные Гипертензии. 2014;11(4):37-42].

**Благодарности.** Авторы выражают глубокую признательность участникам исследования ЭССЕ-РФ (Томск), усилиями которых были собраны данные, использованные в статье.

**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 the paper.

14. Chazova I.E., Trubacheva I.A., Zhernakova Yu.V. et al. The prevalence of arterial hypertension as a risk factor of cardiovascular diseases in one of the cities in Siberian Federal District. Systemic Hypertension. 2013;10(4):30-7. (In Russ) [Чазова И.Е., Трубачева И.А., Жернакова Ю.В. и соавт. Распространенность артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского Федерального Округа. Системные Гипертензии. 2013;10(4):30-7].
15. Kuo F., Gardener H., Dong C. et al. Traditional cardiovascular risk factors explain the minority of the variability in carotid plaque. Stroke. 2012; 43(7):1755-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.651059.
16. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J. 2012;33(13):1635-701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.
17. Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A. et al. Descriptive model of carotid atherosclerosis prevalence in adult urban population of Siberian region. Sib Med J (Tomsk) 2015; 30(2):131-6. (In Russ) [Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А. и др. Дескриптивная модель распространенности каротидного атеросклероза среди взрослого городского населения, проживающего в условиях сибирского региона. Сибирский Медицинский Журнал (Томск). 2015;30(2):131-6].
18. Yang C., Sun Z., Li Y. et al. The correlation between serum lipid profile with carotid intima-media thickness and plaque. BMC Cardiovasc Disord. 2014;14:181. doi: 10.1186/1471-2261-14-181.
19. Gardener H., Della Morte D., Elkind M.S. et al. Lipids and carotid plaque in the Northern Manhattan Study (NOMAS). BMC Cardiovasc Disord. 2009;9:55. doi: 10.1186/1471-2261-9-55.
20. Nash S.D., Cruickshanks K.J., Klein R. et al. Socioeconomic status and subclinical atherosclerosis in older adults. Prev Med. 2011;52:208-12. doi: 10.1016/j.ypmed.2010.12.009.
21. Trubacheva I.A., Perminova O.A., Shatrov S.V. et al. Knowledge and arterial hypertension in adult population of Tomsk (population sampling study). Sib Med J (Tomsk). 2004;19(4):75-81. (In Russ) [Трубачева И.А., Перминова О.А., Шatrov С.В. и др. Информированность и артериальная гипертония у взрослого населения г. Томска (популяционное выборочное исследование). Сибирский Медицинский Журнал (Томск). 2004; 19(4):75-81].
22. Berger J.S., Jordan C.O., Lloyd-Jones D. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. J Am Coll Cardiol. 2010;55(12):1169-77. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.066.
23. Kaveshnikov V.S., Trubacheva I.A., Serebryakova V.N. Role of tobacco smoking in the formation of up to date public health indicators. Sib Med J (Tomsk). 2011;26(1):15-22. (In Russ) [Кавешников В.С., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н. Роль табакокурения в формировании современных показателей общественного здоровья. Сибирский Медицинский Журнал (Томск). 2011; 26(1):15-22].

### About the Authors:

**Vladimir S. Kaveshnikov** – MD, PhD, Senior Researcher, Population Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

**Victoriya N. Serebryakova** – MD, PhD, Senior Researcher, Population Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

**Irina A. Trubacheva** – MD, PhD, Head of Population Cardiology Department, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

**Svetlana A. Shalnova** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

### Сведения об авторах

**Кавешников Владимир Сергеевич** – к.м.н., с.н.с., отделение популяционной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

**Серебрякова Виктория Николаевна** – к.м.н., с.н.с., отделение популяционной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

**Трубачева Ирина Анатольевна** – д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

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

# СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

## Основные подходы к оценке качества медикаментозной терапии в кардиологии

Сергей Юрьевич Марцевич, Наталья Петровна Кутишенко,  
Юлия Владимировна Лукина\*, Надежда Алексеевна Комкова,  
Надежда Анатольевна Дмитриева, Оксана Михайловна Драпкина

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

Грамотный выбор медикаментозной терапии в конкретной клинической ситуации является непростой и ответственной задачей, которую практический врач вынужден регулярно решать в повседневной практике, а последствия ошибок данного решения могут быть достаточно серьезными. Поэтому оценка качества назначенной конкретному больному терапии крайне актуальна.

При лечении сердечно-сосудистых заболеваний особую значимость приобретают лекарства, обладающие доказанным влиянием на исходы заболевания, в первую очередь, на показатели смертности (так называемые «life-saving drugs»). Существует несколько классов таких лекарств, причем, в разных ситуациях их положительное влияние на прогноз болезни может быть различным. С другой стороны, следует помнить о так называемых «проблемах, связанных с лекарственной терапией» (drug-related problems – DRP), включающих противопоказания к назначению определенных препаратов у конкретного больного, возможность развития побочных эффектов лекарственной терапии, усугубляемых полипрагмазией, межлекарственным взаимодействием, неправильной дозировкой препаратов и т.д.

В представленной публикации делается попытка определить основные компоненты, по которым можно оценивать качество назначенной терапии при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: соответствие назначений положениям официальных инструкций к препаратам, современным клиническим рекомендациям, адекватный выбор конкретного лекарственного препарата внутри класса, оптимальный выбор лекарственной формы, соли препарата, оценка важных параметров безопасности и эффективности назначенного лекарственного средства. Также проводится обзор разработанных к настоящему времени методов и шкал композитной оценки качества лекарственной терапии, попыток их усовершенствования и создания новых, которые продолжаются до настоящего момента, т.к. ни один из известных на сегодняшний день методов оценки качества терапии не является универсальным и лишенным недостатков.

Вероятней всего, универсального способа оценки качества назначенного лечения не может существовать. В самом общем виде можно сказать, что лечение должно вытекать из современных данных доказательной медицины, которые, как правило, отражаются в клинических рекомендациях, не противоречить официальной инструкции по применению лекарственного препарата, учитывать наличие сопутствующих заболеваний, нередко являющихся причинами противопоказаний к назначению тех или иных лекарств.

**Ключевые слова:** лекарственная терапия, качество терапии, лекарственные препараты, клинические рекомендации, эффективность лечения, безопасность лечения, шкалы композитной оценки.

**Для цитирования:** Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Комкова Н.А., Дмитриева Н.А., Драпкина О.М. Основные подходы к оценке качества медикаментозной терапии в кардиологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):558-566. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-558-566

### Main Approaches to Assessing the Quality of Drug Therapy in Cardiology

Sergey Yu. Martsevich, Natalia P. Kutishenko, Yulia V. Lukina\*, Nadezhda A. Komkova, Nadezhda A. Dmitrieva, Oxana M. Drapkina  
National Medical Research Center for Preventive Medicine  
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

A competent choice of drug therapy in a specific clinical situation is a difficult and important task that a practical doctor must regularly solve in everyday practice, and the consequences of errors in this decision can be quite serious. Therefore, evaluation of the quality of the prescribed therapy is extremely important.

In the treatment of cardiovascular diseases, medicines that have a proven effect on the outcomes of the disease, primarily on mortality rates (so-called "life-saving drugs") acquire special significance. There are several classes of such drugs, and in different situations, their positive impact on the prognosis of the disease may be different. On the other hand, one should remember the so-called "drug-related problems" (DRP), which include contraindications to the prescription of certain drugs in a particular patient, the possibility of developing side effects of drug therapy, aggravated by polypharmacy, inter-drug interaction, improper dosage of drugs, etc.

In this publication, an attempt is made to identify the main components by which the quality of the prescribed therapy can be evaluated in the treatment of cardiovascular diseases: compliance of prescriptions with official instructions for preparations, modern clinical guidelines, adequate selection of a specific drug within the class, drug formulation, salt of the drug, evaluation of important safety parameters and efficacy of the prescribed drug. In addition, a review of the methods and scales of the composite evaluation of the quality of drug therapy developed to date has been conducted, as well as attempts to improve them and create new ones that continue to the present day. Nevertheless, none of the currently known methods for assessing the quality of therapy is not universal or devoid of shortcomings.

Most likely, a universal method of assessing the quality of the prescribed treatment may not exist. In its most general form, it can be said that treatment should be based on modern evidence-based medicine, which is usually reflected in the clinical guidelines, without contradicting the official instruction on the use of the drug, considering the presence of concomitant diseases, that are often the reasons of contraindications to prescribing those or other medicines.

**Keywords:** drug therapy, quality of therapy, clinical guidelines, treatment effectiveness, safety of treatment, composite assessment scales.

**For citation:** Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Lukina Y.V., Komkova N.A., Dmitrieva N.A., Drapkina O.M. Main Approaches to Assessing the Quality of Drug Therapy in Cardiology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):558-566. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-558-566

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

Received / Поступила: 23.07.2018

Accepted / Принята в печать: 25.07.2018

## Введение

Современная клиническая фармакология предоставляет практическому врачу огромный выбор лекарственных средств (ЛС), причем, как правило, для лечения одной и той же болезни существует несколько препаратов разного механизма действия, имеющих практически одинаковые показания к назначению. Это ставит практического врача перед необходимостью сделать выбор одного, а иногда и нескольких ЛС для лечения конкретного заболевания. При лечении сердечно-сосудистых заболеваний особую значимость приобретают лекарства, обладающие доказанным влиянием на исходы заболевания, в первую очередь, на показатели смертности (так называемые «life-saving drugs»). Существует несколько классов таких лекарств, причем, в разных ситуациях их положительное влияние на прогноз болезни может быть различным.

Нельзя забывать также о наличии противопоказаний к назначению лекарственных препаратов в определенных ситуациях, о возможности развития их побочных эффектов в ходе назначенного лечения, проблемах межлекарственных взаимодействий, назначения необходимых ЛС, назначения препаратов в субоптимальных (уменьшенных) или, наоборот, в высоких (токсичных) дозах – все эти факторы объединяются в так называемые «проблемы, связанные с лекарственной терапией» (drug-related problems – DRP) [1,2].

Все сказанное выше свидетельствует о том, что грамотный выбор медикаментозной терапии в конкретной клинической ситуации является непростой и ответственной задачей, а последствия ошибок могут быть достаточно серьезными. Поэтому оценка качества терапии, назначенной каждому больному, крайне актуальна.

Однако на сегодняшний день в медицине вообще и в кардиологии, в частности, отсутствует единый алгоритм оценки качества назначаемой терапии. С другой стороны, в нашей стране законодательно закреплено определение такого понятия как «качество медицинской помощи», в котором можно найти некоторые положения, косвенно относящиеся к определению качества медикаментозной терапии. Согласно федеральному закону (ФЗ) от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «Об основах охраны здоровья

граждан в РФ» под качеством медицинской помощи в нашей стране понимается «совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата» [3].

В представленной публикации делается попытка определить основные компоненты, по которым можно оценивать качество назначенной терапии при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, и обсудить их значимость для практического врача.

## Соответствие сделанного назначения официальной инструкции по применению препарата

Поскольку официальная инструкция по применению ЛС является не только информацией для врача и пациента, но и юридическим документом, о ней надо упомянуть в первую очередь. Согласно современному законодательству инструкция по применению ЛС для специалистов является официальным документом, в котором содержится информация о лекарственном препарате, необходимая и достаточная для его эффективного и безопасного медицинского применения. О назначении ЛС с учетом инструкций по применению говорится в документе об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи [4].

В реальной клинической практике нередко приходится сталкиваться с тем, что ЛС назначается не в полном соответствии с инструкцией, т.е. используется в тех ситуациях, когда официальная инструкция не предусматривает назначения ЛС. В литературе такого рода использование обозначается следующими терминами: «вне утвержденных показаний», «не предусмотренное инструкцией по применению», «вне предписания», «вне инструкции»; за рубежом широко используется термин «off-label use of drugs» [5,6]

Можно выделить несколько причин off-label назначения: недостаточное знакомство врача с официальной инструкцией по применению ЛС, отсутствие данных доказательной медицины о возможности, эффективности и безопасности применения того или иного ЛС в конкретной клинической ситуации (последнее нередко имеет место при лечении опреде-

ленных категорий больных – детей, беременных) [7]. Немаловажную роль играет и тот факт, что в нашей стране ответственность врача за назначение ЛС с отклонениями от утвержденной инструкции к препарату не отражена в полном объеме в законодательных актах и нормативно-правовых документах.

Следует сказать, однако, что назначение ЛС не по инструкции имеет определенные объективные предпосылки. Официальные инструкции по применению препарата не всегда основаны на строгих данных доказательной медицины. Это можно проиллюстрировать тем, что в разных странах официальные показания и противопоказания к назначению одного и того же препарата могут различаться. Иногда очевидные показания к ЛС, имеющие строгую доказательную базу, в инструкции отсутствуют (например, в официальной инструкции к аллопуринолу отсутствует показание «лечение стабильной стенокардии напряжения», хотя антиангинальное действие этого препарата было доказано в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) [8], и о возможности использования аллопуринола как антиангинального препарата было сказано в клинических рекомендациях (КР) [9]. С большим запозданием в отечественных инструкциях появилась информация о возможности применения силденафила при лечении легочной гипертензии и о возможности применения новых оральных антикоагулянтов для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Это, отчасти, объясняется тем, что в России отсутствуют законодательно обязывающие требования к изменению инструкции по применению оригинальных препаратов в соответствии с вновь появившимися сведениями о действии препарата. Кроме того, инструкции по применению воспроизведенных препаратов и биоаналогов не должны значимым образом отличаться от инструкции по применению оригинальных ЛС, что, к сожалению, нередко встречается в настоящее время [10].

### Соответствие назначенного лечения современным клиническим рекомендациям

Необходимость появления клинических рекомендаций (КР) диктовалась зарегистрированным в ряде исследований низким уровнем использования препаратов с доказанным действием [11]. Начало «Эры» КР датируется 1990 г., когда Институтом медицины США (IOM, USA) был опубликован доклад «Клинические рекомендации. Пути новой программы» [12]. Авторы этого документа дают следующее определение КР: «Это систематически разработанные положения, помогающие практическим врачам и пациентам в принятии решений относительно надлежащей медицинской помощи больному в конкретных условиях» [12].

Вскоре появились КР Европейского общества кардиологов (ESC). За период с 1993 по 1996 г. число КР, опубликованных в MEDLINE, практически утроилось, увеличившись с 374 до 980 [13]. КР создавались большими коллективами экспертов как документы, основанные на данных доказательной медицины, призванные помочь практическому врачу в принятии решений о помощи конкретным больным. Для того чтобы КР сделать максимально объективными, были разработаны такие понятия, как класс рекомендаций и уровень доказательства. Требования к составлению рекомендаций постоянно совершенствуются, в настоящее время разработаны достаточно строгие алгоритмы их создания [14].

Было показано, что внедрение КР в реальную практику существенно повышает частоту использования методов с доказанным лечебным эффектом [15], более того, в ряде исследований было продемонстрировано, что использование КР, в частности, у больных, госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда, существенно улучшает отдаленные исходы болезни [16,17].

Вместе с тем многие авторы, анализируя существующие КР, отмечают, что нередко утверждения в них основываются на мнении экспертов, а не на реально доказанных фактах [18]. Нередки также случаи, когда эксперты – авторы КР – имеют конфликт интересов с производителями фармпрепаратов, что побуждает их отдавать преимущества лишь определенным ЛС [19].

Важную роль играет так называемая «локализация» КР, т.е. адаптация их к конкретным странам и регионам. Это объясняется различиями в распространенности заболеваний и их факторов риска, в социальных и демографических факторах, особенностями систем здравоохранения [20]. При этом различают неформальный метод адаптации, который происходит на уровне отдельной клиники, отделения или даже конкретного врача, и формальный метод, подразумевающий соблюдение пошагового алгоритма действий [20]. К сожалению, нередко приходится сталкиваться с написанием КР профессиональными сообществами отдельных стран, почти полностью копирующих те или иные международные КР, но имеющие некоторые отличия в трактовке данных ряда исследований и утверждений. Такие документы часто не содержат ссылок на региональные особенности конкретной страны, и в таких случаях вряд ли могут считаться действительно «национальными рекомендациями».

Некоторые недостатки КР имеют объективный характер. Например, на ряд злободневных вопросов клинической медицины отсутствует ответ из-за того, что нет исследований, посвященных данному вопросу [14]. Нередко в КР просто не успевают включить вновь

появившиеся данные по тем или иным методам лечения или по конкретным лекарственным препаратам, особенно новым. Некоторые профессиональные сообщества (это особенно характерно для Американской ассоциации кардиологов) пытаются исправить эту ситуацию, регулярно выпуская добавления (так называемые «update») к уже существующим КР, не меняя сути самого документа в целом.

Довольно часто КР критикуют за то, что в них, как правило, описывают «идеальных больных», не имеющих сопутствующих заболеваний [19], поэтому практический врач в реальной ситуации далеко не всегда может найти ответ в КР о тактике лечения конкретного пациента.

Чтобы максимально устранить эти недостатки, предлагается подключать к написанию КР как можно больше специалистов-экспертов, представляющих разные области одной и той же науки. Кроме того, в последнее время широко практикуется создание КР, исходящих от нескольких профессиональных медицинских сообществ. Наглядным примером такого документа являются Европейские КР по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике [21], написанные от имени 10 медицинских сообществ.

Тем не менее, современным КР нет альтернативы как документам-помощникам практического врача в лечебной практике. При этом следует помнить, что КР являются не более чем «рекомендациями», т.е. советами, они ни в коем случае не должны подменять клиническое мышление врача, его клинический опыт [14]. КР, как уже отмечалось, не могут учесть особенности течения болезни у конкретного больного. Именно поэтому КР (вернее сказать, их соблюдение), безусловно, должны быть одним из инструментов оценки качества терапии, но ни в коем случае не единственным.

В Российской Федерации сложилась непростая ситуация, когда под термином «клинические рекомендации» в российских законодательных документах стали понимать так называемые «протоколы лечения», содержащие более конкретные, чем в КР, алгоритмы принятия решений, и существенно отличающиеся от КР, разработанных в большинстве других стран, именно императивным характером принятия конкретных решений. Интересно, что при обсуждении очередной редакции ФЗ от 21.11.2011 г. №323-ФЗ предлагалось придать КР соответствующий для них статус, рассматривая их как «документы, содержащие основанную на доказанном клиническом опыте информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, включая описание последовательности действий медицинского работника, схем диагностики и лечения в зависимости от течения заболевания или состояния, наличия осложнений и сопутствующих

заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты лечения». Однако, это предложение в ФЗ от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 07.03.2018) отражения не нашло [3].

## Адекватность выбора лекарственного препарата

Современная медицина предоставляет врачу огромный выбор лекарственных препаратов, нередко близких по действию. При этом врач должен остановиться на каком-то одном (или нескольких) конкретных препаратах, которые будут назначены конкретному больному. Проблема выбора препарата многообразна, в ней выделяют несколько этапов [22], среди которых наиболее ответственными являются выбор класса препарата и выбор препарата внутри класса. Если проблемы выбора класса препаратов, как правило, хорошо описываются в КР (например, проблемы выбора антигипертензивного препарата [23]), то проблема выбора препарата внутри класса далеко не всегда находит отражение в этих документах.

## Выбор препарата внутри класса, класс-эффект

Объединение лекарственных препаратов в классы хорошо известно из фармакологии, а термины «класс-эффект» и «класс препаратов» достаточно часто используются на практике, хотя точного определения этим терминам до сих пор не дано.

Впервые термин «класс-эффект» был использован при описании применения бета-адреноблокаторов у пациентов с острым инфарктом миокарда [24]. Очень важно, что объединение препаратов в один класс может осуществляться по различным принципам, и одно это делает такое объединение условным. Так, препараты объединяют в один класс, исходя из сходной химической структуры (chemical drug class) – например, дигидропиридиновое кольцо у дигидропиридиновых антагонистов кальция; исходя из одинакового механизма действия (mechanism drug class) – например, блокада бета-адренорецепторов у бета-адреноблокаторов; 3) по аналогичному клиническому эффекту, влиянию на одни и те же биологические показатели (биомаркеры, «biomarker drug class»), например, антиангинальные, антигипертензивные ЛС [25].

Иногда к этим трем пунктам добавляют четвертый – одинаковое влияние на исходы (outcome drug class), например, снижение смертности при ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно данной теории, считается, например, что все статины снижают сердечно-сосудистую смертность [26].

Food and Drug Administration (FDA) рекомендуя совмещение всех четырех способов классифицирования, тем не менее, отказывается от термина «класс-

эффект» («class-effect») в пользу понятия «маркировка (признаки) класса» (class labelling). Согласно руководству FDA препараты одного класса предположительно имеют похожую химическую структуру, фармакологические и клинические действия, а также побочные эффекты [27]. Следует сделать акцент на том факте, что аналогичность эффектов препаратов, включаемых в один класс, обычно только предполагается, а не является доказанной [28].

Новозеландские клинические фармакологи David Woolner и Nick Holford подчеркивают, что двух абсолютно одинаковых лекарств не существует, т.к. даже небольшое различие в химической структуре может приводить к значительным различиям фармакокинетики, фармакодинамики, основных и побочных эффектов препаратов. Таким образом, само понятие «класс-эффектов» лекарственных препаратов носит эвристический характер: лекарства могут быть сгруппированы по-разному, в зависимости от поставленных задач [26]. Похожую точку зрения отстаивает и Furberg C.D., считая, что понятие «класс-эффект» является лишь «удобным» термином [28]. Справедливость данных мнений подтверждает тот факт, что сведения о равнозначной эффективности и безопасности ЛС одного класса могут быть получены только в прямых сравнительных исследованиях препаратов («head to head»), а до тех пор, пока такие работы не выполнены, расценивать препараты одного класса как эквивалентные нельзя. Сравнение же результатов разных РКИ, выполненных с отдельными представителями класса, весьма затруднительно, и не позволяет сделать однозначных надежных выводов из-за существенных различий в дизайне, популяции исследования, сопутствующей терапии, оцениваемых конечных точках и т.д.

Таким образом, деление препаратов на классы и обоснование их действия так называемыми «класс-эффектами» весьма условно, хотя в некоторых случаях представляет значительное удобство (например, при обучении студентов: медиков и фармацевтов). Следует, однако, помнить, что перенос эффектов класса препаратов на какого-то конкретного его представителя может быть предметом существенных манипуляций. Так, фармацевтические компании, выпускающие оригинальные препараты и владеющие результатами клинических исследований о влиянии этих препаратов на исходы заболеваний (например, некоторых статинов), резонно отдадут предпочтение классификации лекарственных средств, основанной на влиянии препаратов на исходы, и утверждают о невозможности экстраполяции эффектов одного конкретного препарата на другие представители класса, если объединение в этот класс проводилось по другим принципам (на основании одинакового механизма действия или

влияния на одни и те же биомаркеры (биологические показатели).

Существуют достаточно четкие доказательства того, что не все препараты одного и того же класса одинаково влияют на исходы болезни. Так, например, в РКИ удалось доказать положительное влияние двух ингибиторов АПФ – периндоприла и рамиприла – на течение стабильно протекающей ИБС (исследования EUROPA и HOPE) [29,30], а для трандолоприла такого влияния продемонстрировать не удалось (исследование PEACE) [31].

Иногда различия в действии препаратов одного класса выявляются в прямых сравнительных РКИ. Так, в исследовании GEMINI [32] было продемонстрировано отрицательное метаболическое действие бета-адреноблокатора метопролола у больных артериальной гипертонией (АГ) и сахарным диабетом, и отсутствие такого действия у другого бета-адреноблокатора – карведилола.

Следует отметить, что прямые сравнительные РКИ препаратов одного класса проводятся редко (по целому ряду объективных причин), поэтому суждения о степени различия в действии препаратов одного класса с позиции доказательной медицины часто затруднены.

### **Выбор лекарственной формы, соли**

В ряде случаев лекарственная форма или соль, в которой выпускается препарат, может накладывать отпечаток на его эффективность и безопасность. Классическим примером являются дигидропиридиновые антагонисты кальция. Хорошо известно, что коротко действующие препараты нифедипина, создающие быстрый рост, а затем столь же быстрый спад концентрации препарата в крови, обладают целым рядом побочных эффектов, вплоть до смертельно опасных [28]. Вместе с тем применение этого же препарата в виде форм пролонгированного действия лишено таких побочных действий и широко применяется для длительного лечения, в частности, АГ [33].

### **Оценка количества и адекватности сочетания лекарственных препаратов**

Современная медицина нередко использует для лечения одной и той же болезни несколько лекарственных препаратов, имеющих одинаковую направленность действия. Это связано как с недостаточным эффектом монотерапии, так и с желанием назначать препараты в минимальных дозах для снижения риска побочных действий. Классическим примером является АГ, когда для адекватного контроля артериального давления (АД) нередко назначают 2-3, а иногда и более препаратов [23]. Некоторые заболевания требуют воздействия на разные механизмы патогенеза и на разные

клинические проявления болезни. Примером является стабильно протекающая ИБС, для лечения которой как минимум назначают антиагреганты, гиполипидемические препараты, антиангинальные препараты (нередко их сочетание) [9]. Если у больного сочетается несколько заболеваний, то каждое из них, как правило, требует отдельного лечения. Все это приводит к тому, что одному больному может быть назначено достаточно большое количество препаратов, поэтому вопрос адекватности их сочетания, как в отношении эффективности, так и в отношении безопасности, является крайне актуальным.

Различают разные виды взаимодействий лекарств. Последствием взаимодействия может быть антагонизм (действие одного препарата противоположно другому) или синергизм (однаправленность действия). В последнем случае выделяют аддитивное действие (действие лекарств суммируется) и потенцирование (один препарат усиливает действие другого) [34]. Очевидно, что последствия потенцирования эффектов могут быть благоприятными, когда речь идет о терапевтическом действии, и неблагоприятными, когда речь идет о нежелательном действии ЛС. В ряде случаев нежелательные комбинации могут возникать при назначении препаратов, метаболизирующихся через одну систему цитохромов. Неблагоприятные взаимодействия лекарств являются нередкой причиной тяжелых осложнений, иногда смертельных [35]. Из этого вытекает важный вывод: оценка адекватности назначенных комбинаций лекарственных препаратов должна быть одним из элементов оценки качества назначенной терапии.

В описываемых ниже зарубежных шкалах композитной оценки, как правило, содержатся сведения о нежелательности совместного применения тех или иных комбинаций лекарственных препаратов. Некоторые КР (но далеко не все) содержат сведения о более рациональных и менее рациональных комбинациях лекарственных препаратов. Примером являются рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению АГ (ESH) [23]. Однако практическому врачу далеко не всегда легко решить вопрос о возможности комбинированного использования тех или иных препаратов и избежать ошибок. Определенным подспорьем является создание так называемых фиксированных комбинаций лекарственных препаратов, когда в одной таблетке содержатся два или три тщательно подобранных ЛС, предназначенных для лечения того или иного заболевания. Иногда такие комбинации содержат препараты однонаправленного действия (например, различные антигипертензивные препараты), иногда – препараты, воздействующие на разные звенья заболевания (например, комбинация статинов и антиагрегантов).

## **Оценка качества лечения по целевым показателям**

Для ряда заболеваний и состояний существуют показатели, позволяющие оценить адекватность назначенной терапии количественно. Классическими примерами такого рода являются достижение определенных значений АД при лечении АГ, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности при лечении заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз, гликозилированного гемоглобина при лечении сахарного диабета, международного нормализованного отношения – при лечении непрямыми антикоагулянтами из группы антагонистов витамина К. Следует оговориться, что значения этих показателей со временем могут изменяться, исходя из результатов вновь проведенных исследований.

При наличии таких показателей на первое место при оценке качества лечения может выходить не выбор препарата как такового, а достижение так называемых целевых значений указанных выше показателей [9,23].

## **Оценка факта назначения препаратов, обязательных в конкретной клинической ситуации**

При целом ряде заболеваний назначение ряда препаратов однозначно продемонстрировало свою пользу, в первую очередь, в отношении улучшения прогноза жизни, снижения частоты осложнений заболевания (например, применение статинов у больных ИБС или антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий). Как правило, в КР назначение препаратов таких групп относят к классу I. Соответственно, отсутствие в назначениях врача хотя бы одного из обозначенных в КР групп препаратов заведомо ведет к ухудшению исходов болезни, и может быть оправдано только наличием противопоказаний к его использованию, поэтому в некоторых шкалах композитной оценки качества терапии содержатся пункты об обязательности назначения того или иного препарата в конкретной клинической ситуации (см. ниже).

## **Оценка параметров безопасности терапии**

Бурный рост фармацевтического рынка обозначил проблему лекарственной безопасности как одну из приоритетных для современной медицины, т.к. осложнения фармакотерапии приводят к серьезным медицинским, социальным и экономическим последствиям. Согласно оценкам экспертов, неблагоприятные побочные реакции (НПР) лекарственных препаратов занимают 4-6-е место среди причин смертности в развитых странах, а затраты, связанные с НПР, исчисляются миллиардами долларов [36]. В оценке качества ме-

дикаментозной терапии немаловажная роль отводится анализу различных параметров безопасности проводимого медикаментозного лечения. К этим параметрам относятся побочные эффекты лекарственных препаратов, риск которых многократно возрастает при большом количестве назначенных лекарств, неблагоприятные межлекарственные взаимодействия (также усугубляемые полипрагмазией), назначение препаратов при отсутствии показаний или наличии противопоказаний к этому, врачебные ошибки при выборе конкретного препарата, в том числе – в пределах одного класса, передозировка лекарственных препаратов и др., т.е. многие, уже упомянутые выше критерии.

### **Попытки создания шкал композитной оценки качества терапии**

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) еще в 1985 г. обозначила проблему рационального использования лекарственных препаратов как приоритетную и особо актуальную, и эти позиции сохраняются до настоящего времени [37]. Согласно данному ВОЗ определению «рациональное использование лекарственных препаратов» подразумевается, что пациент получает все необходимые в конкретной клинической ситуации лекарства, в индивидуально подобранных адекватных дозах, в течение необходимого периода времени. При этом подчеркивается, что цена терапии должна быть минимальной как для пациента, так и для общества в целом [38].

Определение критериев, разработка методов для оценки качества фармакотерапии являются важными задачами современного здравоохранения, особенно, при определении рациональности лекарственных назначений пациентам с коморбидностью и вынужденной полипрагмазией. Такая ситуация особенно типична для лиц пожилого возраста, кроме того, у пожилых пациентов могут отмечаться изменения фармакокинетики и фармакодинамики, повышенная чувствительность к лекарственным препаратам, что может быть причиной снижения эффективности и безопасности проводимого лечения. Поэтому во многих странах разрабатываются и применяются специальные шкалы по оценке рациональности назначения лекарственной терапии именно пожилым людям в условиях полипрагмазии, и наиболее широкое распространение приобрели различные методы, обычно используемые в гериатрической практике.

К наиболее известным из этих методов относятся критерии STOPP/START (the Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions (STOPP)/the Screening Tool to Alert to Right Treatment (START) [39]. Данная шкала была разработана в Ирландии в 2008 г., и на момент создания включала 65 STOPP критериев (препараты, которые не рекомендуются при-

менять у пожилых людей, и клинические ситуации, когда риск, связанный с применением ЛС в пожилом возрасте, достоверно превышает пользу) и 22 START критерия (лечение, которое доказанно приносит пользу пожилым пациентам). В 2015 г. шкала STOPP/START была пересмотрена, дополнена, и общее число критериев данной шкалы достигло 114: 80 STOPP и 34 START критерия. По мнению разработчиков критерии STOPP/START могут быть использованы для аудита рациональности назначения лекарственных препаратов у пожилых больных [39,40].

Наиболее широкое распространение шкала STOPP/START критериев приобрела в Великобритании, хотя положительный результат ее применения с целью повышения безопасности и эффективности лекарственной терапии, а также улучшения качества жизни пожилых пациентов был подтвержден во многих странах мира. Тем не менее, в других европейских странах используются и собственные шкалы, подобные шкале STOPP/START критериев, например, перечень Национального Совета здравоохранения и благосостояния в Швеции (National Board of Health and Welfare), список Французской Консенсусной комиссии во Франции (French consensus panel list), шкала PRISCUS в Германии [41-43].

Американским аналогом европейской шкалы STOPP/START критериев являются критерии Бирса (Beers criteria) – это один из основных документов Американского гериатрического общества, изданный в 1991 г., с последним обновлением в 2015 г. [44,45]. Документ включает 6 перечней лекарственных препаратов: 4 описывают препараты, применения которых у пожилых следует либо избегать, либо использовать с осторожностью, в пятом списке перечислены ЛС с выраженным антихолинэргическим действием, применение которых у пожилых пациентов должно быть, по возможности, исключено, шестой – перечень клинически значимых межлекарственных взаимодействий [44]. В 2015 г., после пересмотра документа экспертами Американского гериатрического общества, в критерии Бирса был включен дополнительный список альтернативных замен для нереконмендованных лекарственных препаратов, которые были перечислены в «старых» списках данной шкалы [45].

Еще одним известным методом оценки качества лекарственной терапии, разработанным в США, является «Индекс соответствия (назначения) лекарственного препарата» – Medication Appropriateness Index (MAI) [46], количественный метод оценки обоснованности назначения лекарственного препарата. Все показатели, учитываемые при расчете MAI, распределены в 3 группы. Ведущими показателями, за выполнение которых начисляется наибольшее количество баллов, являются параметры «наличие показа-

ний к назначению» и «эффективность». Последний пункт, однако, в 2012 г. был заменен на «правильность выбора конкретного препарата» [47]. Основным недостатком МАI является недооценка неприменения лекарственных препаратов в ситуациях, когда для этого есть все медицинские показания, а также отсутствие данных о приверженности пациента к лечению.

В зарубежных странах для определения качества терапии широко используются шкалы композитной оценки. Как правило, они создаются на основе действующих национальных КР группой экспертов из различных организаций в сфере здравоохранения, в некоторых странах – с привлечением экспертов из профессиональных врачебных сообществ. Иногда такие шкалы основываются на положениях национальных КР (рекомендациях ESC, NICE). В результате экспертной работы выделяются наиболее важные лечебные мероприятия при конкретных заболеваниях (показатели), которые включаются в шкалу [48]. В нашей стране также предпринимаются попытки создания методов и шкал для оценки качества терапии [49,50]. Тем не менее, до настоящего времени в соответствии с ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» оценка объема и сроков (но не качества!) лечения выполняется врачом-экспертом по их соответствию стандартам и порядкам оказания медицинской помощи – документам, обладающим правовым статусом на основании приказа Министерства здравоохранения РФ. В апреле 2018 г. законопроект о вводе системы национальных КР как основы для разработки нормативных документов критериев качества оказания медицинской помощи снова передан в Госдуму на рассмотрение.

## References / Литература

1. Shareef J, Sandeep B, Shastry C. Assessment of Drug Related Problems in Patients with Cardiovascular Diseases in a Tertiary Care Teaching Hospital. *Journal of Pharmaceutical Care*. 2014;2(2):70-6. doi: 10.1186/1472-6823-13-2.
2. Al-Azzam SI, Alzoubi KH, AbuRuz S, Alefan Q. Drug-related problems in a sample of outpatients with chronic diseases: a cross-sectional study from Jordan. *Ther Clin Risk Manag*. 2016; 17;12:233-9. doi: 10.2147/TCRM.S98165.
3. Russian Federation Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011 (as amended on 07.03.2018) "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation". [cited 2018 Aug 15]. Available from: <http://base.garant.ru/12191967/>. (In Russ.) [ФЗ от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». [цитировано 15.08.2018] Доступно на: <http://base.garant.ru/12191967/>]
4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 15, 2016 No. 520n [cited 2018 Aug 15]. Available from: <http://base.garant.ru/12191967/>. (In Russ.) [Приказ МЗ РФ от 15.07.2016 № 520n / [цитировано 15.08.2018] Доступно на: <http://base.garant.ru/12191967/>]
5. Vilhelmsson A, Davis C, Mulinari S. Pharmaceutical Industry Off-label Promotion and Self-regulation: A Document Analysis of Off-label Promotion Rulings by the United Kingdom Prescription Medicines Code of Practice Authority 2003-2012. *PLoS Med*. 2016;13(1):e1001945. doi: 10.1371/journal.pmed.1001945.
6. Buryatyan ND, Krobov NV, Uteshev DB, Yavorsky AN. Some aspects of the prescription and promotion of medicines 'beyond the instructions'. *Politika i Upravleniye v Zdravookhraneni*. 2010;2:49-53. (In Russ.) [Бунятян Н.Д., Кротов Н.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. Некоторые аспекты назначения и продвижения лекарственных препаратов 'вне инструкции'. *Политика и Управление в Здравоохранении*. 2010;2:49-53].
7. Martsevich S.Y., Navasardjan A.R., Komkova N.A. Off-Label Prescribing. Possible Causes, Types and Consequences. *Legal Regulation in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):667-74. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Комкова Н.А. Назначение ле-

В настоящее время продолжают попытки разработки новых или усовершенствования прежних методов оценки и повышения качества лекарственной терапии у пациентов различных возрастных групп (преимущественно, у лиц пожилого и старческого возраста) [45,51,52].

Тем не менее, ни один из известных на сегодняшний день методов оценки качества терапии не является универсальным или лишенным недостатков: многие разработаны и могут применяться только у лиц пожилого возраста, в некоторых шкалах не учитываются противопоказания или, наоборот, нет показателей «не-назначения» препаратов при наличии абсолютных показаний к применению ЛС и т.д.

## Заключение

Все сказанное выше свидетельствует о том, что не существует и, скорее всего, не может существовать универсального способа оценки качества назначенного лечения. В самом общем виде можно сказать, что лечение должно вытекать из современных данных доказательной медицины, которые, как правило, отражаются в КР, не противоречить официальной инструкции по применению лекарственного препарата, учитывать наличие сопутствующих заболеваний, нередко являющихся причинами противопоказаний к назначению тех или иных лекарств.

**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.

- карственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(5):667-74]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674.
8. Noman A, Ang DS, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375:2161-7. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1.
  9. 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.
  10. Vasiliev AN, Gavrishina EV, Niyazov RR, et al. The instruction on the use of the medicinal product is a key element of the registration dossier. *Razrabotka i Registratsiya Lekarstvennykh Sredstv*. 2013;5(5):142-9. (In Russ.) [Васильев А.Н., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р. и соавт. Инструкция по применению лекарственного препарата – ключевой элемент регистрационного досье. *Разработка и Регистрация Лекарственных Средств*. 2013;5(5):142-9].
  11. Greenspan AM, Kay HR, Berger BC, et al. Incidence of unwarranted implantation of permanent cardiac pacemakers in a large medical population. *N Engl J Med*. 1988;318:158-63. doi: 10.1056/NEJM198801213180306.
  12. Field MJ, Lohr KN, eds. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 1990.
  13. Suarez-Almazor M, Russell A. The art versus the science of medicine. Are clinical practice guidelines the answer? *Ann Rheum Dis*. 1998;57:67-9. doi: 10.1136/ard.57.2.67.
  14. Culleton B. Development and limitations of clinical practice guidelines. In: Parfrey P, Barrett B. (eds.). *Methods of Molecular Biology, Clinical Epidemiology*. New York, NY: Humana Press; 2009:473.
  15. Grimshaw J.M., Russel I.T. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*. 1993;342:1317-22. doi: 10.1016/0140-6736(93)92244-N.
  16. Committee on Reviewing Evidence to Identify Highly Effective Clinical Services. *Knowing what works in health care: a roadmap for the nation*. Washington, DC: National Academies Press, 2008.

17. Eagle KA, Montoye CK, Riba AL, et al. Guideline-based standardized care is associated with substantially lower mortality in Medicare patients with acute myocardial infarction: the American College of Cardiology's guidelines applied in practice (GAP) projects in Michigan. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1242-8. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.083.
18. Tricoci P, Allen J, Kramer J, Califf R, Smith S. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA*. 2009;301:831-41. doi: 10.1001/jama.2009.205.
19. Grol R. Has guideline development gone astray? *Yes*. *BMJ*. 2010;340:c306. doi:10.1136/bmj.c306.
20. Wang Z., Norris S.L., Bero L. The advantages and limitations of guideline adaptation frameworks. *Implementation Science*. 2018;13:72. doi: 10/1186/s13012-018-0763-4.
21. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
22. National recommendations on the rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(6) S4:2-56. (In Russ.) [Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика. 2009;8(6) S4:2-56].
23. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
24. Turi Z.G., Braunwald E. The use of  $\beta$ -blockers after myocardial infarction. *JAMA*. 1983;249:2512-6.
25. Soares I., Carneiro AV. Drug Class Effects: Definitions and Practical Applications. *Rev Port Cardiol*. 2002;21(9):1031-42. doi:
26. Woolner D., Holford N. Class effects and the rational comparison of drugs. [cited 2018 Aug 15]. Available from: <http://holford.fmhs.auckland.ac.nz/docs/class-effects-article.pdf>.
27. Guidance for Industry and Review Staff Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Determining Established Pharmacologic Class for Use in the Highlights of Prescribing Information Good Review Practice. [cited 2018 Aug 15]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm186607.pdf>.
28. Furberg CD. Class Effects and Evidence Based Medicine. *Clinical Cardiology*. 2000;23(Suppl. IV): 15-19.
29. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14286-9.
30. Yusuf S, Sleight P, Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342(3):145-53. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00321-1
31. Gersh BJ. The PEACE trial: ACE inhibitors and coronary artery disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2005;6(1):54-9.
32. McGill JB, Bakris GL, Fonseca V, et al. Beta-blocker use and diabetes symptom score: results from the GEMINI study. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(3):408-17. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00693.x.
33. Sierra C, Coca A. The ACTION study: nifedipine in patients with symptomatic stable angina and hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(8):1055-62. doi: 10.1586/14779072.6.8.1055.
34. Metelitsa VI. Handbook of Clinical Pharmacology of Cardiovascular Drugs. Moscow: OOO Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo; 2005. (In Russ.) [Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: ООО Медицинское Информационное Агентство; 2005].
35. Makary MA, Daniel M. Medical error - the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016; 353: i2139. doi: 10.1136/bmj.i2139.
36. Wester K, Jonsson AK, Spigset O, et al. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:573-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03064.x.
37. WHO The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences. WHO/EMP/MAR/2012.3. [cited 2018 Aug 15]. Available from: [http://www.who.int/medicines/publications/responsible\\_use/en/](http://www.who.int/medicines/publications/responsible_use/en/).
38. WHO Definition of rational use of medicines (1985). [cited 2018 Aug 15]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh3011e/1.html>.
39. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46:72-83.
40. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S. et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145.
41. Fastbom J, Johnell K. National indicators for quality of drug therapy in older persons: the Swedish experience from the first 10 years. *Drugs Aging*. 2015;32:189-99. doi: 10.1007/s40266-015-0242-4.
42. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:725-31. doi: 10.1007/s00228-007-0324-2.
43. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCU list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:543-51. doi: 10.3238/arztebl.2010.0543.
44. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825-32. doi: 10.1001/archinte.1991.00400090107019.
45. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(11):2227-46. doi: 10.1111/jgs.13702.
46. Samsa G.P., Hanlon J.T., Schmadler K.E. et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *Clin Epidemiol*. 1994;47(8):891-6.
47. Somers A., Mallet L., van der Cammen T. et al. Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2012, 10(2):101-9. doi: 10.1016/j.amjopharm.2012.01.003.
48. Eapen ZJ, Fonarow GC, Dai D, et al. Comparison of composite measure methodologies for rewarding quality of care: an analysis from the American Heart Association's Get With The Guidelines program. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2011;4(6):610-8. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.961391.
49. Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Evaluation of the conformity of cardiovascular therapy to current clinical guidelines in the improvement of outcomes in patients after stroke (according to the LIS-2 register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):247-52. (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов у пациентов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):247-52]. doi: 10.20996/1819-6446.2015-11-3-247-252.
50. Malayvin AG, Adasheva TV, Martynov AI, Volskaya EA. Development of an interactive system of expert support for medical solutions for rational prescribing of drugs in cases of comorbidity. *Remedium*. 2016;11:52-5. (In Russ.) [Малывин А.Г., Адашева Т.В., Мартынов А.И., Вольская Е.А. Разработка интерактивной системы экспертной поддержки врачебных решений по рациональному назначению лекарственных препаратов при коморбидности. Ремедиум. 2016;11:52-5].
51. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility Study of a Systematic Approach for Discontinuation of Multiple Medications in Older Adults Addressing Polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010;170:1648-54. doi: 10.1001/archinternmed.2010.355.
52. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2015: Update of a Validated Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging*. 2016; 33(6):447-449. doi: 10.1007/s40266-016-0371-4.

About the Authors:

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

**Natalia P. Kutishenko** – MD, PhD, Head of Laboratory of Pharmacoeconomic Studies, 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

**Nadezhda A. Komkova** – Junior Researcher, Laboratory of Pharmacoeconomic Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Nadezhda A. Dmitrieva** – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacoeconomic Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, 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:

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

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

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

**Комкова Надежда Алексеевна** – м.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

**Дмитриева Надежда Анатольевна** – к.м.н., с.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

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

## Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома

Оксана Михайловна Драпкина, Ольга Евгеньевна Широбоких\*

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
101990, Москва, Петроверигский переулок, 10 стр. 3

Последние годы внимание ученых привлекает роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболического синдрома. Накоплены данные, подтверждающие, что метаболиты бактерий кишечника вносят вклад в развитие атеросклероза, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, ожирения и сахарного диабета. Взаимодействие микробиоты и организма человека осуществляется посредством различных механизмов, в том числе, через обмен триметиламин-N-оксида (ТМАО), короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и вторичных желчных кислот (ЖК). ТМАО (продукт окисления в печени бактериального метаболита триметиламина) увеличивает гиперреактивность тромбоцитов, риск тромбозов и является предиктором развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. КЦЖК и вторичные ЖК, продуцирующиеся с участием микробиоты, способны влиять на жировой и углеводный обмены человека через такие рецепторы, как G-белок ассоциированные рецепторы 41,43, фарнезоидный X рецептор печени, Takeda-G-белок ассоциированный рецептор 5. Таким образом микробиота может влиять на уровни липидов, набор веса, чувствительность к инсулину. Помимо этих метаболизм-зависимых путей, связывающих микробиоту и патогенез ССЗ, существует несколько иных механизмов. Например, липополисахарид, компонент клеточной стенки бактерий, является причиной эндотоксемии и системного воспаления низкой интенсивности, внося вклад в развитие ожирения и прогрессирование атеросклероза и сердечной недостаточности. Целью данного обзора является освещение роли микробиоты и метаболитов бактерий в развитии и прогрессировании ССЗ и метаболического синдрома. Также обсуждено, как изменения состава кишечной микробиоты и ее функциональной активности посредством диеты, пребиотиков, пробиотиков и трансплантации фекальной микробиоты могут стать объектом профилактики и терапии ССЗ. Безусловно, в этой области остается много нерешенных вопросов, и необходимы дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, ожирение, триметиламин-N-оксид, атеросклероз, фарнезоидный X рецептор.

**Для цитирования:** Драпкина О.М., Широбоких О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):567-574. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574

### Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome

Oxana M. Drapkina, Olga E. Shirobokikh\*

National Medical Research Center for Preventive Medicine  
Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990 Russia

The role of gut microbiota in the pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD) and metabolic syndrome has attracted massive attention in the past decade. Accumulating evidence has revealed that the metabolic potential of gut microbiota can be identified as a contributing factor in the development of atherosclerosis, hypertension, heart failure, obesity, diabetes mellitus. The gut-host interaction occurs through many pathways including trimethylamine-N-oxide pathway (TMAO), short-chain fatty acids and second bile acids pathways. TMAO (the hepatic oxidation product of the microbial metabolite of trimethylamine) enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk and predicts major adverse cardiovascular events. Short-chain fatty acids and second bile acids, which are produced with the help of microbiota, can modulate host lipid metabolism as well as carbohydrate metabolism through several receptors such as G-protein-coupled receptors 41,43, farnesoid X-receptor, Takeda-G-protein-receptor-5. This way microbiota can impact host lipid levels, processes of weight gain, insulin sensitivity. Besides these metabolism-dependent pathways, there are some other pathways, which link microbiota and the pathogenesis of CVD. For example, lipopolysaccharide, the major component of the outer bacterial membrane, causes metabolic endotoxemia and low-grade systemic inflammation and contribute this way to obesity and progression of heart failure and atherosclerosis. This review aims to illustrate the complex interplay between microbiota, their metabolites, and the development and progression of CVD and metabolic syndrome. It is also discussed how modulating of gut microbiota composition and function through diet, prebiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation can become a novel therapeutic and preventative target for CVD and metabolic syndrome. Many questions remain unresolved in this field and undoubtedly further studies are needed.

**Keywords:** gut microbiota, obesity, trimethylamine-N-oxide, atherosclerosis, farnesoid X-receptor.

**For citation:** Drapkina O.M., Shirobokikh O.E. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):567-574. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574

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

Received / Поступила: 09.05.2018

Accepted / Принята в печать: 01.06.2018

## Введение

Эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) побуждает научное сообщество к поиску новых стратегий их профилактики, а также выявлению новых факторов риска [1]. Одним из обсуждаемых последние годы направлений служит изучение влияния микробиоты кишечника человека на метаболизм макроорганизма в контексте патогенеза ССЗ.

Целью настоящей статьи является обзор литературы о роли микробиоты в патогенезе ССЗ и метаболического синдрома. Будут рассмотрены данные о вкладе микробиоты в развитие ожирения и сахарного диабета, описаны возможные патофизиологические механизмы влияния микробиоты на прогрессирование атеросклероза, хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. Наряду с новыми перспективными факторами риска ССЗ исследования микробиоты открывают горизонты новаторских терапевтических стратегий, которые также представлены в данном обзоре.

До 98% бактерий кишечника человека принадлежит к филотипам *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*. Определение «нормальной» микробиоты еще не установлено. Предлагавшееся по данным журнала *Nature* выделение трех энтеротипов с преобладанием представителей, соответственно, *Bacteroides*, семейства *Prevotella* или *Ruminococcus* подвергается критике: разнообразие возможных энтеротипов существенно больше [2]. Условия среды (диета, прием антибиотиков, гигиена и т.д.) обуславливают качественное и количественное изменение микробиоты. С развитием методов секвенирования стало возможным выявить корреляции между этими изменениями и развитием тех или иных заболеваний.

## Дислипидемия, ожирение

Проведено более десятка исследований микробиоты тучных людей: их результаты неоднозначны [3]. Большинство работ показали, что люди с ожирением имеют меньшее разнообразие микробиоты по видовому составу, чем лица с нормальным индексом массы тела [3,4]. Однако нет единого мнения, какие именно бактерии ассоциированы с развитием ожирения. Первые исследования в этой области свидетельствовали о повышенном соотношении представителей *Firmicutes/Bacteroidetes*. В работах с использованием шотган-секвенирования (shotgun sequencing) это подтверждено не было. С определенной долей уверенности можно сказать лишь, что у тучных людей чаще снижено количество представителей семейств *Oscillospira*, *Christensenellaceae*, *Rikenellaceae*, рода *Bifidobacterium*, а также меньше мучин-расщепляющих бактерий *Akkermansia muciniphila* [3]. Выявлена обратно пропорциональная связь бактерий

*A. Muciniphila* с индексом массы тела и уровнем триглицеридов в плазме крови [5].

Неслучайность наблюдаемых корреляций подтверждается клиническими исследованиями. В 2004 г. трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) гнотобиотическим мышам (лишенным микробиоты) даже на фоне потребления на 27% меньшего количества пищи приводила к увеличению веса на 60% за 2 нед в сравнении с мышами, исходно имевшими микробиоту [6]. В 2013 г. была проведена ТФМ людей, дискондартных по ожирению близнецов, мышам-гнотобионтам. Фенотип мышей-реципиентов совпадал с фенотипом донора-близнеца: мыши, получившие микробиоту от человека с ожирением имели больший процент жировой ткани, чем мыши после ТФМ близнеца с нормальным индексом массы тела ( $p < 0,001$ ). Корреляций с количеством потребляемой пищи не было [7].

Одним из возможных механизмов влияния микробиоты на жировой обмен человека является обмен короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК): ацетата, пропионата, бутирата. Они образуются в результате расщепления бактериями кишечника неперевариваемых ферментами человека сложных углеводов. Практически все КЦЖК в плазме – продукт метаболизма бактерий. Так, у гнотобиотических мышей они почти не определяются в крови, а в присутствии микробиоты концентрация возрастает более чем в 100 раз [8]. КЦЖК способны обеспечить более 10% дневной энергии человека, [9] и, вероятно, не случайно у тучных людей повышен синтез КЦЖК [10]. В то же время КЦЖК являются лигандами для рецепторов, сопряженных с G-белком: GPR43 и 41. Активация этих рецепторов приводит к повышенному синтезу глюкагон-подобного пептида 1 и, как следствие, к секреции инсулина. [10]. Активация GPR41 стимулирует выработку пептида PYY, ответственного за чувство насыщения. Последнее послужило основой клинического исследования, в ходе которого в течение 24 нед 17 человек получали инулин-пропионат, а группа контроля – только инулин. В результате наблюдалось статистически значимое снижение массы висцеральной жировой ткани у людей первой группы ( $p = 0,002$ ) без изменения количества потребляемой пищи.

В жировом обмене человека играют роль и другие метаболиты бактерий: желчные кислоты (ЖК). Наряду с участием во всасывании жиров они выполняют роль сигнальных молекул: являются лигандами для фарнезидного X рецептора (farnesoid X receptor, FXR), экспрессирующегося на клетках печени, кишечника, адипоцитах [11]. Через FXR осуществляется ауторегуляция синтеза ЖК: при их связывании с FXR в тонкой кишке активируется фактор роста фибробластов 15 у мышей (19 у человека). Последний через рецепторы

FGF4/ $\beta$ -Klotho гепатоцитов ингибирует холестерол-7-альфа-гидроксилазу, ответственную за синтез ЖК. Разнообразие пула ЖК обеспечивается ферментативной активностью микробиоты. Из первичных ЖК, синтезирующихся в печени (холевой, хенодесоксихолевой) под воздействием бактериальной гидролазы образуются вторичные ЖК (литохолевая, дезоксихолевая кислота и др.). Последние меньше растворимы и хуже всасываются обратно в кишечнике. При их избыточном образовании и выведении из организма по механизму отрицательной обратной связи повышается синтез ЖК *de novo*, что приводит к снижению концентрации холестерина в плазме [12].

Кроме этого, FXR подавляет липогенез в печени, снижая экспрессию транскрипционного фактора SREBP-1, повышает активность липопротеинлипазы, снижает секрецию липопротеинов очень низкой плотности [13].

Еще одним рецептором ЖК является Takeda-рецептор, ассоциированный с G-белком 5 (TGR5), экспрессирующийся на L-клетках кишечника, клетках бурой жировой ткани. В последних активация этого рецептора приводит к повышению расходования энергии через индукцию экспрессии рецептора тиреоидных гормонов [9, 14]. Также TGR5 способствует «бурению» белой жировой ткани.

Микробиота посредством активности бактериальных ферментов изменяет состав пула желчных кислот, чем способствует активации/подавлению активности вышеописанных рецепторов, и, таким образом, влияет на жировой обмен человека.

По некоторым данным микробиота у грызунов способствует индуцированному диетой ожирению. Вероятно, отчасти это связано с тем, что под воздействием бактериальных ферментов происходит деконъюгация тауро-мурикохолевой кислоты – антагониста FXR. У человека этой ЖК не обнаружено, и результаты многих исследований, проведенные на мышах, не могут быть в полной мере экстраполированы на человека [15].

## Сахарный диабет

Интересно, что у больных сахарным диабетом 2 типа, в отличие от людей с ожирением, наблюдается снижение бактерий, продуцирующих КЦЖК, и нет выраженного обеднения видового состава микробиоты [16]. Часто наблюдаемое повышенное количество *Lactobacillus spp* по данным Forslund и соавт. является следствием терапии метформином [15]. Важным фактором, влияющим на особенности микробиоты, является и регион проживания больных. Так, математическая модель, созданная по итогам изучения микробиоты 145 больных сахарным диабетом 2 типа европейцев, и способная выявить в этой когорте человека с сахарным диабетом, оказалась неприменима

к когорте больных сахарным диабетом из Китая [16]. Более того, получены противоположные данные в отношении влияния *A. muciniphila* на метаболизм человека. В результате исследования, проведенного в Азии, данные бактерии оказались ассоциированы с сахарным диабетом 2 типа, тогда как в европейских странах наблюдалось сниженное их количество у людей с метаболическим синдромом.

Способность микробиоты влиять на углеводный обмен подтверждена клиническими исследованиями. Одним из ярких примеров служит проведенная в 2012 г. ТФМ здоровых добровольцев пациентам с метаболическим синдромом. Группе контроля производилась аутологичная ТФМ. По прошествии 6 нед у людей первой группы, в отличие от контрольной, значительно возросло разнообразие микробиоты, снизилось количество КЦЖК в фекальных образцах и наблюдалось снижение инсулинорезистентности (скорость исчезновения глюкозы изменилась с 26,2 мкмоль/кг/мин на 45,3 мкмоль/кг/мин;  $p < 0,05$ ) [17]. Одним из возможных механизмов этого является способность КЦЖК через рецепторы GPR-41, -43 индуцировать синтез глюкагон-подобного пептида 1 [18].

Микробиота способна влиять на углеводный обмен также через ЖК и их рецепторы. В кишечнике активация FXR изменяет скорость всасывания глюкозы, замедляет гликолиз. Активация TGR5 L-энтероэндокринных клеток приводит к повышению синтеза глюкагон-подобного пептида 1, тогда как FXR подавляет его синтез через снижение активности транскрипционного фактора ChREBP.

С изменением обмена ЖК связывают некоторые эффекты бариатрической хирургии. Снижение инсулинорезистентности после шунтирования желудка может наблюдаться задолго до снижения веса. При этом увеличивается количество ЖК, изменяется их пул, меняется состав микробиоты: в частности, становится меньше бактерий семейства *Prevotellaceae*. Мыши-гнотобиоты после ТФМ людей, перенесших шунтирование желудка, медленнее набирают вес, чем мыши после ТФМ людей с ожирением [9].

## Атеросклероз

Вклад микробиоты в образование атеросклеротических бляшек на сегодняшний день объясняется не только и не столько изменением уровня липидов, сколько сигнальным путем триметиламин-N-оксида (ТМАО). Данное вещество образуется в результате окисления метаболита кишечных бактерий, триметиламина (ТМА) в печени человека (рис. 1). ТМА же синтезируется бактериями из холина – составной части фосфатидилхолина, содержащегося в большом количестве в продуктах животного происхождения.

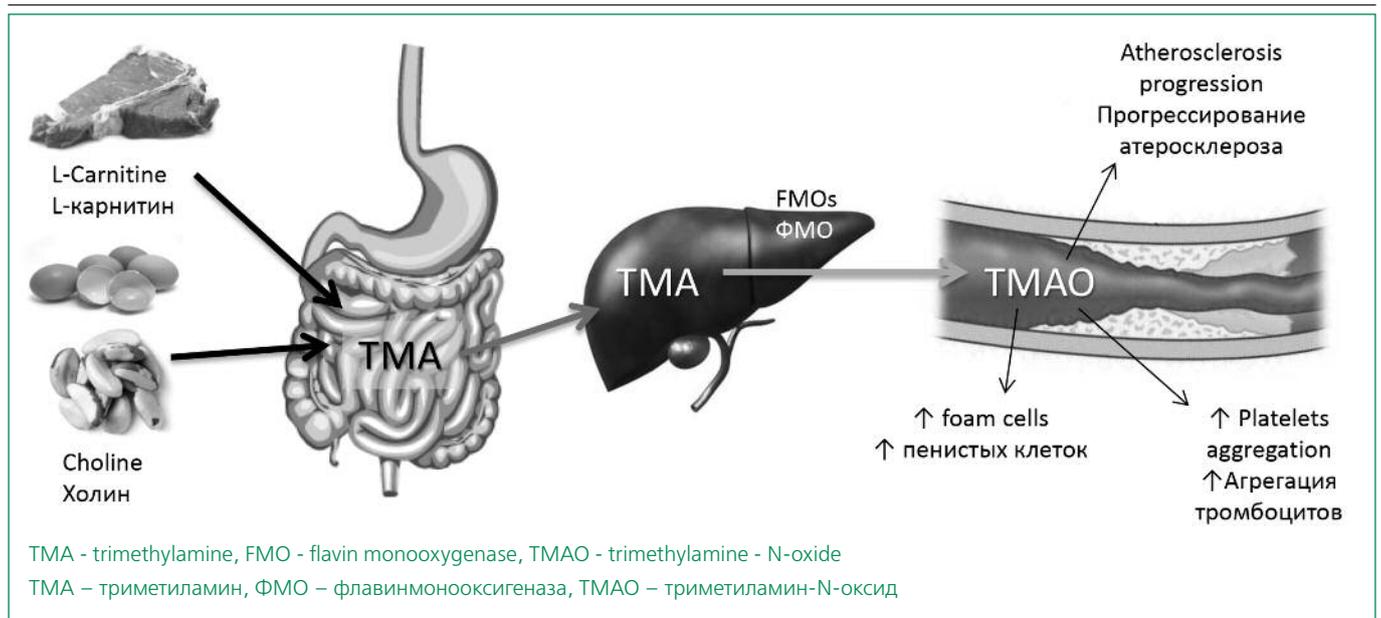


Figure 1. Metabolic effects of trimethylamine-N-oxide in the human body [20 with additions]

Рисунок 1. Метаболические эффекты триметиламин-N-оксида в организме человека [по 20 с дополнениями]

Уровень TMAO в плазме коррелирует с определенными видами бактерий: чаще всего он повышен при энтеротипе II, в меньшей же степени – при энтеротипе I [19]. В исследовании на мышах, лишенных ApoE и находившихся на диете с повышенным содержанием холина, L-карнитина или непосредственно TMAO, наблюдали увеличение атеросклеротического поражения аорты. При этом уровень TMAO и число пенистых клеток в атеросклеротических бляшках уменьшались при использовании антибиотиков с широким спектром действия [20]. Более того, в исследовании 2014 г. с использованием мышей, лишенных микробиоты, была продемонстрирована возможность передачи восприимчивости к атеросклерозу от организма организму в результате ТФМ. Изменений в липидном профиле при этом не отмечалось [21].

Облигатная роль микробиоты в образовании TMAO и корреляция его с ССЗ была продемонстрирована в крупном исследовании Tang и соавт. 2013 г. [22]. Авторы изучали уровень TMAO в плазме в зависимости от приема антибиотиков, используя меченый изотопом дейтерия фосфатидилхолин. Антибиотики приводили к резкому снижению уровня TMAO. Во второй части исследования на когорте из 4007 человек было установлено, что повышенный уровень TMAO ассоциирован с крупными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями: относительный риск (ОР) для последнего квартиля в сравнении с первым составил 2,54; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,96-3,28 ( $p < 0,001$ ). Таким образом, у пациентов из последнего квартиля, с наибольшей концентрацией TMAO в плазме, риск был в 2,5 раза больше, чем у пациентов

из первого квартиля. Более того, повышенный уровень TMAO оставался предиктором и после добавления к традиционным факторам риска ССЗ. Согласно данным недавно опубликованного мета-анализа 19 проспективных исследований ( $n=19256$ ) пациенты с повышенным уровнем TMAO ( $\geq 8$  мкмоль/л) имеют риск перенести сердечно-сосудистое событие приблизительно в 1,3-1,4 раза больше, чем пациенты с низким уровнем TMAO ( $< 5$  мкмоль/л). Кроме того, наблюдается корреляция между повышенным уровнем TMAO и смертностью от всех причин: ОР 1,63 (95% ДИ 1,36-1,95) [23].

Исследование 2016 г. показало, что добавление значения уровня TMAO в плазме к шкале GRACE имело дополнительную прогностическую ценность: рекласифицировало пациентов из группы высокого риска в группу низкого риска, а также оказалось независимым прогностическим фактором смертности/повторного инфаркта миокарда через 2 года для пациентов с острым инфарктом миокарда [24].

Механизм проатерогенного эффекта TMAO до конца не изучен. Вероятно, TMAO индуцирует воспалительный каскад в клетках эндотелия и гладкой мускулатуры сосудов через внутриклеточный сигнальный путь, центральным компонентом которого является транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B [25]. По данным одного из исследований на мышах диета с повышенным содержанием холина коррелирует с повышением экспрессии задействованных в процессе воспаления генов эндотелиальных клеток, в частности, моноцитарного хемотаксического протеина-1, фактора некроза опухоли альфа, циклооксигеназы 2, маркера макро-

фагов CD 68. Использование ингибиторов NF-κB приводило к блокированию индуцированной ТМАО повышенной экспрессии указанных генов. При этом никаких изменений в липидном профиле мышей не наблюдалось.

Также существуют данные, согласно которым ТМАО нарушает процесс обратного транспорта холестерина, способствует повышению экспрессии сквэнджер-рецепторов макрофагов, подавляет синтез фермента холестерол-7-альфа-1-гидроксилазы в печени, снижая синтез желчных кислот [9]. Безусловно, все это способно приводить к прогрессированию атеросклероза.

Большой интерес ученых вызывают недавно опубликованные данные о способности ТМАО увеличивать агрегационную способность тромбоцитов [25]. Это происходит посредством повышенного высвобождения ионов кальция из внутриклеточных депо в ответ на физиологические стимуляторы. При этом наблюдается «дозозависимая» корреляция между уровнем ТМАО и активностью тромбоцитов.

О связи микробиоты и атеросклероза свидетельствует и обнаружение генетического материала бактерий кишечника в атеросклеротических бляшках [26]. В условиях дисбиоза накопление азотистых соединений, а также изменение уровня КЦЖК способны приводить к нарушению функции белков плотных контактов эпителия кишки, повышению проницаемости слизистой оболочки для различных веществ, в том числе метаболитов, генетического материала, компонентов клеточной стенки бактерий [27]. Среди последних значимую роль играет липополисахарид. На поверхности макрофагов он связывается с толл-подобными рецепторами 4 (TLR4), ответственными за распознавание консервативных структур микроорганизмов и активацию клеточного иммунного ответа. В результате этого взаимодействия активируется внутриклеточный сигнальный путь, который через цитозольный белок MyD88 и ряд промежуточных реакций приводит к проникновению в ядро из цитоплазмы макрофага ядерного фактора транскрипции NF-κB и синтезу провоспалительных цитокинов: интерлейкинов -6, -1β, -27, фактора некроза опухоли-α и белка, ответственного за адгезию лейкоцитов и эндотелиальных клеток (VCAM-1) [9, 28]. Развивается системное воспаление значительно меньшей выраженности, чем при септическом шоке, однако потенциально способного ускорить прогрессирование атеросклероза. Показано также, что связывание липополисахарида с толл-подобными рецепторами 4 подавляет активность печеночного X рецептора макрофагов напрямую и опосредованно через фактор некроза опухоли-α и интерлейкин-1β. Оба пути приводят к снижению экспрессии и функции АТФ-связывающих кассетных транспортеров А1 и G1, обеспечивающих перенос хо-

лестерина с клеточных мембран периферических тканей на липопротеиды высокой плотности, и играющих, таким образом, важную роль в ограничении атеросклеротического процесса [9,29].

Необходимо помнить и о важной роли бактерий-комменсалов кишечника в регуляции иммунного ответа на попадание антигенов с пищей: активации иммунокомпетентных клеток и элиминации патогенных микроорганизмов или подавлению иммунного ответа при встрече с «неопасным» антигеном для предотвращения избыточного синтеза провоспалительных цитокинов [30]. Силу и продолжительность иммунного ответа контролируют регуляторные Т-лимфоциты. Показано, что бактерии *Clostridium* кластеров IV и XIV, а также КЦЖК способны влиять на их функционирование [31]. При дисбиозе вероятны нарушение этих механизмов и избыточный синтез провоспалительных цитокинов. В кишечнике мышей после курса антибиотиков наблюдался иммунный ответ на присутствие непатогенной бактерии, отсутствующий у мышей с интактной микробиотой [32].

### Сердечная недостаточность

Все больше данных появляется о роли микробиоты в патофизиологии сердечной недостаточности. Согласно так называемой кишечной гипотезе сердечной недостаточности снижение сердечного выброса и застой по большому кругу кровообращения, отек кишечной стенки приводит к ее гипоксии и повышению проницаемости слизистой оболочки кишки для метаболитов микроорганизмов и цитокинов [33]. Показано, что при сердечной недостаточности повышена концентрация в плазме провоспалительных цитокинов, и, более того, концентрация интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α коррелирует со степенью тяжести состояния и клиническим прогнозом [34].

Pasini и соавт. исследовали состав кишечной микробиоты 60 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, нормальным индексом массы тела, не страдающих сахарным диабетом [36]. Пациенты находились на стандартизированной по процентному содержанию нутриентов диете. В сравнении с группой контроля различий в количестве бактерий-комменсалов или сапрофитов обнаружено не было, однако в микробиоте пациентов с сердечной недостаточностью было значимо повышено количество патогенных микроорганизмов: грибов рода *Candida* (21 против 0,8 КОЕ/мл × 10<sup>5</sup>; p<0,001), *Campylobacter* (85 против 1,0 КОЕ/мл × 10<sup>5</sup>; p<0,001), *Shigella* (39 против 1,6 КОЕ/мл × 10<sup>5</sup>; p<0,001), *Salmonella* (31,3 против 0,0 КОЕ/мл × 10<sup>5</sup>; p<0,001), *Yersinia enterocolitica* (23 против 0,0 КОЕ/мл × 10<sup>5</sup>; p<0,001). Кроме того, наблюдалась повышенная проницаемость кишечной стенки, оцениваемая с помощью теста с дисахаридом целлобиозой.

Данные «в пользу» ТМАО как возможного фактора риска получены и в контексте работ по сердечной недостаточности. Tang и соавт. в проспективном когортном исследовании наблюдали корреляцию между уровнем ТМАО в плазме и смертностью от всех причин за 5 лет в группе 720 пациентов со стабильной сердечной недостаточностью [36]. Средний уровень ТМАО был 5 мкмоль/л, что выше, чем у пациентов без сердечной недостаточности (3,5 мкмоль/л;  $p < 0,001$ ). Повышение уровня ТМАО в плазме ассоциировалось с повышением риска смерти в 3,4 раза. При добавлении к традиционным факторам риска повышенное значение концентрации ТМАО в плазме оставалось прогностическим фактором риска смерти (ОР 2,2; 95% ДИ 1,42-3,43;  $p < 0,01$ ). Примечательно, что, несмотря на установленную корреляцию концентрации ТМАО и худшего прогноза пациентов с ишемической болезнью сердца, прогностическая ценность ТМАО в отношении смертности пациентов сохранялась и в подгруппе пациентов с сердечной недостаточностью неишемического генеза. Это может говорить о существовании дополнительных механизмов патогенеза у данных пациентов.

### Артериальная гипертензия

Согласно исследованиям последних лет в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) также есть место влиянию микробиоты. В работах на нескольких линиях крыс был продемонстрирован феномен передачи фенотипа АГ в результате ТФМ: ТФМ от соль-резистентных крыс линии Dahl соль-чувствительным крысам приводила к повышению артериального давления (АД) последних. То же самое наблюдалось при ТФМ спонтанно гипертензивных крыс нормотензивным крысам линии Wistar-Kyoto [37, 38]. В исследовании 2015 г. Yang и соавт. продемонстрировали значительное снижение разнообразия микробиоты спонтанно гипертензивных крыс по сравнению с нормотензивными [39]. С АГ оказались ассоциированы повышение соотношения *Firmicutes/Bacteroides* ( $p < 0,001$ ), снижение количества бактерий, продуцирующих КЦЖК и увеличение количества бактерий, продуцирующих лактат. Схожие изменения в микробиоте были выявлены и у небольшой когорты пациентов с АГ ( $n=7$ ;  $p < 0,05$ ).

По данным литературы роль КЦЖК в патогенезе АГ опосредована рецепторами Olfr78 и GPR41 [8]. В исследованиях на мышах было выявлено противоположное влияние активации этих рецепторов на АД. GPR41 расположен в эндотелии, его стимуляция приводит к снижению АД, а мыши, лишённые данного рецептора, имеют АГ. В противоположность этому Olfr78 локализованы в приносящей артериоле неф-

ронов, играющей важную роль в регуляции секреции ренина, а также в гладкомышечных клетках периферических сосудов. Стимуляция рецепторов Olfr78 приводит к повышению АД; мыши, лишённые этих рецепторов, имеют сниженное содержание ренина в плазме и гипотонию. Интересно, что чувствительность указанных рецепторов к КЦЖК различна: для активации Olfr78 требуется значительное повышение концентрации КЦЖК [40].

Исследование микробиоты у людей, страдающих АГ, было проведено Li и соавт. в 2017 г. В работу были включены 99 пациентов с АГ, 56 пациентов с «прегипертензией» ( $125 < \text{систолическое АД} \leq 139$  мм рт.ст.,  $80 < \text{диастолическое АД} \leq 89$  мм рт.ст.) и 41 человек контрольной группы ( $\text{систолическое АД} \leq 125$  мм рт.ст.,  $\text{диастолическое АД} \leq 80$  мм рт.ст.) [41]. Было выявлено, что пациенты с АГ и «прегипертензией» отличаются обедненной по видовому составу микробиотой с преобладанием бактерий фило типа *Prevotella*, что подтверждает данные работ с животными. Сниженным оказалось количество представителей фило типов *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Roseburia* и других продуцентов КЦЖК. Авторы провели также ТФМ больных с АГ мышам, в результате чего наблюдалось повышение АД у последних, что в очередной раз подтвердило участие микробиоты в регуляции АД. Исследуя микробиом (совокупность генов микроорганизмов микробиоты) и метаболический профиль участников, авторы отметили, что они оказались способны отличать представителей каждой группы по преобладанию определенных генов и метаболитов. Это рождает надежду на возможное открытие в будущем молекулярных биомаркеров АГ на основе микробиома кишечника.

Исследователи также подчеркнули важность того факта, что лица с уже развившейся АГ и «прегипертензией» имеют сходный состав микробиоты, и последние, таким образом, составляют особую группу риска.

В отношении связи микробиоты и АГ, по мнению авторов, важным является способность грамм-отрицательных бактерий посредством липополисахаридов вызывать воспалительный ответ в организме человека. Существуют данные о нарушении функционирования белков плотных контактов колоноцитов и повышенной проницаемости кишечной стенки у больных АГ, однако не получено данных об ассоциации АД и уровня липополисахаридов в плазме [42].

Ведутся исследования связи микробиоты и резистентной АГ. По данным литературы биодоступность амлодипина может повыситься после использования антибиотиков [38]. Кроме того, по мнению некоторых ученых микробиота может играть важную роль в наследовании фенотипа АГ от родителей детям [38].

Получены данные и о роли ТМАО в патогенезе АГ – амин продемонстрировал способность продлевать гипертензивный эффект ангиотензина II [43].

### Терапевтические стратегии

Наряду с новыми работами, предоставляющими доказательства связи микробиоты и ССЗ, появляется все больше исследований, стремящихся использовать эти факты в терапевтических целях. Основными терапевтическими стратегиями в этой области являются изменение диеты (увеличение доли клетчатки), использование пребиотиков, пробиотиков, антибиотиков, поиск новых соединений с прицельным механизмом действия, в частности, направленных на ТМАО, и использование ТФМ. Результаты исследований, однако, зачастую противоречивы, и необходимы мультицентровые крупные исследования с использованием унифицированных протоколов и одинаковых по составу пре-/пробиотиков.

Эпидемиологические исследования демонстрируют связь повышенного потребления клетчатки овощей и фруктов со снижением смертности от ССЗ [44]. Получены убедительные данные о способности такой диеты изменять состав микробиоты: снижать соотношение *Firmicutes/Bacteroides*, приводить к увеличению количества бактерий, продуцирующих КЦЖК, и, более того, снижать АД, и через изменение уровня экспрессии определенных генов замедлять гипертрофию миокарда левого желудочка [45].

Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований в 2014 г. показал корреляцию между использованием пробиотиков и АД. В то же время некоторые исследования не подтверждают это [46]. Несколько исследований продемонстрировали позитивное влияние пробиотиков, содержащих бактерии рода *Lactobacillus* [46]. В исследовании Lam и соавт. пробиотик, содержащий *Lactobacillus plantarum* 299v, принятый внутрь за 30 мин до искусственно вызванной ишемии сердца и последующей реперфузии, приводил у мышей к снижению зоны инфаркта миокарда на 27% и увеличению в последующем фракции выброса левого желудочка на 35% по сравнению с группой контроля, которой пробиотик не давали [47]. В исследовании 2014 г. в течение 6 нед у группы крыс на одну коронарную артерию была наложена лигатура, части крыс добавляли в корм пробиотик с *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, контрольной группе – не добавляли. По данным секвенирования образцов содержимого кишечника колонизации лактобактерий не наблюдалось, однако в группе, получавшей пробиотик, статистически значимо меньше была выражена гипертрофия левого желудочка и выше его фракция выброса [48].

Особый интерес ученых привлекает возможность создания пробиотика на основе *A.muciniphila*. В экспериментах над лабораторными мышами с сахарным диабетом было показано, что добавление в их корм *A.muciniphila* приводило к снижению образования иРНК глюкозо-6-фосфатазы, и, таким образом, к замедлению глюконеогенеза [49]. Наблюдалось замедление набора веса на фоне диеты с высоким содержанием жира, снижалась эндотоксемия. Безопасность нового потенциального пробиотика уже протестирована на людях.

Результаты исследований по применению пребиотиков также неоднозначны. Вероятно, это связано отчасти с различным составом используемых препаратов. Так, в одной из работ три месяца использования олигофруктозы у пациентов с ожирением коррелировало со снижением массы тела и улучшением гликемического профиля [50]. В то же время по данным других исследователей потребление короткоцепочечных фруктоолигосахаридов 10 г/день в течение 2 мес не привело к значимым изменениям липидограммы [51].

Безусловно, накопление данных о роли ТМАО в патогенезе ССЗ порождает вопрос, можно ли создать терапевтическое средство, которое непосредственно бы воздействовало на это вещество, и каков будет эффект от его применения. Ответом служат исследования структурного аналога холина – 3,3-диметил-1-бутанола, который подавляет продукцию ТМА микробиотой, что приводит к снижению уровня ТМАО в плазме. В исследовании 2016 г. продемонстрирована способность этого вещества нивелировать проатерогенное действие диеты с избыточным содержанием холина на артерии у лабораторных мышей [52]. При этом не наблюдалось изменения в составе микробиоты. Возможно ли создание принципиально нового препарата на основе ингибитора ТМАО – для ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие исследования.

### Заключение

В настоящее время мы видим начало истории изучения роли микробиоты в патогенезе ССЗ и метаболического синдрома. Остается много нерешенных вопросов, необходимы дальнейшие исследования, однако очевидно, что эта область может дать медицине как новые факторы риска для профилактики, так и новые терапевтические стратегии для лечения ССЗ.

**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. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015;385:117-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
2. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80. doi:10.1038/nature09944
3. Moran-Ramos S., López-Contreras B.E., Canzales-Quinteros S. Gut Microbiota in Obesity and Metabolic Abnormalities: A Matter of Composition or Functionality? *Archives of Medical Research*. 2017;48(8):735-53. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.11.003.
4. Metagenomics of the Human Intestinal Tract. [cited 2018 May 25]. Available from: <http://www.metahit.eu/index.php?id=234>.
5. Jingyuan F., Bonder M., Carmen Cenit M. et al. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circulation Research*. 2015;117:817-24. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306807.
6. Bäckhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;44:15718-23. doi: 10.1073/pnas.0407076101.
7. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Cheng J. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013;341(6150):1241214. doi: 10.1126/science.1241214.
8. Pluznick J. Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):25. doi: 10.1007/s11906-017-0722-5.
9. Khan M., Gerasimidis K., Edwards C. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *Journal of Obesity*. 2016;2016:7353642. doi: 10.1155/2016/7353642.
10. Tang W.H., Kitai T., Hazen S.L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183-96. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
11. Kaska L., Slezinski T., Chorniczewska A. Improved glucose metabolism following bariatric surgery is associated with increased circulating bile acid concentrations and remodeling of the gut microbiome. *World J Gastroenterol*. 2016;22(39):8698-8719. doi: 10.3748/wjg.v22.i39.8698.
12. Lau K., Srivastav V., Rizwan A. et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2017;9:859; doi: 10.3390/nu9080859.
13. Chávez-Talavera O., Tailleux A., Lefebvre P. et al. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1679-94.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.055.
14. Qin J., Li Y., Cai Z. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490:55-60. doi: 10.1038/nature11450.
15. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen E. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528:262-6. doi: 10.1038/nature15766.
16. Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99-103. doi: 10.1038/nature12198.
17. Vriee A., Van Nood E., Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-6.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.
18. Samuel B.S., Shaito A., Motoike T. et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:16767-72. doi: 10.1073/pnas.0808567105.
19. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576-85. doi: 10.1038/nm.3145.
20. Wang Z. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472:57-63. doi: 10.1038/nature09922.
21. Gregory J.C., Buffa J.A., Org E. et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation. *J Biol Chem*. 2015;290:5647-60. doi: 10.1074/jbc.M114.618249.
22. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368:1575-84. doi: 10.1056/NEJMoa1109400.
23. Heianza Y., Ma W., Manson J.E. et al. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e004947. doi: 10.1161/JAHA.116.004947.
24. Seldin M.M., Meng Y., Qi H. et al. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- $\kappa$ B. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e002767. doi: 10.1161/JAHA.115.002767.
25. Zhu W., Gregory J.C., Org E. et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016;165(1):111-24. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011.
26. Koren O., Spor A., Felin J. et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(1):4592-8. doi: 10.1073/pnas.1011383107.
27. Koren O., Spor A., Felin J. et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl1):4592-8. doi: 10.1073/pnas.1011383107.
28. Neves A.L., Coelho J., Couto L. et al. Metabolic endotoxemia: A molecular link between obesity and cardiovascular risk. *J Mol Endocrinol*. 2013;11;51(2):R51-64. doi: 10.1530/JME-13-0079.
29. Ohashi R., Mu H., Wang X. et al. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis. *QJM Mon. J Assoc Physicians*. 2005;98:845-56. doi: 10.1093/qjmed/hci136.
30. Ahmadmehrabi S., Tang W. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(6):761-6. doi: 10.1097/HCO.0000000000000445.
31. Diehl G.E., Longman R.S., Zhang J-X, et al. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX3CR1hi cells. *Nature*. 2013;494:116-20. doi: 10.1038/nature11809.
32. Yamashita T., Kasahara K., Emoto T. et al. Intestinal Immunity and Gut Microbiota as Therapeutic Targets for Preventing Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Circ J*. 2015;79(9):1882-90. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0526.
33. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A., et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1561-9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.016.
34. Kitai T., Kirsop J., Tang W. et al. Exploring the Microbiome in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13(2):103-9. doi: 10.1007/s11897-016-0285-9.
35. Pasini E., Aquilani R., Testa C. et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4:220-7. doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.009.
36. Tang W.H., Wang Z., Fan Y. et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1908-14. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.617.
37. Mell B., Jala V.R., Mathew A.V. et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol Genomics*. 2015;47:187-97. doi: 10.1152/physiolgenomics.00136.2014.
38. Qi Y., Kim S., Richards E.M. et al. Gut Microbiota: Potential for a Unifying Hypothesis for Prevention and Treatment of Hypertension. *Circ Res*. 2017;120(11):1724-6. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310734.
39. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V. et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertens*. 2015;65:1331-40. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.
40. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes*. 2014;5(2):202-7. doi: 10.4161/gmic.27492.
41. Li J., Zhao F., Wang Y. et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5(1):14. doi: 10.1186/s40168-016-0222-x.
42. Marques F.Z., Mackay C.R., Kaye D.M. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):20-32. doi: 10.1038/nrcardio.2017.120.
43. Ufnal M., Jazwicz R., Dadlez M. et al. Trimethylamine-N-oxide: a carnitinederived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats. *Can J Cardiol*. 2014;30:1700-5. doi: 10.1016/j.cjca.2014.09.010.
44. Wang X., Ouyang Y., Liu J. et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014;349:g4490. doi: 10.1136/bmj.g4490.
45. Marques F.Z., Nelson E.M., Chu P.Y. et al. High fibre diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in docal salt hypertensive mice. *Circulation*. 2016;7:024545. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545.
46. Gómez-Guzmán M., Toral M., Romero M. et al. Antihypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59:2326-36. doi: 10.1002/mnfr.201500290.
47. Lam V., Su J., Koprowski S. et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J*. 2012;26:1727-35. doi: 10.1096/fj.11-197921.
48. Gan X.T., Ettinger G., Huang C.X. et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail*. 2014;7:491-9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978.
49. Everard A., Belzer C., Geurts L. et al. Cross-talk between Akkermansiamuciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(22):9066-71.
50. Parnell J.A., Reimer R.A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1751-9. doi:10.3945/ajcn.2009.27465.
51. Giacco R., Clemente G., Luongo D. et al. Effects of short-chain fructooligosaccharides on glucose and lipid metabolism in mild hypercholesterolaemic individuals. *Clin Nutr*. 2004;23(3):331-40. doi: 10.1016/j.clnu.2003.07.010.
52. Wang Z., Roberts A.B., Buffa J.A., et al. Nonlethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell*. 2015;163:1585-95. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.055.

### About the Authors:

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

**Olga E. Shirobokikh** – MD, Resident, National Medical Research Center for Preventive Medicine

### Сведения об авторах:

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

**Широбокых Ольга Евгеньевна** – клинический ординатор, НМИЦ ПМ

## Возможности применения ривароксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: данные рандомизированных исследований и реальной клинической практики

Наталья Михайловна Воробьева\*, Ольга Николаевна Ткачева

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

В обзорной статье рассматриваются возможности применения ривароксабана у пожилых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Приводятся результаты рандомизированного исследования ROCKET-AF, включая анализ подгрупп у пациентов старше 75 лет. Обсуждаются проблема необоснованного назначения низких доз антикоагулянтов в реальной клинической практике и вопросы приверженности пациентов к антикоагулянтной терапии. Представлены результаты двух недавних исследований реальной клинической практики, выполненных у пациентов в возрасте старше 80 и 85 лет соответственно и демонстрирующих благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином в данных возрастных подгруппах. Так, у пациентов старше 80 лет ривароксабан снижал риск инсульта/системных эмболий на 38% и ишемического инсульта на 41% при сопоставимом риске крупных кровотечений. В другом исследовании у пациентов старше 85 лет в группе ривароксабана отмечены снижение риска смерти от всех причин на 11%, тенденция к снижению риска большого кровотечения на 10% и острого коронарного синдрома на 14% при схожем риске инсульта/системных эмболий, клинически значимого малого кровотечения и комбинированной конечной точки (инсульт/системные эмболии, большое кровотечение, смерть от всех причин).

**Ключевые слова:** ривароксабан, фибрилляция предсердий, пожилой пациент, антикоагулянты.

**Для цитирования:** Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Возможности применения ривароксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: данные рандомизированных исследований и реальной клинической практики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):575-582. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-575-582

### Possibilities of Using Rivaroxaban in Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Data from Randomized Studies and Real Clinical Practice

Natalya M. Vorobyeva\*, Olga N. Tkacheva

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

The possibility of rivaroxaban using in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation is discussed in the review. The results of ROCKET-AF randomized trial, including subgroup analysis in patients older than 75 years, are presented. The problem of unreasonable prescription of low doses of anticoagulants in real clinical practice and questions of adherence of patients to anticoagulant therapy are discussed. The results of two recent studies of actual clinical practice performed in patients over the age of 80 and 85 years, respectively, are presented as well as favorable profile of the efficacy and safety of rivaroxaban in these age groups. Rivaroxaban reduced the risk of stroke/systemic embolism by 38% and ischemic stroke by 41% with a comparable risk of major bleeding in patients older than 80 years. In another study, in patients older than 85 years in the rivaroxaban group, a 11% reduction in the risk of death from all causes, a reduction in the risk of major bleeding by 10% and an acute coronary syndrome by 14%, with similar risk of stroke/systemic embolism, clinically significant minor bleeding and a combined endpoint (stroke/systemic embolism, large bleeding, death from all causes) have been found.

**Keywords:** rivaroxaban, atrial fibrillation, elderly patient, anticoagulants.

**For citation:** Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Possibilities of Using Rivaroxaban in Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Data from Randomized Studies and Real Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):575-582. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-575-582

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

### Введение

Отличительной чертой последних десятилетий является глобальное постарение населения, т.е. повышение численности пожилых и старых людей, связанное как с увеличением продолжительности жизни, так и с улучшением качества оказания медицинской помощи. По прогнозам экспертов, к 2050 г. во всем мире доля лиц старше 60 лет удвоится с 11% до 22% и достигнет 2 млрд человек, а численность населения в

возрасте 80 лет и старше увеличится почти в 4 раза [1]. Постарение населения сопровождается повышением частоты возраст-ассоциированных заболеваний, одним из которых является фибрилляция предсердий (ФП).

Возраст считается одним из наиболее значимых факторов риска возникновения ФП, а также фактором риска кардиоэмболического инсульта и системных эмболий (СЭ) у пациентов с наличием ФП. По некоторым данным [2-3], распространенность ФП составляет менее 0,1% у лиц в возрасте до 55 лет и 9-10% – у пациентов старше 80 лет. По результатам собственного

Received / Поступила: 13.07.2018

Accepted / Принята в печать: 20.07.2018

исследования, частота встречаемости ФП среди 283 пациентов в возрасте 75-98 лет (средний возраст 87 лет; 25% мужчин), проживающих в г. Москве и Московской области, была 27%. У больных ФП увеличение возраста на одну декаду приводит к повышению риска инсульта в 1,45 раза [4]. Помимо этого, пожилой возраст является и фактором риска кровотечений на фоне приема антикоагулянтов.

Значимое повышение риска тромбоза и кровотечений происходит после 65 лет, в связи с чем возраст  $\geq 65$  лет входит во многие шкалы для оценки риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Например, шкалы HAS-BLED и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc применяются у больных ФП для оценки риска кровотечений и инсульта соответственно. Примечательно, что в шкале HAS-BLED возраст  $> 65$  лет оценивается в 1 балл, а в CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc значимость возраста ранжирована: возрастному промежутку 65-74 года соответствует 1 балл, а возрасту  $\geq 75$  лет – 2 балла. Это указывает на более весомый «вклад» возраста в риск тромбоза, нежели кровотечения, у лиц старше 75 лет. Такая интерпретация, конечно, достаточно условна, поскольку риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений зависит от многих факторов, а не только от возраста. Тем не менее, значение одного только возраста  $\geq 75$  лет как фактора риска инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc уже соответствует высокому риску и имеет ту же градацию в баллах, что и инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, поэтому значимость пожилого возраста как фактора риска неблагоприятных событий нельзя недооценивать.

### Потребность в назначении антикоагулянтов пожилым пациентам

Из-за более высокой распространенности ФП в пожилом возрасте потребность в назначении антикоагулянтов пожилым пациентам существенно выше, чем лицам молодого возраста. Учитывая более высокий риск инсульта, пожилые люди с большей вероятностью, чем молодые пациенты, извлекут пользу от антикоагулянтной терапии. Однако многие пожилые пациенты не получают антикоагулянты даже при наличии несомненных показаний и отсутствии явных противопоказаний. Наиболее частой причиной неназначения антикоагулянтов является опасность осложнений (прежде всего, геморрагических). В некоторых случаях отказ от назначения антикоагулянтов ничем не обоснован, ведь сам по себе пожилой возраст не является противопоказанием для их приема.

Исследования [5,6] продемонстрировали, что частота неблагоприятных событий (смерть от всех причин, инсульт/СЭ) резко возрастает у больных ФП с суммой баллов  $\geq 2$  по шкалам CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

(табл. 1). При этом, как показало шведское когортное исследование [7] с участием 159013 больных ФП, получающих антикоагулянтную терапию, риск тромбоэмболических событий всегда выше, чем риск кровотечений, даже у пациентов с высоким риском последних. В этой же работе было установлено, что пациенты с высоким риском инсульта (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 3$ ) и кровотечения (HAS-BLED  $\geq 3$ ), т. е. наиболее «тяжелая» категория пациентов, получают несомненную выгоду от антикоагулянтной терапии. Не стоит также забывать о необходимости в первую очередь защитить пациентов с ФП от тромбоэмболических событий.

При назначении антикоагулянтов пожилым пациентам следует не только оценивать риски инсульта и кровотечения, но и учитывать ряд особенностей пожилого возраста, таких как возрастные изменения в системе гемостаза, снижение функции печени и почек, высокая коморбидность, полипрагмазия и межлекарственные взаимодействия, низкая приверженность к лечению, сенсорные дефициты, высокий риск падений и бытовой травматизации, когнитивные нарушения (снижение памяти, внимания, интеллекта и др.). Для уменьшения осложнений антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов необходимо корректно подбирать дозу, регулярно оценивать функцию почек, проверять возможные лекарственные взаимодействия.

В настоящее время для профилактики инсульта/СЭ при ФП применяют антагонист витамина К варфарин

**Table 1. Comparative frequency of adverse events in patients with atrial fibrillation in assessing the risk of stroke by the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scales [adapted from 5-6]**

**Таблица 1. Сравнительная частота неблагоприятных событий у больных ФП при оценке риска по шкалам CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [адаптировано из 5-6]**

Сумма баллов	Частота неблагоприятных событий* на 100 пациенто-лет	
	Шкала CHADS <sub>2</sub>	Шкала CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc
0	1,67	0,78
1	4,75	2,01
2	7,34	3,71
3	15,47	5,92
4	21,55	9,27
5	19,71	15,26
6	22,36	19,74
7	-	21,50
8	-	22,38
9	-	23,64

\*инсульт, системные эмболии, смерть от всех причин  
ФП – фибрилляция предсердий

и так называемые «новые» антикоагулянты, которые в последнее время стали именовать пероральными антикоагулянтами прямого действия (ППОАК). К ним относят 4 препарата: ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (далее – дабигатран) и ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (последний в нашей стране не зарегистрирован).

### Возможности терапии пероральными антикоагулянтами прямого действия при фибрилляции предсердий по данным рандомизированных исследований

Возможности использования ППОАК при неклапанной ФП были изучены в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы: дабигатран – в RE-LY [8], ривароксабан – в ROCKET-AF [9], апиксабан – в ARISTOTLE [10], в которых каждый из ППОАК сравнили с варфарином. Исследования показали, что эффективность ППОАК в предотвращении инсульта/СЭ либо не уступает, либо превосходит таковую варфарина, а риск большого кровотечения сопоставим или ниже, чем при лечении варфарином, при этом все ППОАК снижали риск геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния.

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой (80–100%) биодоступностью при приеме внутрь. Ривароксабан быстро всасывается; максимальная концентрация достигается через 2-4 ч после приема таблетки. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 ч у молодых пациентов, и от 11 до 13 ч – у лиц пожилого возраста. Около трети препарата выводится из организма в неизменном виде посредством прямой почечной экскреции, что следует учитывать при назначении ривароксабана пациентам с нарушением функции почек. Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики ривароксабана не зависят от пола и возраста пациентов.

В исследовании ROCKET-AF [9] участвовали 14264 пациента (средний возраст 73 года; средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> 3,5), в т. ч. 6229 (44%) старше 75 лет. У всех больных, которые получили хотя бы одну дозу препарата и не допускали значительных отклонений от протокола исследований, ривароксабан [20 мг 1 раз в день (р/д); 15 мг 1 р/д при клиренсе креатинина (КК) 30-49 мл/мин] снижал риск инсульта/СЭ на 21% [относительный риск (ОР) 0,79; 95% доверительный интервал (95%ДИ) 0,66-0,96;

$p < 0,001$ ] при подобном риске большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР 1,03; 95%ДИ 0,96-1,11;  $p = 0,44$ ) по сравнению с варфарином. При этом профили эффективности и безопасности ривароксабана не зависели от возраста пациентов.

В подгруппе больных в возрасте  $\geq 75$  лет ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта/СЭ на 20% (ОР 0,80; 95%ДИ 0,63-1,02) по сравнению с варфарином. У больных  $< 75$  лет ОР инсульта/СЭ составил 0,95 (95%ДИ 0,76-1,19) ( $p$  для взаимодействия = 0,31). Риск большого кровотечения также оказался схожим у пациентов в возрасте  $< 75$  лет (ОР 0,96; 95%ДИ 0,78-1,19) и  $\geq 75$  лет (ОР 1,11; 95%ДИ 0,92-1,34) ( $p$  для взаимодействия = 0,34) и был сопоставим с таковым в группе варфарина [9, 11].

Нужно отметить, что во всех РКИ частота инсульта/СЭ и больших кровотечений оказалась выше у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет, чем у лиц моложе 75 лет (табл. 2) [12]. Однако по представленным данным нельзя однозначно судить о том, какой из ППОАК является наиболее эффективным и безопасным у пожилых пациентов, поскольку популяции пациентов различались между исследованиями по многим характеристикам.

В каждом из РКИ участвовало значительное количество пожилых пациентов, доля которых варьировала от 31% до 44% от общего числа участников, а суммарная численность превысила 19000 человек. При этом наибольшая (44%) пропорция пациентов старше 75 лет оказалась в исследовании ROCKET-AF (в RE-LY 40%, в ARISTOTLE 31%). Очевидно, что существенная доля пожилых людей, имеющих более высокий риск тромбоза и кровотечения и отличающихся высокой коморбидностью, сказалась на том, что популяция па-

**Table 2. The incidence of stroke/systemic embolism and major bleeding in patients with atrial fibrillation depending on the age [adapted from 12]**

**Таблица 2. Частота инсульта/СЭ и больших кровотечений у пациентов с ФП в зависимости от возраста [адаптировано из 12]**

РКИ	Инсульт/СЭ (%/год)		Большие кровотечения (%/год)		Средний балл CHADS <sub>2</sub> у пациентов с ФП $\geq 75$ лет
	65-74 года	$\geq 75$ лет	65-74 года	$\geq 75$ лет	
RE-LY					
Дабигатран 150 мг	0,9	1,4	2,1	5,1	Нет данных
Варфарин	1,4	2,1	3,0	4,4	
ROCKET-AF					
Ривароксабан	2,0	2,3	2,7	4,9	3,7
Варфарин	2,1	2,9	2,8	4,4	
ARISTOTLE					
Апиксабан	1,2	1,6	2,0	3,3	2,7
Варфарин	1,7	2,2	2,8	5,2	
РКИ – рандомизированное клиническое исследование, ФП – фибрилляция предсердий, СЭ – системные эмболии					
Результаты разных исследований, не подлежат прямому сравнению, имеются ограничения представленные в первоисточнике					

**Table 3. The proportion of patients with risk factors for stroke on the scale CHADS<sub>2</sub> in randomized clinical trials with direct oral anticoagulants [adapted from 8-10]**

**Таблица 3. Доля пациентов с факторами риска развития инсульта по шкале CHADS<sub>2</sub> в РКИ с ППОАК [адаптировано из 8-10]**

Компоненты шкалы CHADS <sub>2</sub>	% пациентов в РКИ		
	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE
<b>C</b> (Хроническая сердечная недостаточность)	32%	63%	35%
<b>H</b> (Артериальная гипертензия)	79%	91%	87%
<b>A</b> (Возраст ≥75 лет)	40%	44%	31%
<b>D</b> (Сахарный диабет)	23%	40%	25%
<b>S</b> (Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе)	20%	55%	19%

ФП – фибрилляция предсердий, РКИ – рандомизированное клиническое исследование

циентов в ROCKET-AF в целом оказалась более «тяжелой», чем в других РКИ. Так, например, средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> составил 3,5 в ROCKET-AF против 2,2 и 2,1 в RE-LY и ARISTOTLE соответственно. Если доля больных артериальной гипертензией была примерно одинаковой во всех 3 РКИ, то пропорция пациентов с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и инсультом в анамнезе оказалась ощутимо больше в ROCKET-AF (табл. 3). Риск кровотечений по шкале HAS-BLED тоже был выше в ROCKET-AF по сравнению с ARISTOTLE: 0-1 балл – 7,5% против 41%, 2 балла – 30,7% против 36%, ≥3 баллов – 61,7% против 23% [13, 14]. Учитывая, что в РКИ обычно включают тщательно отобранных пациентов, их характеристики подчас могут существенно отличаться от таковых пациентов реальной клинической практики, т. к. в реальной практике врач, как правило, имеет дело с более «тяжелыми» пациентами с высокой распространенностью факторов риска, хронических заболеваний и повышенным риском осложнений. Поскольку участники исследования ROCKET-AF оказались значимо «тяжелее» пациентов из других РКИ с ППОАК, уместно предположить, что именно они наиболее близки по характеристикам к типичным российским пациентам с ФП в реальной практике врача.

Подгруппа пациентов старше 75 лет в ROCKET-AF также была более «тяжелой», чем пациенты того же возраста в ARISTOTLE (данные по пожилым пациентам в RE-LY не представлены). Средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> составил 3,7 в ROCKET-AF и 2,7 – в ARISTOTLE. При этом в ROCKET-AF только 8,8% пожилых людей имели 2 балла по CHADS<sub>2</sub>, тогда как 91,2% – 3 и более баллов. В исследовании ARISTOTLE 10,1% пациентов набрали 1 балл по CHADS<sub>2</sub>, 41,4% – 2 балла и 45,8% – 3 и более баллов. Поэтому вполне объяснимо, что в

исследовании ROCKET-AF у коморбидных пациентов с более высоким риском инсульта и кровотечения ежегодная частота инсульта/СЭ оказалась несколько выше, чем в RE-LY и ARISTOTLE (2,3% против 1,4% и 1,6%, соответственно).

### Проблема необоснованного назначения низких доз антикоагулянтов в реальной клинической практике

Одной из проблем антикоагулянтной терапии является необоснованное назначение низких доз ППОАК в повседневной клинической практике. Это касается всех антикоагулянтов, но все же, как показала реальная практика, частота назначения апиксабана в низкой (2,5 мг 2 р/д) дозе без должных показаний непропорционально высока по сравнению с РКИ: 37% против 4,7%. Для дабигатрана это соотношение составляет 50%/50%, для ривароксабана – 31%/21%.

В недавно опубликованной статье [15] Yao X. и соавт. сообщили, что в реальной клинической практике необоснованно низкую дозу ППОАК чаще всего получают пожилые люди и пациенты с высоким риском кровотечений. При этом на примере апиксабана авторы продемонстрировали, что безосновательное снижение дозы антикоагулянта в реальной клинической практике может приводить к увеличению частоты инсульта/СЭ при сопоставимой частоте больших кровотечений.

Ретроспективный анализ трех Датских регистров [16] также показал, что терапия апиксабаном в сниженной дозе (2,5 мг 2 р/д) уступает варфарину по эффективности даже у пациентов, имеющих показания к снижению дозы. Так, в группе апиксабана у всех пациентов риск инсульта/СЭ был на 24% выше, чем в группе варфарина (ОР 1,24; 95%ДИ 1,00-1,55); в подгруппе пациентов в возрасте ≥80 лет имела тенденция к повышению риска (ОР 1,15; 95%ДИ 0,94-1,41). Ривароксабан сохранял свой профиль эффективности и безопасности даже при необоснованном снижении дозы. В группе ривароксабана риск инсульта/СЭ был ниже на 37% (ОР 0,63; 95%ДИ 0,47-0,85); в подгруппе пациентов в возрасте ≥80 лет – на 29% (ОР 0,71; 95%ДИ 0,52-0,95) по сравнению с группой варфарина.

### Приверженность к антикоагулянтной терапии

Важным фактором, во многом определяющим эффективность терапии, считается приверженность больных ФП к приему антикоагулянтов. Проблема приверженности особенно актуальна у пожилых пациентов, которые склонны забывать и пропускать прием лекарств, что было убедительно продемонстрировано в работе Качковского М.А. и соавт. [17]. Авторы оценили

приверженность к лечению у 118 больных ФП в возрасте от 45 до 88 лет. Контрольную группу составили 66 человек, сопоставимых по возрасту и полу. Приверженность к лечению оценивали по специальным опросникам, включая общепринятый тест Мориски-Грина. Наиболее частыми причинами нерегулярного приема лекарств у больных ФП оказались следующие: «слишком много таблеток» – в 95% случаев ( $p=0,02$  при сравнении с группой контроля), «неудобный (частый) режим приема таблеток» – в 95% случаев, «забыл принять таблетки» – в 87% случаев. По сравнению с группой контроля больные ФП чаще невнимательно относились ко времени приема лекарств (37% против 5%;  $p<0,001$ ), чаще пропускали прием лекарств как при хорошем самочувствии (36% против 6%;  $p<0,001$ ), так и при ухудшении такового (82% против 73%). Исследователи также проанализировали приверженность к лечению в зависимости от возраста пациентов и выделили наиболее распространенные причины низкой приверженности (табл. 4). Было установлено, что пациенты старше 75 лет значительно чаще, чем лица среднего возраста, склонны забывать принимать таблетки (97,0% против 78,4%;  $p=0,021$ ).

Повышению приверженности к лечению антикоагулянтами может способствовать однократный режим дозирования препарата (по сравнению с двукратным). На это указывают результаты анализа, выполненного в США и включившего более 1 млн пациентов с сердечно-сосудистой патологией [18]. Этим пациентам

**Table 4. Evaluation of the regularity of medication intake in patients with atrial fibrillation in different age groups and some factors affecting it [adapted from 17]**

**Таблица 4. Оценка регулярности приема лекарственных препаратов у больных ФП разных возрастных групп и некоторые причины, влияющие на нее [адаптировано из 17]**

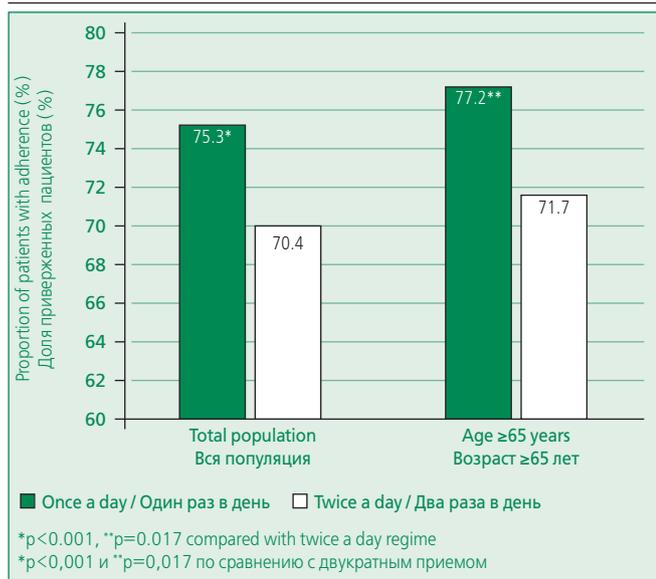
Параметр	Средний возраст n=37	Пожилый возраст (60-74 года) n=48	Старческий возраст (≥75 лет) n=33
Нерегулярный прием лекарств, n (%)	23 (62,2)	27 (56,2)	25 (75,8)
Появление побочных эффектов, n (%)	13 (35,1)	26 (54,2)	19 (57,6)
Не удается подобрать эффективную терапию, n (%)	11 (29,7)	21 (43,8)	20 (60,6)*
Больной забывает принимать таблетки, n (%)	29 (78,4)	42 (87,5)	32 (97)*
Мнение о вреде постоянного лечения, n (%)	12 (32,4)	24 (50,0)	21 (63,6)*
* $p<0,05$ по сравнению с пациентами среднего возраста ФП – фибрилляция предсердий			

было выписано 1440254 рецепта, из них 1384226 – на препараты с однократным приемом и 56028 – на лекарства с двукратным приемом. Приверженность к лечению оценивали по показателю MPR (medication possession ratio – доля дней в году, охваченных приемом отпущенного по рецепту препарата). По сравнению с двукратным приемом однократное назначение лекарственных средств приводило к увеличению показателя MPR на 16% для всех рассмотренных препаратов (с 0,57 до 0,66;  $p<0,01$ ), на 3% – для противодиабетических препаратов (с 0,67 до 0,69;  $p<0,01$ ), на 21% – для гиполипидемических средств (с 0,52 до 0,63;  $p<0,01$ ) и на 42% – для антиагрегантов (с 0,48 до 0,68;  $p<0,01$ ).

Мета-анализ 29 исследований [19], в которых оценивали приверженность к лечению сердечно-сосудистыми препаратами с различной кратностью приема, также показал, что однократный режим дозирования ассоциирован с более высокой приверженностью. Так, по сравнению с двукратным приемом приверженность приему лекарств (отношение числа вскрытых упаковок к количеству выписанных доз) увеличивалась с 86,2% до 93,1% ( $p<0,01$ ), приверженность режиму лечения (доля дней, в которые было принято предписанное число доз) – с 73,8% до 84,9% ( $p<0,01$ ), приверженность времени приема лекарств (доля близких к оптимальному интервалов между приемами доз) – с 50,4% до 76,3% ( $p<0,01$ ).

В исследовании Laliberté F. и соавт. [20], выполненном в США в 2004-2009 гг., участвовали 10697 больных ФП, которые начали лечение противодиабетическими и антигипертензивными препаратами, при этом 45% из них уже получали  $\geq 2$  различных препаратов. Приверженность к лечению оценивали по показателю MPR, которую считали полной при  $MPR \geq 0,8$ . У больных ФП, получающих  $\geq 2$  лекарственных препаратов, однократный режим дозирования способствовал большей приверженности к терапии по сравнению с двукратным как среди всех пациентов, так и в подгруппе больных старше 65 лет (рис. 1).

Andrade J.G. и соавт. [21] изучили предпочтения пациентов с ФП в отношении пероральных антикоагулянтов и оценили приверженность к лечению. Более четверти обследованных пациентов сообщили о том, что принимают препарат с двукратным режимом дозирования только 1 р/д. Так, 73% пациентов принимали дабигатран 2 р/д и 27% – 1 р/д; 70% пациентов принимали апиксабан 2 р/д и 30% – 1 р/д. Однако и при лечении препаратами с однократным приемом не были исключены ошибки: 86% пациентов принимали варфарин 1 р/д и 14% – 2 р/д; 94% пациентов принимали ривароксабан 1 р/д и 6% – 2 р/д. Тем не менее, частота соблюдения режима дозирования была заметно выше у препаратов с однократным приемом.



**Figure 1. Once-daily dosing is associated with higher adherence rates than twice-daily dosing [adapted from 20]**

**Рисунок 1. Приверженность к лечению у пациентов с ФП, получающих  $\geq 2$  препаратов, в зависимости от кратности приёма лекарств [адаптировано из 20]**

Помимо приверженности к лечению, длительность антикоагулянтной терапии имеет не меньшее значение для эффективной профилактики инсульта/СЭ и улучшения исходов. McHorney С.А. и соавт. [22] проанализировали продолжительность лечения различными пероральными антикоагулянтами у больных ФП в реальной клинической практике. В ретроспективное наблюдательное исследование включили пациентов из базы данных Quintiles/IMS Health Real-World Data Adjudicated Claims, которые принимали ривароксабан ( $n=13645$ ), апиксабан ( $n=6304$ ), дабигатран ( $n=3360$ ) и варфарин ( $n=13366$ ). Результаты работы свидетельствуют о том, что больные ФП, нуждающиеся в антикоагулянтной терапии, принимают ривароксабан дольше, чем другие антикоагулянты. Вероятность прекращения лечения ривароксабаном в любые сроки (через 3, 6, 9 и 12 мес от начала лечения) была значительно ниже, чем при приеме апиксабана, дабигатрана или варфарина ( $p<0,05$  во всех случаях). Например, риск того, что через 12 мес лечения пациент прекратит прием ривароксабана, был ниже на 29% в сравнении с дабигатраном (ОР 0,71; 95%ДИ 0,67-0,75;  $p<0,05$ ), на 9% – в сравнении с апиксабаном (ОР 0,91; 95%ДИ 0,86-0,95;  $p<0,05$ ) и на 37% – в сравнении с варфарином (ОР 0,63; 95%ДИ 0,60-0,65;  $p<0,05$ ). Доля пациентов, продолжавших прием ривароксабана через 12 мес, также была выше, чем при лечении апиксабаном, дабигатраном или варфарином.

С результатами исследования McHorney С.А. и соавт. хорошо соотносятся данные проспективного Дрез-

денского регистра [23], в котором участвовали 1204 пациента с ФП, получавших ривароксабан в период с 1 октября 2011 г. по 28 февраля 2013 г. Медиана наблюдения составила 780 дней. Приверженность к приему ривароксабана оказалась высокой: через 360 дней от начала лечения ривароксабан продолжали принимать 85% пациентов, через 720 дней – 79%.

Высокая приверженность к терапии ривароксабаном может быть следствием благоприятного профиля эффективности и безопасности в реальной клинической практике, на что указывают результаты крупнейшей проспективной наблюдательной исследовательской программы XANTUS [24,25]. Программа XANTUS объединяет 3 исследования, выполненные в различных географических регионах с участием более 11000 больных ФП из 47 стран: XANTUS (Западная и Восточная Европа, Канада и Израиль), XANAP (Азиатско-Тихоокеанский регион) и XANTUS-EL (Восточная Европа, Ближний Восток, Африка и Латинская Америка). Важно отметить, что в данной программе принимали участие и пациенты из Российской Федерации, которые были включены в XANTUS и в XANTUS-EL. Длительность наблюдения составила 1 год. Результаты объединенного анализа трех исследований продемонстрировали низкую частоту инсульта/СЭ (1,0 событие/100 пациенто-лет) и большого кровотечения (1,7 событий/100 пациенто-лет), включая низкую частоту желудочно-кишечных кровотечений (0,7 событий/100 пациенто-лет), кровотечений со смертельным исходом (0,2 события/100 пациенто-лет) и внутричерепных кровоизлияний (0,4 события/100 пациенто-лет). За время лечения ривароксабаном у 96% пациентов не было зафиксировано ни одного неблагоприятного события (инсульт/СЭ, большое кровотечение). Большинство (77%) пациентов продолжали принимать ривароксабан в течение года. Более 75% пациентов, принимавших ривароксабан, были удовлетворены, либо очень удовлетворены лечением.

Из трех ППОАК, представленных на российском фармацевтическом рынке, только ривароксабан имеет однократный режим дозирования, который может способствовать формированию высокой приверженности к терапии. Кроме того, ривароксабан – единственный ППОАК в календарной упаковке, которая помогает не пропустить прием препарата или не принять суточную дозу по ошибке дважды, что особенно удобно для пожилых пациентов.

### Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов в реальной клинической практике

В 2017 г. на ежегодном конгрессе American Heart Association были представлены результаты ретроспек-

тивного наблюдательного исследования Coleman C.I. и соавт. [26], которые подтверждают благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксабана у пожилых пациентов с ФП в реальной клинической практике. Авторы провели анализ страховых заявок с использованием американской базы данных US Truven MarketScan в период с ноября 2011 г. по март 2016 г. В исследование включали пациентов с неклапанной ФП в возрасте  $\geq 80$  лет, не получавших антикоагулянты в течение предшествующих 12 мес. Не включали больных с наличием временной причины неклапанной ФП, венозными тромбозомболическими осложнениями, артропластикой коленного или тазобедренного суставов, а также принимавших более одного антикоагулянта на момент начала исследования или в ходе наблюдения. Первичными конечными точками были инсульт/СЭ и большое кровотечение. После подбора по показателю предрасположенности были сформированы группы ривароксабана и варфарина с равным ( $n=4398$ ) количеством участников в каждой из них. Риск инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составил в среднем 4 балла, риск кровотечения по шкале HAS-BLED – 2 балла. В группе ривароксабана сниженную дозу (15 мг 1 р/д) получали 1909 (43,4%) человек. Медиана продолжительности наблюдения составила 0,4 года (интерквартильный размах 0,2-1,0 год).

Терапия ривароксабаном оказалась эффективнее варфарина и снижала риск инсульта/СЭ на 38% (ОР 0,62; 95%ДИ 0,39-0,93) и ишемического инсульта на 41% (ОР 0,59; 95%ДИ 0,37-0,95) при сопоставимом риске большого кровотечения (ОР 0,96; 95%ДИ 0,74-1,23) и тенденции к снижению риска геморрагического инсульта (ОР 0,61; 95%ДИ 0,21-1,77) и внутричерепного кровоизлияния (ОР 0,57; 95%ДИ 0,23-1,43).

Таким образом, результаты ретроспективного анализа Coleman C.I. и соавт. в целом соответствуют результатам исследования ROCKET-AF и свидетельствуют о достаточной эффективности и безопасности ривароксабана у пожилых пациентов с ФП в реальной клинической практике. При этом в субанализе исследования ROCKET-AF, выполненном в подгруппе пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет, были продемонстрированы сопоставимые эффективность и безопасность ривароксабана и варфарина. В данной же работе у пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет ривароксабан превосходил варфарин по эффективности при подобном риске крупных кровотечений.

В РКИ представлены ограниченные данные по эффективности и безопасности ППОАК у очень пожилых ( $\geq 85$  лет) пациентов, что связано с небольшим числом участников данной возрастной категории. Так, в исследовании ROCKET-AF включили всего 651 пациента старше 85 лет, в том числе 573 человека в возрасте

85-89 лет, 75 человек – 90-94 года и 3 человека – 95-99 лет. Участие пациентов преклонного возраста в клинических исследованиях нередко затруднительно по многим причинам (зависимость от посторонней помощи, маломобильность, когнитивные нарушения и т. д.), поэтому любые исследования реальной клинической практики с включением таких пациентов представляют огромную ценность и расширяют доказательную базу препаратов, полученную в РКИ.

Так, в 2017 г. на ежегодном конгрессе American Heart Association были доложены результаты ретроспективного когортного исследования [27] с использованием французской национальной базы данных страховых заявок и госпитализаций (SNIIRAM), целью которого являлось сравнение эффективности и безопасности ривароксабана (15 мг 1 р/д) и варфарина у пациентов в возрасте  $\geq 85$  лет с неклапанной ФП и умеренным нарушением функции почек. В исследование включали пациентов, которым впервые были назначены ривароксабан или варфарин в период 2013-2014 гг. с историей наблюдения в течение трех лет до включения в исследование и одного года после. Первичными конечными точками эффективности были инсульт/СЭ, острый коронарный синдром (ОКС), смерть от всех причин и комбинированная конечная точка, включавшая инсульт/СЭ, большое кровотечение и смерть от всех причин. Первичными конечными точками безопасности считали большое и клинически значимое малое кровотечение. После подбора по показателю предрасположенности были сформированы группы ривароксабана ( $n=7762$ ) и варфарина ( $n=7774$ ).

В группе ривароксабана были отмечены статистически значимое снижение риска смерти от всех причин на 11% (ОР 0,89; 95%ДИ 0,81-0,97) и тенденции к снижению риска большого кровотечения на 10% (ОР 0,90; 95%ДИ 0,74-1,10) и ОКС на 14% (ОР 0,86; 95%ДИ 0,65-1,14) по сравнению с варфарином. Риск инсульта/СЭ (ОР 1,21; 95%ДИ 0,98-1,50), клинически значимого малого кровотечения (ОР 0,98; 95%ДИ 0,85-1,14) и комбинированной конечной точки (ОР 0,94; 95%ДИ 0,87-1,02) оказался подобным в группах ривароксабана и варфарина. Таким образом, результаты данной работы указывают на сопоставимую с варфарином эффективность и приемлемую безопасность применения ривароксабана (15 мг 1 р/д) у пациентов  $\geq 85$  лет с неклапанной ФП и умеренным нарушением функции почек.

## **Заключение**

Ривароксабан является хорошо изученным пероральным антикоагулянтом с доказанной эффективностью и безопасностью у больных ФП, в том числе у лиц пожилого возраста (включая очень пожилых людей старше 85 лет). В отличие от других ППОАК рива-

роксабан имеет однократный режим дозирования и выпускается в календарной упаковке, что может способствовать повышению приверженности пациентов к антикоагулянтной терапии. Таблетка ривароксабана также может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием (например, яблочным пюре) непосредственно перед приемом пищи, что имеет практическое значение для пожилых пациентов, испытывающих затруднения при глотании пищи. Стандартная доза ривароксабана при неклапанной ФП составляет 20 мг 1 р/д. Пациентам с нарушением функции почек (КК 15-49 мл/мин) рекомендуется назначать сниженную (15 мг 1 р/д) дозу. Применение ривароксабана не рекомендовано у пациентов с КК < 15 мл/мин. Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется,

поэтому пожилые пациенты с КК  $\geq$  50 мл/мин должны принимать ривароксабан в полной (20 мг 1 р/д) дозе. Вообще, принцип подбора дозы ривароксабана основан на одном показателе функции почек (клиренсе креатинина) и не зависит от других факторов, что снижает вероятность выбора некорректной дозировки. Таким образом, ривароксабан является достойной альтернативой другим ППОАК и может применяться у пожилых пациентов с неклапанной ФП.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

- Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2013;34:3028-34. doi: 10.1093/eurheartj/eh356.
- 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(18):2370-5. doi: 10.1001/jama.285.18.2370.
- 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(9):1042-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(3):e28-e292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
- Ng KH, Hart RG, Eikelboom JW. Anticoagulation in Patients Aged  $\geq$ 75 years with Atrial Fibrillation: Role of Novel Oral Anticoagulants. *Cardiol Ther.* 2013 Dec;2(2):135-49. doi: 10.1007/s40119-013-0019-y.
- Olesen J.B., Lip G.Y.H., Hansen M.L. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with AF: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011;342:d124. doi: 10.1136/bmj.d124.
- Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation.* 2012;125:2298-307. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.
- 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.
- Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) *Circulation.* 2014;130(2):138-46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
- Turagam M.K., Velagapudi P., Flaker G.C. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Clin Interv Aging.* 2015;10:1431-44. doi: 10.2147/CLIA.S80641.
- Lopes R.D., Al-Khatib S.M., Wallentin L. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1749-58. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60986-6.
- Piccini J.P., Garg J., Patel M.R. et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J.* 2014;35:1873-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehu083.
- Yao X., Shah N.D., Sangaralingham L.R. et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2779-90. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600.
- Nielsen P.B., Skjoth F., Sogaard M. et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2017;356:j510. doi: 10.1136/bmj.j510.
- Kachkovskiy M.A., Krasnoslobodskaya O.V. Adherence of medicinal therapy of patients with atrial fibrillation. *Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzby Narodov.* 2010;4:229-32. (In Russ.) [Качковский М.А., Краснослободская О.В. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. *Вестник Российского Университета Дружбы Народов.* 2010;4:229-32].
- Bae J.P., Dobesh P.P., Klepser D.G. et al. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. *Am J Manag Care.* 2012;18:139-46.
- Coleman C.I., Roberts M.S., Sobieraj D.M. et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(5):669-80. doi: 10.1185/03007995.2012.677419.
- Laliberte F., Nelson W.W., Lefebvre P. et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther.* 2012;29:675-90. doi: 10.1007/s12325-012-0040-x.
- Andrade J.G., Krahn A.D., Skanes I.C. et al. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Can J Cardiol.* 2016;32:747-53. doi: 10.1016/j.cjca.2015.09.023.
- McHorney C.A., Ashton V., Laliberte F. et al. Rivaroxaban users have significantly less treatment discontinuation compared with users of other oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. American College of Cardiology Conference 2017, Washington, DC, USA, 17-19 March 2017; Poster 1252-306.
- Hecker J., Marten S., Keller L. et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost.* 2016;115(5):939-49. doi: 10.1160/TH15-10-0840.
- Camm A.J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(14):1145-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehv466.
- Kirchhof P., Radaideh G., Kim Y.H. et al. Safety analysis of rivaroxaban: a pooled analysis of the global XANTUS programme (real-world, prospective, observational studies for stroke prevention in patients with atrial fibrillation). *Eur Heart J.* 2017;38 (Suppl. 1):768. doi: 10.1093/eurheartj/ehx504.P3592.
- Coleman C.I., Weeda E.R., Nguyen E. et al. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients 80+ Years of Age with Nonvalvular Atrial Fibrillation. Abstract S3173 presented at the 2017 Scientific Sessions of the American Heart Association (AHA), 11-15 November 2017, Anaheim, CA, USA.
- Fauchier L., Blin P., Sacher F. et al. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban 15 mg Compared with Vitamin K Antagonists in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. Abstract 20559 presented at the 2017 Scientific Sessions of the American Heart Association (AHA), 11-15 November 2017, Anaheim, CA, USA.

### About the Authors:

**Natalya M. Vorobyeva** – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cardiovascular Aging, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University  
**Olga N. Tkacheva** – MD, PhD, Professor, Director of Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University

### Сведения об авторах:

**Воробьева Наталья Михайловна** – д.м.н., с.н.с., лаборатория сердечно-сосудистого старения, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
**Ткачева Ольга Николаевна** – д. м. н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

# Управление рисками желудочно-кишечных кровотечений у коморбидных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Ольга Юрьевна Чижова\*, Лия Николаевна Белоусова, Игорь Геннадьевич Бакулин

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова  
Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47

В лечении больного фибрилляцией предсердий (ФП) ведущее значение приобретают вопросы профилактики тромбэмболических осложнений (ТЭ). В последнее время в лечении и профилактике ТЭ больных с ФП все чаще используются не витамин К оральные антикоагулянты (НОАК), ранее известные как новые оральные антикоагулянты. За последние годы накопилось много данных, в соответствии с которыми показания к назначению НОАК изменились, что нашло свое отражение в обновлении рекомендаций по лечению ФП Европейского общества кардиологов (ESC) 2016 г., в проекте рекомендаций Российского кардиологического общества (РКО) 2017 г., а также в новых рекомендациях Европейской Ассоциации Ритма Сердца (EHRA) 2018 г. В то же время остаются нерешенными вопросы по профилактике геморрагических осложнений, и, в первую очередь, со стороны желудочно-кишечного тракта. В настоящее время клинических рекомендаций по применению НОАК с позиции профилактики желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), равно как и критериев степени риска ЖКК при терапии НОАК не существует. Авторами анализируются существующие алгоритмы оценки риска ЖКК и врачебной тактики при назначении НОАК.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты не антагонисты витамина К, риск желудочно-кишечных кровотечений.

**Для цитирования:** Чижова О.Ю., Белоусова Л.Н., Бакулин И.Г. Управление рисками желудочно-кишечных кровотечений у коморбидных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):583-590. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-583-590

## Risk Controlling of Gastrointestinal Bleeding in Comorbid Patients with Cardiovascular Diseases

Olga Yu. Chizhova\*, Liya N. Belousova, Igor G. Bakulin

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Piskarevskij prosp. 47, Saint-Petersburg, 195067 Russia

The issues of prevention of thromboembolic complications (TE) in the management of patients with atrial fibrillation (AF) are of leading importance. Recently, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs), previously known as new oral anticoagulants are used in the treatment and prevention of TE in patients with AF. A lot of data has been accumulated, in which the NOACs indications have been revised. As a result, the updating has been done in the Recommendations of European Society of Cardiology (2016), the project of Russian Society of Cardiology Guidelines (2017), as well as in the new Recommendations of the European Heart Rhythm Association (2018). At the same time, the issues of prevention of hemorrhagic complications, especially gastrointestinal bleeding, remain unresolved. Currently, there are no clinical guidelines on the use of NOACs from the standpoint of prevention of gastrointestinal bleeding, as well as definition of the risk of gastrointestinal bleeding in the treatment of NOACs. The authors analyze the recommended algorithms for the evaluation of the risk of gastrointestinal bleeding in NOACs using.

**Keywords:** atrial fibrillation, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, risk of gastrointestinal bleeding.

**For citation:** Chizhova O.Y., Belousova L.N., Bakulin I.G. Risk Controlling of Gastrointestinal Bleeding in Comorbid Patients with Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):583-590. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-583-590

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

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой всего здравоохранения, в том числе, и в России, несмотря на большой прогресс в диагностике и лечении кардиоваскулярной патологии [1, 2].

В структуре кардиоваскулярной патологии фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца, выступая в тесной ассоциации с такими социально-значимыми заболеваниями и факторами риска как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая

болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет [3, 4]. При ФП у больных значительно повышается риск смерти, частоты инсульта и других тромбэмболических осложнений (ТЭ). В частности, у мужчин наличие ФП ассоциируется с 1,5-кратным повышением риска инсульта, у женщин – с двукратным [5, 6].

Таким образом, в лечении больного ФП ведущее значение приобретают вопросы профилактики ТЭ. Только адекватная антитромботическая терапия у больных с ФП позволяет снизить риск ишемического инсульта и смертности [7]. Как известно, в 2010 г. были опубликованы первые рекомендации европейского общества кардиологов (ESC) по антикоагулянтной терапии. Была предложена шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, включающая наиболее распространенные факторы риска

Received / Поступила: 01.04.2018

Accepted / Принята в печать: 28.06.2018

инсульта в повседневной клинической практике, что значительно облегчило определение показаний к оральной антикоагулянтной (ОАК) терапии у больного с ФП [8, 9].

Однако за последующие 8 лет (с 2010 г.) накопилось достаточно много данных, в соответствии с которыми показания к назначению ОАК изменились, что нашло свое отражение в обновлении рекомендаций по лечению ФП ESC (2016), в проекте рекомендаций Российского кардиологического общества (2017), а также в новых рекомендациях Европейской Ассоциации Ритма Сердца (EHRA) 2018 г. [10-12]. Связано это с тем, что в лечении и профилактике ТЭ у больных с ФП все чаще в сравнении с антагонистом витамина К используются не витамин К оральные антикоагулянты (НОАК), ранее известные как новые оральные антикоагулянты, такие как дабигатран (прямой ингибитор тромбина), апиксабан, ривароксабан (ингибиторы Ха-фактора). Большими преимуществами назначения НОАК являются хороший профиль безопасности, высокая эффективность по снижению риска ТЭ, удобство применения с использованием фиксированной дозы, отсутствие необходимости лабораторного контроля. В соответствии с рекомендациями ESC (2016) при назначаемой впервые терапии ОАК рекомендуется отдавать предпочтение НОАК. Следует отметить, что в настоящее время НОАК не рекомендуются пациентам с механическими протезами клапанов сердца или умеренным/тяжелым митральным стенозом.

В то же время остаются нерешенными вопросы по профилактике возможных геморрагических осложнений, в частности – со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [13]. Необходимо отметить, что пероральные антикоагулянты не обладают токсичностью по отношению к слизистой ЖКТ. По мнению ряда авторов лишь при применении дабигатрана может отмечаться непосредственный повреждающий эффект слизистой ЖКТ за счет винной кислоты, находящейся в капсулах препарата [14, 15]. Основным результатом приема антикоагулянтов является гипокоагуляция, выступающая фактором риска возможного кровотечения, происходящего на месте патологически измененной слизистой, например, вследствие малигнизации, язвенной болезни или гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Существуют и другие гипотезы в объяснении механизмов желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) при приеме НОАК, но они не имеют доказательной базы [16, 17].

Для прогнозирования геморрагических осложнений были предложены различные шкалы оценки риска кровотечения, при этом разработаны они были на пациентах, принимавших антагонисты витамина К [18, 19]. Наибольшее применение нашла шкала HAS-BLED,

так как она оказалась более удобной в использовании [18-21]. В Европейских рекомендациях по фибрилляции предсердий (2016) предложена новая шкала риска кровотечений, которая включает в себя факторы, отраженные в шкале HAS-BLED, а также в шкалах ATRIA, HEMORR<sub>2</sub>HAGES, ORBIT, ABC. Расширение шкалы представляется целесообразным, так как необходимо выявление дополнительных факторов, повышающих риск кровотечения, и их корректировка, если это возможно (табл. 1).

К сожалению, несмотря на оптимизацию оценки риска кровотечений, они остаются одним из самых распространенных осложнений, ограничивая применение НОАК. Можно ли с уверенностью ответить на вопрос, используя имеющиеся данные по препаратам, какой же НОАК является самым безопасным в плане риска возникновения ЖКК? Рандомизированные клинические исследования (РКИ), сравнивающие НОАК напрямую между собой, не проводились, и вряд ли будут запланированы. Важно отметить, что пациенты, которые включались в РКИ, имели разную степень риска ЖКК. Например, в исследовании ROCKET-AF с ривароксабаном критерием исключения было клинически значимое ЖКК в течение предыдущих 6 мес перед рандомизацией. В исследовании RE-LY (дабигатран) исключалась уже более широкая группа пациентов: с ЖКК в течение предыдущего года, а также больные с симптоматической или выявленной эндоскопически язвой желудка или двенадцатиперстной кишки в предыдущие 30 дней [22, 23].

Исследование ROCKET-AF [23] заслуживает внимания как максимально приближенное к реальной клинической практике за счет включения коморбидных пациентов с высоким риском как инсульта, так и кровотечений, что в наибольшей степени соответствует популяции пациентов в России (табл. 2) [24-27].

Так, например, у пациентов в исследовании ROCKET-AF средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> составил 3,5, в РКИ других НОАК – 2,1 баллов, при этом в ROCKET-AF 43,7% пациентов были старше 75 лет, в РКИ с дабигатраном – 40,1%, с апиксабаном – 31,2% [22,23,28]. Как известно, при увеличении риска инсульта возрастает и риск кровотечений, при этом шкалы рисков этих состояний имеют схожие факторы, кроме того, в более старшем возрасте и при большем количестве соматических заболеваний состояние слизистой оболочки ЖКТ будет более подвержено риску кровотечения [17] за счет возрастных изменений, коморбидной патологии и сопутствующей медикаментозной терапии и большей вероятности онкологической патологии. Поэтому пациенты из исследования ROCKET-AF имели не только более высокий общий риск кровотечений, но и ЖКК. В ROCKET-AF частота ЖКК была выше на ривароксабане по сравнению с

**Table 1. Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients based on bleeding risk scores [adapted from 10]**

**Таблица 1. Факторы риска кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии [адаптировано из 10]**

<b>Модифицируемые факторы риска</b>	<b>Принадлежность к шкалам</b>
Артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт.ст.)	HAS-BLED, ATRIA, HEMORR <sub>2</sub> HAGES,
Лабильное МНО или время нахождения в терапевтическом диапазоне МНО < 60% для пациентов, принимающих варфарин	HAS-BLED
Одновременный прием лекарственных препаратов, предрасполагающих к кровотечениям (антиагреганты, НПВП)	HAS-BLED, ORBIT, HEMORR <sub>2</sub> HAGES,
Злоупотребление алкоголем	HAS-BLED, HEMORR <sub>2</sub> HAGES
Анемия	HEMORR <sub>2</sub> HAGES, ORBIT, ATRIA
Нарушенная функция почек	HAS-BLED, HEMORR <sub>2</sub> HAGES, ORBIT, ATRIA
Нарушенная функция печени	HAS-BLED, HEMORR <sub>2</sub> HAGES
Тромбоцитопения или нарушенная функция тромбоцитов	HEMORR <sub>2</sub> HAGES
<b>Немодифицируемые факторы риска</b>	
Возраст старше 65 или 75 лет	HAS-BLED, HEMORR <sub>2</sub> HAGES, ORBIT, ATRIA, ABC
Кровотечения в анамнезе	HAS-BLED, HEMORR <sub>2</sub> HAGES, ORBIT, ATRIA
Перенесенный инсульт	HAS-BLED, HEMORR <sub>2</sub> HAGES
Необходимость в диализе или трансплантат почки	HAS-BLED, ATRIA
Цирроз печени	HAS-BLED
Онкология	HAS-BLED, HEMORR <sub>2</sub> HAGES
Генетические факторы	HEMORR <sub>2</sub> HAGES
<b>Биомаркеры повышенного риска кровотечений</b>	
Тропонин	ABC
Фактор дифференциации роста 15 (GDF-15)	ABC
Креатинин сыворотки крови/Расчетный клиренс креатинина	ABC

САД – систолическое артериальное давление, МНО – международное нормализованное отношение, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

**Table 2. Comparative characteristics of AF patients in different clinical trials and Russian registers**

**Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с ФП в РКИ и российских регистрах**

<b>Параметр</b>	<b>RE-LY Дабигатран</b>	<b>ARISTOTLE апиксабан</b>	<b>ROCKET-AF ривароксабан</b>	<b>РЕКВАЗА</b>	<b>РЕКОРД</b>	<b>РИФ</b>	<b>Регистр СЗ</b>
Возраст, лет	72	70	73	72	70,5	67,2	
CHADS <sub>2</sub>	2,2	2,1	3,5	3,2	-	-	3,5
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	-	-	-	4,6	4,1	4,2	-
HAS-BLED	-	2,0	3,0	3,0	-	1,68	-
Сахарный диабет, %	23	25	40	21,1		26	19,9
АГ, %	79	87	90	98	-	65	96,1
ХСН, %	32	36	63	97	63	100	56,1
Инсульт/ТИА в анамнезе, %	20	19	52	14,9		23	17,7

АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ТИА – транзиторная ишемическая атака

варфарином [23] при одинаковой частоте тяжелых и меньшей частоте смертельных кровотечений [29], преобладали ЖКК из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Сравнение результатов РКИ напрямую без учета изучаемых популяций может привести к ошибке, а не прямые сравнения в такой ситуации могут повлечь

за собой ложные выводы [30]. В частности, в исследовании ROCKET-AF были включены более тяжелые пациенты, так как сердечная недостаточность (ХСН) регистрировалась в 63% случаев, в то время как в исследовании ARISTOTLE, показавшем суммарно меньшие риски ЖКК при использовании апиксабана по

сравнению с варфарином, доля больных ФП и ХСН составила всего 36%. При этом в анализе субпопуляции исследования ARISTOTLE у пациентов с ХСН с сохранной систолической функцией выявлялась большая частота ЖКК в группе апиксабана по сравнению с варфарином [31]. В тоже время наблюдательное проспективное исследование с ривароксабаном XANTUS pooled [32] включало пациентов со средним баллом по CHADS<sub>2</sub> равным 2,0, что очень близко к среднему CHADS<sub>2</sub> в исследовании ARISTOTLE. Частота ЖКК в XANTUS составила 0,6%, что соответствует частоте ЖКК в ARISTOTLE – 0,8%. Таким образом, при сходных популяциях регистрируется схожий результат по безопасности. Ривароксабан также продолжает изучаться в проспективном Дрезденском регистре, в ряде ретроспективных регистров, в частности – PMSS [33-35]. Во всех них отражена четкая связь между величиной оценки популяции исследования по шкалам CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и риском кровотечений (рис. 1).

Известно, что при назначении варфарина невозможно добиться 100% времени пребывания в терапевтическом диапазоне МНО, причем количество пациентов, у которых МНО находится ниже терапевтического диапазона – в состоянии недостаточной гипокоагуляции – гораздо больше, чем у тех пациентов, у которых МНО выше терапевтического уровня [36]. За счет своих фармакокинетических свойств ривароксабан обеспечивает более стойкий постоянный уровень гипокоагуляции по сравнению с варфарином, так как антикоагулянтный эффект ривароксабана при приеме 20 (15) мг однократно сохраняется

24 ч. Поэтому на поверхности слизистой оболочки ЖКТ в присутствии агрессивной среды и наличии какого-либо предрасполагающего фактора, например, дефекта при язве или онкологическом заболевании, снижении защитного свойства слизистой за счет приема ацетилсалициловой кислоты, НПВП в условиях более стойкой гипокоагуляции возможен и больший риск ЖКК, вероятно, за счет более медленного восстановления сосудов слизистой в результате микроповреждений [37].

В последние годы стали популярны исследования-сравнения НОАК из реальной практики, являющиеся ретроспективными анализами баз данных страховых заявок. Следует помнить, что только РКИ являются основой современной доказательной медицины, а данные анализы имеют ряд существенных недостатков [38] и могут служить источником информации об эффективности лекарств лишь при отсутствии данных РКИ [39].

Wei-wei и соавт. [40] в 2017 г. провели всесторонний поиск литературы (MEDLINE, EMBASE и Кокрановской базы данных, а также систематических обзоров) для выявления РКИ, сообщающих о ЖКК или внутричерепных кровоизлияниях у пациентов, получающих НОАК, по сравнению со стандартной терапией варфарином, также рассмотрели справочные списки опубликованных метаанализов антикоагулянтной и антиагрегантной терапии по ЖКК и интракраниальных кровотечений у больных ФП. Авторами проанализированы 10 различных вариантов антикоагуляционной терапии, включая комбинации. Анализ полученных результатов показал, что только комбинация ацетилса-

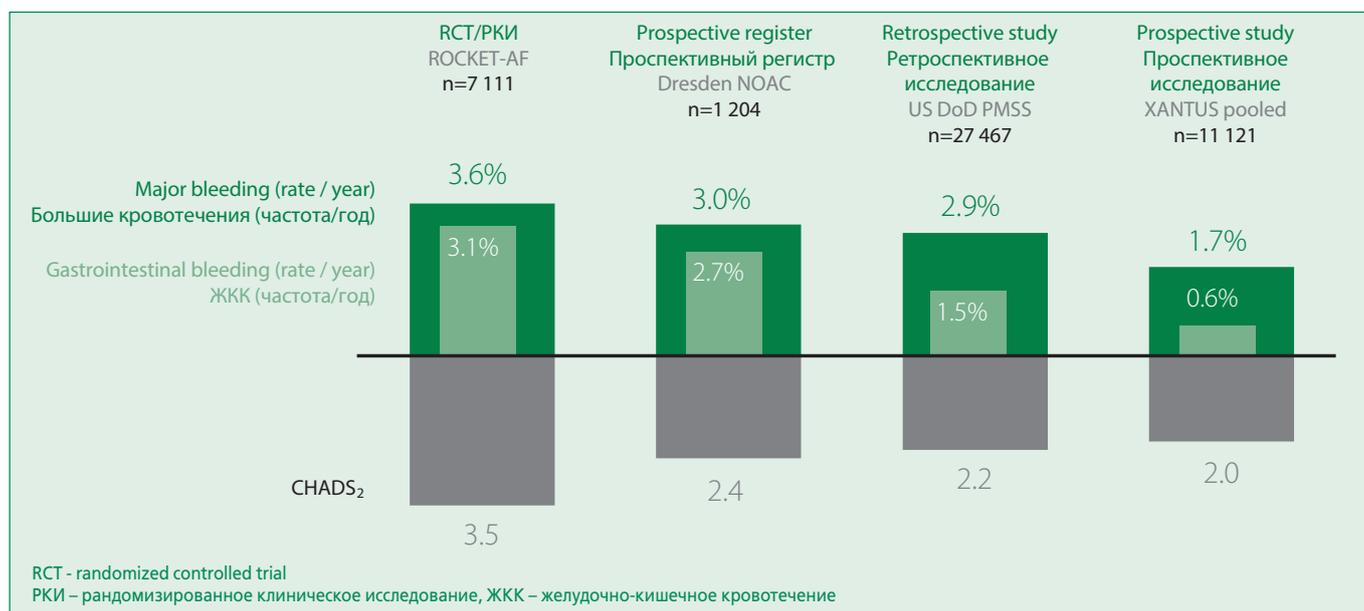


Figure 1. Major bleeding, gastro-intestinal bleeding and stroke risk in patients with atrial fibrillation on rivaroxaban from randomized clinical trial and real-world observational studies

Рисунок 1. Частота желудочно-кишечных кровотечений, в том числе, и больших у пациентов с ФП, принимающих ривароксабан в РКИ и наблюдательных исследованиях реальной практики

лициловая кислота (АСК)+клопидогрел увеличивает риск ЖКК по сравнению с плацебо. Никаких других существенных статистических различий у пациентов с ФП, получавших аспирин, АСК+клопидогрел, варфарин или НОАК по сравнению с плацебо или друг с другом не было выявлено. Таким образом, этот метаанализ не выявил повышенных рисков ЖКК у пациентов с ФП, принимавших НОАК, по сравнению с традиционными антикоагулянтами и плацебо, что отличается от данных некоторых ранее опубликованных метаанализов, где исследовался риск кровотечений в целом, независимо от источника, либо риск ЖКК изучался при терапии НОАК у пациентов с различными заболеваниями (ФП, острый коронарный синдром, ортопедическая хирургия, интенсивная терапия и тромбоз глубоких вен/легочная эмболия) без учета возможного различного исходного состояния слизистой ЖКТ.

Недавний мета-анализ 11-ти рандомизированных клинических исследований НОАК также не выявил различий в частоте ЖКК между НОАК и варфарином. При разделении исследований по показаниям оказалось, что у пациентов с ФП различия не выявлены, а у пациентов с тромбозом глубоких вен, ТЭ риски ЖКК на НОАК гораздо реже, чем на варфарине [41].

К несомненным преимуществам НОАК следует отнести возможность «управления» антикоагулянтным эффектом, в частности, при планировании оперативного вмешательства и оценке риска опасного кровотечения. Если предполагается операция с большой кровопотерей, любой антикоагулянт следует обязательно отменить, независимо от риска развития тромбозов. Но даже вмешательства низкого риска желательно планировать на время в конце действия последней принятой дозы антикоагулянта (или перед приемом следующей дозы), когда антикоагулянтный эффект минимален. При приеме варфарина его отмена осуществляется за 4-5-7 дней до операции с заменой нефракционированным гепарином [42]. НОАК в данной ситуации имеют преимущество перед варфарином, поскольку период полувыведения НОАК составляет 10-14 ч, что намного меньше, чем у варфарина, и это позволяет «выключить» антикоагулянтный эффект достаточно быстро. Следовательно, чтобы обеспечить безопасность оперативного вмешательства у пациента, который принимает НОАК, достаточно отменить его за 1-2 дня (при сниженной скорости почечной фильтрации НОАК следует отменить еще на 1 день раньше). Таким образом, НОАК по сравнению с варфарином позволяют пациенту меньше находиться в том опасном периоде, когда антикоагулянтный эффект приостановлен, а значит, нет защиты от развития ТЭ. При этом следует учитывать степень хирургического риска (табл. 3), а также клиренс креатинина (КлКр), при его снижении период отмены дабигатрана

**Table 3. Classification of elective surgical interventions according to bleeding risk [adapted from 44]**

**Таблица 3. Категории риска кровотечений хирургического вмешательства [адаптировано из 44]**

Категория риска кровотечений	Вид вмешательства
Нет риска кровотечения, не требуется прекращение приема антикоагулянтов	1. Стоматологические процедуры <ul style="list-style-type: none"> <li>• Экстракция 1-3 зубов</li> <li>• Хирургия пародонта</li> <li>• Вскрытие абсцесса</li> <li>• Установка импланта</li> </ul> 2. Офтальмологические операции (вмешательства по поводу катаракты или глаукомы) 3. Эндоскопия диагностическая, без хирургического вмешательства 4. Поверхностные операции (например, небольшие дерматологические вмешательства, вскрытие абсцесса)
Низкий риск кровотечений	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эндоскопия с биопсией</li> <li>• Биопсия простаты или мочевого пузыря</li> <li>• Электрофизиологическое исследование, катетерная абляция при правосторонней наджелудочковой тахикардии</li> <li>• Некоронарная ангиография</li> <li>• Имплантация кардиостимулятора или ИКД (кроме сложных анатомических условий, например, врожденные пороки сердца)</li> </ul>
Высокий риск кровотечений	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Катетерная абляция (в т.ч. сложная левосторонняя абляция)</li> <li>• Спинальная или эпидуральная анестезия, люмбальная пункция,</li> <li>• Биопсия почек, печени</li> <li>• Серьезные ортопедические операции</li> <li>• Абдоминальная хирургия</li> <li>• Торакальная хирургия</li> <li>• Трансуретральная резекция простаты</li> <li>• Дистанционная ударно-волновая литотрипсия</li> </ul>
Вмешательства с высоким риском кровотечений и ТЭ	Сложная левосторонняя абляция (PVI; варианты VT абляции)
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ТЭ – тромбозомболические осложнения	

более продолжительный, так как препарат на 80% выводится почками (табл. 4) [43, 44].

Возобновление приема НОАК возможно после оперативного вмешательства при достижении полного гемостаза через 6-8 ч, а при риске послеоперационных кровотечений – через 48-72 ч [45].

Достаточно спорными являются положения рекомендаций ESC (2016), предлагающие на основании информации из РКИ при ФП при высоком риске желудочно-кишечного кровотечения назначение антагонистов витамина К или сниженных дозировок НОАК вместо назначения дабигатрана 150 мг 2 р/д, ривароксабана 20 мг/сут, эдоксабана 60 мг/сут (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B), при

Table 4. Last intake of drug before elective surgical intervention [adapted from 44]

Таблица 4. Сроки отмены НОАК перед оперативными вмешательствами [адаптировано из 44]

	Дабигатран		Ривароксабан или апиксабан	
	Низкий риск	Высокий риск	Низкий риск	Высокий риск
КлКр $\geq 80$ мл/мин	$\geq 24$ ч	$\geq 48$ ч	$\geq 24$ ч	$\geq 48$ ч
КлКр 50-80 мл/мин	$\geq 36$ ч	$\geq 72$ ч	$\geq 24$ ч	$\geq 48$ ч
КлКр 30-50 мл/мин	$\geq 48$ ч	$\geq 96$ ч	$\geq 24$ ч	$\geq 48$ ч
КлКр 15-30 мл/мин	Не показан	Не показан	$\geq 36$ ч	$\geq 48$ ч
КлКр $< 15$ мл/мин	Нет официального показания к применению			
Нет необходимости для бриджинга с использованием НФГ или НМГ				
КлКр – клиренс креатинина, НФГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярный гепарин				

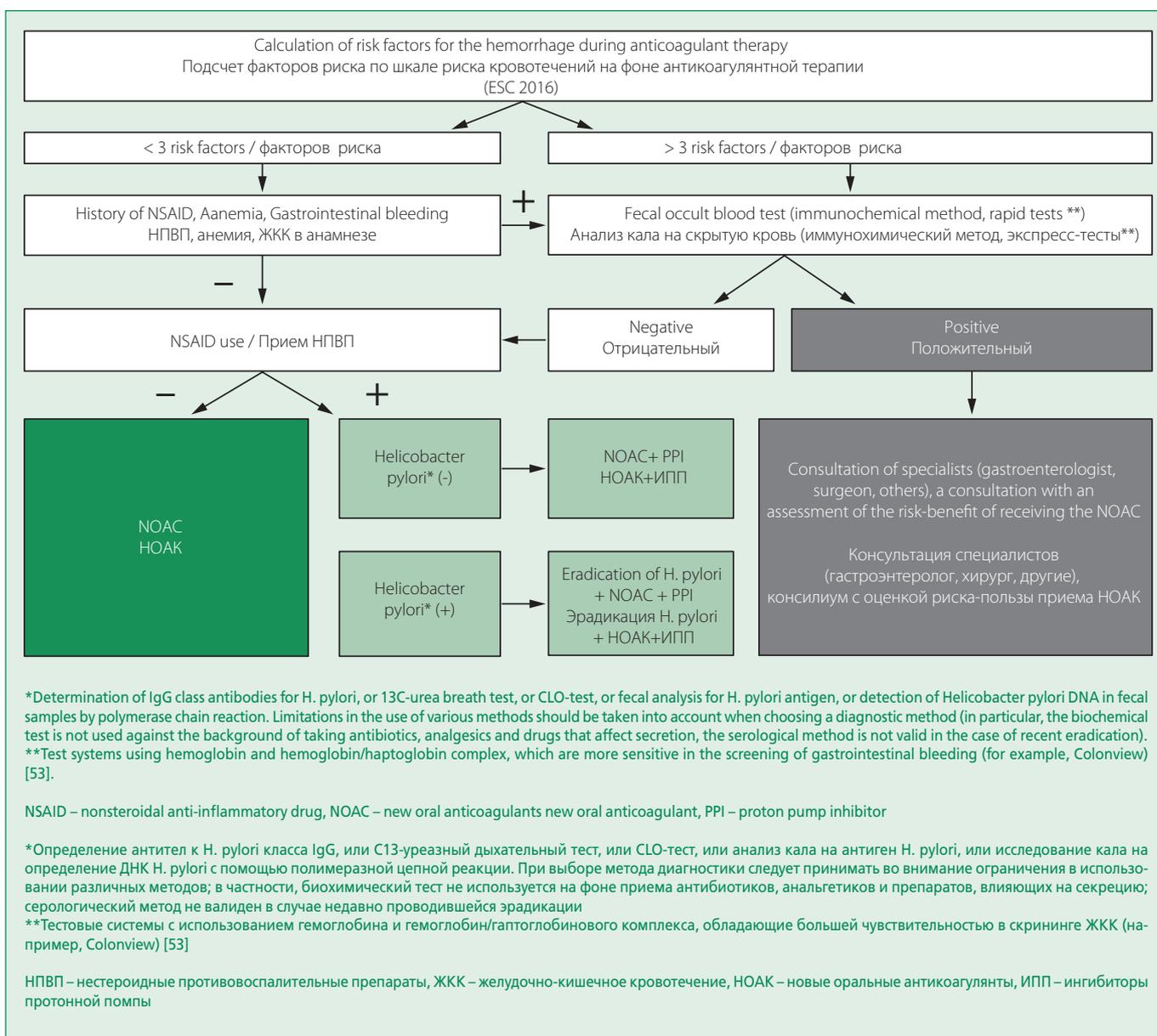


Figure 2. The algorithm for the evaluation of the risk of gastrointestinal bleeding in case of using NOACs

Рисунок 2. Алгоритм оценки риска желудочно-кишечных кровотечений и врачебной тактики при назначении НОАК

этом авторы отмечают, что в последующих наблюдательных исследованиях не выявлено повышение риска ЖКК [46, 47]. Американское общество кардиологов не разделяет данный подход [48], кроме этого, в инструкции препаратов отсутствует такой критерий снижения дозы [49-51].

Предложены различные алгоритмы врачебной тактики в случае появления ЖКК при использовании варфарина и НОАК [52].

Четких критериев возобновления антикоагулянтной терапии после случая ЖКК на фоне приема НОАК, клинических рекомендаций по применению НОАК с позиции профилактики ЖКК, равно как и критериев степени тяжести риска ЖКК при терапии НОАК в настоящее время не существует. Авторами предлагается алгоритм оценки риска ЖКК и врачебной тактики при назначении НОАК (рис. 2).

## Заключение

Не представляется возможным с уверенностью ответить на вопрос о том, какой же НОАК является самым безопасным в плане риска возникновения ЖКК, так как прямых исследований по сравнению препаратов не было. В РКИ НОАК изучались популяции пациентов, у которых изначально были различные риски ЖКК.

Очевидно, что риски ЖКК при приеме НОАК значительно возрастают на фоне совместного их использования с НПВП, глюкокортикостероидами, а также у пациентов, имеющих эрозивно-язвенные заболевания

ЖКТ и ЖКК в анамнезе, однако исследований в подтверждение этого немного.

Отсутствуют данные по эффективности совместного назначения ИПП и НОАК с целью оценки возможного снижения риска ЖКК.

На фоне применения всех НОАК частота больших жизнеугрожающих кровотечений низка как в абсолютных, так и в относительных цифрах, и меньше, чем на варфарине (который, следует отметить, не имеет специфического мгновенно действующего «антидота»; витамин К непригоден для экстренных ситуаций, т.к. его действие развивается только через несколько дней). Антидоты НОАК в РФ на данный момент не зарегистрированы.

Четкой системы стратификации рисков ЖКК при приеме НОАК не существует. Необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования по стратификации рисков ЖКК при приеме НОАК. При этом следует отметить, что высокий риск кровотечений – не повод для отмены антикоагулянтов, а причина для дальнейшего обследования и устранения модифицируемых факторов риска.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Global Health Observatory (GHO) data. [cited 2018 Jul 20]. Available from: <http://www.who.int/gho/en/>.
2. Strategy of prevention and control of non-infectious diseases and injuries in the Russian Federation. [cited 2018 Jul 20]. Available from: [http://cardio-69.ru/sites/default/files/strategiya\\_profilaktiki\\_i\\_kontrolya.pdf](http://cardio-69.ru/sites/default/files/strategiya_profilaktiki_i_kontrolya.pdf). (In Russ.) [Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации. [цитировано 20.07.2018]. Доступно на: [http://cardio-69.ru/sites/default/files/strategiya\\_profilaktiki\\_i\\_kontrolya.pdf](http://cardio-69.ru/sites/default/files/strategiya_profilaktiki_i_kontrolya.pdf)].
3. Chugh SS, 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.
4. Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
5. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34:1061-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehs469.
6. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-52. doi: 10.1161/01.CIR.98.10.946.
7. Dox KA. CardioPulse: Anticoagulants reduce risk of death in atrial fibrillation patients by 38%. *Eur Heart J*. 2016;37:860-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehw012.
8. Lip GY, Nieuwlaar 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*. 2010;137:263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584.
9. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*. 2008;99:295-304. doi: 10.1160/TH07-08-0508.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.; Authors/Task Force Members. 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 Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
11. Shubik Yu V. Peculiar features of prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation in Russia. *Journal of Arrhythmology*. 2017;87:5-6. (In Russ.) [Шубик Ю.В. Особенности профилактики тромбоемболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий в России. *Вестник Аритмологии*. 2017;87:5-6].
12. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation, recommendations of the Russian Society of Cardiology, Russian Society of Arrhythmology and Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;4(102):1-100. (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский Кардиологический Журнал*. 2014;4(102):1-100].
13. Edupuganti S, Xie C, Wyrzykowski M, et al. Bleeding Complications in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulant Therapy in the Post Clinical Trial General Practice. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;5(3):64-8. doi: 10.11648/j.ajcem.20170503.12.
14. Desai J, Kolb JM, Weitz JJ, et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants--defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost*. 2013;110:205-12. doi:10.1160/TH13-02-0150.
15. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):1954-63. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.1954.
16. Vaduganathan M, Bhatt D. Gastrointestinal Bleeding With Oral Anticoagulation: Understanding the Scope of the Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(5):691-3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.033.
17. Lanasa-Gimeno A, Lanasa A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(6):673-85. doi: 10.1080/14740338.2017.1325870.
18. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151(3):713-9. doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.017.
19. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:395-401. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.031.
20. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134.

21. Omran H, Bauersachs R, Rubenacker S, et al. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online BRIDging REgistry (BORDER). *Thromb Haemost.* 2012;108:65-73. doi: 10.1378/chest.10-0134.
22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, 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.
23. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
24. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of REgistry of CardioVascular diseAses, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(4):366-77. (In Russ.) [Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014;10(4):366-77]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
25. Erlikh AD, Gratsiansky NA; on behalf of participants RECORD-3 REGISTERS Registry of Acute Coronary Syndromes "RECORD-3". Characteristics of Patients and Treatment Until Discharge During Initial Hospitalization. *Kardiologiia.* 2016;56(4):16-24. (In Russ.) [Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Российский регистр острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология.* 2016;56(4):16-24]. doi: 10.18565/cardi.2016.4.16-24.
26. Tereshchenko SN, Zhirov IV, Osmolovskaya YuF, et al. The Russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): clinical and demographic characteristics of the sample at the time of inclusion in the register. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost.* 2016;17(6):418-26. (In Russ.) [Терещенко С. Н., Романова Н. В., Жилов И. В., Осмоловская Ю. Ф., Голицын С. П. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинико-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2016;17(6):418-26]. doi: 10.18087/rhfj.2016.6.2276.
27. Serdecnaya EV, Yurieva SV, Ryabaya IN. Prevention of stroke in a patient with atrial fibrillation in the practice of a physician-therapist. *Public health: traditions, innovations, perspectives: Trudnyy Patsiyent.* 2016;4-5:143-4. (In Russ.) [Сердечная Е. В., Юрьева С. В., Рябая И. Н. Профилактика инсульта у пациента с фибрилляцией предсердий в практике врача-терапевта. Общественное здравоохранение: традиции, инновации, перспективы: *Трудный Пациент.* 2016;4-5:143-4].
28. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
29. Nessel C, Mahaffey K, Piccini J, et al. Incidence and Outcomes of Gastrointestinal Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: Results From the ROCKET AF Trial. *Chest.* 2012;142(4) Suppl:84A. doi: 10.1378/chest.1388403.
30. Cannon CP, Kohli P. Danger ahead: watch out for indirect comparisons! *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:747-8. doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.012.
31. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):451-60. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143.
32. Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al. Safety analysis of rivaroxaban: a pooled analysis of the global XANTUS programme (real-world, prospective, observational studies for stroke prevention in patients with atrial fibrillation). Poster 86691 presented at the 2017 European Society of Cardiology (ESC) Congress, 26-30 August 2017; Barcelona, Spain.
33. Hecker J, Marten S, Keller L, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost.* 2016;115:939-949. doi: 10.1160/TH15-10-0840.
34. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Gelbricht V, et al. Real life efficacy and safety of rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation: updated results of the prospective NOAC registry (NCT01588119). *Eur Heart J.* 2013;34(1):P4870. doi: 10.1093/eurheartj/eh310.p4870.
35. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol.* 2015;38:63-8. doi.org/10.1002/clc.22373.
36. Pokorney SD. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J.* 2015;170:141-8.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2015.03.017.
37. Renda G, De Caterina R. The new oral anticoagulants in atrial fibrillation: once daily or twice daily? *Vascul Pharmacol.* 2013;59:53-62. doi: 10.1016/j.vph.2013.07.003.
38. Arutyunov GP. Place and importance of observational studies of PLA in patients with non-valvular atrial fibrillation from the perspective of evidence-based medicine. *Serdts.* 2016;15(6):441-7. (In Russ.) [Арутюнов Г. П. Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной на доказательстве. *Сердце.* 2016;15(6):441-7]. doi: 10.18087/rhj.2016.6.2297.
39. Martsevich SYU, Lukina YV, Kutishenko NP. Once again about the Hierarchy of Evidences in Medicine or whether it is Possible to Choose the Most Effective and Safe Drug with the Help of Observational Studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2):270-4. (In Russ.) [Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(2):270-4]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274.
40. Xu W, Hu S, Wu T. Risk analysis of new oral anticoagulants for gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients: a systematic review and network meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017;18:567-76. doi: 10.1631/jzus.B1600143.
41. Chai-Adisakopha C, Crowther M, Isayama T, et al. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014;124:2450-8. doi: 10.1182/blood-2014-07-590323.
42. Masharova AA. Anticoagulation Therapy: Gastroenterologists' Opinion. *Doctor.Ru.* 2015;8 (109)-9(110):9-13. (In Russ.) [Машарова А. А. Антикоагулянтная терапия: точка зрения гастроэнтеролога. *Доктор.Ру. Терапия Кардиологии Ревматология.* 2015;8 (109)-9(110):9-13].
43. Manatsathit W, Al-Hamid H, Leelasingjaroen P, et al. Management of gastrointestinal bleeding in patients anticoagulated with dabigatran compared with warfarin: a retrospective, comparative case review. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy.* 2014;4:224-31. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.03.07.
44. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309.
45. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15:625-51. doi: 10.1093/europace/eut083.
46. Chang HY, Zhou M, Tang W, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1585. doi.org/10.1136/bmj.h1585.
47. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1857. doi.org/10.1136/bmj.h1857.
48. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: 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;64:2246-80. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.021.
49. Instructions for the use of the drug Xarelto® 15/20 mg (version dated 12.02.2018). [cited 2018 Jul 20]. Available from: [http://www.grls.rosmindzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=732bced6-0374-4deb-a882-c6745d527c8d&t=](http://www.grls.rosmindzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=732bced6-0374-4deb-a882-c6745d527c8d&t=). (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата Ксарелто® 15/20 мг (версия от 12.02.2018 г.). [цитировано 20.07.2018]. Доступно на: [http://www.grls.rosmindzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=732bced6-0374-4deb-a882-c6745d527c8d&t=](http://www.grls.rosmindzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=732bced6-0374-4deb-a882-c6745d527c8d&t=)].
50. Instructions for the use of the drug Eliquis® 15/20 mg (version dated 12.02.2018). [cited 2018 Jul 20]. Available from: [http://www.grls.rosmindzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=98a3e896-3ecb-42f3-9bac-32a0c29bec1b&t=](http://www.grls.rosmindzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=98a3e896-3ecb-42f3-9bac-32a0c29bec1b&t=). (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата Эликвис® (версия от 20.02.2018). [цитировано 20.07.2018]. Доступно на: [http://www.grls.rosmindzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=98a3e896-3ecb-42f3-9bac-32a0c29bec1b&t=](http://www.grls.rosmindzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=98a3e896-3ecb-42f3-9bac-32a0c29bec1b&t=)].
51. Instructions for the use of the drug Pradaxa® 15/20 mg (version dated 12.02.2018). [cited 2018 Jul 20]. Available from: [http://www.grls.rosmindzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e4817690-bf14-4e4e-9562-256d415636c7&t=](http://www.grls.rosmindzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e4817690-bf14-4e4e-9562-256d415636c7&t=). (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата Прадакса® (версия от 5.02.2018). [цитировано 20.07.2018]. Доступно на: [http://www.grls.rosmindzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e4817690-bf14-4e4e-9562-256d415636c7&t=](http://www.grls.rosmindzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e4817690-bf14-4e4e-9562-256d415636c7&t=)].
52. Radaelli F, Dentali F, Repici A, et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Digestive and Liver Disease.* 2015;47:621-7. doi: 10.1016/j.dld.2015.03.029.
53. Vasilyev S, Smirnova E, Popov D, et al. A New-Generation Fecal Immunochemical Test (FIT) Is Superior to Quaiac-based Test in Detecting Colorectal Neoplasia Among Colonoscopy Referral Patients. *Anti-cancer Research.* 2015;35(5):2873-80.

*About the Authors:*

**Olga Yu. Chizhova** – MD, PhD, Professor, Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Liya N. Belousova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Igor G. Bakulin** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

*Сведения об авторах:*

**Чижова Ольга Юрьевна** – д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

**Белуsoва Лия Николаевна** – к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

**Бакулин Игорь Геннадьевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

# Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме

Валерий Иванович Подзолков, Татьяна Вениаминовна Королева,  
Михаил Владимирович Писарев\*, Мария Георгиевна Кудрявцева,  
Дарья Александровна Затеишчикова

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

Метаболический синдром характеризуется высокой распространенностью в популяции и оказывает выраженное негативное влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений. Микрососудистое русло – терминальный отдел сердечно-сосудистой системы, который первым реагирует на избыточную секрецию провоспалительных адипокинов, типичную для метаболического синдрома. Ведущими механизмами реализации сердечно-сосудистых осложнений при данном заболевании являются нарушения микроциркуляции и состояния клеток крови. В статье рассматривается распространенность нарушений микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов при метаболическом синдроме, их роль в повышении вязкости крови и патогенезе кардиоваскулярных катастроф. Подробно обсуждаются изменения микроциркуляторных характеристик крови, в том числе, обусловленных состоянием эритроцитов (агрегационных свойств, деформируемости), наблюдаемые при метаболическом синдроме и ассоциированных заболеваниях. Четко показан вклад нарушения деформируемости эритроцитов вследствие накопления холестерина в их мембране в изменение гемореологических характеристик. Особое внимание уделено изменениям поверхностного заряда эритроцитов, возникающим на фоне сахарного диабета за счет прогрессирования воспалительного процесса, ассоциированного с инсулинорезистентностью. Данные изменения способствуют повышению агрегации эритроцитов и вязкости плазмы – неотъемлемых звеньев патогенеза кардиоваскулярных осложнений. Своевременная их диагностика – ключ к эффективной сердечно-сосудистой профилактике.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, нарушения микроциркуляции, вязкость крови, поверхностный заряд эритроцитов, сердечно-сосудистый риск.

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Королева Т.В., Писарев М.В., Кудрявцева М.Г., Затеишчикова Д.А. Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):591-597. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-591-597

## Abnormal Microcirculation and Red Blood Cell Function as a Cardiovascular Risk Factor in Metabolic Syndrome

Valery I. Podzolkov, Tatyana V. Koroleva, Mikhail V. Pisarev\*, Maria G. Kudryavtseva, Daria A. Zateyshchikova  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The metabolic syndrome is a highly prevalent condition associated with increased cardiovascular risk in the population. Microvasculature is the terminal part of the cardiovascular system which primarily reacts to the increased secretion of the pro inflammatory adipokines typical for the metabolic syndrome. Microcirculation and blood cell abnormalities are the leading mechanisms of cardiovascular events development in this condition. Prevalence of microcirculation abnormalities and red blood cell dysfunction in metabolic syndrome and their role in the increased blood viscosity and cardiovascular events development are covered by the paper. The microcirculation abnormalities with a special focus on red blood cell dysfunction (impaired aggregation, stiffness) seen in metabolic syndrome and associated conditions are discussed in detail. The impact of abnormal red blood cell deformability (secondary to cholesterol accumulation in the cellular membranes) on the hemorheological abnormalities is revealed. Abnormal red blood cell surface charge due to proinflammatory changes associated with insulin resistance in diabetes mellitus is highlighted. These abnormalities lead to increased red blood cell aggregation and plasma viscosity that are the essential components of cardiovascular events pathogenesis. Their timely diagnosis is crucial for effective cardiovascular prevention.

**Keywords:** metabolic syndrome, microcirculation abnormalities, blood viscosity, red blood cell surface charge, cardiovascular risk.

**For citation:** Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Pisarev M.V., Kudryavtseva M.G., Zateyshchikova D.A. Abnormal Microcirculation and Red Blood Cell Function as a Cardiovascular Risk Factor in Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):591-597. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-591-597

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

## Введение

Метаболический синдром (МС) является одной из наиболее актуальных и изучаемых проблем современной медицины, что обусловлено как его высокой рас-

пространенностью в популяции (10-34%), так и существенным негативным влиянием на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений [1]. МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентностью) и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нару-

Received / Поступила: 25.05.2018

Accepted / Принята в печать: 31.05.2018

шений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию (АГ). МС включает в себя ожирение (преимущественно, по абдоминальному типу), АГ, дислипидемию и нарушение толерантности к глюкозе [2]. Наличие патогенетической связи между инсулинорезистентностью, андронидным ожирением, АГ и нарушениями углеводного обмена послужило основой для предложения выделить МС в самостоятельную нозологическую форму [2].

### **Метаболический синдром**

Впервые понятие «метаболический синдром» было предложено в Бантинговской лекции американским ученым G. Reaven (1988) как кластер, основными компонентами которого он назвал инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, дислипидемию и АГ [3]. В последующем характеристики МС были дополнены абдоминальным типом ожирения и гипертриглицеридемией. Ряд ученых рассматривают МС как предстадию сахарного диабета (СД) 2 типа и атеросклероза [4]. По данным мета-анализов данное состояние повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, мозгового инсульта) и смерти от них в 2 раза, а смертность от общих причин – в 1,5 раза [5], поэтому своевременная диагностика и лечение МС, помимо улучшения прогноза, могут в значительной степени обеспечить первичную профилактику СД, атеросклероза и его осложнений. При этом ряд авторов считает, что данное состояние во многом является обратимым, и при рано начатом лечении возможно достичь замедления и даже исчезновения его основных клинических проявлений [6, 7].

Установлено, что больные даже с неполным набором клинических проявлений МС имеют значительно более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению со здоровыми людьми. По результатам крупных исследований у пациентов с сочетанием абдоминального ожирения и 2-х компонентов МС относительный риск сердечно-сосудистых осложнений повышается в 2,2-2,3 раза, причем данный риск не снижается при сочетании 3-х компонентов МС в отсутствие ожирения [8]. Относительный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений при наличии 3-х компонентов МС составляет 1,51, а при сочетании всех 5-ти состояний – 2,98 [9]. Следует думать, что наличие полного набора клинических составляющих указанного синдрома играет значительно большую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, нежели простое суммирование отдельных его проявлений. Reaven G. (2011) считает инсулинорезистентность «связующим звеном» между ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, обуславливающим высокий риск сосудистых катастроф (ИМ, МИ) при МС [10]. По мнению

Blüher M. (2013) первичным механизмом генеза метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с ожирением (АГ, СД 2 типа, ИБС, инсульт, деменция и др.), служит дисфункция адипоцитов висцеральной жировой ткани, которая сопровождается секрецией провоспалительных адипокинов и накоплением клеток воспаления [11]. Alexopoulos N. (2014) называет висцеральную жировую ткань «источником воспаления» и «стимулятором атеросклероза» [12]. Подобная точка зрения находит подтверждение и в других работах, где говорится о постоянном присутствии при МС признаков провоспалительного состояния в ассоциации с оксидативным стрессом, что является важным фактором повреждения клеточных мембран сосудистого эндотелия и форменных элементов крови, нарушения репарации ДНК и регуляции клеточного цикла, что, в свою очередь, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований [13].

В работе Peled N. и др. (2007), рассматривавших вопрос зависимости клинических проявлений МС от состояния гипоксии, было показано возрастание степени выраженности клинических признаков МС с увеличением тяжести гипоксии вне зависимости от индекса массы тела (ИМТ) [14]. Известно, что показатели гипоксии и гипоксемии находятся в прямой зависимости от изменений реологических свойств крови и функционального состояния эритроцитов. Состояние хронической гипоксии поддерживает активность прокоагулянтного и проагрегантного звеньев гемостаза и угнетает функцию антикоагулянтного, фибринолитического и антиагрегантного звеньев, в том числе, эритроцитов, замыкая, таким образом, порочный круг формирования микроциркуляторных нарушений, гипоксемии и гипоксии тканей и значительно увеличивая риск развития сердечно-сосудистой патологии [15]. Интересно, что нормальной компенсаторной реакцией организма на состояние гипоксии является вазодилатация, опосредованная активацией АТФ-чувствительных калиевых каналов [16]. При ожирении и метаболическом синдроме наблюдается нарушение обусловленной данным механизмом коронарной артериолярной дилатации, индуцированной гипоксией [17].

В последние годы все больше внимания уделяется вопросам патогенетической взаимосвязи МС и нарушениям в системе микроциркуляции. Как известно, микрососудистое русло является терминальным отделом сердечно-сосудистой системы, которое первым реагирует и подвергается значительным морфофункциональным изменениям при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [18]. В связи с этим изучение процессов системы микроциркуляции на уровне клеточных и плазменных факторов представляется весьма актуальной проблемой в плане ранней диаг-

ностики и лечения заболеваний, связанных с обменно-сосудистой патологией, к которой относится и МС.

### **Система микроциркуляции**

Именно микроциркуляция и состояние клеток крови, в том числе эритроцитов, во многом определяет состояние клеточного метаболизма, значительно снижающегося в условиях гипоксии, которая в дальнейшем по принципу замкнутого круга способствует эволюции метаболических, функциональных и морфологических нарушений в организме [19]. Особенностью микроциркуляторного русла является то, что именно это звено испытывает наибольшее сопротивление кровотоку (до 70% общего сосудистого сопротивления) за счет его архитектоники, реологического поведения крови, и, в частности, эритроцитов, как наиболее многочисленных клеток микрокровотока [20]. Нормальное функционирование системы микроциркуляции обеспечивается лишь при условии сохранения физиологических взаимодействий между клетками крови, и, в первую очередь, эритроцитов, плазмы и неизменного эндотелия сосудов, которые могут нарушаться при МС [21]. Кроме того, микрососудистое русло представляет собой конечное звено, на уровне которого происходит основной газообмен. Даже если сосудистый компонент транспортной системы крови остается неизменным, то эффективность доставки кислорода в органы и ткани зависит от текучих свойств (вязкости) цельной крови, которая, в свою очередь, определяется такими показателями, как вязкость плазмы, уровень гематокрита (концентрация эритроцитов), деформируемость и степень агрегатобразования эритроцитов, их поверхностный заряд [22]. В связи с этим изменения текучих свойств крови и, в особенности, агрегационных свойств эритроцитов и состояние их мембран на уровне микроциркуляторного кровотока наиболее значимы. При этом эритроциты, являясь самой многочисленной массой микрососудистого кровотока, в наибольшей степени определяют эффективное кровоснабжение всех органов и тканей, а также самих сосудов через систему *vasa vasorum*.

Поскольку вязкость крови является интегральным показателем гемореологических свойств, то нарушение хотя бы 2 или 3 факторов, изменяющих состояние мембраны эритроцитов, уже может способствовать развитию синдрома гипервязкости крови. И если в системе макроциркуляции реологические свойства крови играют незначительную роль из-за того, что диаметр крупных сосудов достаточно велик и высока скорость кровотока, а неньютоновские свойства не выражены, то в мелких сосудах артериальной и венозной сети реологические свойства крови приобретают первостепенное значение [23].

### **Функциональные свойства эритроцитов**

Принято считать, что ведущая роль в формировании реологических показателей крови принадлежит именно клеточным факторам микроциркуляции, в первую очередь, эритроцитам, на долю которых приходится 98% от общего объема форменных элементов крови. Такие функциональные свойства красных кровяных клеток, как их агрегационная активность, деформируемость и суммарный поверхностный заряд являются важнейшими компонентами микроциркуляции и определяют текучесть крови на уровне микрососудов, во многом способствуя развитию сердечно-сосудистой патологии [24].

Кроме того, сам эритроцит как клетка является удобной моделью для изучения действия различных эндо- и экзогенных факторов хронических сосудистых заболеваний [25]. Показано, что прогрессирование ряда заболеваний сопровождается морфофункциональными изменениями форменных элементов крови, в том числе, эритроцитов [26]. Более поздние исследования позволили предположить, что нарушение функционального состояния эритроцитов (изменение их деформируемости) можно рассматривать как один из патогенетических механизмов развития МС [27].

Как известно, важной функцией эритроцитов являются их агрегационные свойства, которые определяются двумя основными факторами – состоянием плазмы крови и состоянием мембран самих эритроцитов. При этом повышение агрегации эритроцитов будет происходить как в случае патологических изменений качественно-количественного состава плазмы, так и в случае биофизических и биохимических изменений на уровне эритроцитарных мембран [28].

Известно, что выраженная патологическая агрегация эритроцитов затрудняет кровоток по мелким сосудам. При этом немаловажную роль играют местные или генерализованные гемодинамические нарушения (локальное или общее снижение микроциркуляторного напряжения сдвига). Отмечено, что мелкие и многочисленные эритроцитарные агрегаты еще не вызывают нарушений кровотока в микроциркуляторном русле. По мере увеличения длительности патологического процесса наблюдается прогрессирование агрегации эритроцитов, что приводит к появлению нециркулирующих эритроцитов, депонированию и секвестрации крови в системе микроциркуляции, оседанию малоподвижных эритроцитарных агрегатов. В итоге происходит снижение предела текучести и вязкости крови с возникновением гравитационно-расслоенного (неламинарного) типа микрокровотока, резко возрастает сопротивление току крови в системе микроциркуляции, способствуя развитию сосудистых изменений. Развивающиеся изменения свойств крови способствуют еще более значительному повышению

агрегации эритроцитов и прогрессированию rareфикации микроциркуляторного русла с замедлением плазматока и изменением стенки микрососудов [24].

В результате нарушения трансапиллярного обмена вследствие повышения агрегации эритроцитов происходят выброс биологически активных веществ (БАВ), адгезия и агрегация тромбоцитов с последующим повреждением эндотелия кровеносных сосудов и развитием эндотелиальной дисфункции. Это вносит свой вклад в развитие микрососудистых тромботических осложнений, особенно, при сочетании таких клинических проявлений МС, как СД и АГ [29]. Крупные агрегаты эритроцитов, взаимодействуя с тромбоцитами, способны повреждать эндотелий сосудов с развитием пристеночного тромбоза, а также служить препятствием кровотоку по *vasa vasorum*, приводя к дегенеративным процессам в сосудистой стенке и, возможно, способствовать осложнениям атеросклеротического процесса. В исследовании Lee B. (2008) было убедительно показано, что повышение агрегации эритроцитов встречается статистически значимо чаще у пациентов со всем спектром проявлений ишемической болезни сердца – от стабильной стенокардии до инфаркта миокарда [30].

Повышенная агрегация эритроцитов также тесно связана с такими признаками МС, как инсулинорезистентность и ожирение. Brun J.F. и соавт. полагают, что вязкость цельной крови у людей, страдающих ожирением, выше, чем у лиц с нормальным весом, а избыточный вес и инсулинорезистентность в равной степени оказывают влияние как на снижение деформируемости и поверхностного заряда мембран эритроцитов, так и на вязкость плазмы [31]. Оксидативный стресс и хроническое воспаление являются патогенетическими звеньями МС и приводят к изменению морфологических свойств эритроцита, снижению деформируемости и поверхностного заряда его мембран, увеличению вязкости плазмы, и, как следствие – к нарушению функционального состояния эритроцитов. По мнению ряда авторов нарушения липидного спектра плазмы, агрегации эритроцитов и гиперфибриногенемия при МС взаимосвязаны [32,33].

Таким образом, при МС наблюдается изменение многих микроциркуляторных характеристик крови, в том числе – обусловленных состоянием эритроцитов. Одним из существенных компонентов этих нарушений является изменение деформируемости эритроцитов. Деформируемость – это совокупность определенных физических свойств форменных элементов крови, придающих клетке механическую устойчивость по отношению к окружающей среде [34]. Известно, что в норме эритроциты движутся по сосуду быстрее, чем плазма, вращаясь при этом у стенки сосуда. Геометрия эритроцитов идеально соответствует его назначению

переносчика и передатчика кислорода. Соизмеримость диаметра эритроцитов и капилляров делает деформируемость этих клеточных элементов наиболее важным свойством для обеспечения микроциркуляции [35]. Благодаря своей форме (двояковогнутый диск), эритроцит может свободно передвигаться по микроциркуляторному руслу. Он может принимать любую конфигурацию и приспосабливаться к форме сосуда за счет особых механических свойств мембраны, которая состоит из двух структур – собственно мембраны (липидный бислой и интегральные белки) и мембранного каркаса, находящегося внутри бислоя и состоящего из 5% актина, 75% спектрина и некоторых других белков [36]. Среди патогенетических механизмов, приводящих к снижению деформируемости мембраны эритроцитов, важную роль играют повышенному накоплению холестерина на наружном бислое мембраны и изменению содержания насыщенных жирных кислот в фосфолипидах мембраны [37-39]. Эритроциты с повышенной жесткостью обладают резко сниженной деформируемостью, что затрудняет их прохождение по капиллярам и измененным сосудам, способствуя механическому разрушению эритроцитов и внося вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, экспериментально установлено, что под воздействием высоких напряжений сдвига эритроцитов со сниженной деформируемостью они подвергаются разрушению. Пораженные эритроциты в патологически измененных сосудах при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также при МС легко подвергаются механической травматизации, выделяя при этом АДФ, что вызывает агрегацию тромбоцитов, нарушает состояние внутрисосудистой микроциркуляции, тем самым усугубляя повреждение кардиоваскулярной системы [40,41]. Выявлено, что в условиях патологии, в том числе, при МС, в кровотоке могут появиться эритроциты с диаметром > 7,5 мкм со сниженной деформируемостью и повышенной микровязкостью мембран. Это сопровождается микроагглютинацией эритроцитов, увеличением содержания в крови свободного АДФ [42]. Нарушение деформируемости эритроцитов повышает их агрегационные свойства и играет ведущую роль в нарушении эффективности кровотока на уровне микрососудов, в результате чего нарушается адекватный транспорт питательных веществ и повышается риск развития и прогрессирования сосудистых нарушений при МС.

Помимо оценки риска сердечно-сосудистых осложнений исследование функциональных свойств эритроцитов имеет и прогностическое значение. По мнению Cowan A. (2012) повышение вязкости крови и агрегации эритроцитов способствуют повышению общего периферического сопротивления, что может свидетельствовать об определенной патогенетической роли

состояния гемореологии в развитии АГ [43]. Данная точка зрения основана на данных Devereux и сопр. (2000), показавших, что у пациентов с недавно диагностированной АГ небольшой степени вязкость цельной крови на 10% превышала таковую у здоровых ровесников [44]. Выявлена также достоверная корреляционная связь между ухудшением деформируемости эритроцитов и такими клиническими проявлениями МС, как повышение ИМТ, уровня глюкозы крови, развитие атерогенной дислипидемии [45,46].

Известно, что агрегация эритроцитов и состояние их мембран тесно связаны с величиной поверхностного заряда данных клеток. Эритроциты в норме при физиологическом значении рН несут на своей поверхности избыточный отрицательный заряд. Для осуществления эффективного газообмена, адсорбции веществ из окружающей среды между форменными элементами необходимо некоторое расстояние, которое обеспечивается электрическим зарядом клеток. Формирование поверхностного заряда происходит при участии гликокаликса и, особенно, сиаловых кислот. Изменение поверхностного заряда эритроцита может быть вызвано как модификацией его мембранных свойств (при отщеплении сиаловых кислот происходит снижение заряда) [47], так и влиянием на клетку окружающей среды – рН, вязкости, силы поля и температуры окружающей среды, а также адсорбцией на мембране некоторых плазменных факторов. Так, фибриноген, взаимодействуя с мембранами эритроцитов, способствует снижению их электрофоретической подвижности [48]. Отмечено, что снижение поверхностного заряда эритроцита способствует адсорбции на его мембранной поверхности и других белков. Данные изменения во многом приводят к ускоренной агрегации и ухудшению способности к деформации. В результате происходит нарушение транскапиллярного обмена, выброс БАВ с последующим поражением стенки микрососудов и нарушением тканевой перфузии [48]. У пациентов с МС наблюдается повышение агрегации эритроцитов и вязкости плазмы крови на 63% по сравнению со здоровыми лицами, что может быть связано с изменением электрического потенциала при МС [49].

Известно, что величина поверхностного заряда мембраны эритроцита при сердечно-сосудистой патологии, в том числе, и при МС, в равной степени может зависеть как от собственной физико-химической структуры красных кровяных клеток, так и от клинических признаков заболевания. Выявлены определенные корреляции изменений электрических характеристик эритроцита при различных проявлениях МС – АГ [50], неалкогольном стеатогепатите [51], СД 2 типа [52]. Кроме того, отмечено повышение содержания обратимо и необратимо измененных форм эритроци-

тов на фоне нарастания их способности к агрегатообразованию у больных с повышенной массой тела, что имеет место при МС. Повышенная агрегация эритроцитов во многом благоприятствует утрате значительной частью эритроцитов своей двояковогнутой формы, наиболее пригодной для их перемещения по сосудам в бассейне микроциркуляции. В условиях патологии нарушается их способность поддерживать дисковидную форму, что может приводить к увеличению в крови обратимо и необратимо измененных по форме эритроцитов [53].

Есть все основания полагать, что в подобных условиях на эритроцитах отмечается снижение количества отрицательных зарядов, экспонированных на поверхности их мембран и ответственных за нахождение клеток в дезагрегированном состоянии. Зависимость величин суммарного поверхностного заряда эритроцитов от клинических признаков хронических сосудистых заболеваний была выявлена и другими авторами. Так, Суриковой Т.П. и соавт. была выявлена высокая степень корреляционной связи у больных СД между уровнем электрического потенциала эритроцитов и декомпенсацией углеводного обмена, а также выраженностью диабетической ангиопатии и длительностью заболевания [52]. Показано, что у больных МС величины электрического заряда эритроцитов снижаются по мере увеличения возраста, продолжительности заболевания и длительности гипергликемии [54]. Другими исследователями отмечено значимое прогрессивное снижение поверхностного заряда эритроцитов в зависимости от увеличения степени артериальной гипертонии. При изучении электрического заряда эритроцитов и их деформируемости авторы не исключали патогенетическую роль этих показателей в развитии АГ [50]. В некоторых исследованиях выявлена зависимость уровня заряда эритроцитов от биохимических показателей при хронических воспалительных заболеваниях [55]. По мнению авторов, снижение суммарного поверхностного заряда эритроцитов обусловлено прогрессированием воспалительного процесса, в частности, усилением перекисного окисления липидов и повышением уровня сиаловых кислот.

## **Заключение**

Таким образом, имеющиеся в литературе сведения о закономерностях плазменно-клеточных взаимоотношений, включающих в себя функциональное состояние эритроцитов (их агрегацию, деформируемость и поверхностный заряд мембраны), позволяют расширить представление о патогенезе сосудистых нарушений при МС, определить наиболее прогностически неблагоприятные функциональные нарушения эритроцитов с целью их последующей медикаментозной коррекции.

Раннее лечение выявленных изменений может обеспечить предотвращение кардиоваскулярных осложнений при МС, что делает проблему диагностики функционального состояния эритроцитов актуальной для современной медицины.

**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

- O' Neill S., O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015;16(1):1-12. doi: 10.1111/obr.12229.
- Achmedjanov N.M., Butrusova S.A., Dedov I.I., et al. Russian experts' consensus on metabolic syndrome problem in the Russian Federation: definition, diagnosis criteria, primary prevention and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010;6(4):599-606. (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Бутрусова С.А., Дедов И.И. и др. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика, лечение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2010;6(4):599-606]. doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-87-89.
- Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
- Grundy S.M. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(7):635-43. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.080.
- Mottillo S., Filion K.B., Genest J., et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113-32. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034.
- Altbas V. Drug treatment of metabolic syndrome. *Curr Clin Pharmacol.* 2013;8(3):224-31. doi: 10.2174/1574884711308030009.
- Vorobyeva E.N., Fomicheva M.L., Vorobiev R.I. Interrelation of cardiovascular diseases and metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2015;11(2):50-7. (In Russ.) [Воробьева Е.Н., Фомичева М.Л., Воробьев Р.И. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. *Атеросклероз.* 2015; 11(2):50-7].
- Gao W. Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? *Int J Obes (Lond)* 2008;32(5):757-62. doi: 10.1038/sj.ijo.0803797.
- Eberly L.E., Prineas R., Cohen J.D., et al. Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care.* 2006;29(1):123-30. doi: 10.2337/diacare.29.01.06.dco5-1320.
- Reaven G.M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am.* 2011;95(5):875-92. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.002.
- Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(2):163-77. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.005.
- Alexopoulos N., Katritsis D., Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014;233(1):104-12. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.023.
- Rani V., Deep G., Singh R.K., et al. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci.* 2016;148:183-93. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.002.
- Peled N., Kassirer M., Shitrit D., et al. The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. *Respir Med.* 2007;101(8):1696-701. doi: 10.1016/j.rmed.2007.02.025.
- Gutterman D.D., Chabowski D.S., Kadlec A.O., et al. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circ Res.* 2016;118(1):157-72. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305364.
- Liu Y., Gutterman D.D. Vascular control in humans: focus on the coronary microcirculation. *Basic Res Cardiol.* 2009;104(3):211-27. doi: 10.1007/s00395-009-0775-y.
- Belin de Chantemele E.J., Stepp D.W. Influence of obesity and metabolic dysfunction on the endothelial control in the coronary circulation. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(4):840-7. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.08.018.
- Podzolkov V.I., Bulatov V.P. The state of microcirculation in hypertension. In: *Podzolkov VI, ed. Arterial hypertension.* Moscow: MIA; 2016. (In Russ.) [Подзолков В.И., Булатов В.П. Состояние микроциркуляции при артериальной гипертензии. В: Подзолков В.И., ред. *Артериальная гипертензия.* М: МИА; 2016].
- Fagrell B., Intaglietta M. Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine. *J Intern Med.* 1997;241(5):349-62.
- Pries A.R., Secomb T.W., Gessner T., et al. Resistance to blood flow in microvessels in vivo. *Circ Res.* 1994;75(5):904-15.
- Cho Y.I., Mooney M.P., Cho D.J. Hemorheological disorders in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(6):1130-8. doi: 10.1177/193229680800200622.
- Baskurt O.K., Meiselman H.J. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(5):435-50. doi: 10.1055/s-2003-44551.
- Popel A.S., Johnson P.C. Microcirculation and Hemorheology. *Annu Rev Fluid Mech.* 2005;37:43-69. doi: 10.1146/annurev.fluid.37.042604.133933.
- Baskurt O.K., Meiselman H.J. Erythrocyte aggregation: basic aspects and clinical importance. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;53(1-2):23-37. doi: 10.3233/CH-2012-1573.
- Pretorius E., Olumuyiwa-Akeredolu O.O., Mbotwe S., et al. Erythrocytes and their role as health indicator: Using structure in a patient-orientated precision medicine approach. *Blood Rev.* 2016;30(4):263-74. doi: 10.1016/j.blre.2016.01.001.
- Banerjee R., Nageshwari K., Puniyani R.R. The diagnostic relevance of red cell rigidity. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1988; 19(1): 21-24
- Radosinska J., Vrbjar N. The role of red blood cell deformability and Na,K-ATPase function in selected risk factors of cardiovascular diseases in humans: focus on hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Physiol Res.* 2016;65 Suppl 1:S43-54.
- Gyawali P., Richards R.S., Hughes D.L., et al. Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;57(1):73-83. doi: 10.3233/CH-131792.
- Soma P., Pretorius E. Interplay between ultrastructural findings and atherothrombotic complications in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:96. doi: 10.1186/s12933-015-0261-9.
- Lee B.K., Durairaj A., Mehra A., et al. Hemorheological abnormalities in stable angina and acute coronary syndromes. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;39(1-4):43-51.
- Brun J.F., Varlet-Marie E., Fedou C., Raynaud de Mauverger E. Are metabolically healthy obese patients also hemorheologically healthy? *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;61(1):39-46. doi: 10.3233/CH-141868.
- Vayá A., Martínez M., Dalmau J., et al. Hemorheological profile in patients with cardiovascular risk factors. *Haemostasis.* 1996;26 Suppl 4:166-70. doi: 10.1159/000217294.
- Vayá A., Hernández-Mijares A., Bonet E., et al. Association between hemorheological alterations and metabolic syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;49(1-4):493-503. doi: 10.3233/CH-2011-1499.
- Zinchuk V.V. Deformability of erythrocytes: physiological aspects. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk.* 2001;32(3):66-78. (In Russ.) [Зинчук В.В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты. *Успехи Физиологических Наук.* 2001;32(3):66-78].
- Stuart J. Erythrocyte rheology. *J Clin Pathol.* 1985;38(9):965-77. doi: 10.1136/jcp.38.9.965.
- De Oliveira S., Saldanha C. An overview about erythrocyte membrane. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;44(1):63-74. doi: 10.3233/CH-2010-1253.
- Barceló F., Perona J.S., Prades J., et al. Mediterranean-style diet effect on the structural properties of the erythrocyte cell membrane of hypertensive patients: the Prevencion con Dieta Mediterranea Study. *Hypertension.* 2009;54(5):1143-50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137471.
- Kohno M., Murakawa K., Yasunari K., et al. Improvement of erythrocyte deformability by cholesterol-lowering therapy with pravastatin in hypercholesterolemic patients. *Metab Clin Exp.* 1997;46(3):287-91. doi: 10.1016/S0026-0495(97)90255-9.
- Weijers R.N. Lipid composition of cell membranes and its relevance in type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8(5):390-400. doi: 10.2174/157339912802083531.
- Banerjee R., Nageshwari K., Puniyani R.R. The diagnostic relevance of red cell rigidity. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1998;19(1):21-4.
- Shin S., Ku Y.H., Ho J.X., et al. Progressive impairment of erythrocyte deformability as indicator of microangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2007;36(3):253-61.
- Badalyan K.R., Vasilenko I.A., Fedin A.I. Biophysical properties of peripheral blood erythrocytes in patients with chronic cerebral ischemia. *Lechebnoye Delo.* 2015;1:84-90 (In Russ.) [Бадальян 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].
- Cowan A.Q., Cho D.J., Rosenson R.S. Importance of blood rheology in the pathophysiology of atherothrombosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012;26(4):339-48. doi: 10.1007/s10557-012-6402-4.
- Devereux R.B., Case D.B., Alderman M.H., et al. Possible role of increased blood viscosity in the hemodynamics of systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2000;85:1265-8. doi: 10.1016/S0002-9149(00)00744-X.
- Baskurt O.K., Yalcin O., Meiselman H.J. Hemorheology and vascular control mechanisms. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004;30(3-4):169-78.
- Katyukhin L.N. To an explanation of the mechanism of the influence of shear stress on the viscous blood parameters in small diameter vessels. *Science Rise.* 2014; 5(4): 24-9. (In Russ.) [Катюхин Л.Н. К объяснению механизма влияния сдвигового напряжения на вязкостные параметры крови в сосудах малого диаметра. *Science Rise.* 2014;5(4):24-9].
- Yedgar S., Koshkarayev A., Barshstein G. The red blood cell in vascular occlusion. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5-6):263-8. doi: 10.1159/000073578.
- Maeda N., Seike M., Nakajima T., et al. Contribution of glycoproteins to fibrinogen-induced aggregation of erythrocytes. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1022(1):72-8. doi: 10.1016/0005-2736(90)90401-9.
- Sidelnikova N.S., Yakusevich V.V., Petrochenko A.S. Features of rheological and microcirculatory indices in patients with metabolic syndrome. *Yaroslavl'skiy Pedagogicheskii Vestnik.* 2012;2:91-7 (In Russ.) [Сидельникова Н.С., Якушевич В.В., Петроченко А.С. Особенности реологических и микроциркуляторных показателей у пациентов с метаболическим синдромом. *Ярославский Педагогический Вестник.* 2012;2:91-7].
- Gromov A.A. Features of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with arterial hypertension of varying degrees. *Sistemnyye Gipertenzii.* 2012;9(4):59-64. (In Russ.) [Громов А.А. Особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией разной степени. *Системные Гипертензии.* 2012;9(4):59-64].

51. Kurilovich S.A. Electrical parameters and structure of erythrocyte membranes in diffuse liver diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2009;19(2):30-6. (In Russ.) [Курлович С.А. Электрические параметры и структура мембран эритроцитов при диффузных заболеваниях печени. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2009;19(2):30-6].
52. Surikova T.P., Zakharova V.D., Koroleva T.V., et al. The study of the dependence of the erythrocyte charge in patients with diabetes mellitus, depending on the severity of its course. Astrakhanskiy Meditsinskiy Zhurnal. 2012;2(7):206-7. (In Russ.) [Сурикова Т.П., Захарова В.Д., Королева Т.В. и др. Изучение зависимости заряда эритроцитов у больных сахарным диабетом в зависимости от тяжести его протекания. Астраханский Медицинский Журнал. 2012;2(7):206-7].
53. Kruchinina M.V., Gromov A.A., Parulikova M.V., et al. The possibilities of diagnosing rheology disorders in patients with type 2 diabetes mellitus. Modern problems of science and education. 2017; 5. [Cited by May 10, 2018]. Available from: <http://www.science-education.ru/en/article/view?id=26890>. (In Russ.) [Кручинина М.В., Громов А.А., Паруликова М.В. и др. Возможности
- диагностики нарушений реологии у больных сахарным диабетом 2 типа. Современные проблемы науки и образования. 2017;5. [Цитировано 10.05.2018]. Доступно на: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26890>].
54. Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Bragina A.E., et al. Change in the functional state of erythrocytes as a component of microcirculatory disorders in metabolic syndrome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(2):184-9. (In Russ.) [Подзолков В.И., Королева Т.В., Брагина А.Е. и др. Изменение функционального состояния эритроцитов как компонент нарушения микроциркуляции при метаболическом синдроме. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(2):184-9]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-184-189.
55. Muravleva L.E. Charge balance of erythrocytes of patients with chronic pyelonephritis and arterial hypertension. Fundamental'nyye Issledovaniya. 2011;10-1:126-30. (In Russ.) [Муравлева Л.Е. Зарядовый баланс эритроцитов крови больных с хроническим пиелонефритом и на фоне артериальной гипертензии. Фундаментальные Исследования. 2011;10-1:126-30].

*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

**Mikhail V. Pisarev** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

**Maria G. Kudryavtseva** – MD, Postgraduate Student, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

**Daria A. Zateyshchikova** – MD, PhD, assistant professor, Chair of Faculty Therapy N2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

*Сведения об авторах:*

**Подзолков Валерий Иванович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

**Королева Татьяна Вениаминовна** – д.м.н. профессор, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Сеченовский Университет

**Писарев Михаил Владимирович** – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Сеченовский Университет

**Кудрявцева Мария Георгиевна** – аспирант, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Сеченовский Университет

**Затейщикова Дарья Александровна** – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Сеченовский Университет

# Синдром такоцубо: современные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе

Александра Сергеевна Шилова<sup>1,2\*</sup>, Александра Олеговна Шмоткина<sup>1,3</sup>,  
Адель Айратовна Яфарова<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 проспект, 8

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. 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

Синдром такоцубо – это остро развивающаяся и, как правило, обратимая дисфункция миокарда левого желудочка. Наиболее часто синдром такоцубо проявляется локальной гипокинезией апикальных сегментов миокарда левого желудочка в ответ на эмоциональные или физические триггеры. Синдром такоцубо составляет около 2% от всех госпитализаций с подозрением на острый коронарный синдром. Диагностика синдрома такоцубо остается затруднительной. Клиническая картина острой фазы синдрома такоцубо зачастую не отличима от симптомов острого коронарного синдрома с подъемом или без подъема сегмента ST. Заболевание также сопровождается повышением маркеров повреждения миокарда, которое, однако, отличается от такового у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Наиболее распространенными для постановки диагноза являются модифицированные критерии клиники Mayo. Патогенез заболевания также мало изучен и представлен различными теориями, в которых главную роль играют катехоламины и их воздействие на миокард. На основании описанных семейных случаев синдрома такоцубо нельзя исключить генетическую предрасположенность к развитию заболевания. Несмотря на обратимую дисфункцию миокарда, почти в половине случаев синдром такоцубо осложняется развитием острой сердечной недостаточности, а госпитальная летальность сопоставима с таковой при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Вопрос о лечении синдрома такоцубо на сегодняшний день малоизучен. Проспективных клинических исследований каких-либо препаратов не проводилось. Считается, что тактика ведения пациентов с синдромом такоцубо, госпитализированных с подозрением на острый коронарный синдром, должна соответствовать протоколу ведения больных с инфарктом миокарда, пока острая коронарная патология не исключена. На сегодняшний день заболевание требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** синдром такоцубо, патогенез, прогноз, распространенность.

**Для цитирования:** Шилова А.С., Шмоткина А.О., Яфарова А.А., Гиляров М.Ю. Синдром такоцубо: современные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):598-604. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604

## Takotsubo Syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis

Alexandra S. Shilova<sup>1,2\*</sup>, Alexandra O. Shmotkina<sup>1,3</sup>, Adel A. Yafarova<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

Takotsubo syndrome (TTS) is a reversible left ventricular dysfunction characterized by local apical hypokinesia usually triggered by a physical or emotional stress. According to the last available data TTS may represent 2% of all admissions for acute coronary syndromes. Despite the reliable prevalence, diagnosis of TTS remains difficult. The initial presentation, both clinically and electrocardiographically, is similar to an acute myocardial infarction (AMI). The biomarker profile is also similar, although the peaks of troponin and creatinine kinase levels are lower, and brain natriuretic peptide levels are higher in patients with TTS compared with ST-segment elevation AMI. Modified Mayo diagnostic criteria are the most common for the diagnosis. Pathogenesis of TTS currently is not well understood. Catecholamines appear to play a central role in the pathophysiology of TTS. However, it is conceivable that some people have a genetic predisposition to stress-induced TTS. A genetic predisposition has been suggested based on the few familial TTS cases described. Despite reversible myocardial dysfunction, acute heart failure is the most common complication in the acute phase of TTS. In-hospital mortality rate is comparable to that of ST-segment elevation AMI. There are no randomized clinical trials to support specific treatment recommendations in TTS. It is believed that the tactics of managing patients with TTS hospitalized with suspicion of acute coronary syndrome should comply with the protocol of management of patients with AMI while acute coronary pathology is not excluded.

**Keywords:** takotsubo syndrome, pathogenesis, prognosis, prevalence.

**For citation:** Shilova A.S., Shmotkina A.O., Yafarova A.A., Gilyarov M.Y. Takotsubo Syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):598-604. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604

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

Received / Поступила: 04.04.2018

Accepted / Принята в печать: 04.07.2018

## Введение

Кардиомиопатия такоцубо – это остро развивающаяся дисфункция миокарда левого желудочка (ЛЖ), впервые описанная в 1990 г. Sato и соавт., характеризующаяся уникальным паттерном регионального, циркулярного снижения сократимости миокарда ЛЖ, приводящим к транзиторному баллонированию ЛЖ во время систолы. В основе заболевания лежит остро развивающаяся гибернация миокарда, зона которой выходит за пределы территории кровоснабжения одной коронарной артерии [1].

Свое название заболевание получило в честь слова «takotsubo», что в переводе с японского языка означает «горшок для ловли осьминогов». В литературе можно встретить множество синонимов для описания этой патологии, в том числе: синдром такоцубо, синдром «разбитого сердца», стресс-индуцированная кардиомиопатия. Согласно недавнему обзору европейской ассоциации по лечению сердечной недостаточности данная патология была обозначена как «острый, обратимый синдром, сопровождающийся сердечной недостаточностью». В том же обзоре предложено отказаться от термина «кардиомиопатия» в пользу термина «синдром такоцубо».

Несмотря на продолжающиеся в течение 25 лет исследования, патогенез и этиология заболевания остаются малоизученными [1-3]. Клиническая картина заболевания в остром периоде мало отличается от острого инфаркта миокарда [4,5]. Заболевание также сопровождается повышением маркеров повреждения миокарда, но уровень повышения тропонина и креатининфосфокиназы значительно ниже, тогда как уровень proBNP выше по сравнению с пациентами с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [5].

## Эпидемиология

По данным крупного регистра NIS (the Nationwide Inpatient Sample), опубликованного в 2016 г. и включавшего 6523 пациента с синдромом такоцубо, распространенность заболевания составляет около 2% от всех госпитализаций с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) [6]. До 90% пациентов с синдромом такоцубо составляют женщины в постменопаузальном периоде. [7]. По данным Wedekind и соавт. от 2006 г. доля синдрома такоцубо среди женщин, госпитализированных по поводу ОКС, достигает 7-10%.

## Диагностические критерии

В течение последних 10 лет представления о диагностике синдрома такоцубо меняются от диагноза-исключения (зона гипокинезии в области верхушки в сочетании с интактными коронарными артериями по данным коронарной ангиографии) к пониманию того,

что синдром такоцубо является самостоятельным заболеванием и имеет специфические признаки: гибернация миокарда, признаки воспаления и отека миокарда, что может быть подтверждено при проведении магнитной резонансной томографии (МРТ) миокарда в T2 режиме (наиболее характерным МРТ признаком является усиление T2 сигнала и трансмуральное распределение в области снижения локальной сократимости).

В настоящее время не существует общепринятых диагностических критериев для постановки диагноза «синдром такоцубо». В мировой литературе предложено несколько вариантов критериев, основанных на локальных регистрах (табл. 1). Наиболее распространенными на сегодняшний день являются модифицированные критерии Mayo (2011 г., США, Европа), согласно которой синдром такоцубо – острое кардиологическое событие, обычно сопровождающееся болью за грудиной и/или одышкой. Общим среди всех вариантов является наличие транзиторного нарушения локальной сократимости левого желудочка, зона которой выходит за пределы территории кровоснабжения одной коронарной артерии, несоответствие уровня повышения маркеров повреждения миокарда объему повреждения сердечной мышцы и отсутствие признаков атеротромбоза и признаков острого повреждения атеросклеротической бляшки по данным коронарной ангиографии.

## Формы синдрома такоцубо

Нарушение локальной сократимости ЛЖ является обратимым. Обычно систолическая функция полностью восстанавливается в течение 10-14 дней. Наиболее известной является типичная, «апикальная» форма синдрома такоцубо, при которой развивается циркулярное баллонирование всех верхушечных сегментов ЛЖ. Однако описаны также и «неапикальные» формы синдрома такоцубо, распространенность которых, по данным локальных регистров, варьирует от 8,3% до 40%. На сегодняшний день выделяют следующие атипичные формы синдрома такоцубо:

- среднеventрикулярная форма (средне-верхушечные, средние, средне-базальные и базальные сегменты) – до 20% случаев;
- базальная форма (нижне-базальные и боковые сегменты) – до 3% случаев;
- инвертированная форма (циркулярное вовлечение базальных сегментов с гиперкинезией верхушечных сегментов) – до 5%;
- фокальная форма (локальное нарушение сократимости с признаками баллонирования).

Правомерность выделения фокальной формы синдрома такоцубо по-прежнему вызывает множество споров. Дифференциальная диагностика с очаговыми

**Table 1. Diagnostic criteria for the takotsubo syndrome**

**Таблица 1. Диагностические критерии синдрома такоцубо**

Регистр	Критерии
Диагностические критерии Готенберга (Швеция)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Преходящий гипо- акинез или дискинез нескольких сегментов ЛЖ</li> <li>• Наличие стрессорного фактора (физического и/или эмоционального) (необязательно)</li> <li>• Отсутствие других причин повреждения миокарда (ишемия, миокардит, токсическое воздействие, тахикардия)</li> <li>• Незначительное повышение маркеров повреждения миокарда, не соответствующее объему повреждения миокарда по данным эхокардиографии</li> </ul>
Диагностические критерии итальянского регистра (Италия)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Типичные нарушения локальной сократимости ЛЖ, выходящие за рамки бассейна кровоснабжения одной коронарной артерии</li> <li>• Полная нормализация сократимости в течение 6 недель</li> <li>• Отсутствие потенциально инфаркт-связанной артерии или достоверных признаков острого повреждения бляшки, диссекции, тромбоза или спазма КА по данным коронарной ангиографии</li> <li>• Новые, транзиторные изменения ST сегмента и зубцов Т</li> <li>• Незначительное повышение маркеров повреждения миокарда (креатинфосфокиназы МВ 50%)</li> <li>• Исключение миокардита</li> <li>• Женщины в постменопаузе (необязательно)</li> <li>• Стрессорный фактор (необязательно)</li> </ul>
Критерии клиники Маю (США)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Транзиторная систолическая дисфункция со значительным нарушением локальной сократимости ЛЖ (акинезия или дискинезия верхушки ЛЖ и/или средневерхушечных и базальных сегментов)</li> <li>• Отсутствие значимого (более 50%) стенозирования коронарных артерий и признаков острого повреждения атеросклеротической бляшки</li> <li>• Изменения ЭКГ (элевация сегмента ST и/или инверсия зубцов Т)</li> <li>• Незначительное повышение уровня маркеров повреждения миокарда</li> <li>• Отсутствие феохромоцитомы</li> <li>• Исключение миокардита или типичного для ишемии, позднего трансмурального накопления гадолиния по данным МРТ сердца</li> </ul>

МРТ – магнитная резонансная томография

**Table 2. Emotional and physical triggers for takotsubo syndrome**

**Таблица 2. Эмоциональные и физические триггеры при синдроме такоцубо**

Эмоциональные факторы	Физические факторы
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гнев</li> <li>• Смерть или тяжелое заболевание близких</li> <li>• Чрезвычайные ситуации (землетрясение)</li> <li>• Финансовые потери</li> <li>• Судебный процесс</li> <li>• Смена места жительства</li> <li>• Ссора</li> <li>• Выступление на публике</li> <li>• Сюрприз-вечеринка</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемия в результате желудочно-кишечного кровотечения</li> <li>• Употребление кокаина</li> <li>• Электроимпульсная терапия</li> <li>• Передозировка инсулина, бета-адреномиметиков</li> <li>• Оперативное вмешательство</li> <li>• Общий наркоз</li> <li>• Тяжелые заболевания (субарахноидальное кровоизлияние, тиреотоксикоз, хроническая обструктивная болезнь легких, острый холецистит)</li> <li>• Сильная боль (пневмоторакс, почечная или печеночная колика)</li> <li>• Нагрузочный тест (проба с добутамином)</li> <li>• Абстинентный синдром (алкоголь, опиаты)</li> <li>• Суицидальные попытки</li> </ul>

формами миокардита и инфарктом миокарда предполагает обязательное проведение МРТ сердца и проведения интракоронарного ультразвука у этой категории пациентов. В литературе также встречаются описания синдрома такоцубо с изолированным вовлечением правых отделов сердца [2-4].

### Клиническая картина

Клиническая картина острой фазы синдрома такоцубо зачастую неотличима от симптомов острого коронарного синдрома с подъемом или без подъема

сегмента ST. По данным международного регистра такоцубо (Taco-registry) самыми частыми симптомами заболевания являются: боль за грудиной, одышка и синкопе. Реже заболевание манифестирует с признаков острой сердечной недостаточности, остановки кровообращения на фоне жизнеугрожающих нарушений ритма, острой митральной недостаточности. При аускультации сердца может выслушиваться грубый систолический шум в проекции аорты, что требует исключения острой обструкции выносящего тракта ЛЖ.

## Стрессовые факторы при синдроме такоцубо

Одним из основных, хотя и необязательных, критериев постановки диагноза синдрома такоцубо является наличие стрессового фактора, приводящего к развитию заболевания. Первые описания синдрома такоцубо были опубликованы после землетрясения в Японии, и в течение длительного времени считалось, что только эмоциональные триггеры могут быть причиной синдрома такоцубо, однако результаты недавних исследований демонстрируют, что физические факторы приводят к развитию синдрома такоцубо даже чаще, чем психо-эмоциональные (табл. 2).

На сегодняшний день исследователями синдрома такоцубо предложена новая классификация заболевания. В связи с большим количеством физических факторов, которые могут приводить к развитию острого баллонирования участков миокарда, что предположительно является единой патофизиологической реакцией сердечно-сосудистой системы на стресс, предложено определить все варианты синдрома такоцубо, развившегося под воздействием физических факторов (хирургическая травма, лекарственное воздействие, сепсис, кровопотеря и т.д.), как вторичный синдром такоцубо, тогда как классическое развитие заболевания под воздействием психо-эмоционального стресса решено обозначить как первичный синдром такоцубо.

## Осложнения и прогноз

В течение длительного времени прогноз при синдроме такоцубо считался благоприятным. Но при анализе накопленных данных становится очевидным, что заболевание имеет не столь безобидный характер. Процент догоспитальной летальности при синдроме такоцубо неизвестен. Смертность во время острой фазы синдрома такоцубо у госпитализированных пациентов составляет по усредненным данным 4-5%, что сопоставимо с летальностью при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST при успешной реваскуляризации. Более того, несмотря на восстановление функции ЛЖ и отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, смертность после выписки из стационара оказывается значительно выше, чем в здоровой популяции той же возрастной категории [8]. На отдаленный прогноз пациентов, перенесших синдром такоцубо, в значительной степени влияют внесердечные заболевания [6], особенно если триггером синдрома такоцубо послужили физические факторы. В итальянском регистре пациентов с синдромом такоцубо процент внутрибольничных осложнений достигал 50% среди пациентов в возрасте старше 75 лет и 25% – в возрасте менее 75 лет [9, 10]. По дан-

ным опубликованных региональных регистров внутрибольничная летальность составляет: в Германии и Австрии – 2,2% [11], в Италии – 2,6% [12], США – 4,2% [13], в Японии – 6,8% [14], по данным мета-анализа данных ряда регистров – 4,5% [15, 16]. Singh и соавт. приводят данные о том, что частота развития рецидивов синдрома такоцубо – у 1,2% пациентов через 6 мес, и у 5% – в течение 6 лет [17]. При этом развитие рецидивов синдрома такоцубо более характерно для женщин. У пациентов в возрасте моложе 50 лет в среднем рецидивы наблюдались чаще, чем у лиц в возрасте старше 50 лет.

Проведенные исследования не показали достоверных различий в возрасте, клинических проявлениях или течении заболевания в зависимости от пола, но смертность среди мужчин выше, чем среди женщин [16]. Среди мужчин также чаще выявляется удлинение интервала QT, что является основным фактором риска для развития желудочковых тахикардий. Для мужчин с синдромом такоцубо также характерен более высокий уровень повышения маркеров повреждения миокарда, что, вероятно, связано с большей частотой физического стресса в качестве триггера для развития синдрома такоцубо. Частота развития кардиогенного шока варьирует по данным различных локальных регистров, и в среднем составляет 10%.

## Патогенез синдрома такоцубо

На сегодняшний день существуют множество теорий патогенеза синдрома такоцубо, однако ни одна из них еще окончательно не подтверждена. Ниже рассмотрим некоторые из них.

### *Спазм коронарных артерий, нарушения микроциркуляции и структурные аномалии коронарных артерий в патогенезе синдрома такоцубо*

Эндотелин является неселективным вазоконстриктором, который может вызывать, в том числе, и спазм коронарных артерий. В нескольких сравнительных исследованиях было показано, что уровень эндотелина у больных синдромом такоцубо был значительно повышен по сравнению с больными с острым инфарктом миокарда [18].

Предположительным звеном в патогенезе синдрома такоцубо является нарушение микроциркуляции, о чем свидетельствует снижение плотности капилляров в эндокарде и миокарде в сочетании с расширением межклеточного матрикса, выявленные при гистологических исследованиях. Нарушение микроциркуляции и обеднение дистального кровотока приводит к развитию относительной ишемии миокарда, что, вероятно, может приводить к гибрации миокарда и незначительному некрозу кардиомиоцитов.

### **Центральная роль катехоламинов в патогенезе синдрома такоцубо**

Изначально предполагалось, что в основе патогенеза синдрома такоцубо лежит прямое токсическое воздействие катехоламинов на миокард. Однако в ряде исследований измерение уровня катехоламинов при синдроме такоцубо показало противоречивые результаты. Так, Wittstein et al. продемонстрировали значительное повышение уровня катехоламинов в плазме у больных с синдромом такоцубо, возникшем на фоне эмоционального стресса, по сравнению с больными с инфарктом миокарда, осложненного развитием острой сердечной недостаточности до степени Killip 3 [19]. В исследованиях Y-Hassan и соавт. концентрация катехоламинов в плазме у 52% пациентов с синдромом такоцубо была не повышена, тогда как в 48% случаев уровень гормонов был повышен умеренно [3]. Также не выявлено повышения катехоламинов в плазме или метанефринов в моче у больных синдромом такоцубо, развившемся на фоне физического стресса. Причины этих противоречивых результатов, возможно, включают в себя гетерогенность стрессовых факторов в разных исследованиях, различное время, прошедшее после стресса до измерения уровня гормонов в крови, различия в технике проведения анализов в разных лабораториях. Тем не менее, отсутствие повышенного уровня катехоламинов в плазме крови не исключает ведущей роли гиперактивации симпатической нервной системы в патогенезе синдромом такоцубо. Ряд клинических ситуаций, сопровождающихся активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы – острое субарахноидальное кровоизлияние или тиреотоксикоз наиболее часто служат триггерами для развития изменений миокарда, схожих с таковыми при синдромом такоцубо. Таким образом, патофизиологически синдром такоцубо можно рассматривать как комплекс реакций сердечно-сосудистой системы в ответ на резкое повышение концентрации эндогенных или экзогенных катехоламинов.

Патогенез синдрома такоцубо может быть условно разделен на две стадии. На первом этапе в ответ на стресс происходит высвобождение катехоламинов (адреналина и норадреналина), инициированное когнитивными центрами головного мозга путем активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Этот эффект особенно значим в случаях синдрома такоцубо, вызванного эмоциональным стрессом. В ряде исследований продемонстрировано, что у пациентов, страдающих аффективными расстройствами, базовый уровень катехоламинов был выше, чем в группе контроля, что возможно, объясняет большее повышение концентрации катехоламинов в ответ на стресс у этой группы пациентов.

Вторая фаза патогенеза синдрома такоцубо соответствует реакции сердечно-сосудистой системы в ответ на резкое повышение концентрации катехоламинов в плазме. Предположительно основными механизмами являются: спазм коронарных артерий, прямое кардиотоксическое действие катехоламинов и оглушение (гибернация) миокарда.

Интересные данные были получены при исследовании уровня микро-РНК у пациентов с синдромом такоцубо: продемонстрирована достоверно более высокая концентрация микро-РНК-16 и -26a по сравнению с пациентами с ОКС, а также у пациентов с психиатрической патологией [7]. В настоящее время ведется множество исследований, посвященных изучению роли микро-РНК при различных патологиях, однако какие-либо практические выводы делать преждевременно. Складывается впечатление, что повышение уровня микро-РНК является универсальным механизмом в ответ на изменения в клетке.

### **Прямое кардиотоксическое действие катехоламинов**

Катехоламины и продукты их окисления оказывают прямое токсическое воздействие на кардиомиоциты. Стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов кардиомиоцитов катехоламинами в концентрации выше физиологической приводит к повышению активности аденилатциклазы посредством стимуляции синтеза Gs белка. В дальнейшем АТФ преобразуется в цАМФ, что активирует протеинкиназу, фосфорилирующую кальциевые каналы, а это приводит к их открытию. Как следствие, повышается концентрация  $Ca^{2+}$  в кардиомиоцитах. В результате перегрузки кардиомиоцитов ионами  $Ca^{2+}$  происходит активация  $Ca^{2+}$ -зависимых протеаз и  $Na^+$ - $Ca^{2+}$ -обменных каналов, что ведет к ускорению окислительных процессов и накоплению активных форм кислорода, и в конечном итоге может привести к некрозу кардиомиоцитов и их апоптозу через активацию каспазы и снижению способности клетки к сокращению [20].

### **Катехоламиновое оглушение (гибернация) миокарда**

Ряд исследователей предполагают, что гибернация миокарда в острой фазе синдрома такоцубо может являться защитной реакцией. Стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов высокими дозами катехоламинов переключает синтез вторичных белков-мессенджеров со стимулирующего (Gs-белок) на ингибирующий (Gi-белок), что приводит к «нечувствительности» клетки к воздействию катехоламинов [18, 19].

### **Острое увеличение постнагрузки**

Изменения гемодинамики при синдроме такоцубо (рис. 1) требуют дальнейшего изучения. Предпо-

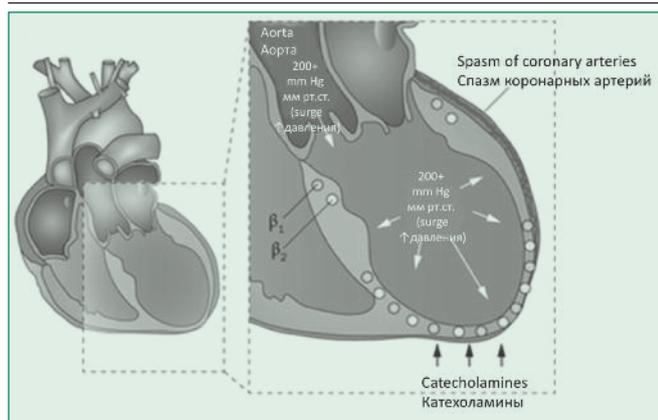


Figure 1. Hemodynamic changes in takotsubo syndrome [adapted from 18]

Рисунок 1. Изменение гемодинамики при синдроме такоцубо [адаптировано из 18].

жительно, острая фаза синдрома такоцубо характеризуется системной вазоконстрикцией, что ведет к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления и закономерному повышению постнагрузки и конечно-систолического давления в ЛЖ. Типичным эхокардиографическим признаком этой стадии является гиперкинезия базальных сегментов [21]. Далее развивается вторая фаза, сопровождающаяся острой апикальной дисфункцией и парадоксальной вазодилатацией, снижением сердечного выброса и часто, как следствие, системной гипотензией с развитием острой сердечной недостаточности [22]. Типичным эхокардиографическим признаком этой стадии является появление зоны нарушения локальной сократимости с характерным паттерном баллонирования.

### Генетические предпосылки для синдрома такоцубо

Наличие генетических факторов было исходно предположено после описания нескольких «семейных» случаев синдрома такоцубо, но при дальнейшем изучении были получены противоречивые результаты, касающиеся функционального полиморфизма генов  $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов, GRK-5 рецепторов и эстрогеновых рецепторов. Возможные генетические механизмы требуют дальнейшего изучения.

### Некоторые вопросы лечения синдрома такоцубо

Вопрос о лечении синдрома такоцубо на сегодняшний день малоизучен. Проспективных клинических исследований каких-либо препаратов не проводилось. В мае 2017 г. был впервые подписан консенсус в разработке рекомендаций по лечению синдрома такоцубо. В данной статье мы не ставили своей целью подробно разобрать терапию синдрома такоцубо, остановимся лишь на наиболее спорных и актуальных

вопросах. В связи с тем, что в большинстве случаев заболевание проходит самостоятельно, при лечении пациентов с синдромом такоцубо необходимо помнить о принципе «Primum nil nocere».

На сегодняшний день существует убеждение, что тактика ведения пациентов с синдромом такоцубо, госпитализированных с подозрением на ОКС, должна соответствовать протоколу ведения больных с инфарктом миокарда, пока острая коронарная патология не исключена. Наиболее патогенетически оправданным выглядит назначение  $\beta$ -адреноблокаторов, хотя на сегодняшний день не существует данных с высокой степенью доказательности о влиянии назначения  $\beta$ -адреноблокаторов как на отдаленный прогноз, так и на частоту развития рецидивов синдрома такоцубо [23].

Тромбоэмболический синдром, включающий в себя ишемический инфаркт головного мозга, тромбоз полости ЛЖ и эмболию периферических артерий является одним из частых осложнений синдрома такоцубо, и может развиваться в любой момент течения заболевания. Пациенты с повышенным уровнем С-реактивного белка, достоверно высоким уровнем Д-димера и выражено нарушенной сократительной способностью миокарда, вероятно, относятся к группе более высокого риска развития тромбоэмболических осложнений. По аналогии с обширным передним инфарктом миокарда представляется целесообразным назначение антикоагулянтов коротким курсом с целью профилактики тромбоэмболических осложнений.

Вопрос применения вазоактивных лекарственных препаратов при синдроме такоцубо остается спорным. Если основываться на предположительном патогенезе заболевания, дальнейшая активация катехоламиновых рецепторов может ухудшить состояния пациента и его прогноз [12]. В настоящее время принято считать, что применение инотропных и вазопрессорных препаратов (добутамин, дофамин, норадреналин, адреналин, милренон, изопреналин) не показано при синдроме такоцубо. Существующие данные свидетельствуют о том, что катехоламины сами по себе могут вызывать развитие синдрома такоцубо [12], усугублять острую обструкцию выносящего тракта левого желудочка и замедлять спонтанное восстановление сократительной способности миокарда. В нескольких работах опубликован позитивный опыт применения левосимендана в комбинации с норадреналином у пациентов с синдромом такоцубо и на моделях животных [7, 13]. Однако к этим данным следует относиться с осторожностью, так как левосимендан, несмотря на отсутствие прямого стимулирующего эффекта на адренорецепторы, обладает катехоламино-подобным действием в связи с ингибированием фосфодиэстеразы, а, следовательно, повышает уровень цАМФ внутри клетки.

## Заключение

На сегодняшний день в Российской Федерации накоплено мало данных о распространенности синдрома такоцубо и прогнозе, между тем, его распространенность имеет отчетливые этнические и национальные особенности (последние могут быть связаны и с различной настороженностью врачей в разных странах). Синдром такоцубо становится все более актуальной проблемой в современной кардиологии и интенсивной терапии. Данные с высокой степенью доказательности о безопасных и эффективных методах лечения и профилактики практически отсутствуют, при этом, как показала практика, синдром такоцубо является од-

ной из частых причин развития острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде и, вероятно, предиктором неблагоприятного прогноза для пациентов в критическом состоянии. Таким образом, представляется важным дальнейшее детальное изучение данной патологии в Российской Федерации, в т. ч. и с помощью создания национального регистра.

**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. Y-Hassan S., De Palma R. Contemporary review on the pathogenesis of takotsubo syndrome: The heart shedding tears: Norepinephrine churn and foam at the cardiac sympathetic nerve terminals. *Int J Cardiol.* 2017;228:528-36. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.086
2. Templin C., Ghadri J.R., Diekmann J., et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373:929-38. doi: 10.1056/NEJMoa1406761
3. Y-Hassan S., Tornvall P., Tornerud M., Henareh L. Capecitabine caused cardiogenic shock through induction of global takotsubo syndrome. *Cardiovasc Revasc Med.* 2013;14:57-61. doi: 10.1016/j.carrev.2012.10.001
4. Win C.M., Pathak A., Guglin M. Not takotsubo: a different form of stress-induced cardiomyopathy - a case series. *Congestive Heart Failure.* 2011;17:38-41. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00195.x
5. Cramer M.J., De Boeck B., Melman P.G., Sieswerda G.J. The 'broken heart' syndrome: what can be learned from the tears and distress? *Neth Heart J.* 2007;15:283-5.
6. Patel S.M., Chokka R.G., Prasad et al. Distinctive clinical characteristics according to age and gender in apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy): an analysis focusing on men and young women. *J Card Fail.* 2013;19:306-10. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.03.007
7. Murakami T., Yoshikawa T., Maekawa Y., et al. Characterization of predictors of in-hospital cardiac complications of takotsubo cardiomyopathy: multi-center registry from Tokyo CCU Network. *J Cardiol.* 2014;63:269-73. doi: 10.1016/j.jcc.2013.09.003
8. Sharkey S.W., Windenburg D.C., Lesser J.R., et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (takotsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:333-41. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.057
9. Citro R., Rigo F., Previtali M., et al. Differences in clinical features and in-hospital outcomes of older adults with tako-tsubo cardiomyopathy. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:93-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03730.x
10. Schneider B., Athanasiadis A., Schwab J., et al. Complications in the clinical course of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014;176:199-205. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.002
11. Schneider B., Athanasiadis A., Stöllerberger C., et al. Gender differences in the manifestation of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013;166:584-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.027
12. Citro R., Rigo F., D'Andrea A., et al. Echocardiographic correlates of acute heart failure, cardiogenic shock, and in-hospital mortality in takotsubo cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:119-29. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.09.020
13. Brijinkji W., El-Sayed A.M., Salka S. In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J.* 2012;164:215-21. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.010
14. Isogai T., Yasunaga H., Matsui H., et al. Out-of-hospital versus in-hospital takotsubo cardiomyopathy: analysis of 3719 patients in the Diagnosis Procedure Combination database in Japan. *Int J Cardiol.* 2014;176:413-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.110
15. Singh K., Carson K., Shah R., et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2014;113:1420-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.419
16. Schneider B., Athanasiadis A., Sechtem U. Gender-related differences in takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin.* 2013;9:137-46. doi: 10.1016/j.hfc.2012.12.005
17. Singh K., Carson K., Usmani Z., et al. Systematic review and metaanalysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014;174:696-701. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.221
18. Akashi Y.J., Nef H.M., Lyon A.R. Epidemiology and pathophysiology of takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(7):387-97. doi: 10.1038/nrcardio.2015.39
19. Wittstein I.S. The Sympathetic Nervous System in the Pathogenesis of takotsubo Syndrome. *Heart Fail Clin.* 2016;12(4):485-98. doi: 10.1016/j.hfc.2016.06.012
20. Kassim T.A., Clarke D.D., Mai V.Q., et al. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract.* 2008;14(9):1137-49. doi: 10.4158/EP.14.9.1137
21. Ieva R., Santoro F., Ferraretti A., et al. Hyper-acute precipitating mechanism of Tako-Tsubo cardiomyopathy: in the beginning was basal hyperkinesia? *Int J Cardiol.* 2013;167:55-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.138
22. Schultz T., Shao Y., Redfors B., et al. Stress-induced cardiomyopathy in Sweden: evidence for different ethnic predisposition and altered cardio-circulatory status. *Cardiology.* 2012;122:180-6. doi: 10.1159/000338814
23. Santoro F., Ieva R., Musaicio F., et al. Lack of efficacy of drug therapy in preventing takotsubo cardiomyopathy recurrence: a meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2014;37:434-9. doi: 10.1002/clc.22280

### About the Authors

**Alexandra S. Shilova** – MD, PhD, Doctor, 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  
**Alexandra O. Shmotkina** – MD, Doctor, Intensive Care Unit for Patients with Myocardial Infarction, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov; Post-Graduate Student, Chair of Preventive and Emergency Cardiology, Sechenov University  
**Adel A. Yafarova** – Student, 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  
**Шмоткина Александра Олеговна** – врач, отделение реанимации и интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; аспирант, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет  
**Яфарова Адель Айратовна** – студентка, Сеченовский Университет  
**Гиларов Михаил Юрьевич** – д.м.н., зам. главного врача по терапии, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; профессор, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет

# Фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: возможности фармакотерапии и немедикаментозного лечения

Юрий Андреевич Бунин, Софья Владимировна Миклишанская\*,  
Виктория Васильевна Чигинева, Елена Александровна Золозова

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Фибрилляция предсердий (ФП) – самая частая тахикардия, осложняющая течение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), в то же время желудочковые аритмии (ЖА) могут не только сопровождаться нарушением гемодинамики, но и в ряде случаев ухудшать его прогноз. В статье представлен современный взгляд на факторы риска развития (пожилой возраст, систолическая дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность и др.), стратегию и тактику лечения ФП у больных ИМпST, уточнены показания для ее фармакологической кардиоверсии и электроимпульсной терапии. Показана целесообразность введения бета-адреноблокаторов, а в ряде случаев амиодарона для урежения частоты желудочковых сокращений. Описаны особенности и дискуссионные вопросы проведения тройной анти-тромботической терапии у больных с ФП при ИМпST, возможности и показания для применения вместо нее двойной анти-тромботической терапии. Определена клиническая значимость и особенности лечения различных видов ЖА, подчеркнута роль реваскуляризации миокарда, радиочастотной катетерной абляции, нормализации электролитного дисбаланса, применения бета-адреноблокаторов и амиодарона в терапии жизнеопасных желудочковых нарушений ритма сердца. Отмечена нерациональность, а иногда и опасность проведения профилактической антиаритмической терапии ФП и ЖА в острой стадии ИМпST, а также роль имплантации кардиовертера-дефибриллятора в первичной профилактике смерти у определенных групп больных с низкой фракцией выброса левого желудочка, перенесших ИМ. Дана оценка значению различных антиаритмических препаратов в их влиянии на улучшение прогноза у больных после ИМпST. За основу изложения материала взяты современные рекомендации по лечению больных с ИМпST, терапии ФП и ЖА, профилактике внезапной сердечной смерти, а также данные ряда контролируемых исследований и собственный клинический опыт фармакотерапии аритмий.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, бета-адреноблокаторы, амиодарон, фармакологическая кардиоверсия, электроимпульсная терапия, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

**Для цитирования:** Бунин Ю.А., Миклишанская С.В., Чигинева В.В., Золозова Е.А. Фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: возможности фармакотерапии и немедикаментозного лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):605-611. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-605-611

## Atrial Fibrillation and Ventricular Arrhythmias in ST Segment Elevation Myocardial Infarction: Possibilities of Pharmacotherapy and Non-Pharmacological Treatment

Yuri A. Bunin, Sofya V. Miklishanskaya\*, Victoria V. Chigineva, Elena A. Zolozova  
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

Atrial fibrillation (AF) is the most common tachyarrhythmia complicating ST segment elevation myocardial infarction (STEMI), while ventricular arrhythmias (VA) can, not only be accompanied by a hemodynamic disorder, but in some cases, worsen its prognosis. The article presents a modern view on risk factors for development of AF (elderly age, left ventricle systolic dysfunction, heart failure, etc.), strategy and tactics of AF treatment in patients with STEMI, the indications for its pharmacological cardioversion and electro-impulse therapy. It is shown that I.V. administration of beta-blockers and in some cases amiodarone for reducing the frequency of ventricular contractions is advisable. Features and argumentative issues of triple antithrombotic therapy in patients with AF with STEMI, the possibilities and indications for the use of double antithrombotic therapy instead of triple one are described. Clinical significance and peculiarities of treatment of various types of VA have been determined, the role of myocardial revascularization, radiofrequency catheter ablation, normalization of electrolyte imbalance, use of beta-blockers and amiodarone in the prevention and therapy of life-threatening ventricular arrhythmias has been emphasized. The irrationality, and sometimes the risk of carrying out prophylactic antiarrhythmic therapy for AF and VA in the acute stage of STEMI, as well as the role of the implantable cardioverter-defibrillator in primary prevention of death in certain groups of patients with low left ventricle ejection fraction after myocardial infarction was noted. The value of various antiarrhythmic drugs in their effect on the improvement of prognosis in patients after STEMI is estimated. The material is presented based on modern recommendations for the treatment of patients with STEMI, therapy of AF and VA, prevention of sudden cardiac death, as well as data from several controlled studies and own clinical experience of pharmacotherapy of arrhythmias.

**Keywords:** atrial fibrillation, ventricular arrhythmias, ST-segment elevation myocardial infarction, beta-blockers, amiodarone, pharmacological cardioversion, electrical cardioversion, implantable cardioverter-defibrillator.

**For citation:** Bunin Y.A., Miklishanskaya S.V., Chigineva V.V., Zolozova E.A. Atrial Fibrillation and Ventricular Arrhythmias in ST Segment Elevation Myocardial Infarction: Possibilities of Pharmacotherapy and Non-Pharmacological Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4): 605-611. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-605-611

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kvant83@list.ru

Received / Поступила: 07.02.2018

Accepted / Принята в печать: 01.03.2018

## **Введение**

Выраженная ишемия и некроз миокарда, приводя к метаболическим, морфологическим и электрофизиологическим изменениям, могут сопровождаться развитием предсердных и желудочковых аритмий. За последние 10-15 лет было показано, что профилактическая антиаритмическая фармакотерапия при инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) не всегда оправдывает свои ожидания, особенно, в остром периоде заболевания, хотя до сих пор является важной составной частью лечения нарушений ритма сердца у больных с постинфарктным кардиосклерозом [1]. Ранняя реперфузионная терапия, своевременное применение бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, статинов, а также, по показаниям, катетерная абляция и имплантация кардиовертера-дефибриллятора позволяют как предупреждать развитие нарушений ритма сердца, так и улучшать прогноз больных с ИМпST.

## **Фибрилляция предсердий**

Из наджелудочковых аритмий наибольшее практическое значение при ИМпST имеет фибрилляция предсердий (ФП), которая регистрируется у 3,0-21% госпитализированных больных [2]. Приблизительно у 20-30% больных ФП предшествует ИМпST, но у 70-80% больных она развивается во время ИМ. Независимыми предикторами возникновения ФП при ИМпST являются пожилой возраст, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), синусовая тахикардия, наличие систолической дисфункции ЛЖ и симптомов сердечной недостаточности (СН). Кроме того, у больных с ФП чаще встречается артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, многососудистое поражение коронарных артерий, высокий уровень биомаркеров некроза миокарда [2,3]. Прогностическое значение ФП при ИМпST длительное время оставалось спорным. Однако в последние годы благодаря анализу большого числа исследований, включавших более 200 тысяч больных, установлено, что она является фактором риска смерти: госпитальной, 30-дневной, в течение одного года и даже более [4]. Частота инсульта выше у больных с ИМпST и ФП по сравнению с больными без ФП (3,1% и 1,3%, соответственно) [5]. ФП, осложнившая ИМпST, ассоциируется также с увеличением риска развития рецидива ИМ, сердечной недостаточности и кардиогенного шока [4,6]. В связи с небольшим количеством контролируемых клинических исследований, посвященных лечению ФП при ИМпST, многие рекомендации по данной проблеме основываются на консенсусном мнении экспертов.

Больным с ИМпST и ФП показана тройная антитромботическая терапия (аспирин, клопидогрел и пероральный антикоагулянт), продолжительность кото-

рой, в основном, зависит от типа стента и риска кровотечений. В данной тройной комбинации дезагрегантов и антикоагулянта не рекомендуется применять тикагрелол и просугрел из-за возрастания риска развития кровотечений. Эксперты ESC [1] одобряют использование как варфарина, так и новых оральных антикоагулянтов (НОАК), отдавая предпочтение последним. В то же время в рекомендациях АНА/АСС/НРС [7] отмечается, что отсутствие исследований по применению НОАК при ОКС не позволяет рекомендовать их в этой клинической ситуации. В случае назначения варфарина МНО должно быть на нижнем терапевтическом уровне (2,0-2,5), а время терапевтического диапазона составлять не менее 65-70% [1]. Иногда (риск развития кровотечений превышает риск тромбоза) тройной антитромботической терапии можно предпочесть двойную антитромботическую терапию (клопидогрел с пероральным антикоагулянтом) [8]. Рекомендуется назначение блокаторов протоновой помпы больным с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений, и доступ через лучевую артерию для проведения стентирования [1].

Когда ФП протекает с невысокой частотой желудочковых сокращений (менее 100/мин), она, как правило, не влияет на состояние гемодинамики, хорошо переносится, и поэтому не нуждается в применении антиаритмических препаратов. С другой стороны, при высокой частоте желудочковых сокращений, которая сопровождается увеличением потребности миокарда в кислороде и может привести к расширению зоны некроза и ухудшению гемодинамики, требуется медикаментозная терапия (см. табл. 1 и 2). Внутривенное введение бета-адреноблокаторов с последующим пероральным приемом (противопоказано больным с острой сердечной недостаточностью и выраженной артериальной гипотензией) представляется наиболее обоснованным из-за их благоприятного влияния на течение заболевания и прогноз [1,6,7]. Применение недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамил, дилтиазем) также может быть рассмотрено при отсутствии сердечной недостаточности и низкого артериального давления [7]. У больных с ИМпST и острой СН отрицательный инотропный эффект бета-адреноблокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция ассоциируется с ухудшением насосной функции сердца, и поэтому урежение ритма осуществляется в/в введением амиодарона или дигоксина (см. табл. 1 и 2). Показанием для применения дигоксина также является низкое артериальное давление. Между тем мы согласны с мнением экспертов АНА/АСС/НРС [7] о том, что не надо без крайней необходимости назначать сердечные гликозиды в остром периоде ИМ, так как на фоне выраженной ишемии миокарда могут проявляться их опасные аритмогенные свойства.

**Table 1. ESC Guidelines (2017) on the treatment of atrial fibrillation in the acute stage of ST elevation myocardial infarction [adapted from 1]**

**Таблица 1. Рекомендации ESC (2017) по лечению фибрилляции предсердий в острой стадии ИМпST [адаптировано из 1]**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательства
<b>Контроль частоты желудочковых сокращений</b>		
Внутривенное введение бета-адреноблокаторов для урежения частоты желудочковых сокращений при тахикардии в отсутствие острой сердечной недостаточности или артериальной гипотензии	I	C
Внутривенное введение амиодарона для урежения частоты желудочковых сокращений при тахикардии у больных с острой сердечной недостаточностью без артериальной гипотензии	I	C
Внутривенное введение сердечных гликозидов для урежения частоты желудочковых сокращений при тахикардии у больных с острой сердечной недостаточностью и артериальной гипотензией	IIa	B
<b>Кардиоверсия</b>		
Экстренная ЭИТ, когда адекватное урежение частоты желудочковых сокращений не достигается медикаментами у больных с продолжающейся ишемией миокарда или выраженными нарушениями гемодинамики	I	C
Внутривенное введение амиодарона для увеличения эффективности ЭИТ и/или снижения риска раннего рецидива ФП после нее у больных с недавно возникшей аритмией и нестабильной гемодинамикой	I	C
Дигоксин не эффективен в восстановлении синусового ритма у больных с недавно возникшей ФП, и не должен назначаться с этой целью	III	A
Блокаторы кальциевых каналов и бета-адреноблокаторы, включая соталол, не эффективны в восстановлении синусового ритма у больных с недавно возникшей ФП и не должны назначаться с этой целью.	III	B
Проведение профилактической антиаритмической терапии для предупреждения рецидивов ФП не рекомендуется	III	B
ЭИТ – электроимпульсная терапия; ФП – фибрилляция предсердий		

**Table 2. Drugs used to control heart rate in atrial fibrillation in patients with ST elevation myocardial infarction [adapted from 7]**

**Таблица 2. Препараты, используемые для контроля частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий у больных с ИМпST [адаптировано из 7]**

Препарат	Внутривенное введение	Пероральное применение
Верапамил <sup>abc</sup>	0,075-0,15 мг/кг в течение 2 мин; при отсутствии эффекта через 30 мин повторно в/в 5-10 мг	120-360 мг/сут
Пропранолол <sup>c</sup>	1 мг в течение 1 мин; до 3-х доз (интервал между введениями – 2-3 мин)	40-160 мг/сут
Метапролол тартрат <sup>c</sup>	2,5-5 мг в течение 2 мин; (до 3-х доз по 5 мг)	50-200 мг/сут
Эсмолол <sup>c</sup>	0,5 мг/кг в течение 1 мин; продолжительная инфузия 0,05-0,3 мг/кг/мин	
Дигоксин <sup>b</sup>	0,25 мг за 2-3 мин; повторно по 0,25 мг каждые 4 ч до суммарной дозы не более 1,5 мг	0,125-0,25 мг/сут
Амиодарон <sup>d</sup>	5 мг/кг за 60 мин, затем инфузия 50 мг/час	После насыщения – поддерживающая доза 100-200 мг/сут
<sup>a</sup> Противопоказан при СН и ФВ <40%; <sup>b</sup> противопоказаны при синдроме WPW; <sup>c</sup> противопоказаны при острой сердечной недостаточности; <sup>d</sup> противопоказано в/в введение при синдроме WPW в/в – внутривенный		

Если не удается достичь адекватного контроля частоты желудочковых сокращений с помощью медикаментов, оправдано проведение электроимпульсной терапии (ЭИТ), в первую очередь, при наличии симптомов ишемии миокарда [1, 7]. ЭИТ противопоказана

больным с дигиталисной интоксикацией и гипокалиемией. При проведении ЭИТ не надо стремиться к глубокому и длительному наркозу, так как это увеличивает вероятность развития осложнений. Для уменьшения риска развития фибрилляции желудочков наружную

(трансторакальную) ЭИТ фибрилляции предсердий, синхронизированную с собственной электрической активностью сердца (параллельно с зубцом R на ЭКГ), лучше проводить с использованием более эффективного бифазного импульса. Некоторые, но не все, исследования указывают на то, что при передне-заднем расположении электродов (правая подключичная область и область под левой лопаткой) эффективность электроимпульсной терапии ФП выше, чем при передне-боковой их позиции (правая подключичная область и область по левой средне-подмышечной линии на уровне верхушки сердца) [7]. В то же время есть сообщения о более высокой эффективности ЭИТ у больных с трепетанием предсердий, когда электроды находятся в передне-боковой позиции [9]. Если первая попытка кардиоверсии не была успешной, рекомендуется изменить позицию электродов (передне-заднюю на передне-боковую, или наоборот). У больных с имплантированными электрокардиостимулятором или кардиовертером-дефибриллятором трансторакальную ЭИТ рекомендуется проводить при передне-заднем расположении электродов, которые должны быть удалены от места расположения имплантированного устройства, по крайней мере, на 8 см, а после процедуры необходимо проверить его функционирование [6]. В исследовании, проведенном Manegold J.C. с соавт. [10], было показано преимущество бифазного импульса при кардиоверсии ФП у больных с имплантированными электрокардиостимулятором или кардиовертером-дефибриллятором, потому что он требует более низкой мощности энергии разряда, чем монофазный импульс.

Неотложная ЭИТ фибрилляции предсердий у больных с ИМпСТ проводится не только в случае неэффективности фармакологического контроля частоты желудочковых сокращений, но, в первую очередь, когда тахикардия является причиной гемодинамической нестабильности, тяжелых ангинозных болей, симптомной гипотензии. Если нет показаний к неотложной ЭИТ, то для восстановления синусового ритма у больных с затянувшимися приступами ФП используется фармакологическая кардиоверсия или плановая ЭИТ. В этих клинических ситуациях рекомендуется транспищеводная эхокардиография для исключения или подтверждения наличия тромба в левом предсердии (ЛП) или ушке ЛП [6, 7], что определяет тактику антикоагулянтной подготовки перед кардиоверсией. Из антиаритмических препаратов с целью проведения фармакологической кардиоверсии фибрилляции предсердий предпочтение отдается внутривенному введению амиодарона, потому что он имеет наименьший отрицательный инотропный и проаритмический эффекты [6]. Учитывая, что ФП у пациентов с ИМпСТ редко возобновляется после ее купирования, а также

принимая во внимание непредсказуемость действия антиаритмиков в условиях ишемии миокарда, длительная профилактическая антиаритмическая терапия в остром периоде ИМ не показана (см. табл. 1). Возможно в/в введение амиодарона для снижения риска рецидива ФП после ЭИТ. Антиаритмические препараты III класса по классификации E. Vaughan Williams (амиодарон, соталол, дофетилид) могут назначаться больным с постинфарктным кардиосклерозом при рецидивирующем течении ФП. Антиаритмики IC класса не должны применяться при любых формах ИБС.

### **Желудочковые аритмии**

Несмотря на уменьшение за последние 10 лет количества желудочковых аритмий (ЖА), развивающихся в течение первых двух сут ИМпСТ, что объясняется широким внедрением в клиническую практику ранней реваскуляризации миокарда [11], некоторые исследования указывают на наличие устойчивой ЖТ или ФЖ более чем у 5% больных в острой фазе ИМпСТ [12]. При этом установлено увеличение риска их развития в случаях, когда перед ИМпСТ уже имелась систолическая дисфункция и/или очаговый фиброз миокарда ЛЖ [6]. Важно отметить, что наши прежние представления о роли антиаритмических препаратов в лечении ЖА при ИМпСТ в настоящее время подвергаются серьезному пересмотру. Это связано, прежде всего, с пониманием сложной динамической природы их развития в различные фазы заболевания и того, что эффективность и безопасность антиаритмиков во многом зависит от выраженности электрофизиологической гетерогенности различных участков миокарда, являющейся следствием его ишемии и некроза [6]. Кроме того, надо иметь в виду, что большинство исследований, посвященных изучению антиаритмической терапии при данном заболевании, являются неконтролируемыми с небольшим количеством больных и различными конечными точками. В табл. 3 представлены рекомендации ESC (2017) [1] по лечению желудочковых аритмий в остром периоде ИМпСТ.

Неизменным остается положение о том, что нет необходимости в лечении одиночной, парной желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) и неустойчивой ЖТ, довольно часто наблюдаемых в первые сутки ИМпСТ, если они не сопровождаются нарушением гемодинамики [1]. Так как электролитный дисбаланс наряду с ишемией миокарда может быть триггером развития ЖА, в том числе, и жизнеопасных (устойчивая ЖТ и ФЖ), его коррекция (в первую очередь, гипокалиемии и гипомагниемии) является важным элементом профилактики желудочковых нарушений ритма сердца (см. табл. 3). Вместе с этим большое значение придается своевременному (раннему) назначению бета-ад-

**Table 3. ESC Guidelines (2017) on the treatment of ventricular arrhythmias in the acute stage of ST elevation myocardial infarction [adapted from 1]**

**Таблица 3. Рекомендации ESC (2017) по лечению желудочковых аритмий в острой стадии ИМпСТ [1]**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательства
Внутривенное введение амиодарона при рецидивирующей мономорфной ЖТ, несмотря на повторную ЭИТ	IIa	C
Внутривенное введение амиодарона при рецидивирующей полиморфной ЖТ без удлинения интервала QT	I	C
Внутривенное введение бета-адреноблокаторов больным с полиморфной ЖТ и/или ФЖ при отсутствии противопоказаний	I	B
Срочная полная реваскуляризация миокарда у больных с рецидивирующей ЖТ и/или ФЖ	I	C
Коррекция электролитного дисбаланса (гипокалиемии, гипомагниемии) у больных с ЖТ и/или ФЖ	I	C
Трансвенозная катетерная стимуляция при рецидивирующей ЖТ, несмотря на повторную ЭИТ	IIa	C
Радиочастотная катетерная абляция и имплантация кардиовертера-дефибриллятора при рецидивирующих ЖТ/ФЖ или электрическом шторме, несмотря на полную реваскуляризацию миокарда и оптимальное медикаментозное лечение	IIa	C
Асимптомная и гемодинамически незначимая желудочковая аритмия не требует лечения антиаритмическими препаратами	III	C
Профилактическая терапия антиаритмическими препаратами не показана и может быть опасна	III	B

ЭИТ – электроимпульсная терапия; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФЖ – фибрилляция желудочков

реноблокаторов, которые уменьшают количество ЖА и смертность [12]. Эксперты ESC [1] считают возможным и целесообразным и в/в их введение больным ИМпСТ с рецидивирующей полиморфной ЖТ, в развитии которой, наряду с ишемией миокарда, большое значение имеет влияние катехоламинов на сердце. Терапия статинами стала стандартом лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) из-за улучшения прогноза, возможно, за счет снижения риска появления ЖА [13].

В отличие от предыдущих лет не антиаритмическая терапия, а срочная полная реваскуляризация миокарда рекомендуется как основной метод профилактики в остром периоде ИМпСТ, рецидивирующей устойчивой и/или гемодинамически значимой ЖТ, а также ФЖ, появляющихся, несмотря на проведение современной фармакотерапии [1]. ЭИТ, в том числе и повторная, является методом выбора для неотложной терапии ЖТ. С этой же целью при частых пароксизмах ЖТ возможно использование трансвенозной эндокардиальной электрокардиостимуляции [1, 14].

Внутривенное введение амиодарона (в том числе, при полиморфной ЖТ без удлинения интервала QT), а при наличии противопоказаний к нему – внутривенное введение лидокаина – может предотвратить возникновение повторных пароксизмов жизнеопасных ЖА. С развитием современных технологий в медицине интервенционные вмешательства все шире используются и в лечении ИМ. Так, у больных с ЖТ или ФЖ, рецидивирующих даже после полной реваскуляризации миокарда и оптимального медикаментозного лечения, катетерная абляция источника аритмии должна быть выполнена в специализированном центре, а при необходимости можно планировать им-

плантацию кардиовертера-дефибриллятора [1, 14]. В то же время профилактическая терапия антиаритмическими препаратами (исключение составляют бета-адреноблокаторы) в остром периоде ИМпСТ не должна проводиться из-за отсутствия доказательств их эффективности и высокого риска развития аритмогенных эффектов [1, 6, 14].

Ранние (регистрирующиеся в течение 48 ч после ИМпСТ) устойчивая ЖТ или ФЖ ассоциируются, в основном, с существенным увеличением госпитальной смертности. Больным с данными ЖА необходима реваскуляризация миокарда и адекватное медикаментозное лечение, включающее бета-адреноблокаторы, двойную антитромбоцитарную терапию, статины и ингибиторы АПФ [14]. Однако если жизнеопасные ЖА развились более чем через 48 ч от начала ИМпСТ, и их появление не связано с реинфарктом, рецидивом ишемии миокарда или метаболическими нарушениями, требуется в короткие сроки имплантация кардиовертера-дефибриллятора: в течение 40 дней после ИМпСТ – ESC (2017) [1] или даже до выписки из стационара – ACCF/AHA (2013) [15]. В рекомендациях ACCF/AHA [15] это показание I класса, а в рекомендациях ESC [1] без достаточных оснований, на наш взгляд, оно отнесено только к IIb классу.

Много исследований проведено для оценки роли длительной терапии антиаритмическими препаратами в первичной профилактике смерти у больных, перенесших ИМ. К ним относятся лица, не имевшие устойчивой ЖТ или ФЖ, но с высоким риском их развития. В первую очередь, это больные с потенциально злокачественными ЖА (ЖЭ и неустойчивая ЖТ) и/или выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса левого желудочка – ФВЛЖ < 40%). Известно,

что применение у них некоторых антиаритмиков I класса по классификации E. Vaughan Williams (флекаинид, энкаинид, морицизин и др.) для первичной профилактики смерти может привести к ухудшению прогноза [16, 17]. В то же время ряд клинических исследований продемонстрировали, что бета-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности (ВСА) достоверно уменьшают не только общую смертность на 20-25%, но и внезапную сердечную смерть (ВСС) у больных группы высокого риска, перенесших ИМ [18, 19].

Существует сложное отношение к назначению амиодарона в первичной профилактике смерти у данных больных. В большинстве исследований амиодарон не оказывал существенного влияния на общую смертность [20], а в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) [21] отмечено, что у больных с тяжелой систолической ХСН (III ФК по NYHA) ишемического (52%) и неишемического (48%) генеза он даже увеличивал ее. Кроме того, как показал анализ исследований EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) и CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) [22], длительное пероральное назначение амиодарона больным, перенесшим ИМ, необходимо сочетать с приемом бета-адреноблокаторов, потому что в этом случае прогноз у них будет лучше, чем при применении только амиодарона или плацебо.

Как мы указывали выше, низкая ФВЛЖ является самостоятельным фактором риска ВСС даже без ЖА. Результаты исследований последних 20 лет продемонстрировали, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора может быть эффективнее, чем современное медикаментозное лечение, для первичной профилактики ВСС у определенной группы больных с редуцированной ФВЛЖ в результате перенесенного инфаркта

миокарда. Поэтому, если у больных ИБС, перенесших ИМ не менее 40 дней назад (без реваскуляризации миокарда) и не менее 90 дней назад (с реваскуляризацией миокарда), несмотря на оптимальную терапию, ФВЛЖ остается  $\leq 30\%$  и ХСН I ФК по NYHA или ФВЛЖ  $\leq 35\%$  и ХСН II-III ФК по NYHA, то для первичной профилактики ВСС им необходима имплантация кардиовертера-дефибриллятора [23]. Такая же рекомендация относится к больным ИБС с неустойчивой ЖТ, перенесшим ИМ и имеющим ФВЛЖ  $\leq 40\%$ , у которых при электрофизиологическом исследовании индуцируется устойчивая ЖТ или ФЖ [23].

## Закключение

В связи с тем, что ишемия и некроз миокарда лежат в основе развития нарушений ритма сердца у больных ИМПСТ, важное значение в их профилактике и лечении имеет ранняя реваскуляризация миокарда. Большую роль в терапии аритмий сердца при ИМПСТ играет коррекция электролитного баланса, применение бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и статинов. Радиочастотная катетерная абляция и имплантация кардиовертера-дефибриллятора рекомендуются при рецидивирующих ЖТ/ФЖ или электрическом шторме, возникающих, несмотря на полную реваскуляризацию и оптимальное медикаментозное лечение. Непредсказуемостью электрофизиологических эффектов антиаритмических препаратов на фоне ишемии миокарда объясняется нецелесообразность их профилактического применения в острой стадии ИМПСТ.

**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

- 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39:119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2009;30:1038-45. doi: 10.1093/eurheartj/ehn579.
- Jabre P., Jouven X., Adnet F. et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation.* 2011;123:2094-100. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192.
- Jabre P., Roder V.L., Murad M.H. et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction. *Circulation.* 2011;123:1587-93. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986661.
- Crenshaw B.S., Ward S.R., Granger C.B. et al. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:406-13.
- Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA and EAACI task force. *Europace.* 2014;16:1655-673. doi: 10.1093/europace/euu208.
- 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(21):e1-e76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60. doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419.
- Risius T., Mortensen K., Schwermer T.F. et al. Comparison of antero-lateral versus antero-posterior electrode position for biphasic external cardioversion of atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2009;104:1547-50. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.027.
- Manegold J.C., Israel C.W., Ehrlich J.R. et al. External cardioversion of atrial fibrillation in patients with implanted pacemaker or cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J.* 2007;28:1731-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehm211.
- Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2015;36:2793-867. doi: 10.1093/europace/euv319.
- Piccini J.P., Schulte P.J., Pieper K.S. et al. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2011;39:78-83. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181fd6ad7.
- He X.Z., Zhou S.H., Wan X.H. et al. The effect early and intensive statin therapy on ventricular premature beat or nonsustained ventricular tachycardia in patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2011;34:59-63. doi: 10.1002/clc.20818.
- 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.
- 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2013;127:e362-e425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
- Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1989;321(6):406-12. doi: 10.1056/NEJM198908103210629.

17. The cardiac arrhythmia suppression trial II investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992;327(4):227-33. doi: 10.1056/NEJM199207233270403.
18. Teo K.K., Yusuf S., Furberg C.D. Effects prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. *JAMA.* 1993;270(13):1589-95.
19. Antman E.M. ST-elevation myocardial infarction: management. In Braunwald E., Zipes L., Libby P., Bonow R. (eds). *Heart disease.* Philadelphia: W.B. Saunders company; 2005. P.1167-1226.
20. Bunin Y.A. The possibilities of antiarrhythmic therapy in primary prevention of death in patients with ventricular arrhythmias. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010;6(6):870-5. (In Russ.) [Бунин Ю.А. Возможности антиаритмической терапии в первичной профилактике смерти у больных с желудочковыми аритмиями. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2010;6(6):870-5]. doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-6-870-875.
21. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399.
22. Boutitie F., Boissel J.P., Connolly S.J. et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT and CAMIAT databases. *Circulation.* 1999;99:2268-75. doi: 10.1161/01.CIR.99.17.2268.
23. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *ACC (2017). J Am Coll Cardiol.* 2017 Oct 25. pii: S0735-1097(17)41306-4. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.054.

*About the Authors:*

**Yuri A. Bunin** – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Sofya V. Miklisanskaya** – MD, PhD, Assistant, Chair of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Victoria V. Chigineva** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Elena A. Zolozova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

*Сведения об авторах:*

**Бунин Юрий Андреевич** – д.м.н., профессор, кафедра кардиологии, РМАНПО

**Миклишанская Софья Владимировна** – к.м.н., ассистент, кафедра кардиологии, РМАНПО

**Чигинева Виктория Васильевна** – к.м.н., доцент, кафедра кардиологии, РМАНПО

**Золозова Елена Александровна** – к.м.н., доцент, кафедра кардиологии, РМАНПО

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Новые клинические аспекты применения эплеренона в клинической практике

Сергей Руджерович Гиляревский<sup>1\*</sup>, Нана Георгиевна Бенделиани<sup>2</sup>,  
Мария Владимировна Голшмид<sup>1</sup>, Ирина Михайловна Кузьмина<sup>3</sup>

1 Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

2 Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии  
им. А.Н. Бакулева. Россия, 121552, Москва, Рублевское ш., 135

3 Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского  
Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

Обсуждается проблема недостаточно высокой частоты применения эплеренона в клинической практике у больных, имеющих очевидные показания к данной терапии.

В статье рассматривается проблема несоответствия между убедительными доказательствами эффективности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов у больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка и недостаточно частым их использованием в клинической практике при лечении таких больных, а также приводятся мнения экспертов о причинах такого несоответствия. Обсуждаются новые данные об эффективности применения антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона в определенных клинических ситуациях, которые, в основном, были получены в ходе выполнения анализа в подгруппах участников крупного рандомизированного клинического исследования EMPHASIS-HF по оценке эффективности применения эплеренона по сравнению с плацебо у больных с сердечной недостаточностью и сниженной функцией левого желудочка. Кроме того, приводятся данные экспериментальных исследований на животных, которые могут указывать на плеiotропные эффекты эплеренона у больных с сосудистыми заболеваниями. Приводимые в статье новые данные об эффективности применения эплеренона в подгруппах больных сердечной недостаточностью и определенными характеристиками могут стать дополнительным основанием для привлечения внимания врачей к преимуществам его использования и, соответственно, более частого его назначения в клинической практике при лечении больных, имеющих очевидные показания к данной терапии.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, эплеренон, рандомизированное клиническое исследование, клиническая практика.

**Для цитирования:** Гиляревский С.Р., Бенделиани Н.Г., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Новые клинические аспекты применения эплеренона в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):612-620. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-612-620

### New Clinical Aspects of Eplerenone Use in Clinical Practice

Sergey R. Gilyarevskiy<sup>1\*</sup>, Nana G. Bendeliani<sup>2</sup>, Maria V. Golshmid<sup>1</sup>, Irina M. Kuzmina<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. Roublyevskoe shosse 135, Moscow, 121552 Russia

<sup>3</sup> Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090 Russia

The problem of the discrepancy between convincing evidences of the effectiveness of the use of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction and insufficiently frequent their use in clinical practice for the treatment of these patients is considered in the article. Experts opinions on the reasons for this discrepancy are also presented. New data on the effectiveness of the use of the mineralocorticoid receptor antagonist, eplerenone, in some clinical situations identified in the analysis of subgroups of participants in a large randomized clinical trial EMPHASIS-HF are discussed. The main goal of this study was to evaluate the efficacy of eplerenone compared with placebo in patients with heart failure and reduced left ventricular function. In addition, experimental animal studies, which may indicate the pleiotropic effects of eplerenone in patients with vascular diseases, are presented. The new data on the effectiveness of eplerenone in subgroups of patients with heart failure and certain characteristics may be an additional reason to draw the attention of physicians to the benefits of its use and, accordingly, its more frequent application in clinical practice for the treatment of patients with clear indications for this therapy.

**Keywords:** heart failure, eplerenone, randomized clinical trial, clinical practice.

**For citation:** Gilyarevskiy S.R., Bendeliani N.G., Golshmid M.V., Irina M. Kuzmina I.M. New Clinical Aspects of Eplerenone Use in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):612-620. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-612-620

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

Received / Поступила: 09.07.2018

Accepted / Принята в печать: 17.07.2018

## **Введение**

Применение антагониста минералокортикоидного рецептора (АМКР) эплеренона приводит к снижению риска развития осложнений и снижению смертности больных со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), а также больных с систолической дисфункцией ЛЖ и/или сердечной недостаточности (СН) вследствие перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [1, 2]. Следует отметить, что применение АМКР приводило к снижению смертности и потребности в повторных госпитализациях, обусловленных утяжелением СН на 15-30 и 40%, соответственно.

Возникает закономерный вопрос, следует ли обсуждать эту тему еще в одной статье, посвященной клиническим аспектам применения АМКР, и, в частности эплеренона, если имеются неоспоримые доказательства эффективности использования таких средств при лечении широкого круга больных с заболеванием сердца, а обоснованность их назначения соответствует классу IA во всех клинических рекомендациях? Приходится дать положительный ответ на такой вопрос. Несмотря на имеющиеся строгие доказательства эффективности применения АМКР препараты, относящиеся к такому классу, по-прежнему недостаточно часто используют в клинической практике [3, 4]. Считается, что такая ситуация, по крайней мере, отчасти, может быть обусловлена чрезмерной обеспокоенностью врачей по поводу риска развития гиперкалиемии или ухудшения функции почек [5-8], а также необходимостью более тщательного наблюдения за уровнем калия в крови и функцией почек [8], но также и недостаточным обучением врачей, ограниченностью информации об АМКР и показаниях к их применению [5-7].

Далее в статье будут обсуждаться новые данные, которые могут стать дополнительным основанием для изменения отношения к терапии АМКР при лечении по показаниям, которые основаны на результатах крупных рандомизированных клинических исследований и закреплены в клинических рекомендациях. Кроме того, будут представлены современные доказательные данные, которые расширяют представление о терапевтических возможностях АМКР.

Прежде чем перейти к обсуждению указанных аспектов применения АМКР, остановимся на клинической практике использования препаратов, относящихся к такому классу, в первую очередь, эплеренона.

### **Недостаточно высокая частота применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов при лечении сердечной недостаточности**

Возможности и условия оптимизации лекарственной терапии в современной популяции больных с хро-

нической сердечной недостаточностью (ХСН) изучали в крупном проспективном наблюдательном исследовании BIOSTAT-CHF, включавшем 25 16 больных с ХСН, у которых применялась неоптимальная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и  $\beta$ -адреноблокаторами [9]. Частоту использования АМКР в клинической практике изучали в ходе выполнения ретроспективного анализа данных о 1325 участниках исследования BIOSTAT-CHF, у которых были показания к применению АМКР (т.е. при сниженной ФВЛЖ 35% и менее, рассчитанной скорости клубочковой фильтрации 30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела и более, а также при концентрации калия в крови 5 ммоль/л и менее).

Средний возраст таких больных составлял 66,1±12,2 года. Исходно АМКР назначили 56% больных. Больные, которым исходно назначили АМКР, были моложе, среди них было больше мужчин, они имели более высокую массу тела, более низкую концентрацию натрия в крови, и в анамнезе у них было чаще указание на артериальную гипертензию и назначение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА;  $p < 0,05$  для всех сравнений). Из 1049 больных, которые наблюдались в течение 9 мес, 56% исходно были назначены АМКР, и доля таких больных возросла до 63% через 9 мес наблюдения. В подгруппе больных, у которых исходно были назначены АМКР в ходе наблюдения, 16% больных стойко прекратили их прием. В то же время в подгруппе больных, у которых исходно АМКР не назначали в ходе наблюдения, 36% больных начинали прием АМКР. Наиболее высокая вероятность стойкого прекращения приема АМКР была у больных с более высокой ФВЛЖ и ХСН, соответствующей III/IV функциональному классу по классификации NYHA ( $p < 0,05$  для обоих показателей). Таким образом, в ходе выполнения исследования было получено подтверждение недостаточно частого назначения АМКР у больных, имеющих определенные показания к их применению, а также частого прекращения их приема.

Сходные данные были получены при аудите качества терапии больных с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ вследствие перенесенного ИМ [10]. Несмотря на подтверждение сохраняющейся низкой ФВ ЛЖ (менее 35 или менее 40%) и наличие определенных показаний к применению АМКР и/или имплантации кардиовертера-дефибриллятора, такие вмешательства использовались лишь у 47 и 25% больных, соответственно. По мнению авторов этого исследования, выполненного в Северной Ирландии, необходимо прилагать усилия для преодоления барьера в использовании вмешательств, приводящих к снижению смертности этой тяжелой категории больных.

### Новые данные о влиянии приема эплеренона на риск развития неблагоприятных исходов у больных с гипокалиемией

Следует коротко остановиться на новых данных, которые позволяют ответить на вопрос об актуальности проблемы гипокалиемии в современной кардиологической практике.

Предполагается, что гипокалиемия при госпитализации диагностируется у 3% больных и почти у 20% больных, находящихся в стационаре [11]. Следует отметить, что у больных с ХСН и больных с хронической болезнью почек (ХБП), принимающих петлевые или тиазидные диуретики, распространенность гипокалиемии может быть существенно выше [12].

Более того, результаты недавно выполненного мета-анализа, включавшего данные об 1217986 участниках 27 международных клинических исследований, свидетельствовали о U-образной зависимости между концентрацией калия в крови и риском смерти у лиц, наблюдающихся амбулаторно [13]. По сравнению со средним уровнем калия в крови  $4,2 \pm 0,4$  ммоль/л отношение риска смерти для увеличения концентрации калия 5,5 ммоль/л составляло 1,22 [при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,15 до 1,29], а для уровня калия 3 ммоль/л достигало 1,49 (при 95% ДИ от 1,26 до 1,76).

В связи с этим представляют интерес результаты вторичного анализа данных о больных с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка в исследовании EMPHASIS-HF, в котором оценивали взаимодействие между гипокалиемией при включении в исследование и в ходе его выполнения, и влиянием эплеренона на частоту развития неблагоприятных клинических исходов [14]. В ходе выполнения анализа, в который были включены данные о 2737 больных с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка, оценивали риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и госпитализаций по поводу утяжеления ХСН (такие исходы были включены в основной комбинированный показатель исследования) в зависимости от наличия или отсутствия гипокалиемии (концентрация калия в крови менее 4 ммоль/л). Медиана продолжительности наблюдения составляла 21 мес. Отмечалась высокая частота выявления гипокалиемии как по данным первого обследования, так и в ходе наблюдения, которая в целом достигала 19,6 и 40,6%, соответственно. Наличие гипокалиемии в ходе выполнения исследования, по данным многофакторного анализа, сопровождалось увеличением частоты развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель (отношение риска 1,26 при 95% ДИ от 1,05 до 1,52;  $p=0,01$ ) при отсутствии статистически значимых взаимодействий с применением эплеренона. В

то же время наличие гипокалиемии по данным первого обследования сопровождалось увеличением риска развития таких исходов в группе плацебо (отношение риска 1,37 при 95% ДИ от 1,05 до 1,79;  $p=0,02$ ), но не в группе эплеренона (отношение риска 0,87 при 95% ДИ от 0,62 до 1,23;  $p=0,44$ ;  $p$  для взаимодействия=0,04). Причем, при сравнении с плацебо прием эплеренона оказывал более выраженное защитное действие в подгруппе больных с гипокалиемией по данным первого обследования (отношение риска 0,44 при 95% ДИ от 0,30 до 0,64;  $p<0,0001$ ), чем в подгруппе больных без гипокалиемии по данным такого обследования (отношение риска 0,69 при 95% ДИ 0,57 до 0,83;  $p=0,0001$ ;  $p$  для взаимодействия=0,04). В подгруппе больных без гипокалиемии по данным первого обследования прием эплеренона по сравнению с плацебо приводил к снижению частоты развития гипокалиемии в ходе наблюдения (отношение риска 0,69 при 95% ДИ от 0,59 до 0,80;  $p<0,001$ ). Результаты анализа свидетельствовали о том, что достижение концентрации калия в крови более 4 ммоль/л через 1 мес от начала терапии было 26% (от 0,6 до 51,4%) от общей эффективности применения эплеренона ( $p=0,04$ ). Таким образом, у больных с ХСН, в целом применяющих оптимальную лекарственную терапию, но без приема эплеренона, имеется связь между наличием гипокалиемии по данным первого обследования и увеличением риска развития неблагоприятных исходов. В то же время прием эплеренона становился более выраженным в подгруппе больных с исходной гипокалиемией.

Каково же клиническое значение данных об участниках исследования EMPHASIS-HF, полученных в ходе выполнения такого анализа? Полученные результаты свидетельствовали о том, что у большого числа больных при включении в исследование и ходе наблюдения отмечалась гипокалиемия, т.е. осложнение, имеющее связь с неблагоприятным прогнозом. Следует отметить, что лишь около 10% больных при включении в исследование применяли препараты калия. В связи с этим особенно важными представляются результаты анализа, которые свидетельствуют о том, что прием АМКР эплеренона оказывал даже более выраженное защитное действие при добавлении к оптимальной терапии больных с СН и сниженной ФВ ЛЖ при наличии слабовыраженных клинических проявлений в подгруппе участников со слабовыраженной гипокалиемией при включении в исследование (в диапазоне от 3,5 ммоль/л и менее до менее 4 ммоль/л; такой диапазон уровня калия в крови отмечался у 87% больных с гипокалиемией). Более того, гипокалиемия при включении в исследование была связана с неблагоприятным прогнозом только у больных, включенных в группу плацебо. Относительно высокая распростра-

ненность гипокалиемии в исследовании EMPHASIS-HF позволяет предположить, что врачи могут быть недостаточно осведомлены о риске развития неблагоприятных исходов при наличии слабовыраженной гипокалиемии. Можно предполагать, что положительные эффекты приема эплеренона могут быть обусловлены, по крайней мере, отчасти, калийсберегающим действием, что ранее было также отмечено для больных с СН после перенесенного ИМ [15].

### **Новые данные о прогностическом значении и роли повышения биомаркеров в крови у больных с хронической сердечной недостаточностью**

Результаты анализа части исследования EPNESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [16], в ходе которого оценивали эффективность применения эплеренона по сравнению с плацебо у больных с острым ИМ, осложнившимся СН, впервые свидетельствовали о том, что у таких больных увеличение концентрации мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и большого эндотелина-1 (БЭТ-1), а также дальнейшее увеличение концентрации таких биомаркеров в течение первого мес после развития ИМ были независимыми прогностическими факторами риска развития осложнений ССЗ [17]. По данным анализа, выполненного с помощью регрессионной модели Кокса, исходная концентрация МНУП ( $p=0,0003$ ) и БЭТ-1 ( $p=0,026$ ), а также относительные изменения МНУП в течение 1 мес ( $p=0,049$ ) и БЭТ-1 ( $p=0,045$ ) были независимыми прогностическими факторами риска развития неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН. Добавление исходной концентрации БЭТ-1 и ее динамики к такому же для МНУП приводило к статистически значимому изменению расчетного риска по данным оценки с помощью интегрированного индекса распознавания улучшения на 5% ( $p=0,01$  для основного показателя).

Почему такие данные помогли выделить подгруппу больных, перенесших ИМ, у которых имеется повышенный риск развития неблагоприятных исходов? Далее постараемся ответить на этот вопрос.

### **Попытки подтверждения эффективности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов у больных с сохраненной систолической функцией сердца после инфаркта миокарда**

Очевидно, что опубликование основных результатов исследования EPNESUS [16] стало основанием для применения эплеренона в дополнение к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -адреноблокаторам при развитии СН со сниженной ФВ ЛЖ (до 40% или менее) после перенесенного ИМ (в от-

сутствие почечной недостаточности и гиперкалиемии), что считается теперь общепринятой тактикой [18]. Однако предпринимаются попытки подтвердить эффективность применения АМКР у больных в достаточно ранние сроки после развития ИМ передней локализации и имеющих сохраненную ФВ ЛЖ с целью улучшения прогноза. Теоретическими предпосылками к таким попыткам можно считать данные, полученные в ходе выполнения рандомизированного клинического исследования (РКИ) REMINDER (Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating The Safety And Efficacy Of Early Treatment With Eplerenone In Patients With Acute Myocardial Infarction), в которое было включено 1012 больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). Результаты такого исследования свидетельствовали о безопасности применения эплеренона в течение первых 24 ч после развития ОИМпST, а также о его эффективности для снижения основного комбинированного показателя, которое, в основном, достигалось за счет снижения такого биологического показателя, как концентрация в крови МНУП [19]. Следует напомнить, что исследование REMINDER не имело достаточной статистической мощности для выявления влияния на смертность приема эплеренона по сравнению с плацебо, что во многом было обусловлено относительно небольшим числом смертельных исходов в изученной популяции больных.

В дальнейшем в ходе выполнения РКИ ALBATROSS (Aldosterone Lethal effects Blocked in Acute MI Treated with or without Reperfusion to improve Outcome and Survival at Six months follow-up) оценивали эффективность применения альдостерона по сравнению с плацебо в ранние сроки после развития ОИМпST у больных с сохраненной ФВ ЛЖ [20]. В это исследование также было включено относительно небольшое число больных ( $n=1603$ ), что, как и в исследовании REMINDER, затрудняло получение положительных результатов вследствие недостаточной статистической мощности. Полученные в ходе выполнения исследования ALBATROSS данные также не подтвердили положительного влияния на смертность больных, госпитализированных в связи с развитием ИМ, приема спиронолактона по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной терапии. Неблагоприятные исходы, включенные в основной комбинированный показатель общей смертности, частоты остановки кровообращения с успешной реанимацией, клинически значимых желудочковых аритмий, наличия показаний класса IA к имплантации дефибриллятора или частоты развития либо утяжеления СН в течение 6 мес наблюдения в группе АМКР и группе стандартной терапии развились у 11,8 и 12,2% больных, соответственно (отношение риска 0,97 при 95% ДИ от 0,73 до 1,28). В группе

АМКР и группе стандартной терапии умерли 1,4 и 2,1% больных, соответственно (отношение риска 0,65 при 95% ДИ от 0,30 до 1,38). По данным незапланированного поискового анализа, риск смерти от любой причины статистически значимо снижался при использовании АМКР по сравнению со стандартной терапией в подгруппе больных с ОИМпСТ (n=1229 больных): в подгруппе таких больных смертность составила 0,5 и 2,4%, соответственно (отношение риска 0,20 при 95% ДИ от 0,06 до 0,70), в отличие от подгруппы больных с ОИМбпСТ (р для взаимодействия =0,01). Частота развития гиперкалиемии с повышением уровня калия в крови более 5,5 ммоль/л в группе АМКР и группе стандартной терапии достигала 3 и 0,2%, соответственно (p<0,0001).

Несмотря на скептическое отношение отдельных экспертов к результатам мета-анализов, высказанное на страницах кардиологических журналов [21], в условиях неопределенности мнений об эффективности применения АМКР в ранние сроки после развития ОИМпСТ, во многом связанной с недостаточной статистической мощностью соответствующих РКИ, все-таки представляется обоснованным обратиться к результатам недавно выполненного мета-анализа [22].

В мета-анализ в целом было включено 10 РКИ (данные о 4147 больных) по оценке эффективности применения АМКР у больных с ОИМбпСТ в отсутствие клинических проявлений СН и ФВ ЛЖ более 40%, результаты которых были опубликованы до июня 2017 г. В ходе выполнения анализа оценивали общую смертность, частоту развития новых случаев СН, повторного ИМ и желудочковых аритмий, а также изменение ФВ ЛЖ, концентрации калия и креатинина в крови. Результаты анализа свидетельствовали о том, что применение АМКР по сравнению с контролем сопровождалось статистически значимым снижением относительного риска смерти от любой причины на 38% [в группах эплеренона и группах контроля умерли от любой причины 2,4 и 3,9% больных, соответственно; отношение шансов (ОШ) 0,62 при 95% ДИ от 0,42 до 0,91; p=0,01] при сходном риске развития повторного ИМ (ИМ развился у 1,6 и 1,5% больных, соответственно; ОШ=1,03 при 95% ДИ от 0,57 до 1,86; p=0,91), застойной СН (такой исход впервые развился у 4,3 и 5,4% больных, соответственно; ОШ=0,82 при 95% ДИ 0,56 до 1,20; p=0,31) и желудочковых аритмий (такие аритмии развились у 4,1 и 5,1% больных, соответственно; ОШ=0,76 при 95% ДИ от 0,45 до 1,31; p=0,33). Кроме того, прием АМКР по сравнению с плацебо сопровождался небольшим, но статистически значимым увеличением ФВ ЛЖ (среднее различие достигало 1,58% при 95% ДИ от 0,18 до 2,97%; p=0,03), а также небольшим

увеличением уровня калия в крови (среднее различие 0,07 мэкв/л при 95% ДИ от 0,01 до 0,13 мэкв/л; p=0,02) в отсутствие статистически значимых изменений концентрации креатинина в крови.

Таким образом, результаты мета-анализа позволяют предположить, что применение АМКР сопровождается снижением смертности больных с ОИМпСТ и ФВ ЛЖ более 40% с отсутствием клинических проявлений СН. Однако очевидно, что для подтверждения таких данных необходимо выполнение РКИ с достаточной статистической мощностью.

### **Данные об отсутствии снижения эффективности применения эплеренона при сочетанном приеме с ацетилсалициловой кислотой**

Результаты запланированного анализа в подгруппах больных, включенных в исследование EMPHASIS-HF, в зависимости от приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) при включении в исследование свидетельствовали о том, что сочетанный прием с АСК не приводит к уменьшению клинических преимуществ применения эплеренона по сравнению с плацебо у больных с СН и слабовыраженными клиническими проявлениями [23]. Прежде чем перейти к обсуждению результатов анализа, попробуем ответить на вопрос, почему такие данные представляют интерес?

Возможное антагонистическое взаимодействие между АСК и ингибиторами АПФ широко обсуждалось после опубликования результатов анализа данных об участниках исследования SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [24]. В ходе выполнения нескольких исследований были получены противоречивые данные о клинической значимости такого нежелательного взаимодействия у больных с СН [25-30]. Механизм взаимодействия между АСК и ингибиторами АПФ можно объяснить стимуляцией сосудорасширяющих простагландинов последними и подавляющим эффектом АСК в образовании таких субстанций.

Фармакологическое взаимодействие между АСК и АМКР было описано ранее [31-33]. Имеются данные о том, что спиронолактон приводит к увеличению синтеза простагландинов в мозговом слое надпочечников [31]. Сообщалось, что АСК приводит к уменьшению выраженности натрийуретического эффекта спиронолактона, возможно, за счет активной конкуренции с механизмами секреции в почечных канальцах или блокадой минералокортикоидных рецепторов [31-33]. Следовательно, клинически значимое взаимодействие между АСК и АМКР теоретически представляется возможным, и может приводить к ухудшению клинических исходов у больных с СН. Однако отсутствовали определенные данные о влиянии такого взаимодействия на клинические исходы, особенно АСК и эплеренона, т.е. селективного АМКР.

Цель анализа в подгруппах больных, включенных в исследование EMPHASIS-HF [23], в зависимости от сопутствующего приема АСК, состояла в оценке взаимодействия между применением АСК и влиянием приема эплеренона на основной комбинированный показатель эффективности (частота госпитализаций по поводу утяжеления СН и смертность от осложнений ССЗ), а также компоненты такого показателя и показатели безопасности (расчетная скорость клубочковой фильтрации, уровень систолического артериального давления и концентрация калия в крови более 5,5 ммоль/л).

Из 2737 больных, включенных в исследование EMPHASIS-HF, 1605 (58,6%) больных принимали АСК. Результаты анализа свидетельствовали о том, что преимущества приема эплеренона по сравнению с плацебо были сходными у больных, не принимавших АСК (стандартизованное отношение риска 0,59 при 95% ДИ от 0,46 до 0,75) и принимавших АСК (отношение риска 0,71 при 95% ДИ от 0,59 до 0,87;  $p$  для взаимодействия=0,19). Применение АСК статистически значимо не влияло на клинически значимые показатели безопасности применения эплеренона. Таким образом, были получены данные о том, что у больных хронической СН со сниженной систолической функцией ЛЖ и слабовыраженными клиническими проявлениями прием АСК в целом существенно не влиял на преимущества применения эплеренона, в отличие от данных, полученных ранее в ходе выполнения исследований ингибиторов АПФ.

### **Новые данные об эффективности применения эплеренона у больных с абдоминальным ожирением**

Чрезмерное образование альдостерона влияет на риск развития неблагоприятных исходов у больных с СН и сопутствующим ожирением [34-36]. Результаты экспериментальных исследований на животных позволяли предположить, что хроническая блокада эффектов альдостерона может оказывать более выраженное положительное влияние у крыс, предрасположенных к развитию СН, при наличии ожирения. В ходе выполнения вторичного анализа данных о больных, включенных в исследование EMPHASIS-HF, оценивали ответную реакцию на прием АМКР эплеренона у больных с СН и разной выраженностью ожирения [37].

Из 2587 больных, выраженность СН у которых соответствовала II функциональному классу по классификации NYHA, в анализ данных о связи между эффектами эплеренона и окружностью талии (ОТ) были включены 2579 больных. Медиана ОТ достигала у мужчин 100 см (межквартильный диапазон – МКД от 92 до 108 см) и у женщин 94 см (МКД от 85 до

104 см). У 1295 (50,2%) больных отмечалось увеличенная ОТ (абдоминальное ожирение диагностировали при ОТ 102 или 88 см или более у мужчин и женщин, соответственно). Результаты анализа свидетельствовали о том, что в ходе наблюдения, медиана которого достигала 21 мес, статистически значимые преимущества приема эплеренона по сравнению с плацебо отмечались как в подгруппе больных с нормальной ОТ (отношение риска 0,77 при 95% ДИ от 0,61 до 0,98;  $p=0,03$ ), так и подгруппе больных с увеличенной ОТ (отношение риска 0,48 при 95% ДИ от 0,37 до 0,63;  $p<0,0001$ ). Такие данные позволяют предположить более высокую эффективность применения эплеренона по сравнению с плацебо в подгруппе больных с увеличенной ОТ по сравнению с подгруппой больных с нормальной ОТ ( $p$  для взаимодействия=0,01). По мнению авторов анализа полученные результаты, скорее, свидетельствуют о статистически значимом количественном, но не качественном взаимодействии между абдоминальным ожирением и выраженностью эффекта от приема эплеренона по сравнению с плацебо, так, в обеих подгруппах отмечались преимущества приема эплеренона по сравнению с плацебо, но подгруппы различались лишь по выраженности эффекта. Следует отметить, что подгруппы больных статистически значимо не различались по средней дозе эплеренона, изменениям уровня АД и концентрации калия в крови, а также частоте развития побочных эффектов.

Таким образом, результаты анализа данных об участниках исследования EMPHASIS-HF свидетельствовали о том, что прием эплеренона приводит к улучшению прогноза больных с СН и сниженной ФВ ЛЖ как при наличии абдоминального ожирения, так и в его отсутствие. Но, учитывая вторичный характер анализа, полученные результаты могут быть лишь основанием для выдвижения гипотезы.

### **Новые данные о положительных плейотропных эффектах эплеренона. Влияние эплеренона на развитие атеросклероза коронарных артерий и частоту развития рестеноза после чрескожных вмешательств на коронарных артериях**

Результаты экспериментальных исследований на мышцах, предрасположенных к развитию атеросклероза, свидетельствовали о том, что применение эплеренона приводит к статистически значимому уменьшению образования атеросклеротических бляшек и выраженности инфильтрации макрофагами в отсутствие какого-либо влияния на уровень систолического АД [38], а также к уменьшению объема атеросклеротических бляшек и числа макрофагов в них [39]. Более

того, были получены данные о том, что у обезьян, в течение 9 мес получавших пищу с высоким содержанием холестерина, отмечались положительные эффекты применения эплеренона как в низкой дозе (по 30 мг на 1 кг массы тела), так и в высокой дозе (по 60 мг на 1 кг массы тела), которые проявлялись в уменьшении инфильтрации макрофагами, уменьшением объема интимы в аорте и более выраженной вазодилатацией после введения ацетилхолина [40]. Таким образом, было подтверждено защитное действие эплеренона у приматов. Считается, что антиатеросклеротические эффекты эплеренона могут быть обусловлены уменьшением свободно радикального окисления [41-43].

Более того, в ходе выполнения плацебо-контролируемого экспериментального исследования на крысах с сахарным диабетом, индуцированным путем введения стрептозотоцина, оценивали влияние эплеренона на функцию тромбоцитов [44]. Результаты исследования свидетельствовали о статистически значимом улучшении функции клеток эндотелия и снижении активации тромбоцитов, однако такие данные были получены не во всех экспериментальных исследованиях.

Кроме того, в ходе выполнения экспериментального исследования на мышах оценивали возможности профилактики развития атеросклероза, обусловленного введением альдостерона [45]. Введение альдостерона приводило к существенному увеличению концентрации супероксида, которая имела связь с развитием атеросклеротических бляшек. Применение эплеренона в сочетании с рамиприлом или лозартаном приводило практически к полному подавлению повреждений, обусловленных повышенным уровнем свободнорадикального окисления, и замедлению развития атеросклероза.

Влияние применения эплеренона на развитие гиперплазии неоинтимы изучали в ходе выполнения экспериментальных исследований на мышах и свиньях, которым выполняли ангиопластику коронарных артерий. Результаты одного из таких исследований свидетельствовали о том, что применение эплеренона по сравнению с плацебо в течение 4 нед после имплантации стента в переднюю межжелудочковую коронарную артерию приводило к статистически значимому уменьшению выраженности фиброза и образования неоинтимы в стентированном участке коронарной артерии [46]. В ходе выполнения другого исследования сравнивали эффекты применения эплеренона и спиронолактона у свиней после выполнения ангиопластики коронарных артерий [47]. Результаты такого исследования свидетельствовали о том, что применение эплеренона приводило к уменьшению содержа-

ния коллагена в неоинтиме коронарных артерий в отсутствие влияния на размер неоинтимы, в то время как использование спиронолактона не вызывало какого-либо эффекта. Влияние эплеренона по сравнению с плацебо на пролиферацию гладких мышечных клеток сосудов в области неоинтимы было подтверждено в ходе выполнения экспериментального исследования у мышей, которым после применения кортикостероидов выполняли ангиопластику бедренной артерии [48]. Полученные результаты свидетельствовали о том, что в группе эплеренона отмечалось статистически значимое уменьшение образования гладких мышечных клеток сосудов в области неоинтимы и самой неоинтимы, а также количества макрофагов.

Следует отметить, что, несмотря на большое число экспериментальных исследований на животных, указывающих на положительное влияние эплеренона на состояние сосудов, влияние эплеренона на частоту развития рестенозов коронарных артерий в ходе выполнения клинических исследований пока не изучалось.

## **Заключение**

Очевидно, что применение АМКР эплеренона относится к базовой терапии широкого круга больных с СН и сниженной ФВ ЛЖ, так как его использование приводит к снижению смертности в такой клинической ситуации. Однако в клинической практике возможности улучшения прогноза больных с СН с помощью приема эплеренона используются недостаточно. В последнее время была получена дополнительная информация о преимуществах применения АМКР, и, в первую очередь, эплеренона в лечении больных с ССЗ. Такие данные, в основном, были получены в ходе выполнения анализа в подгруппах больных с СН, которые имеют определенные характеристики, в частности, у больных с гипокалиемией или абдоминальным ожирением. Кроме того, имеются данные, позволяющие предположить наличие плейотропных эффектов эплеренона, которые могут играть определенную роль в улучшении течения многих ССЗ. В целом все обсуждаемые в обзоре данные не только имеют самостоятельное научное и практическое значение, но и вновь привлекают внимание к эплеренону как средству базовой терапии, отказ от использования которого существенно снижает эффективность лечения широкого круга больных.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Pfizer, but it did not affect his own opinion of the authors.

## References / Литература

- Zannad F, McMurray J.J., Krum H., et al; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
- Pitt B., Williams G., Remme W., et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15:79-87.
- Albert N.M., Yancy C.W., Liang L., et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA.* 2009;302:1658-65. doi: 10.1001/jama.2009.1493.
- Fonarow G.C., Yancy C.W., Hernandez A.F., et al. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J.* 2011;161:1024-30.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2011.01.027.
- Dev S., Lacy M.E., Masoudi F.A., Wu W.C. Temporal trends and hospital variation in mineralocorticoid receptor antagonist use in veterans discharged with heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002268. doi: 10.1161/JAHA.115.002268.
- Vardeny O., Claggett B., Anand I., et al; Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail.* 2014;7:573-9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001104.
- Rossignol P., Dobre D., Gregory D., et al. Incident hyperkalemia may be an independent therapeutic target in low ejection fraction heart failure patients: insights from the HEAAL study. *Int J Cardiol.* 2014;173:380-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.02.034.
- Pitt B., Rossignol P. Potassium lowering agents: Recommendations for physician and patient education, treatment reappraisal, and serial monitoring of potassium in patients with chronic hyperkalemia. *Pharmacol Res.* 2016;118:2-4. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.032.
- Ferreira J.P., Rossignol P., Machu J.L., et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: findings from BIostat-CHE. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1284-93. doi: 10.1002/ehfj.900.
- Mailey J., Nicholl D. A retrospective audit of mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) and device therapy following myocardial infarction (MI) complicated by left ventricular (LV) systolic dysfunction. *Heart* 2017;103(Suppl 5):A2.1-A2. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311726.3.
- Unwin R.J., Luft F.C., Shirley D.G. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:75-84. doi: 10.1038/nrneph.2010.175.
- Nilsson E., Gasparini A., Arnlov J., et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol.* 2017;245:277-84. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.035.
- Kovesdy C.P., Matsushita K., Sang Y., et al; CKD Prognosis Consortium. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39:1535-42. doi: 10.1093/eurheartj/ehy100.
- Rossignol P., Girerd N., Bakris G., et al. Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in heart failure patients with hypokalaemia. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:792-9. doi: 10.1002/ehfj.688.
- Lastra G., Sowers J.R. Obesity and cardiovascular disease: role of adipose tissue, inflammation, and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2013;15:49-57. doi: 10.1515/hmbci-2013-0025.
- Pitt B., Remme W., Zannad F., et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21. doi: 10.1056/NEJMoa030207.
- Olivier A., Girerd N., Michel J.B., et al; EPHEsus Investigators. Combined baseline and one-month changes in big endothelin-1 and brain natriuretic peptide plasma concentrations predict clinical outcomes in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: Insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEsus) study. *Int J Cardiol.* 2017;241:344-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.018.
- 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;39:119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Montalescot G., Pitt B., Lopez de Sa E., et al; REMINDER Investigators. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J.* 2014;35:2295-302. doi: 10.1093/eurheartj/ehu164.
- Beygui F., Cayla G., Roule V., et al. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The ALBATROSS Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1917-27. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.033.
- Packer M. Are Meta-Analyses a Form of Medical Fake News? Thoughts About How They Should Contribute to Medical Science and Practice. *Circulation.* 2017;136:2097-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030209.
- Dahal K., Hendrani A., Sharma S.P., et al. Aldosterone Antagonist Therapy and Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Without Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018 May 21. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0850.
- Chin K.L., Collier T.J., Pitt B., et al. Aspirin does not reduce the clinical benefits of the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: an analysis of the EMPHASIS-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1175-81. doi: 10.1002/ehfj.485.
- Al-Khadra A.S., Salem D.N., Rand W.M., et al. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:419-25. doi: 10.1016/S0735-1097(97)00502-0.
- Nguyen K.N., Aursnes I., Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol.* 1997;79:115-9. doi: 10.1016/S0002-9149(96)00696-0.
- Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A., et al, on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction — results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669-677. doi: 10.1056/NEJM199209033271001.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342:821-8. doi: 10.1016/0140-6736(93)92693-N.
- Aumiegeat V., Lamblin N., De Groote P., et al. Aspirin does not adversely affect survival in patients with stable congestive heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Chest.* 2003;124:1250-8.
- Masoudi F.A., Wolfe P., Havranek E.P., et al. Aspirin use in older patients with heart failure and coronary artery disease: national prescription patterns and relationship with outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:955-62. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.062.
- Teo K.K., Yusuf S., Pfeffer M., et al, for the ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet.* 2002;360:1037-43. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11138-X.
- Papanicolaou N., Lefkos N., Massourides E., et al. Interaction between aldosterone and renomedullary prostaglandins. Competitive action between aspirin and spironolactone. *Experientia.* 1977;33:1632-5.
- Tweeddale M.G., Ogilvie R.I. Antagonism of spironolactone-induced natriuresis by aspirin in man. *N Engl J Med.* 1973;289:198-200.
- Ramsay L.E., Harrison I.R., Shelton J.R., Vose C.W. Influence of acetylsalicylic acid on the renal handling of a spironolactone metabolite in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1976;10:43-8.
- De Pergola G., Nardecchia A., Giagulli V.A., et al. Obesity and heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013;13:51-7. doi: 10.2174/1871530311313010007.
- Kenchaiah S., Pocock S.J., Wang D., et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation.* 2007;116:627-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679779.
- Schocken D.D., Benjamin E.J., Fonarow G.C., et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2008;117:2544-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188965.
- Olivier A., Pitt B., Girerd N., et al. Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: potential effect modification by abdominal obesity. Insight from the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1186-97. doi: 10.1002/ehfj.792.
- Deuchar G.A., McLean D., Hadoke P.W., et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency accelerates atherogenesis and causes proinflammatory changes in the endothelium in apoE<sup>-/-</sup> mice. *Endocrinology.* 2011;152:236-46. doi: 10.1210/en.2010-0925.
- Kratz M.T., Schirmer S.H., Baumhake M., Bohm M. Improvement of endothelial function in a murine model of mild cholesterol-induced atherosclerosis by mineralocorticoid antagonism. *Atherosclerosis.* 2016;251:291-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.018.
- Takai S., Jin D., Muramatsu M., et al. Eplerenone inhibits atherosclerosis in nonhuman primates. *Hypertension.* 2005;46:1135-9. doi: 10.1161/01.HYP.0000184640.81730.22.
- Rajagopalan S., Duquaine D., King S., et al. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:2212-6.
- Schafer N., Lohmann C., Winnik S., et al. Endothelial mineralocorticoid receptor activation mediates endothelial dysfunction in diet-induced obesity. *Eur Heart J.* 2013;34:3515-24. doi: 10.1093/eurheartj/ehf095.
- Suzuki J., Iwai M., Mogi M., et al. Eplerenone with valsartan effectively reduces atherosclerotic lesion by attenuation of oxidative stress and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:917-21. doi: 10.1161/01.ATV.0000204635.75748.0f.
- Schupp N., Queisser N., Wolf M., et al. Aldosterone causes DNA strand breaks and chromosomal damage in renal cells, which are prevented by mineralocorticoid receptor antagonists. *Horm Metab Res.* 2010;42:458-65. doi: 10.1055/s-0029-1243253.
- Keidar S., Kaplan M., Pavlotzky E., et al. Aldosterone administration to mice stimulates macrophage NADPH oxidase and increases atherosclerosis development: a possible role for angiotensin-converting enzyme and the receptors for angiotensin II and aldosterone. *Circulation.* 2004;109:2213-20. doi: 10.1161/01.CIR.0000127949.05756.9D.
- Wakabayashi K., Suzuki H., Sato T., et al. Eplerenone suppresses neointimal formation after coronary stent implantation in swine. *Int J Cardiol.* 2006;107:260-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.03.078.
- Ward M.R., Kanellakis P., Ramsey D., Funder J., Bobik A. Eplerenone suppresses constrictive remodeling and collagen accumulation after angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation.* 2001;104:467-72.
- Iqbal J., Macdonald L.J., Low L., et al. Contribution of endogenous glucocorticoids and their intravascular metabolism by 11beta-HSDs to postangioplasty neointimal proliferation in mice. *Endocrinology.* 2012;153:5896-905. doi: 10.1210/en.2012-1481.

About the Authors:

**Sergey R. Gilyarevskiy** – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

**Nana G. Bendeliani** – MD, PhD, Senior Researcher, Scientific-Advisory Department, Institute of Coronary and Vascular Surgery, Consultative and Diagnostic Center, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery

**Maria V. Golshmid** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

**Irina M. Kuzmina** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Emergency Cardiology, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine

Сведения об авторах:

**Гиляревский Сергей Руджерович** – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

**Бенделиани Нана Георгиевна** – д.м.н., с.н.с., научно-консультативное отделение, Институт коронарной и сосудистой хирургии (ИКиСХ), Консультативно-диагностический центр, НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева

**Голшмид Мария Владимировна** – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

**Кузьмина Ирина Михайловна** – к.м.н., в.н.с., отделение неотложной кардиологии, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

# Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов

Алина Рашидовна Касимова<sup>1,2\*</sup>, Анастасия Владимировна Филиппова (Гурьянова)<sup>1</sup>, Алексей Сергеевич Колбин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

<sup>2</sup> Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им Р.Р. Вредена Россия, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8

**Цель.** Обобщить и систематизировать опубликованную в открытых источниках информацию о развитии различных проявлений повреждений печени при применении лекарственных средств из группы новых оральных антикоагулянтов (НОАК) по зарегистрированным показаниям, и проанализировать опубликованные клинические случаи развития лекарственно индуцированных поражений печени.

**Материал и методы.** В базах данных PubMed (MEDLINE), Scopus, Elibrary и Киберленинка были сделаны поисковые запросы по ключевым словам. Поисковый запрос составлялся из названия лекарственного средства (международное непатентованное и торговое наименование) или общего названия группы и слов, описывающих различные варианты поражения печени.

**Результаты.** В результате поиска было найдено 1497 статей. Из результатов поиска удалены повторяющиеся статьи, статьи, не соответствующие теме обзора, а также статьи, полнотекстовая версия которых недоступна. Также были исключены статьи, в которых не приводятся описания конкретных клинических случаев. В обзор включено 14 статей, опубликованных с 2007 по март 2018 гг. на русском и английском языках, и одна статья на французском языке, в которых приводится описание клинических случаев развития различных видов гепатотоксичности при применении НОАК.

**Заключение.** Опубликованные клинические случаи позволяют предположить, что НОАК вызывают такое нежелательное явление, как гепатотоксичность, механизм и частота развития которого остаются неясными.

**Ключевые слова:** гепатотоксичность, лекарственно-индуцированные поражения печени, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, новые оральные антикоагулянты.

**Для цитирования:** Касимова А.Р., Филиппова А.Ф., Колбин А.С. Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):621-628. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-621-628

## Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants

Alina R. Kasimova<sup>1,2\*</sup>, Anastasia V. Philippova (Gurianova)<sup>1</sup>, Alexey S. Kolbin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

L'va Tolstogo ul. 6-8, Saint Petersburg, 197022 Russia

<sup>2</sup> Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden

Academica Baykova ul. 8, Saint Petersburg, 195427 Russia

**Aim.** To summarize and systematize the information published in open sources on the development of various manifestations of liver damage in the use of the new oral anticoagulants (NOAC) for the registered indications and to analyze the published clinical cases of drug induced liver injury (DILI) development.

**Material and methods.** Search queries for keywords were made in the PubMed (MEDLINE), Scopus, Elibrary and Kiberleninka databases. The search query was composed of the name of the medicinal product (international non-proprietary and commercial name) or the common name of the group and words describing the different variants of the liver damage.

**Results.** As a result of the search 1497 articles were found. Duplicate articles, articles that do not match the review topic, and articles whose full-text version is not available were removed from the search results. Articles that do not describe specific clinical cases have also been excluded. The review includes 14 articles, published from 2007 to March 2018 in Russian and English and one article in French describing clinical cases of different types of hepatotoxicity in the application of NOAC.

**Conclusions.** Published clinical cases suggest that NOAC cause undesirable phenomena such as hepatotoxicity, the mechanism and frequency of which remain unclear.

**Keywords:** hepatotoxicity, drug-induced liver injury, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, new oral anticoagulants.

**For citation:** Kasimova A.R., Philippova A.V., Kolbin A.S. Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):621-628. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-621-628

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

На протяжении более полувека единственной группой антикоагулянтов для перорального применения, следовательно, удобными для амбулаторной практики были антагонисты витамина К, в частности, варфарин.

Новые оральные антикоагулянты (НОАК), войдя около десяти лет назад в клиническую практику, стали достойной альтернативой антагонистам витамина К для профилактики и лечения венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) у пациентов кардиологического профиля и пациентов после больших ортопедических операций. К группе НОАК относят прямой

Received / Поступила: 10.04.2018

Accepted / Принята в печать: 25.04.2018

ингибитор тромбина – дабигатрана этексилат и антогонисты Ха фактора – апиксабан, ривароксабан, эдоксабан, бетриксабан. В отличие от антагонистов витамина К НОАК не требуют рутинного контроля степени коагуляции [измерения международного нормализованного отношения (МНО)], индивидуального подбора и титрования дозы, на их фармакокинетику не влияют в такой степени межлекарственные взаимодействия и взаимодействия с продуктами питания. Наиболее часто применяемыми лекарственными средствами (ЛС) из этой группы являются ривароксабан, апиксабан и дабигатрана этексилат.

Ривароксабан – прямой специфический высокоселективный ингибитор Ха фактора. ЛС характеризуется быстрым началом действия, высокой биодоступностью при пероральном приеме, предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой, низким потенциалом межлекарственных взаимодействий. Применяется в фиксированной дозе для разных групп пациентов (пол, возраст, сопутствующие заболевания). Рутинный лабораторный мониторинг не требуется [1]. Апиксабан – еще один ингибитор Ха фактора. Реализация антитромботического эффекта апиксабана, как и ривароксабана не требует присутствия антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный фактор Ха, а также активность протромбиназы. ЛС не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, однако опосредованно ингибирует их агрегацию, индуцированную тромбином [2]. Дабигатрана этексилат – прямой ингибитор тромбина. Конкурентно ингибируя тромбин, дабигатран препятствует превращению фибриногена в фибрин, и таким образом предотвращает образование тромба. ЛС ингибирует свободный и связанный (находящийся в составе тромба) тромбин, а также индуцируемую тромбином

агрегацию тромбоцитов. Антитромботический эффект развивается быстро, в среднем через 2-3 ч после приема, не зависит от приема пищи, носит линейный и дозозависимый характер [3]. Фармакокинетические особенности прямых оральных антикоагулянтов, которые могут оказывать влияние на их клиническую эффективность и безопасность, представлены в табл. 1.

Большинство лекарственных средств подвергается метаболизму в печени, в том числе, многие представители группы НОАК. Активный печеночный метаболизм является одним из факторов риска развития лекарственно индуцированных поражений печени (ЛИПП). ЛИПП – это любые поражения печени, связанные с применением лекарственных средств, неинфекционного происхождения, включающие широкий спектр клинических и лабораторных проявлений, от бессимптомного повышения активности печеночных трансаминаз до развития острой печеночной недостаточности, требующей срочной трансплантации [4]. ЛИПП могут развиваться при применении практически любого лекарственного средства. Список синтетических лекарственных средств и биологических препаратов, для которых зарегистрированы сообщения о развитии ЛИПП, в настоящее время включает > 1000 соединений. ЛИПП является одним из наиболее часто регистрируемых нежелательных лекарственных реакций (НЛР), связанных с применением лекарств. Заболеваемость ЛИПП оценивают, по данным разных авторов, от 10 до 19 случаев на 100000 человек в год [5,6]. При этом с 1969 по 2012 гг. из клинической практики было отозвано 76 ЛС, из них только 12 – по причине развития гепатотоксичности [7]. ЛИПП составляет около 10% всех случаев острого гепатита и является наиболее распространенной причиной острой печеночной недостаточности [5,8].

**Table 1. Pharmacokinetic features of some new oral anticoagulants**

**Таблица 1. Фармакокинетические особенности представителей группы НОАК**

Показатели	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Мишень	IIa	Ха	Ха
Биодоступность	6%	80-100%	50%
Метаболизм	Печеночный: пролекарство (дабигатрана этексилат) гидролизуется до лекарства (дабигатран). Далее дабигатран конъюгирует с глюкуроновой кислотой с образованием до 4 активных метаболитов, каждый из которых составляет < 10% от общего количества дабигатрана в плазме.	Печеночный: окислительный метаболизм через систему цитохрома CYP3A4/5 и CYP2J2	Печеночный: окислительный метаболизм в основном через систему цитохрома CYP3A4/5 с незначительным вкладом от CYP1A2, CYP2C8/9/19 и CYP2J2
Почечная экскреция	80 %	66% (36% – в неизменном виде и 30% – в качестве неактивного метаболита)	25%
Другая экскреция	-	28% – через ЖКТ. (7% – в неизменном виде и 21% – в качестве неактивного метаболита)	25% – через ЖКТ
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, CYPs (Cytochrome P) – цитохром P450, гемопротеины			

Лекарственные средства (или их метаболиты) могут вызывать два вида гепатотоксичности. Во-первых, это истинная гепатотоксичность – такие реакции обычно дозозависимы, предсказуемы, воспроизводимы на доклинических моделях, а их механизм хорошо изучен (например, ацетаминофен). Во-вторых, идиосинкратические реакции – непредсказуемы, не зависят от режима дозирования, характеризуются вариабельностью начала проявлений (от недель до месяцев) и определяются индивидуальными особенностями пациента, могут иметь иммунную природу (например, изониазид) [8]. В общей массе ЛИПП до 10% всех случаев приходится на идиосинкратические реакции [9].

По патогенезу и лабораторным проявлениям ЛИПП можно разделить на три группы: гепатоцеллюлярные, холестатические, смешанные повреждения печени. Изначально определение гепатоцеллюлярного ЛИПП включало повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) >2 верхних границ нормы (ВГН) при нормальном уровне активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и соотношении АЛТ/ЩФ >5 [10]. Такое определение оказалось слишком чувствительным, и поэтому было изменено в 2011 г. Международной рабочей группой экспертов по ЛИПП [11]. Они определили критерий для гепатоцеллюлярного поражения печени – повышение активности АЛТ >5 ВГН. Одновременно с этим ключевые критерии для определения холестатического (ЩФ >2 ВГН, при нормальном уровне активности АЛТ и соотношении АЛТ/ЩФ <2) и смешанного (одновременное повышение активности АЛТ и ЩФ >2 ВГН, при соотношении АЛТ/ЩФ от 2 до 5) типов повреждения печени остались такими же, как предложенные Бенишу [10].

Диагностика ЛИПП представляет собой трудную задачу, так как конкретные клинические и биохимические маркеры отсутствуют. Гистологическое исследование печени также не является диагностически значимым [12]. Существует большое количество причин, которые могут вызывать сходные с ЛИПП изменения. К таким причинам, прежде всего, относятся такие факторы, как лечение комбинацией ЛС; сопутствующие заболевания печени; новообразования различной локализации; острые и хронические интоксикации. Таким образом, оценка предполагаемых случаев ЛИПП состоит из двух основных диагностических процессов: исключение альтернативных причин, способных привести к аналогичным клиническим и биохимическим проявлениям, и установление временной связи появления симптомов заболевания с воздействием подозреваемого лекарственного средства. На основании анализа зарегистрированных сообщений о развитии лекарственных поражений печени, индуцированных представителями группы новых оральных

антикоагулянтов, можно предположить, что данные ЛИПП относятся к различным видам и имеют разные механизмы развития.

Цель данной работы – обобщить и систематизировать опубликованную в открытых источниках информацию о развитии различных проявлений повреждений печени при применении лекарственных средств из группы НОАК по зарегистрированным показаниям и проанализировать опубликованные клинические случаи развития ЛИПП.

## Материал и методы

В базах данных PubMed (MEDLINE), Scopus, Elibrary и Киберленинка были сделаны поисковые запросы по ключевым словам. Поисковый запрос составлялся из названия ЛС или общего названия группы: \*Dabigatran (Pradaxa®), \*Rivaroxaban (Xarelto®), \*Apixaban (Eliquis®), Ximelagatran (Exanta®), \*Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, \*new oral anticoagulants, \*novel oral anticoagulants, \*direct oral anticoagulants, \*direct-acting oral anticoagulants и слов, описывающих различные варианты поражения печени: \*drug-induced liver injury, \*liver injury, \*hepatotoxicity, \*hepatitis, \*liver disease, \*hepatic steatosis, \*hepatocellular injury, \*intrahepatic cholestasis, \*hyperbilirubinemia, \*liver failure, \*liver necrosis, \*cholangitis, \*biliary tract injury, \*increase ALT, \*increase AST, \*increase GGT, \*increase ALP, \*increase transaminase или слов, которые не специфически могут указывать на проявления гепатотоксичности: \*drug reactions, \*adverse events, \*adverse drug reactions, \*safety, \*postmarketing use, \*real medical practice. В русскоязычных базах данных запрос составляли по такому же алгоритму, с использованием аналогичных терминов на русском языке.

В результате поиска было найдено 1497 статей за период с 2007 по март 2018 гг., опубликованных на русском или английском языке, и одна статья на французском языке. После ознакомления с заголовками, удаления повторяющихся статей и статей, не соответствующих теме обзора, исключено 1002 статьи, после ознакомления с абстрактами были оставлены только статьи, в которых описываются различные варианты развития гепатотоксичности, и полнотекстовая версия которых находится в открытом доступе, исключено 449 статей. После этого были также исключены статьи, в которых не приводятся описания конкретных клинических случаев, итого – в обзор включено 14 статей (рис. 1) [14, 15, 17-23, 25-29].

## Результаты

Первым ЛС, прошедшим клинические исследования и зарегистрированным на рынке, был Ксимелатран – одобренный во многих странах для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений

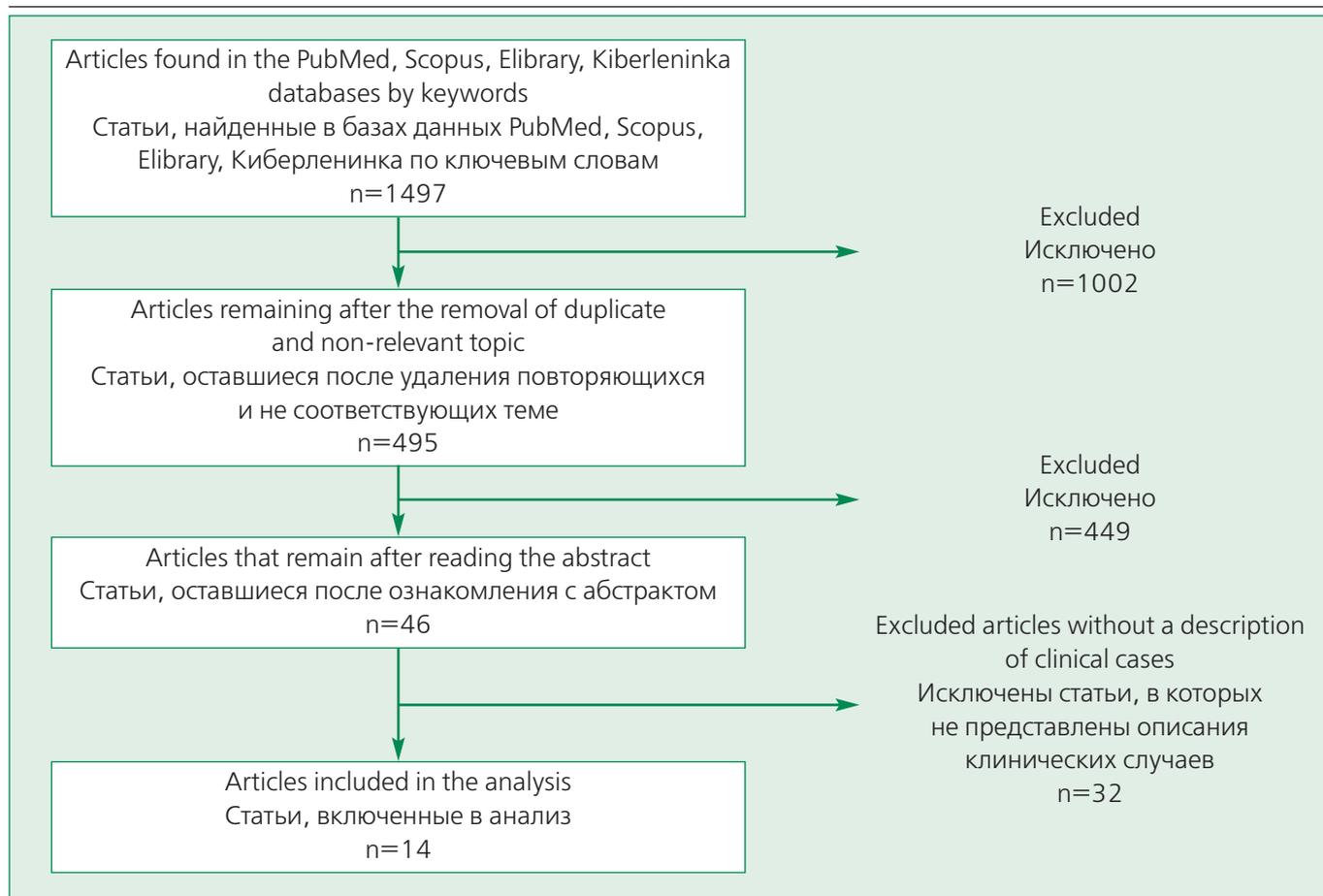


Figure 1. Scheme of searching for literature sources and its results

Рисунок 1. Последовательность поиска литературных источников и его результаты

после ортопедических операций [13]. При проведении III фазы клинических исследований (КИ) большинство пациентов получали ксимелагатран в течение 12 дней, при этом безопасность ЛС была оценена как приемлемая. Однако при переходе к реальной клинической практике, когда сроки применения увеличились по сравнению с КИ до 35 дней, примерно у 8% пациентов развилось повышение активности АЛТ > 3 ВГН и повышение уровня общего билирубина > 2 ВГН. Чаще всего случаи развития гепатотоксичности происходили в течение первых 6 мес терапии [14]. Поэтому, учитывая высокий риск развития гепатотоксичности, ЛС был отозван с рынка в 2006 г. [15]. Сегодня, анализируя результаты применения и опубликованные отчеты по безопасности ксимелагатрана, можно говорить, что поражение печени, индуцированное ксимелагатраном – это классический вариант идиосинкразии. Оно развивалось отсрочено, независимо от принимаемой дозы, и, несмотря на большое количество исследований, не удалось установить паттерны, определяющие его развитие [15]. После того, как ксимелагатран был отозван с рынка, к следующим лекарственным средствам из группы НОАК было проявлено повышенное внимание.

Затем был зарегистрирован ривароксабан (2007 г.) – первый прямой ингибитор Ха. Он был одобрен для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ), профилактики рецидивов ТГВ, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), профилактики инсультов и системной эмболии у взрослых с фибрилляцией предсердий и у взрослых, перенесших операцию по замене тазобедренного или коленного сустава, для профилактики атеротромботических событий после острого коронарного синдрома [16]. Как отмечено выше, примерно 2/3 принятого ривароксабана подвергается активному печеночному метаболизму через систему цитохромов (cytochrome P450-CYPs)-CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независимые механизмы, что представляет определенный риск развития гепатотоксичности. Гепатотоксичность ривароксабана была показана еще на стадии КИ. Опубликованная оценка развития гепатотоксичности ривароксабана была основана на клинических исследованиях III фазы, которая включала 6131 пациента. В представленном анализе были использованы современные критерии развития ЛИПП – выявлено увеличение АЛТ  $\geq 3$  ВГН у 2,3% пациентов, в том числе, у 9 очевидных ЛИПП с одновременным увеличением общего билирубина  $\geq 2$  ВГН [17]. С 2008 по 2018 гг.

были опубликованы сообщения о 29 случаях ЛИПП при приеме ривароксабана. 17 (58,6%) пациентов были женщины и 12 (41,4%) – мужчины. Возраст пациентов находится в диапазоне от 25 до 91 года (медиана 69 лет). Время между началом приема ривароксабана и первыми проявлениями ЛИПП колебалось от 2 до 180 дней. У 8 (27,6%) пациентов имело место холестатическое поражение, у 13 (44,8%) – гепатоцеллюлярное, у 4 (13,8%) – смешанное, и еще в 4 случаях тип поражения указан не был. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 2 [18-20].

Можно говорить, что ЛПП, индуцированные ривароксабаном, являются необычным и редким осложнением терапии, хотя еще на стадии КИ сообщали о нескольких случаях развития гепатотоксичности, включая один летальный исход, по причине развития острой печеночной недостаточности [21]. Следует обратить внимание, что практически во всех случаях развития гепатотоксичности купирование лабораторных симптомов происходило после отмены ривароксабана, без применения дополнительной терапии. Нормализация лабораторных показателей и купирование клинических проявлений обычно происходило через неделю после отмены ЛС [18-21]. Возможные механизмы вызванной ривароксабаном гепатотоксичности неизвестны и, вероятно, включают сложные взаимодействия нескольких редких факторов и иммунно-опосредованных реакций. Во всех описанных случаях имела место полипрагмазия, что затрудняет установление механизма развития гепатотоксичности.

**Table 2. Characteristics of published cases of drug-induced liver damage using rivaroxaban**

**Таблица 2. Подробная характеристика опубликованных случаев ЛИПП при приеме ривароксабана**

Характеристика	Значение
Пол	Женщины – 17 (58,6%) Мужчины – 12 (41,4%)
Возраст (лет)	25-91
Дозировка (мг/сут)	10 (n=11) 15 (n=3) 20 (n=7) 30 (6) Не указано (2)
Начало проявлений, через (дней)	2-180
Вид поражения	Холестатическое поражение – 8 (27,6%) Гепатоцеллюлярное – 13 (44,8%) Смешанное – 4 (13,8%) Не указано – 4 (13,8%)
Исход	27 – выздоровление без последствий 2 – смерть

Другим ЛС из группы прямых ингибиторов Ха фактора является апиксабан, который также подвергается активному метаболизму в печени с участием CYPs. Однако существует значительно меньшее количество опубликованных сообщений о случаях развития ЛИПП при лечении апиксабаном по сравнению с ривароксабаном. В открытом доступе удалось найти всего 2 опубликованных случая. Первый из них: 72-летней женщине (находящейся на базовой терапии гипертонической болезни, без нарушения функции почек) был установлен кардиостимулятор. Она принимала апиксабан 5 мг 2 р/д в течение 7 нед для профилактики ВТЭО при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. Также она принимала флекаинид 50 мг/сут (7 нед), бисопролол 2,5 мг/д (7 нед), амлодипин 10 мг/сут, сульпирид 100 мг/д, и бромазепам 3 мг/сут длительно. В соответствии с рекомендациями апиксабан отменили за 3 дня до имплантации кардиостимулятора и возобновили в той же дозе через 48 ч после процедуры. Через 4 дня после возобновления апиксабана наблюдалось бессимптомное повышение активности АЛТ и аспаратаминотрансферазы (АСТ), достигающее 3 и 5 ВГН, соответственно, без существенного повышения гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), билирубина или ЩФ. Такое повышение активности трансаминаз вынудило лечащего врача отменить ривароксабан. Уровни обоих ферментов нормализовались в течение 5 дней после отмены ЛС. Через 10 дней после имплантации кардиостимулятора пациентка была переведена на низкомолекулярный гепарин, а затем – на антагонист витамина К. Скрининг на вирусные гепатиты был отрицательный, и никаких нарушений со стороны печени на УЗИ не выявлено [22].

Во втором случае наблюдали аналогичную картину. Женщина 81 года (с контролируемой гипертонической болезнью), через 3 дня после назначения апиксабана, отметила боли в животе. При лабораторном исследовании была выявлена повышенная активность трансаминаз. Апиксабан, как предполагаемая причина, был отменен и заменен нефракционированным гепарином с последующим переходом на варфарин. Активность трансаминаз нормализовалась после отмены апиксабана [23]. Предположить механизм развития гепатотоксичности в данных случаях также не представлялся возможным. В обоих случаях имела место полипрагмазия с большим количеством ЛС кардиологического профиля.

Дабигатрана этексилат – пролекарство, которое не проявляет никакой фармакологической активности. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается и преобразуется в дабигатран путем эстераза-катализируемого гидролиза в плазме крови и в печени. Дабигатран является мощным, конкурентным,

обратимым прямым ингибитором тромбина и основным активным веществом в плазме, дальнейшему метаболизму в печени не подвергается. [24]. Опубликовано два случая развития острого гепатита при применении дабигатрана. 71-летний мужчина с фибрилляцией предсердий принимал дабигатран для профилактики инсульта. Через 4 нед после начала лечения у него появилась желтуха и общая слабость. Увеличение активности АЛТ, ЩФ и повышение билирубина в плазме крови достигало 14, 5 и 21 ВГН, соответственно. Биопсию печени не выполняли. Лечение дабигатраном было прекращено, и пациент выздоровел в течение последующих 2 нед [25]. Вторым пациентом стала 86-летняя женщина, госпитализированная с пиелонефритом и острой почечной недостаточностью. Она также принимала дабигатран из-за постоянной формы фибрилляции предсердий. Во время госпитализации у нее появились признаки гепатотоксичности, с небольшим повышением сывороточного билирубина. Дабигатран был отменен, и пациентка выздоровела в течение нескольких дней [26].

## Обсуждение

В основном диагноз лекарственно индуцированного поражения печени зависит от наличия временной связи с приемом лекарственного средства и исключения других причин нарушения функции печени, поэтому никогда не может быть установлен с абсолютной уверенностью. Спонтанные сообщения, регистрируемые на уровне национальных систем фармаконадзора, как правило, не содержат всю необходимую информацию для того, чтобы установить наличие причинно-следственной связи развития гепатотоксичности с приемом НОАК. В связи с этим истинную частоту ЛИПП на основании анализа баз данных фармаконадзора установить сложно.

В отличие от баз данных фармаконадзора публикации клинических случаев содержат исчерпывающую информацию о каждом случае развития поражения печени. Последние публикации клинических случаев позволяют предположить, что НОАК связаны с небольшим риском развития лекарственных поражений печени. Наибольшее количество опубликованных случаев (29 случаев), описывает развитие ЛИПП при приеме ривароксабана.

При применении ривароксабана у большинства пациентов развивался гепатоцеллюлярный или смешанный тип повреждения печени. Большинство из них быстро восстанавливались после прекращения приема ЛС, но описан случай развития острой печеночной недостаточности.

По сравнению с ксимелагатраном – первым прямым ингибитором тромбина, который был отозван с рынка по причине развития гепатотоксичности, новые

представители группы заметно реже вызывают поражения печени.

Лекарственные поражения печени, связанные с применяемыми НОАК – это идиосинкразические реакции, редко встречающиеся при применении лекарственных средств в терапевтических дозах, и не могут быть объяснены фармакологическим действием этих лекарственных средств. Имеющиеся в настоящее время данные об опыте применения ривароксабана совместимы как с аллергической (иммунноопосредованной), так и с неаллергической (метаболической) теориями токсичности. Что касается других НОАК, то для предположения о патогенетических механизмах их гепатотоксичности недостаточно данных.

Еще одним фактом, усложняющим уточнение механизма развития гепатотоксического эффекта НОАК, является полипрагмазия. Пациенты, получающие оральные антикоагулянты по терапевтическим показаниям, одновременно получают большое количество лекарственных средств для лечения основного заболевания.

В данный обзор попали только опубликованные клинические случаи (case report) развития ЛИПП при применении новых оральных антикоагулянтов в терапевтических дозах и по зарегистрированным показаниям. Публикация клинических случаев явно отражает общую тенденцию развития ЛИПП, но не может служить единственным инструментом анализа ситуации. Так мета-анализ 29 клинических испытаний III фазы, включавший 152116 пациентов, получавших дабигатран, ривароксабан или апиксабан по сравнению с традиционной терапией или плацебо, не обнаружил повышения риска гепатотоксичности НОАК относительно групп сравнения. Частота поражения печени составляла менее 1% в группе, получавшей НОАК [27]. Данные национальных регистров фармаконадзора также соответствуют общей картине. Например, в феврале 2015 г. в глобальной базе данных отчетов о безопасности Всемирной организации здравоохранения было 73 случая гепатотоксичности, связанных с апикабаном (включая 2 случая развития печеночной недостаточности) по сравнению с 546 случаями, связанными с дабигатраном, 775 – с ривароксабаном [28]. В базе данных нежелательных явлений FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) содержалось 17097 сообщений о неблагоприятных последствиях, связанных с НОАК. После 9 мес постмаркетингового наблюдения был зарегистрировано одно сообщение о случае лекарственного повреждения печени для апиксабана по сравнению со 146 случаями для ривароксабана (2 года наблюдения) и 222 случаями – для дабигатрана (3 года наблюдения) [29].

## Заклучение

Опубликованные клинические случаи позволяют предположить, что новые оральные антикоагулянты обладают таким нежелательным явлением, как гепатотоксичность. Частоту данного явления установить не представляется возможным, скорее всего, гепатотоксичность является редким нежелательным явлением (0,01-0,1%). Большинство сообщений о развитии гепатотоксичности ассоциированы с ривароксабаном. В настоящий момент не определены группы риска и другие паттерны развития гепатотоксичности при терапии новыми оральными антикоагулянтами. Механизм развития гепатотоксичности, ассоциированной с применением НОАК, также остается неясным.

Частота гепатотоксичности, ассоциированной с НОАК, слишком низкая, чтобы рекомендовать рутинный мониторинг функции печени у пациентов, получающих лекарственные средства данной группы. С другой стороны, важно, чтобы пациенты, принимающие ЛС данной группы, знали о необходимости не-

медленного обращения к врачу, если развиваются симптомы поражения гепатобилиарной системы, такие как желтуха, недомогание, боли в животе или кожный зуд.

Для лечащего врача также необходимо понимать и помнить, что гепатотоксичность, хотя и является крайне редким осложнением фармакотерапии, но при применении оральных антикоагулянтов возможна, и при ее развитии подозреваемое ЛС должно быть незамедлительно отменено. Важно направлять сообщения (репортировать) о развитии таких случаев национальным службам фармаконадзора, чтобы улучшить понимание этой потенциально жизне-угрожающей лекарственной реакции.

**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. Kvasnicka T., Malikova I., Zenahlikova Z., et al. Rivaroxaban - metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):636-42. doi: 10.2174/1389200218666170518165443.
2. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Eng J Med.* 2009;361:594-604. doi: 10.1056/NEJMoa1006885.
3. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(5):285-295. doi: 10.2165/00003088-200847050-00001.
4. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol.* 2008;14(44):6774-85. doi: 10.3748/wjg.14.6774.
5. Goldberg D.S., Forde K.A., Carbonari D.M., et al. Population-representative incidence of drug-induced acute liver failure based on an analysis of an integrated health care system. *Gastroenterology.* 2015;148:1353-61. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.050.
6. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K., et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology.* 2013;144:1419-25. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
7. Wysocki D.K., Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. *Arch Intern Med.* 2005;165:1363-9. doi: 10.1001/archinte.165.12.1363.
8. Lauschke V., Ingelman-Sundberg M. The importance of patient-specific factors for hepatic drug response and toxicity. *Int J Mol Sci.* 2016;17:1714. doi: 10.3390/ijms17101714.
9. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov.* 2005; 4(6):489-99. doi: 10.1038/nrd1750.
10. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol.* 1990;11(2):272-6. doi: 10.1016/0168-8278(90)90124-A.
11. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J., et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):806-15. doi: 10.1038/clpt.2011.58.
12. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol.* 2008;14(44):6774-85. doi: 10.3748/wjg.14.6774.
13. Harder S., Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69:1617-33. doi: 10.1007/s00228-013-1510-z.
14. Lee W.M., Larrey D., Olsson R., et al. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Saf.* 2005; 28:351-70. doi: 10.1007/978-3-642-00663-0\_13.
15. Keisu M., Andersson T. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Handb Exp Pharmacol.* 2010; 196:407-18. doi: 10.1007/978-3-642-00663-0\_13.
16. Xarelto. Summary of product characteristics. [cited by August 23, 2018]. Available from: [https://www.xarelto.com/en/congress-materials/pdf/SPC\\_Oct\\_2017.pdf](https://www.xarelto.com/en/congress-materials/pdf/SPC_Oct_2017.pdf).
17. Watkins P.B., Desai M., Berkowitz S.D., et al. Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery. *Drug Saf.* 2011;34:243-52. doi: 10.2165/11586600-000000000-00000.
18. Licata A., Puccia F., Lombardo V., et al. Rivaroxaban-induced hepatotoxicity: review of the literature and report of new cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(2):226-232. doi: 10.1097/MEG.0000000000001030.
19. Glenn K., Chen P., Musleh M., et al. A Rare Case of Rivaroxaban Causing Delayed Symptomatic Hepatocellular Injury and Hyperbilirubinemia. *Case Rep Gastrointest Med.* 2017;2017:5678187. doi: 10.1155/2017/5678187.
20. Aslan A.N., Sari C., Baştug S., et al. Severe jaundice due to intrahepatic cholestasis after initiating anticoagulation with rivaroxaban. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(2):226-7. doi: 10.1097/MBC.0000000000000442.
21. Lee W.M., Larrey D., Olsson R., et al. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Saf.* 2005; 28:351-70. doi: 10.1016/j.jcard.2015.11.147.
22. Cordeanu M., Lambert A., Gaertner S., et al. Apixaban-induced hepatotoxicity. *Int J Cardiol.* 2016;1;204:4-5. doi: 10.1136/bcr-2016-216744.
23. Clarke S.A., Alsaad A.A., Mack A., et al. Apixaban-induced liver injury. *BMJ Case Rep.* 2016. doi: 10.1136/bcr-2016-216744.
24. Pradaxa. Summary of product characteristics. [cited by August 23, 2018]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC50004T059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC50004T059.pdf).
25. Rochweg B., Xenodemetropoulos T., Crowther M., et al. Dabigatran-induced acute hepatitis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012;18(5):549-50. doi: 10.1177/1076029611435840.
26. Fulcrand J., Lerooy A., Giraud J., et al. le réseau des Centres régionaux de Pharmacovigilance. [Cytolysis in an elderly patient treated with dabigatran etexilate]. *Thérapie.* 2013 Sep-Oct;68(5):332-4. doi: 10.2515/therapie/2013053.
27. Caldeira D., Barra M., Santos A.T., et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2014;100(7):550-6. doi: 10.2515/therapie/2013053.
28. Liakoni E., Rätz Bravo A.E., Krähenbühl S. Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants (NOACs). *Drug Saf.* 2015;38(8):711-20. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305288.
29. Raschi E., Poluzzi E., Koci A., et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(2):285-93. doi: 10.1111/bcp.12611.

*About the Authors:*

**Alina R. Kasimova** – Post-Graduate Student, Chair of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Clinical Pharmacologist, Department of Clinical Pharmacology, Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden  
**Anastasia V. Philippova (Guryanova)** – Post-Graduate Student, Chair of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
**Alexey S. Kolbin** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

*Сведения об авторах:*

**Касимова Алина Рашидовна** – аспирант, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; врач-клинический фармаколог, отделение клинической фармакологии, РНИИТО им. Р.Р. Вредена  
**Филиппова (Гурьянова) Анастасия Владимировна** – аспирант, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова  
**Колбин Алексей Сергеевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

## Никитин Юрий Петрович: к 90-летию со дня рождения

23 августа 2018 г. отметил свой 90-летний юбилей основатель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального Исследовательского Центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН), академик Российской академии наук Юрий Петрович Никитин.



Ю.П. Никитин в течение 20 лет был директором созданного им Института терапии СО РАМН. Юрий Петрович – опытный организатор научных исследований и практического здравоохранения. Десять лет он был проректором по научной работе Новосибирского государственного медицинского университета (НГМУ) и столько же лет – заместителем председателя Президиума СО РАМН. Под его руководством создана кардиологическая служба в Новосибирске и области, впервые в СССР были открыты кардиологические кабинеты.

Научные исследования Ю.П. Никитина относятся к разным разделам медицины: кардиология, гематология, клиническая биохимия, генетика и другие. Им создана одна из ведущих научных школ в России по проблемам атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и эпидемиологии других хронических неинфекционных заболеваний. Ю.П. Никитин – один из ведущих ученых по разработке проблем северной медицины, им были созданы лаборатории Института терапии на Чукотке и в Магадане. Работы Юрия Петровича известны и признаны за рубежом – он представлял отечественную науку на 90 международных научных форумах, он – автор более 850 научных

публикаций, в т. ч. 19 монографий, 7 учебников, 12 российских методических рекомендаций для врачей, 6 патентов.

Ю.П. Никитин – член консультативного Совета международного Союза по приполярной медицине, Европейского и Международных обществ кардиологов, ангиологов, Международной сердечной федерации, также он входит в состав правления ряда Российских научных обществ: терапевтов (вице-президент этого общества), кардиологов, геронтологов, он – член редколлегии и редакционных советов двенадцати Российских медицинских журналов. Юрий Петрович внес большой вклад в подготовку высококвалифицированных врачебных кадров, работая на кафедре терапии факультета усовершенствования врачей НГМУ, под его руководством выполнено и защищено 120 диссертаций, из них 33 – докторские.

В последние 5 лет под руководством Никитина в Новосибирске продолжается выполнение международных программ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): «МОНИКА», «СИНДИ», «ХЕППИ», осуществляется сотрудничество с научными учреждениями США, Бельгии, Англии, Нидерландов. Проводится работа по грантам Российского фонда фундаментальных исследований и Российского гуманитарного научного фонда.

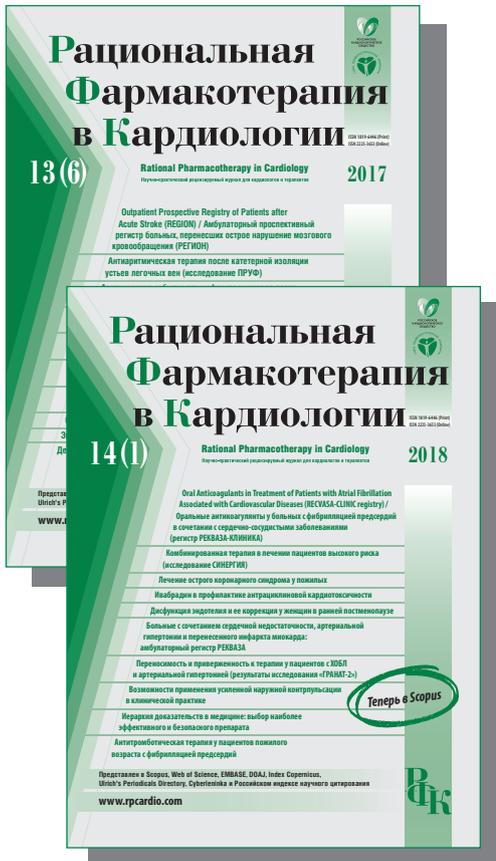
Received / Поступила: 05.06.2018

Accepted / Принята в печать: 06.06.2018

За период 2014-2018 гг. он организовывал и принимал участие в актуальных научных исследованиях, посвященных изучению ассоциации структурных изменений ахиллова сухожилия с ишемической болезнью сердца (ИБС) и атерокальцинозом аортокоронарного артериального сегмента и изучению ассоциаций содержания белка Клото в сыворотке крови с ИБС и кальцинозом артериальной стенки. Оба исследования имеют высокую научную новизну. В 2017 г. под его редакцией вышла монография «Мониторирование сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA)», в которой сум-

мированы результаты научной деятельности Института по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний в регионе. В 2018 г. Юрий Петрович подготовил к изданию монографию, посвященную многолетним результатам научно-исследовательских работ Института на Чукотке.

Редакционный совет и Редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» поздравляют дорогого Юрия Петровича Никитина со славным юбилеем и желают ему крепкого здоровья и дальнейшей плодотворной работы на благо Российской медицинской науки.



## 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

(ИНН получателя платежа)  
№ 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

(ИНН получателя платежа)  
№ 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) \_\_\_\_\_

2018





# 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®  
апиксабан

#### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®

**Торговое название:** Эликвис®. **МНН:** Аписакбан. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аписакбана. **Показания к применению:** Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к аписакбану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее 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; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установлен-

ное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосуда или выраженное внутрикраниальное или внутрикостное 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) (ноксалазин, 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 аписакбаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Временный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гипотензия, кровоизлияния в ткани глаза), кровотечения, носовое кровотечение и гематома, инимия, закрытая травма, шокота. 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 поре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном раство-

ре декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре 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 аписакбана 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 рецидива тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Отпускается по рецепту врача. Срок годности:** 3 года. **Регистрационные удостоверения:** ПП-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 инсульт/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

# Какой путь вы выберете для пациента с ХСН?

Лечение ХСН и сердечной недостаточности после инфаркта миокарда



- **Значительное улучшение** клинического течения заболевания<sup>\*1,4</sup>
- **Защищает от прогрессирования** сердечной недостаточности<sup>1-4</sup>
- **Замедляет структурные изменения** сердечной мышцы<sup>\* \*1-4</sup>
- **Снижение риска** внезапной смерти и повторных госпитализаций<sup>1-4</sup>



**Инспра®**  
ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЭПЛЕРЕНОН  
**УЛУЧШАЕТ ПРОГНОЗ.  
СОХРАНЯЕТ ЖИЗНЬ**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ИНСПРА®

**Торговое название:** Инспра®. **Международное непатентованное название:** эплеренон. **Фармакологические свойства:** эплеренон обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека в отличие от глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов и препятствует связыванию минералокортикоидных с альдостероном – ключевым гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который участвует в регуляции артериального давления (АД) и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. **Показания к применению.** Инфаркт миокарда: в дополнение к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса  $\leq 40\%$ ) и клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. **Хроническая сердечная недостаточность:** в дополнение к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса по классификации NYHA, при дисфункции левого желудочка (фракция выброса  $\leq 35\%$ ). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эплеренону или другим компонентам препарата, клинически значимая гиперкалиемия, содержание калия в сыворотке крови в начале лечения  $> 5,0$  ммоль/л, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК)  $< 30$  мл/мин), тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по классификации Чайлд – Пью), одновременный прием калийсберегающих диуретиков или мощных ингибиторов изофермента СYP3A4 (например, итраконазола, кетоконазола, ритонавира, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона), редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; опыта применения препарата у детей в возрасте до 18 лет нет, поэтому его назначение пациентам этой возрастной группы не рекомендуется. **С осторожностью:** сахарный диабет 2-го типа и микроальбуминурия; пожилой возраст; нарушения функции почек (КК  $< 50$  мл/мин); одновременное применение эплеренона и ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II; сильных индукторов изофермента СYP3A4; препаратов, содержащих литий; циклоспорина или такролимуса; дигоксина и варфарина в дозах, близких к максимальным терапевтическим. Не следует применять тройную комбинацию ингибитора АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II с эплеренонем. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. Стартовая доза 25 мг один раз в сутки, титрация через 4 недели с учетом концентрации калия в сыворотке крови до 50 мг один раз в сутки. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Сведений о применении препарата у беременных нет. Препарат следует применять с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка. Возможные нежелательные эффекты эплеренона на новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, неизвестны, поэтому целесообразно или прекратить кормление грудью, или отменить препарат, в зависимости от его важности для матери. **Побочное действие.** Наиболее частые нежелательные явления, которые могли быть связаны с лечением: гиперкалиемия, гипертриглицеридемия, дегидратация, гиперхолестеринемия, обморок, головокружение, инфаркт миокарда, выраженное снижение АД, кашель, диарея, тошнота, запор, кожный зуд, судороги в икроножных мышцах ног, мышечно-скелетные боли, нарушение функции почек. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые оболочкой, 25 мг или 50 мг, по 14 таблеток в блистере; по 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. По 10 таблеток в блистере; по 2, 3, 5, 10 или 20 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Инспра® ЛСР-004052/10-301116.

1. Бубнова М.Г. Улучшение выживаемости больных после инфаркта миокарда с дисфункцией левого желудочка и признаками сердечной недостаточности: фокус на антагонисты альдостерона. *Кардиосоматика (Кардиосоматика)*. 2012. №1. С. 5–12. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Инспра®. ЛСР-004052/10. 3. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003. V. 348. P. 1309–1312. 4. Zannad F. et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011. V. 364 (1), P. 11–21.

\*Снижение риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализация по поводу сердечной недостаточности<sup>1-4</sup>. \*\*Исследование было проведено на животных.



ООО «Пфайзер»:

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.pfizerprofi.ru](http://www.pfizerprofi.ru)