

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

15(1)

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

2019

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

Factors Associated with Cause-Specific Death in Russia  
Факторы, ассоциированные с основными причинами  
смерти в России

Comparison between Different Injection Regimens  
of Eptifibatide during PCI  
Сравнение путей введения эптифибатида при ЧКВ

Сахарный диабет и течение острого коронарного синдрома  
у пожилых пациентов

Нарушения дыхания во сне у пациентов с фибрилляцией предсердий

Когнитивные функции при артериальной гипертензии  
на фоне лечения

Атеросклероз и остеопороз

Смертность от болезней системы кровообращения  
и злокачественных новообразований в России

Каротидный атеросклероз у взрослого неорганизованного населения

Фармакологические основы клинической эффективности варениклина

Артериальная гипертензия и головокружение



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



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

Р  
Ф  
К

## Выбирайте антикоагулянт сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с фибринолизией предсердий завтра<sup>1,2</sup>



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



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



Выбор дозы Кscarleto® 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 Кscarleto®<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); <sup>1</sup>Препарат Кscarleto® изучен и зарегистрирован по показанию «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибринолизией предсердий неклапанного происхождения»; <sup>2</sup>При КлКр 30–49 мл/мин доза Кscarleto® 15 мг 1 р/д, при КлКр ≥50 мл/мин доза Кscarleto® 20 мг 1 р/д; <sup>3</sup>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.

**КСАРЛЕТО®.** Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка покрыта пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана монокристаллического. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибринолизией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбозомиэлии 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, имеющиеся 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, дalteпарин и др.), производными гепарина (фondапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, 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 кровотечения; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (аффективность 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); выраженный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-глактозная 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 гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхэктомии 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 анти тромботические средства); Кscarleto® 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 изоферментов СУР3A4 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 СУР3A4, 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 Кscarleto® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к посттромбозной 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. Теморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно обознать другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стеноэкардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конънктиву), 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, повышенные активности и гликеноэнзимов трансаминаз, боли в конечностях\*, головокружение, головная боль, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию\*\*), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины)\*, носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастьи случаи генерализованного зуда), сильные экхимозы, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома\*, \*\* зарегистрировались после больших ортопедических операций;

\*\* зарегистрировались при лечении ВТД как очень часты у женщин < 55 лет. Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 12.02.2018. Юридическое лицо, 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. 2. Mak C-H. BMJ Open 2012;2:e001592. doi:10.1136/bmjjopen-2012-001592. 3. Fox K.A. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата Кscarleto® 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.

# 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 2019; т.15, №1 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2019; v.15, N 1

Журнал зарегистрирован 30.12.2004 и перерегистрирован  
Роскомнадзором 12.04.2016 (ПИ №ФС 77-65339)  
Соучредители – ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ и физические лица  
Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год  
Подписные индексы:

Каталог агентства «Роспечать» – 20168

Объединенный каталог «Пресса России», Интернет-каталог  
агентства «Книга-Сервис», каталоги стран СНГ – 81306

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций  
в печатном или электронном виде из журнала «Рациональная  
Фармакотерапия в Кардиологии» допускается только с письменного  
разрешения Издателя ООО «Столичная Издательская Компания»

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов  
и изданий ВАК (список изданий, входящих в международные  
реферативные базы данных)

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

**Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 1,199**

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:

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



**Издатель:** ООО «Столичная  
Издательская Компания»  
107076, Москва, Стромынка, 19-2  
Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)  
E-mail: [rpc@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru)  
URL: [www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com)

### Директор по маркетингу и продажам **Marketing and Sales Manager**

Васильева И.В.

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)

На платформе PKP OJS

Номер подписан в печать 22 февраля 2019 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2019

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2019

### Главный редактор

Бойцов С.А.

### Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Оганов Р.Г.

Шальнова С. А.

### Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

### Выпускающий редактор

Лишуга А. С.

### Редакционная коллегия

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Дошицин В. Л. (Москва)

Задюченко В. С. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенико Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Лукьянов М. М. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Напалков Д. А. (Москва)

Небиридзе Д. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Ткачева О. Н. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Шостак Н. А. (Москва)

Якушевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

### Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджейрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан Диего, США)

Джусипов А. К. (Алматы, Казахстан)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В. Н. (Киев, Украина)

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

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Латфуллин И.А. (Казань, Россия)

Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)

Матюшин Г.В. (Красноярск, Россия)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Никитин Ю.П. (Новосибирск, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Перова Н.В. (Москва, Россия)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Фишман Б.Б. (Великий Новгород, Россия)

Цинамдзевришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

### Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

### Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Oganov R.G.

Shalnova S.A.

### Executive Editor

Butina E.K.

### Managing Editor

Lishuta A. S.

### Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Gorbunov V.M (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Loukianov M. M. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Napalkov D. A. (Moscow)

Nebiридзе D. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnjakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

### Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

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)

Tsinamdzgvishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

Shalaev S. V. (Tyumen, Russia)

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Факторы, ассоциированные с основными причинами смерти в России. Данные многолетнего проспективного исследования 1977-2001 гг.	4
Шальнова С.А., Капустина А.В., Деев А.Д., Баланова Ю.А.	
Сравнение болюсного интракоронарного и болюсного внутривенного путей введения эптифабатида во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	
Наб М.Х., Мостафа Ш., Эльрабат Х., Кабил Х., Элмелеги Н.	17
Как наличие сахарного диабета влияет на течение острого коронарного синдрома у пожилых пациентов в реальной клинической практике?	
Атабегашвили М.Р., Константина Е.В., Муксинова М.Д., Удовиченко А.Е., Нестеров А.П., Желтоухова М.О., Мурадова Л.Ш., Гиляров М.Ю.	29
Распространенность нарушений дыхания во сне у пациентов с фибрилляцией предсердий после перенесенного катетерного лечения	
Агальцов М.В., Драпкина О.М., Давтян К.В., Арутюнян Г.Г.	36
Оценка динамики антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение 2015-2017 гг. по данным регистра клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера г. Красноярска	
Тучков А.А., Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А.	43
Сравнительный анализ антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий	
Петров В.И., Шаталова О.В., Герасименко А.С., Горбатенко В.С.	49
Улучшение когнитивных функций пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией в результате лечения фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан	
Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Бондарец О.В.	54
Прогностическое значение ЭКГ у пациентов с тромбозом легочной артерии	
Муллова И.С., Павлова Т.В., Хохлунов С.М., Дупляков Д.С.	63

### СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиosteопорозных препаратов (Часть I). Влияние сердечно-сосудистых препаратов на прочность костной ткани	
Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Колчина М.А., Мягкова М.А., Косматова О.В.	69

### ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских мужчин и женщин 2000-2016 гг.	
Шальнова С.А., Драпкина О.М.	77
Выраженность каротидного атеросклероза у взрослого неорганизованного населения	
Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Шальнова С.А.	84

## CONTENTS

### ORIGINAL STUDIES

Factors Associated with Cause-Specific Death in Russia. Data from Longitudinal Prospective Study 1977-2001	
Shalnova S.A., Kapustina A.V., Deev A.D., Balanova Y.A.	4
Comparison between Bolus Intracoronary versus Bolus Intravenous Injection Regimens of Eptifibatide during Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction	
Nab M.H., Mostafa S., Elrabat K., Kabil H., Elmelegy N.	17
How does the presence of diabetes affect the course of acute coronary syndrome in elderly patients in actual clinical practice?	
Atabegashvili M.R., Konstantinova E.V., Muksinova M.D., Udovichenko A.E., Nesterov A.P., Zheltoukhova M.O., Muradova L.S., Gilarov M.Y.	29
The prevalence of sleep breathing disorders in patients with atrial fibrillation undergoing catheter treatment	
Agaltsov M.V., Drapkina O.M., Davtyan K.V., Arutyunyan G.G.	36
Assessment of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation for 2015-2017 According to the Registry of the Clinic of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk City	
Tuchkov A.A., Gogolashvili N.G., Yaskevich R.A.	43
Antithrombotic Therapy Comparative Analysis in In-patients with Atrial Fibrillation	
Petrov V.I., Shatalova O.V., Gerasimenko A.S., Gorbatenko V.S.	49
Improving the Cognitive Functions in the Middle-aged Patients with Essential Arterial Hypertension after the Treatment with Amlodipine/Valsartan Single-pill Combination	
Ostromova O.D., Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostromova T.M., Bondarec O.V.	54
Prognostic Value of ECG in Patients with Pulmonary Embolism	
Mullova I.S., Pavlova T.V., Khokhlinov S.M., Duplyakov D.V.	63

### ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Atherosclerosis and Osteoporosis. Common Targets for the Effects of Cardiovascular and Anti-osteoporotic Drugs (Part I). The Effect of Cardiovascular Drugs on Bone Strength	
Skripnikova I.A., Alikhanova N.A., Kolchina M.A., Myagkova M.A., Kosmatova O.V.	69

### PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

The Trends of Cardiovascular and Cancer Mortality in Russian Men and Women from 2000 to 2016 years.	
Shalnova S.A., Drapkina O.M.	77
Carotid Atherosclerosis Severity in Unorganized Adult Population	
Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Shalnova S.A.	84

## ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

- Персонализированная медицина в лечении  
фибрилляции предсердий: миф или реальность?  
Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. .... 90

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

- Фармакологические основы клинической  
эффективности варениклина, применяемого  
с целью облегчения прекращения курения.  
Гиляревский С.Р. .... 95
- Современные рекомендации по артериальной гипертонии:  
согласованные и несогласованные позиции  
Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Колесник Э.Л. .... 105
- Предсердные тахикардии и трепетание предсердий: основы  
диагностики и современные возможности терапии  
Бунин Ю.А., Миклишанская С.В.,  
Золозова Е.А., Чигинева В.В. .... 115
- Артериальная гипертензия и головокружение:  
существует ли взаимосвязь?  
Парfenов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. .... 125

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

- Юридические и медицинские аспекты назначения  
лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения  
Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д.,  
Платонов Д.Ю., Ахмеджанов Н.М. .... 130

## ИНФОРМАЦИЯ

- Отчет о работе редколлегии журнала  
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»  
в 2018 году  
Бутина Е.К. .... 135
- XIII российская научная конференция с международным  
участием «Реабилитация и вторичная профилактика  
в кардиологии» 21-22 мая 2019 г., Нижний Новгород  
Информационное письмо .... 136

## НЕКРОЛОГ

- Михаил Яковлевич Руда  
(13 февраля 1940 – 10 февраля 2019) .... 137
- Подписка на журнал .... 139

## INNOVATIVE CARDIOLOGY

- Personalized Medicine in the Treatment  
of Atrial Fibrillation: Myth or Reality?  
Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. .... 90

## POINT OF VIEW

- Pharmacological Basis of the Clinical Efficacy  
of Varenicline Used to Facilitate Smoking Cessation  
Gilyarevskiy S.R. .... 95
- New Guidelines on Management of Arterial Hypertension:  
Key Similarities and Differences  
Kobalava Z.D., Troitskaya E.A., Kolesnik E.L. .... 105
- Atrial Tachyarrhythmias and Atrial Flutter: the Basics  
of Diagnostics and Modern Opportunities of Therapy  
Bunin Y.A., Miklishanskaya S.A.,  
Zolozova E.A., Chigineva V.V. .... 115

## Hypertension and Dizziness: is there a Relation?

- Parfenov V.A., Ostromova T.M., Ostromova O.D. .... 125

## CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

- Legal and Medical Aspects of Off-Label Medication Use.  
Point of View  
Tsygankova O.V., Batluk T.I., Latyntseva L.D.,  
Platonov D.Y., Akhmedzhanov N.M. .... 130

## INFORMATION

- Report of the Editorial Board of the  
“Rational Pharmacotherapy in Cardiology” Journal about Work  
in 2018  
Butina E.K. .... 135
- XIII Russian Scientific Conference with International  
Participation “Rehabilitation and Secondary Prevention  
in Cardiology” May 21-22, 2019, Nizhny Novgorod  
Information letter .... 136

## OBITUARIES

- Mikhail Ya. Ruda  
(13.02.1940 – 10.02.2019) .... 137
- Subscription to the journal .... 139

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Factors Associated with Cause-Specific Death in Russia. Data from Longitudinal Prospective Study 1977-2001

Svetlana A. Shalnova, Anna V. Kapustina, Alexander D. Deev, Yulia A. Balanova\*

National Medical Research Center for Preventive Medicine

Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

**Aim.** To evaluate the associations between main risk factors (RF) with cause-specific death in cohorts of Russian men and women.

**Material and methods.** Data of a number of cross-sectional studies conducted in different years by unified base protocol had become the subjects for the study. A total of 12,497 men and 5,039 women aged 35-74 years, residents of Moscow and St-Petersburg (former Leningrad) cities at the moment of examination, were enrolled into the study. We analyzed 17 previously selected risk factors and their associations with cause-specific mortalities: coronary heart disease (CHD), stroke, cardiovascular diseases (CVD), non-CVD, all causes. A total of 10,650 deaths were registered: 8,726 in men (for 10 years) and 1,924 – in women (for 20 years).

**Results.** Men died more often from all the examined causes except for stroke, what was more typical to women. Mortality in men was associated with significantly larger number of RF than in women and correlations were stronger. In particular, smoking (hazard ratio [HR] 2.25; 95% confidence interval [95%CI] 1.75-2.89;  $p=0.0001$ ), high blood pressure (HR 1.78; 95%CI 1.43-2.22;  $p=0.0001$ ) and history of CHD (HR 3.23; 95%CI 2.71-3.84;  $p=0.0001$ ) significantly increased CHD-related mortality in the men's cohort but were much less significant for women. The total cholesterol level demonstrated significance in men but was not even selected in the model for women. The main RF for stroke-related mortality were smoking, high blood pressure and atrial fibrillation, while for non-cardiovascular mortality there was only one common factor – smoking. Factors associated with CVD and all-cause mortality were almost the same because CVD cover more than half in the all-cause mortality, however a larger number of predictors were reported in men.

**Conclusion.** The data obtained indicate: 1) considerably larger number of unfavorable risk factors in the men's cohort, which significantly increased risk for death from any cause; 2) statistically more pronounced relation between risk factors and mortality rates in men as compared to women, especially note that mortality rates were followed up for 10 years in men and 20 years in women. It is obvious that successful prevention focused on risk factors must be gender-based.

**Keywords:** cause-specific mortality, coronary heart disease, stroke, cardiovascular disease, risk factors.

**For citation:** Shalnova S.A., Kapustina A.V., Deev A.D., Balanova Y.A. Factors Associated with Cause-Specific Death in Russia. Data from Longitudinal Prospective Study 1977-2001. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):4-16. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-4-16

### Факторы, ассоциированные с основными причинами смерти в России. Данные многолетнего проспективного исследования 1977-2001 гг.

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

**Цель.** Изучить влияния основных факторов риска на смертность от различных причин в когортах российских мужчин и женщин.

**Материал и методы.** Материалом послужили результаты исследований, проведенных в разные годы по единому протоколу. Всего в анализ включено 12497 мужчин и 5039 женщин 35-74 лет, проживающих на момент обследования в гг. Москве и Ленинграде. Анализировались 17 предварительно отобранных факторов риска (ФР) и их ассоциации со смертностью от различных причин: ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), не ССЗ и все причины. За время наблюдения за смертностью зарегистрировано всего 10650 смертей, 8726 у мужчин (за 10 лет) и 1924 у женщин (за 20 лет).

**Результаты.** Мужчины умирают статистически значимо чаще от всех изучаемых причин, кроме инсульта, смерть от которого более характерна для женщин. Смертность у мужчин определяется значительно большим числом ФР, чем у женщин, и эта зависимость выражена сильнее. Так, курение (отношение рисков [ОР] 2,25; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,75-2,89;  $p=0.0001$ ), высокое артериальное давление (ОР 1,78; 95%ДИ 1,43-2,22;  $p=0.0001$ ) и ИБС в анамнезе (ОР 3,23; 95%ДИ 2,71-3,84;  $p=0.0001$ ) значительно увеличивают смертность от ИБС в мужской когорте, но менее значимы для женщин. Уровень общего холестерина был значимым для мужчин, но не для женщин. Для обоих полов общими ФР для смертности от инсульта были курение, высокое АД и фибрillation предсердий, а для не сердечно-сосудистых причин общим было только курение. Факторы, формирующие смертность от ССЗ и всех причин, практически одни и те же в силу существенной доли ССЗ в структуре общей смертности, однако и в этом случае у мужчин регистрируется больше прогностически неблагоприятных факторов.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют: 1) о значительно большем количестве прогностически неблагоприятных факторов риска у мужчин, которые существенно увеличивают в мужской когорте риск смертности по любой причине, кроме инсульта; 2) о статистически значимо более выраженной силе связи между факторами и смертностью у мужчин по сравнению с женщинами, особенно, если учитывать, что смертность наблюдалась среди мужчин в течение 10 лет, а среди женщин – 20 лет. Становится очевидным, что успешная профилактика, направленная на факторы риска, должна быть гендерной.

**Ключевые слова:** смертность от всех причин, ишемическая болезнь сердца, инсульт, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

**Для цитирования:** Шальнова С.А., Капустина А.В., Деев А.Д., Баланова Ю.А. Факторы, ассоциированные с основными причинами смерти в России. Данные многолетнего проспективного исследования 1977-2001 гг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):4-16. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-4-16

Received / Поступила: 01.11.2018

Accepted / Принята в печать: 21.01.2019

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

Significant decrease in mortality rate was observed in Russia over recent years, although it is still one of the highest in Europe [1]. The role of risk factors in cardiovascular morbidity and mortality is well known. S. Yusuf et al. had demonstrated, risk factors have no borders being actual both in low- and high-income countries, in America as well as in Europe and Australia [2]. From the other side cardiovascular disease (CVD) risk factors prevalence is not the same in different countries and their influence on population may differ.

Attempts to find reasons for such high mortality rates in Russia have been made during a long time, but were not enough sufficient [1,3,4]. Until recently alcohol consumption and smoking were commonly believed to be the principal risk factors influencing mortality rates in Russia while other factors considered less significant [5,6]. That is why estimation of different factors and biomarkers which can potentially participate in increase of mortality rates in the Russian population is of great importance.

The aim of the study was to evaluate the associations between main well-known risk factors with cause-specific death in cohorts of Russian men and women examined in 1975-2001.

## Material and methods

The data came from representative samples of 7 cross-sectional surveys, included Russian part of Lipid Research Clinics Study and Moscow MONICA Project which were conducted from 1975 to 2001 by unified core protocol. All the surveys were carried out in Moscow and St. Petersburg (former Leningrad). The response rate exceeded 75%. Mortality follow up data were also collected. The study design is observational prospective cohort study.

A total of 12,497 men and 5,039 women aged 35-74 years, residents of Moscow and Leningrad cities at the moment of the study, were enrolled into the analysis.

The protocol of examination included information of social and demographic characteristics, risk factors, medical history data. All the examined persons were twice measured blood pressure (BP) (mm Hg) using mercury sphygmomanometer and appropriately sized arm cuffs on the right arm, heart rate (b.p.m.) measured on the *a. radialis*, the mean of two readings was used for analysis. Weight and height were measured with a calibrated medical scale, and without shoes or heavy clothes. Body mass index (BMI) was calculated as the weight in kilograms divided by the height in meters squared ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Laboratory biochemical analysis included total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG) levels ( $\text{mmol}/\text{l}$ ) routine assessment. The ECG was registered in supine

Несмотря на существенное снижение смертности в стране в последние годы, Россия все еще остается в ряду стран с самым высоким уровнем смертности в Европе [1]. Известна роль факторов риска в заболеваемости и смертности, и, как показал S. Yusuf с соавт. [2], факторы риска определяют здоровье как в бедных, так и в богатых странах. С другой стороны, распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (CC3) в разных странах не одинакова, и их воздействие на популяцию может быть различным.

Попытки понять причины высокой смертности в России предпринимаются давно и не очень успешно, в том числе, и зарубежными исследователями [1,3,4]. До последнего времени считалось, что основной причиной высокой смертности в нашей стране является чрезмерное потребление алкоголя и курение, а другие факторы недооценивались [5,6]. Поэтому нигде, как в России, важны поиски различных показателей, биомаркеров, потенциально способных влиять на динамику смертности.

Целью настоящего исследования является изучение ассоциаций основных и, стало быть, достаточно известных, факторов риска с различными причинами смерти в когортах российских мужчин и женщин, обследованных в 1975-2001 гг.

## Материал и методы

Материалом послужили представительные, обследованные по единому протоколу выборки 7 исследований, проведенных в различные годы. В каждой выборке проводилось проспективное наблюдение за смертностью. Всего в анализ было включено 12497 мужчин и 5039 женщин 35-74 лет, проживающих на момент обследования в гг. Москве и Ленинграде (ныне Санкт-Петербург). Таким образом, дизайн работы представляет собой наблюдательное проспективное когортное исследование.

Протокол обследования включал стандартный опрос, содержащий информацию о социально-демографических показателях, факторах риска, анамнестических данных. По уровню образования пациенты разделялись на 3 группы: ниже среднего, среднее, выше среднего. Из поведенческих привычек оценивали статус курения (никогда не курил, бросил, курит в настоящее время) и статус потребления алкоголя (не употреблял в течение последнего года или употреблял чрезмерно  $>168$  г чистого этанола в неделю для мужчин и  $>84$  г чистого этанола в неделю для женщин).

Всем обследованным дважды измерялось артериальное давление (АД [мм рт.ст.]) и частота сердечных сокращений (ЧСС [уд/мин]) на *a. radialis*, в анализ включалось среднее из двух измерений. Анализировалось повышенное АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. и высокое АД  $\geq 160/95$  мм рт.ст. Высокая ЧСС регистрировалась при значениях частоты пульса  $>80$  уд/мин. Измерялись рост, вес, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ=вес/рост<sup>2</sup>).

position in 12 leads with tape speed of 25 mm/s. ECG analysis was conducted using the Minnesota code (MC) in the 1982-year revised version by two independent experts with participation of a third one in case of disagreement [7].

By educational status the patients were divided in 3 groups: basic, secondary and higher education. Among behavioral habits we evaluated smoking habits (never-smokers, former smokers, current smokers) and alcohol consumption: no alcohol consumption during the last year and excessive alcohol consumption ( $>168$  g of pure ethanol per week for men and  $>84$  g – for women). Increased BP ( $\geq 140/90$  mm Hg) and high BP ( $\geq 160/95$  mm Hg) were taken into analysis. Heart rate was registered as high at the value of  $>80$  b.p.m. TC was considered high at the level of  $\geq 6,6$  mmol/l, which corresponds to the 5<sup>th</sup> sex-specific quintile of TC distribution in population, and low – at the level under 4,8 mmol/l (1 quintile); increased TG level was registered at the level of  $\geq 1,7$  mmol/l; low HDL-C – at the values of  $\leq 1,0/1,2$  mmol/l for men and women, respectively.

The following ECG disturbances were considered: major QQS waves – (MC 1-1-1, 1-2-7); and ischemia – major ST-T (MC 4-1, 4-2, 5-1,5-2), without left ventricle hypertrophy (MC 3-1, 3-3); Atrial fibrillation (AF) was registered as the 8-3 MC category. Coronary heart disease (CHD) was detected in cases of major QQS waves, angina pectoris by the Rose questionnaire [8] and major ischemia (ST-T abnormalities).

Mortality was determined using the current mortality register with International Classification of Diseases-8 (ICD). Death cases due to CVD, CHD, any stroke, non-cardiovascular causes and all causes were encoded by the ICD- 8. A total of 4.7% persons of the general cohort were lost (duration of follow-up was fixed by the data of drop-out). Altogether 18,085 persons were followed up in the cohort of 35-74 years (13,046 men, 5,039 women). To the end of October 2016 the total of 10,650 deaths were registered: 8,726 in men and 1,924 – in women. Table 1 presents absolute numbers of death cases in men and women for 10 and 20 years of follow-up, respectively.

We calculated death rate for the men's cohort for the next 10 years while for the women's cohort – for the next 20 years as the size of the women's cohort was significantly less than that one of men and a number of deaths was limited.

Descriptive statistics (prevalence rates, means and standard errors (SE)) were calculated for main variables;  $p < 0.05$  values were taken as statistically significant. Hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (95%CI) were estimated by the multivariate Cox proportional hazards regression for all-cause, CVD, non-

Ожирение классифицировали при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Низкий ИМТ соответствовал уровню меньше 21 кг/м<sup>2</sup>.

Лабораторные биохимические параметры включали рутинное определение общего холестерина (ХС [ммоль/л]), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП [ммоль/л]), триглицеридов (ТГ [ммоль/л]). Высокий ХС определялся при уровне  $\geq 6,6$  ммоль/л, что соответствует 5 полоспецифической квинтили распределения ХС в популяции, низкий – при уровне менее 4,8 ммоль/л (1 квинтиль), повышенный уровень ТГ регистрировался при ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л, низкий ХС-ЛПВП при значениях  $\leq 1,0/1,2$  ммоль/л для мужчин и женщин, соответственно.

Электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировалась в положении лежа на спине в 12 отведениях со скоростью протяжки ленты 25 мм/сек. Анализ ЭКГ проводился с помощью Миннесотского кода (МК) в пересмотре 1982 г. двумя независимыми экспертами с привлечением третьего в случае несогласия [7]. Фибрилляция предсердий (ФП) регистрировалась как категория МК: 8-3. ИБС определялась при наличии больших зубцов QQS, стенокардии по вопроснику Rose [8] и выраженной ишемии миокарда (ST-T).

Смертность определялась согласно действующему реестру смертности: по МКБ-8 кодировались причины смерти от ССЗ, ишемической болезни сердца (ИБС), от любого инсульта, не сердечно-сосудистые причины и все причины. За время наблюдения из когорты было потеряно 4,7% (время наблюдения фиксировалось датой выбытия) человек. Всего в проспективной когорте 35-74 лет наблюдалось 18085 человек (13046 мужчин и 5039 женщин). На конец октября 2016 г. было зарегистрировано 10650 смертей, 8726 у мужчин и 1924 у женщин. В табл. 1 представлены абсолютные количества случаев смерти у мужчин и женщин за 10 и 20 лет, соответственно. В данном исследовании риск смерти рассчитывался для мужской когорты на ближайшие 10 лет, для женской – на ближайшие 20 лет, поскольку объем женской когорты существенно меньше, чем мужской, и число случаев также ограничено.

Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета SAS, версия 6.12. Использовали стандартные методы описательной статистики и известные критерии значимости ( $\chi^2$ -критерий, t-критерий Стьюдента). Анализ данных смертности проводили в регрессионной модели пропорционального риска (Кокса) отдельно для мужчин и женщин при стандартизации на возраст, город, год скрининга. Данные стратифицированы по образованию.

## Результаты

В табл. 2 представлены характеристики выборок по факторам риска, включенных в исследование, отдельно по полу. Когорты мужчин и женщин не различаются по

**Table 1. Number of death cases due to different causes in men and women for 10 and 20 years**

Таблица 1. Число случаев смерти от различных причин у мужчин и женщин за 10 и 20 лет

	<b>Causes of death / Причины смерти</b>				
	<b>CHD / ИБС</b>	<b>Stroke / Инсульт</b>	<b>CVD / ЧСЗ</b>	<b>Non-CVD / Не ЧСЗ</b>	<b>All causes / Все причины</b>
<b>Men / Мужчины</b>					
10 years / 10 лет	628	234	958	1050	2018
20 years / 20 лет	1742	733	2743	2400	5316
<b>Women / Женщины</b>					
10 years / 10 лет	124	81	230	218	457
20 years / 20 лет	340	236	650	511	1328

CHD – coronary heart disease, CVD – cardiovascular diseases  
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЧСЗ – сердечно-сосудистые заболевания

**Table 2. Prevalence of the risk factors at the baseline**

Таблица 2. Распространенность факторов риска на стартовом обследовании

<b>Фактор</b>	<b>Men / Мужчины</b>	<b>Women / Женщины</b>	<b>p</b>
Mean age, years / Средний возраст, лет (M±SE)	51.6±0.02	51.7±0.02	0.8807
Basic education / Образование ниже среднего, %	23.9	23.0	0.3870
Secondary education / Среднее, %	28.1	36.8	0.0001
Higher education / Высшее, %	48.0	40.2	0.0001
Never-smokers / Никогда не курили, %	23.2	81.2	0.0001
Former smokers / Бросили курить, %	28.8	7.0	0.0001
Current smokers / Курят сейчас, %	42.3	9.8	0.0001
No alcohol consumption for 1 year / Не употребляли алкоголь в течение года, %	12.0	29.2	0.0001
Excessive alcohol consumption / Употребляли чрезмерно, %	12.5	2.7	0.0001
Heart rate >80 bpm / ЧСС >80 уд/мин, %	9.8	12.4	0.0005
High BP (>160/95 mm Hg) / Высокое АД (>160/95 мм рт.ст.), %	32.5	35.4	0.0064
Increased BP (>140/90 mm Hg) / Повышенное АД (>140/90 мм рт.ст.), %	55.2	55.4	0.8609
CHD / ИБС, %	17.5	19.9	0.0007
AF / ФП, %	1.62	1.31	0.0979
High TC (>6.6 mmol/L) / Высокий ХС (>6,6 ммоль/л), %	17.8	24.4	0.0001
Low TC (<4.8 mmol/L) / Низкий ХС (<4,8 ммоль/л), %	22.0	17.7	0.0001
Low HDL-C (<1.0/1.2 mmol/L) / Низкий ХС-ЛПВП (<1,0/1,2 ммоль/л), %	17.8	23.7	0.0001
High TG (>1.7 mmol/L) / Высокие ТГ (>1,7ммоль/л), %	21.8	18.9	0.0023
High BMI (>30.0 kg/m <sup>2</sup> ) / Ожирение (ИМТ>30,0 кг/м <sup>2</sup> ), %	14.6	35.9	0.0001
Low BMI (<23 kg/m <sup>2</sup> ) / Низкий ИМТ (<23,0 кг/м <sup>2</sup> ), %	20.2	12.3	0.0001

BP – blood pressure, CHD – coronary heart disease, AF – atrial fibrillation, TC – total cholesterol, HDL-C – high density lipoprotein cholesterol, TG – triglycerides, BMI – body mass index  
M – среднее значение возраста, SE – стандартная ошибка, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ХС – холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИМТ – индекс массы тела

CVD, stroke and CHD mortality separately for men and women. The model included age, survey period, city, education, alcohol consumption, smoking status, high and increased BP, lipids profile, obesity and abdominal obesity, fasting glucose, CHD. Data were analyzed with SAS version 6.12.

возрасту, частоте повышенного АД. Отмечается сильная диссоциация по уровню образования. Количество мужчин и женщин с образованием ниже среднего практически одинаково, однако среди мужчин было больше лиц с высшим образованием, а среди женщин – со средним, различия статистически значимы. Как и ожидалось, на-

## Results

Initial characteristics of the subjects (men and women, separately) are presented in Table 2. The cohorts of men and women were not differed by age and prevalence of increased BP. The strong dissociation by educational status was observed. A number of basic-educated men and women was nearly identical, however men more often had higher education while women – secondary one, differences were statistically significant. Behavioral risk factors (smoking and alcohol consumption) significantly prevailed in the men's cohort. On the contrary, the women's cohort revealed higher prevalence of increased total cholesterol, reduced HDL-C levels and obesity. Every fifth person in the men's and 12% in the women's cohorts had low body weight. High heart rate was more often detected in women.

Analysis of age-adjusted dynamics of mortality rates by 1,000 person-years of follow-up (Table 3) had demonstrated significantly higher rates of mortality due to CHD, CVD, other non-CVD causes and all causes in men, while women only died of stroke more often than men. Mortality from CHD in persons aged 35-64 years were significantly higher in men and after 65 years of age – insignificantly higher in women. Gender differences in stroke-related mortality were insignificantly in age 35-64. But women above 65 years died from stroke twice as frequently as men, this was statistically significant: absolute risk (AR) 12.35 (95%CI 9.68-15.02) and AR 6.29 (95%CI 3.11-9.47), respectively. We have found no significant gender differences in cardiovascular mortality, however women of

блудятся существенные различия в поведенческих факторах риска с явным преобладанием последних в мужской когорте (курение и чрезмерное потребление алкоголя). Напротив, высокий холестерин, низкий ХС-ЛПВП и, особенно, ожирение чаще регистрировались в женской когорте. Следует отметить, что каждый пятый в мужской когорте и 12% в женской имели низкий вес. Высокая ЧСС чаще выявлялась у женщин.

Анализ возрастной динамики рисков смерти на 1000 человеко-лет наблюдения (ЧЛН) (табл. 3) показал, что от ИБС, ССЗ, других не ССЗ причин и от всех причин достоверно чаще умирали мужчины, и лишь от инсульта – женщины. Вместе с тем, смертность от ИБС статистически значимо чаще отмечалась у мужчин в возрасте 35-64 года, и только после 65 лет начинала преобладать у женщин, хотя и не достигая статистической значимости. Смертность от инсульта, напротив, в 35-54 года была несколько выше у мужчин, а в группе 55-64 уже у женщин, но после 65 лет женщины умирали от инсульта в 2 раза чаще мужчин, что статистически значимо: абсолютный риск (АР) 12,35; 95% доверительный интервал (ДИ) 9,68-15,02 против АР 6,29 (95%ДИ 3,11-9,47), соответственно. Статистически значимых гендерных различий в смертности от ССЗ отмечено не было. От других не ССЗ причин чаще умирали мужчины, так же как и от всех причин. Вообще, несмотря на то, что риск смерти в женской когорте оценивался в промежуток времени, в два раза превышающий таковой у мужчин, преобладание смертности в мужской когорте очевидно.

Результаты анализа ассоциаций (табл. 4-8), показали, что, во-первых, при разных причинах действует некоторое число одних и тех же факторов, остальные могут ме-

**Table 3. Mortality rate per 1000 person-year by sex and age groups in 10 years (males), 20 years (females), AR (95%CI)**

Таблица 3. Риск умереть от различных причин для мужчин (10 лет) и женщин (20 лет) на 1000 человеко-лет наблюдений в зависимости от возраста, АР (95%ДИ)

Age groups (years) / Возрастные группы (лет)	CHD / ИБС	Stroke / Инсульт	CVD / ССЗ	Non CVD / Не ССЗ	All causes / Всё причины
<b>Males, 10 years of follow-up / Мужчины, 10 лет наблюдения</b>					
35-44	1.94 (1.49-2.39)	0.60 (0.35-0.85)	2.84 (2.29-3.39)	5.05 (4.32-5.78)	7.95 (7.03-8.87)
45-54	4.82 (4.25-5.39)	1.95 (1.60-2.30)	7.50 (6.79-8.21)	8.43 (7.69-9.17)	16.03 (14.99-17.07)
55-64	9.63 (8.41-10.85)	3.44 (2.71-4.17)	14.32 (12.83-15.81)	13.39 (11.94-14.84)	27.71 (25.63-29.79)
65-74	18.02 (12.63-23.41)	6.29 (3.11-9.47)	27.66 (21.00-34.32)	21.37 (15.51-27.23)	51.55 (42.44-60.66)
35-74	4.73 (4.36-5.10)	1.76 (1.54-1.98)	7.19 (6.74-7.64)	8.06 (7.57-8.55)	15.36 (14.69-16.03)
<b>Females, 20 years of follow-up / Женщины, 20 лет наблюдения</b>					
35-44	0.62 (0.33-0.91)	0.24 (0.06-0.42)	0.93 (0.58-1.28)	2.53 (1.94-3.12)	3.91 (3.18-4.64)
45-54	1.44 (0.99-1.89)	1.83 (1.32-2.34)	3.81 (3.08-4.54)	4.49 (3.71-5.27)	9.52 (8.36-10.68)
55-64	6.84 (5.80-7.88)	4.00 (3.20-4.80)	12.34 (10.93-13.75)	8.30 (7.14-9.46)	23.19 (21.27-25.11)
65-74	17.78 (14.57-20.99)	12.35 (9.68-15.02)	33.30 (28.91-37.69)	17.18 (14.02-20.34)	59.36 (53.50-65.22)
35-74	3.23 (2.90-3.56)	2.28 (1.99-2.57)	6.24 (5.77-6.71)	5.08 (4.65-5.51)	12.99 (12.30-13.68)

AR – absolute risk, CI – confidence interval, CHD – coronary heart disease, CVD – cardiovascular diseases

АР – абсолютный риск, ДИ – доверительный интервал, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

the eldest age group died more often: HR 33.30 (95%CI 28.91-37.69) vs HR 26.66 (95%CI 21.00-34.32). All-cause mortality and mortality from non-CVD causes were higher in men. In general, in spite of death risk in the women's cohort was estimated for a time period twice as long as in the men, higher mortality rates in the men's cohort was obvious.

It is observed that different causes of death associated with different number of the same factors while other predictors could be different (Table 4-8). It also found that mortality in men and women was associated with different factors and with different strength.

**Table 4. Associations of basic risk factors and CHD-related mortality rates in Russian men and women adjusted for age, city of residence, time of screening, stratified by educational status, HR (95%CI)**

**Таблица 4. Стандартизованные по возрасту, городу и периоду скрининга, стратифицированные по образованию ассоциации основных факторов риска и смертности от ИБС у мужчин и женщин, ОР (95%ДИ)**

Parameter / Параметр	Males / Мужчины	p	Females / Женщины	p
Quit smoking / Бросили курить	1.548 (1.179-2.033)	0.0017	1.582 (1.073-2.333)	0.0206
Smoking / Курят	2.247 (1.747-2.892)	0.0001	2.048 (1.435-2.922)	0.0001
Without alcohol consumption / Не употребляли алкоголь			1.290 (1.023-1.627)	0.0315
Excessive alcohol consumption / Употребляли чрезмерно			2.826 (1.034-7.727)	0.0429
High heart rate / Повышенная ЧСС	1.282 (1.044-1.574)	0.0177		
High BP / Высокое АД	1.781 (1.430-2.218)	0.0001	2.039 (1.621-2.565)	0.0001
CHD / ИБС	3.227 (2.711-3.841)	0.0001	1.627 (1.293-2.048)	0.0001
AF / ФП	1.666 (0.921-3.013)	0.0915	3.616 (1.888-6.927)	0.0001
High TC / Высокий ХС	1.428 (1.188-1.717)	0.0001	1.419 (1.136-1.773)	0.0020
Low TC / Низкий ХС	1.265 (1.035-1.545)	0.0216	1.348 (1.070-1.697)	0.0112
Low BMI / Низкий ИМТ	1.250 (1.015-1.538)	0.0353		

BP – blood pressure, CHD – coronary heart disease, AF – atrial fibrillation, TC – total cholesterol, BMI – body mass index  
 ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ХС – холестерин, ИМТ – индекс массы тела

**Table 5. Stroke mortality among Russian males and females standardized by age, city, screening and main risk factors stratified by educational, HR (95%CI)**

**Таблица 5. Стандартизованные по возрасту, городу и периоду скрининга, стратифицированные по образованию ассоциации основных факторов риска и смертности от инсульта у мужчин и женщин, ОР (95%ДИ)**

Parameter / Параметр	Males / Мужчины	p	Females / Женщины	p
Smoking / Курят	2.227 (1.673-2.965)	0.0001	1.808 (1.162-2.813)	0.0087
Without alcohol consumption / Не употребляли алкоголь			1.330 (1.006-1.759)	0.0453
High heart rate / Повышенная ЧСС	1.454 (1.065-1.983)	0.0183		
High BP / Высокое АД	2.313 (1.617-3.308)	0.0001	1.838 (1.320-2.561)	0.0003
Elevated BP / Повышенное АД	1.793 (1.143-2.814)	0.0111		
CHD / ИБС	1.779 (1.301-2.432)	0.0003		
AF / ФП	6.180 (3.261-11.710)	0.0001	4.497 (2.305-8.772)	0.0001
Low HDL-C / Низкий ХС-ЛПВП	1.696 (1.246-2.308)	0.0008		
Obesity / Ожирение	1.529 (1.117-2.094)	0.0081		

BP – blood pressure, CHD – coronary heart disease, AF – atrial fibrillation, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol  
 ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

няться. Во-вторых, у мужчин и женщин могут ассоциироваться со смертностью разные факторы и с разной силой.

Стандартизованные по возрасту, городу, когорте наблюдения и основным факторам риска виды смертности представлены для мужчин и женщин в табл. 4 (смертность от ИБС), табл. 5 (смертность от инсульта), в табл. 6,7,8 (смертность от не ЧСЗ, от ЧСЗ и смертность от всех причин, соответственно).

Статистически значимых факторов, определяющих смертность от ИБС среди мужской когорты, осталось девять (табл. 4), среди которых по показателю отношения

**Table 6. CVD mortality among Russian males and females standardized by age, city, screening and main risk factors stratified by educational, HR (95%CI)**

**Таблица 6. Стандартизованные по возрасту, городу и периоду скрининга, стратифицированные по образованию ассоциации основных факторов риска и смертности от ССЗ у мужчин и женщин, ОР (95%ДИ)**

Parameter / Параметр	Males / Мужчины	p	Females / Женщины	p
Quit smoking / Бросили курить	1.274 (1.029-1.576)	0.0261	1.521 (1.148-2.015)	0.0035
Smoking / Курят	1.974 (1.626-2.396)	0.0001	1.911 (1.467-2.489)	0.0001
Without alcohol consumption / Не употребляли алкоголь	1.263 (1.019-1.565)	0.0332	1.355 (1.146-1.603)	0.0004
High heart rate / ЧСС	1.311 (1.114-1.543)	0.0011	1.200 (0.984-1.463)	0.0717
High BP / Высокое АД	1.982 (1.655-2.374)	0.0001	2.071 (1.755-2.445)	0.0001
Elevated BP / Повышенное АД	1.222 (0.997-1.496)	0.0533		
CHD / ИБС	2.753 (2.384-3.179)	0.0001	1.545 (1.307-1.825)	0.0001
AF / ФП	3.409 (2.360-4.923)	0.0001	4.708 (3.134-7.071)	0.0001
High TC / Высокий ХС	1.400 (1.204-1.628)	0.0001	1.188 (1.007-1.402)	0.0411
Low HDL-C / Низкий ХС-ЛПВП	1.344 (1.144-1.579)	0.0003		
Obesity / Ожирение	1.146 (0.963-1.363)	0.1247		
Low BMI / Низкий ИМТ	1.281 (1.079-1.522)	0.0046		

BP – blood pressure, CHD – coronary heart disease, AF – atrial fibrillation, TC – total cholesterol, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, BMI – body mass index

ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий,

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ИМТ – индекс массы тела

**Table 7. Non-CVD mortality among Russian males and females standardized by age, city, screening and main risk factors stratified by educational, HR (95%CI)**

**Таблица 7. Стандартизованные по возрасту, городу и периоду скрининга, стратифицированные по образованию ассоциации основных факторов риска и смертности от не ССЗ у мужчин и женщин, ОР (95%ДИ)**

Parameter / Параметр	Males / Мужчины	p	Females / Женщины	p
Smoking / Курят	1.613 (1.348-1.930)	0.0001	1.382 (1.041-1.835)	0.0251
Without alcohol consumption / Не употребляли алкоголь			1.230 (1.010-1.497)	0.0395
Excessive alcohol consumption / Употребляли алкоголь чрезмерно	1.202 (1.001-1.445)	0.0493		
High heart rate / Повышенная ЧСС	1.379 (1.177-1.616)	0.0001	1.245 (0.993-1.562)	0.0577
High BP / Высокое АД			1.285 (1.065-1.550)	0.0089
Elevated BP / Повышенное АД	1.186 (1.040-1.353)	0.0110		
Low TC / Низкий ХС	1.216 (1.045-1.415)	0.0113		
Low BMI / Низкий ИМТ	1.678 (1.460-1.930)	0.0001		

BP – blood pressure, TC – total cholesterol, BMI – body mass index

ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ХС – холестерин, ИМТ – индекс массы тела

Causes of death in men and women adjusted for age, the city of residence, cohort of follow-up and principal risk factors are reported in Table 4 (mortality from CHD), Table 5 (stroke-related mortality), Tables 6,7,8 (mortality from CVD, non-CVD diseases and all-cause mortality, respectively).

We had detected 9 statistically significant factors influencing CHD-related death in the men's cohort (Table 4), the most significant were the current smoking (HR 2.25; 95%CI 1.75-2.89; p=0.0001) and CHD presence at the start of the study (HR 3.23; 2.71-3.84; p=0.0001). In other words, CHD-diagnosed men have

рисков (ОР) наиболее значительны курение в настоящее время ОР 2,25; 95%ДИ 1,75-2,89; p=0,0001 и наличие ИБС на старте исследования (ОР 3,23; 95%ДИ 2,71-3,84; p=0,0001), иначе говоря, вероятность умереть от ИБС у мужчин с диагнозом ИБС в ближайшие 10 лет в 3 раза выше, а среди курящих – в 2,2 раза выше по сравнению с мужчинами, не имеющими данного фактора. Среди других показателей в мужской когорте следует обратить внимание на высокое АД (ОР 1,78; 95%ДИ 1,43-2,22; p=0,0001) и высокий холестерин (ОР 1,43; 95%ДИ 1,19-1,72; p=0,0001). Женская когорта характеризуется несколько другим набором значимых пере-

**Table 8. All-cause mortality among Russian males and females standardized by age, city, screening and main risk factors stratified by educational, HR (95%CI)**

**Таблица 8. Стандартизованные по возрасту, городу и периоду скрининга, стратифицированные по образованию ассоциации основных факторов риска и смертности от всех причин у мужчин и женщин, ОР (95%ДИ)**

Parameter / Параметр	Males / Мужчины	p	Females / Женщины	p
Quit smoking / Бросили курить	1.217 (1.050-1.411)	0.0090	1.233 (0.998-1.524)	0.0521
Smoking / Курят	1.799 (1.577-2.051)	0.0001	1.674 (1.399-2.003)	0.0001
Without alcohol consumption / Не употребляли алкоголь	1.216 (1.038-1.423)	0.0153	1.277 (1.132-1.441)	0.0001
Excessive alcohol consumption / Употребляли алкоголь чрезмерно			1.605 (0.942-2.737)	0.0820
High heart rate / Повышенная ЧСС	1.332 (1.189-1.492)	0.0001	1.210 (1.049-1.395)	0.0088
High BP / Высокое АД	1.440 (1.277-1.623)	0.0001	1.656 (1.477-1.857)	0.0001
Elevated BP / Повышенное АД	1.169 (1.029-1.328)	0.0161		
CHD / ИБС	1.882 (1.679-2.109)	0.0001	1.372 (1.211-1.554)	0.0001
AF / ФП	2.373 (1.725-3.264)	0.0001	3.194 (2.247-4.538)	0.0001
High TG / Высокие ТГ	1.256 (1.122-1.407)	0.0001		
Low TG / Низкие ТГ	1.158 (1.029-1.303)	0.0153		
Low HDL-C / Низкий ХС-ЛПВП	1.146 (1.018-1.290)	0.0236	1.150 (1.015-1.301)	0.0278
Low BMI / Низкий ИМТ	1.526 (1.368-1.702)	0.0001	1.211 (0.990-1.482)	0.0620

BP – blood pressure, CHD – coronary heart disease, AF – atrial fibrillation, TC – total cholesterol, TG – triglycerides, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, BMI – body mass index  
ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ИМТ – индекс массы тела

3-time and current smokers – 2.2-time higher possibility of death in the next 10 years as compared to men without these risk factors. As for the other risk parameters in the men's cohort high BP (HR 1.78; 95%CI 1.43-2.22; p=0.0001) and high TC level (HR 1.43; 1.19-1.72; p=0.0001) are noticed. The women's cohort was characterized by a somewhat other pattern of significant variables, however such factors as smoking (HR 2.05; 1.43-2.92; p=0.0001), high BP (HR 2.04; 1.62-2.56; p=0.0001) and history of CHD were also associated with risk of CHD-related death in 20 years. At the same time it should be noted that the most critical factor contributing CHD-related mortality in women was AF (HR 3.62; 1.89-6.93; p=0.0001). Excessive alcohol consumption must also be mentioned in women. Abstinentes of both genders were also demonstrated to have higher mortality rates as compared to persons with little and moderate alcohol consumption.

Factors associated with high risk of stroke-related death (Table 5) in men were conventional: AF (HR 6.18; 95%CI 3.26-11.71; p=0.0001), smoking, high BP, obesity, low HDL-C and CHD. Only 3 of these 5 parameters statistically significantly associated with death from stroke in women and AF was also the first in line (HR 4.50; 95%CI 2.30-8.77; p=0.0001). Obesity and lipids profile had not selected.

Mortality from CVD (Table 6) summarizes cardiovascular causes including peripheral artery diseases, valvular diseases and so on. A number of highly signif-

ицентных, однако курение (ОР 2,05; 95%ДИ 1,43-2,92; p=0,0001), высокое АД (ОР 2,04; 95%ДИ 1,62-2,56; p=0,0001), наличие ИБС в анамнезе, последнее хотя в 2 раза менее выраженное, чем у мужчин, но статистически высоко значимое, также относятся к показателям риска смерти от ИБС в течение 20 лет. Наиболее существенным фактором, формирующим смертность от ИБС у женщин, является ФП (ОР 3,62, 95%ДИ 1,89-6,93; p=0,0001), и нельзя не отметить чрезмерное потребление алкоголя. Вместе с тем, абстиненты обоего пола также имеют тенденцию умереть быстрее по сравнению с мало и умеренно пьющими, но у женщин этот показатель значим на уровне 5 %.

Характеристика факторов, ассоциированных с высоким риском смертности от инсульта (табл. 5) у мужчин, включает все общепринятые ФР: ФП (ОР 6,18; 95%ДИ 3,26-11,71; p=0,0001), курение, высокое АД, ожирение, низкий ХС-ЛПВП и наличие ИБС. У женщин только три из 5 достоверных показателей статистически значимо ассоциируются с этой причиной, и первое место также занимает ФП (ОР 4,50, 95%ДИ 2,30-8,77; p=0,0001). Ожирение и липидные показатели не вошли в модель.

Смертность от ССЗ (табл. 6) является интегральным показателем, обобщающим сердечно-сосудистые причины, включая заболевания крупных сосудов, клапанную патологию и т.д. В мужской и женской когортах основные статистически значимые ассоциации с ФР совпадают, но у мужчин добавляются показатели липидного профиля, тогда как у женщин наблюдается лишь незначительное

ificant associations coincided in the men's and women's cohorts, at that lipid profile variables were only significant in men while in the women's cohort the high TC level was of borderline significance. High heart rate and low body weight in men must be underlined as unfavorable predictors which increased CVD mortality rates.

In case of non-CVD deaths smoking was the only common factor statistically significantly associated with this mortality in men and women (Table 7). It should be noted that smoking was more frequently associated with risk factors in the men's cohort where highly significant associations between high heart rate, low body weight and smoking had been reported, low TC and excessive alcohol consumption were also significant. In women cardiovascular parameters such as high BP and high heart rate and also abstinence were more significant.

Almost all the factors included in the analysis contributed to total mortality (Table 8) among men and women with exclusion for obesity and excessive alcohol consumption in men (which did not achieve the threshold of significance) and excessive alcohol consumption, high cholesterol and obesity – in women, the last two parameters were not even selected.

## Discussion

Analysis of death rates per 1,000 person-years of follow-up had demonstrated atherosclerosis-related mortality to be more typical of the men's cohort than of the women's one with disappearance of statistically significance after 65 years of age only. However a similar trend was reported for non-CVD deaths which can be explained by higher rates of mortality from external causes in younger age in the men's population possibly due to smoking and excessive alcohol consumption. Analysis of associations of death risks with the causes had demonstrated their dependence on age. In other words, with increasing age the gender difference decrease. This is apparently associated with premature CVD death and external causes in the young men's population. Stroke-related mortality in the women's cohort also had age features. So, death rates after 65 years were statistically significant more prevailed in the women's cohort which can be explained by higher BP level in women of this age.

Higher mortality rates in men as compared to women have been known [9]. Our study was not aimed at questions of gender differences. Although this subject was presented and discussed in many reviews in particular of M. Luy, Y. Mingava and V. Zarulli et al. (2018) [10, 11].

However the fact of less number of risk factors associated with death in the women's cohort deserves

влияние высокого ХС на смертность от ССЗ. Следует подчеркнуть, что высокая ЧСС и низкая масса тела у мужчин являются неблагоприятными признаками, повышающими риск смертности от ССЗ.

Общим признаком, статистически значимо связанным с не сердечно-сосудистой смертностью (табл. 7) для мужчин и женщин является только курение. Следует заметить, что вообще этот вид смертности более связан с факторами риска у мужчин, в когорте которых отмечены высоко достоверные ассоциации с высокой ЧСС, низким ИМТ, курением, где значимы также низкий ХС и чрезмерное потребление алкоголя. Для женщин более характерны ассоциации с высоким АД, ЧСС и абстиненцией.

Практически все факторы, включенные в анализ, формируют общую смертность (табл. 8) у мужчин и у женщин. Исключение – у мужчин ожирение и чрезмерное потребление алкоголя, не достигшие значимости; у женщин – чрезмерное потребление алкоголя, высокий холестерин и ожирение, последние два параметра вообще не были отобраны в модель.

## Обсуждение

Более высокая смертность среди мужчин по сравнению с женщинами давно известна, и как указывали J. Lorber и L.J. Moore, еще в 20-х годах прошлого века – «Women get sicker, but men die quicker», что означает: «женщины болеют, но мужчины умирают быстрее» [9]. Вопросы гендерных различий хорошо представлены в работах M. Luy и Y. Mingava и V. Zarulli с соавт. [10, 11].

Анализ возрастных трендов смертности на 1000 человеко-лет наблюдений показал, что причины смерти, связанные с атеросклерозом, более характерны для мужской когорты, чем для женской, и только после 65 лет статистическая значимость различий исчезает.

В нашем исследовании был проведен анализ 17 переменных – потенциальных факторов риска – с целью определить их прогностическое значение для различных причин смерти. Было обнаружено, что мужчины имеют большее количество ФР, которые ассоциируются с любой причиной смертности. Большее число факторов, влияющих на смертность, на наш взгляд, характеризует большую распространенность факторов риска среди мужской когорты. В то же время есть факторы, общие для всех причин, и есть менее значимые, но имеющие специфическое средство только с определенными причинами. Так, для смертности от всех причин наиболее значимыми и совпадающими для обоих полов оказались курение, высокое АД, ИБС в анамнезе и наличие ФП. При этом связь между курением, ИБС и смертностью была более выражена в мужской когорте, а высокое АД и ФП более характерны для женской когорты. Таким образом, даже единые факторы для обоих полов с разной силой ассоциируются со смертностью. Если принять во внимание,

attention in line with other explanations of the gap in mortality rates between the genders. We have analyzed 17 variables – potential risk factors to estimate their prognostic value for cause-specific death. Analysis was conducted in both genders separately because of significant gradient in mortality rates between men and women are typical of our population. Men were found to have a large number of risk factors which were associated with any cause of death. A larger number of risk factors contributing to mortality in the men's population can partly explain to our opinion higher mortality rate.

The most important for men's cohort were RF associated with most cause-specific deaths: smoking, high heart rate, high BP, CHD, AF, high TC and low HDL whereas for women's one – only smoking, high BP, CHD, and AF. But the strength of associations is more pronounced in men's cohort. Uncertainty of associations of cholesterol levels with mortality rates had also been considered by researchers, in our work this factor was not even selected in the models in the women's cohort. Indirect correlation between low TC level and mortality rate in Russia had been reported earlier. J. Cai et al. showed association of cholesterol level and all-cause mortality was J-shaped and statistically significant for all men [12]. In women correlation was nonlinear and statistically insignificant, but became statistically significant at other risk factors correcting. Korean researchers similarly analyzed correlation of TC level with CVD mortality, and had found U-shape associations after adjustment for sex, age, smoking status, alcohol consumption, BMI, BP, triglycerides and HDL-C. The authors concluded that statins for primary prevention must be prescribed with cautiousness in adult Koreans at low cardiovascular risk [13].

High heart rate and low BMI which demonstrated significant associations with mortality rates in men while in women correlation with high heart rate was less significant and associations with low BMI did not achieve statistical significance. The received data demonstrate not only the TC level but also BMI to be U-shape associated with all-cause mortality rate. This fact was the subject of wide discussion in scientific community. A. Romero-Corral et al. published systematic review of studies evaluated associations between obesity and all-cause mortality rates. Authors had analyzed 40 trials which included a total of 250,152 patients with mean follow-up of 3.8 years. Patients with low BMI ( $<20 \text{ kg/m}^2$ ) were at increased risk for all-cause mortality and CVD-related death [14]. The authors supposed that current recommendations to keep BMI in a lower half of the target range are only acceptable for a definitely healthy part of a population [15]. Earlier described Russian data confirmed the view of a number of researchers, in particular, C. Flegal et

что у мужчин воздействие повышенного АД начинается со 140/90 мм рт.ст., а у женщин – со 160/95 мм рт.ст., то этот факт может служить дополнительным аргументом в пользу более раннего повреждающего действия ФР на мужской организм. Неоднозначность ассоциаций различных уровней ХС со смертностью в России была описана ранее. Как показали J. Cai с соавт. [12], ассоциации холестерина и общей смертности J-образны и статистически значимы для всех мужчин. В специфических для страны отношениях холестерин был статистически значимо, линейно и положительно связан с общей смертностью у мужчин из России и США. Для женщин соотношение было нелинейным, но статистически не значимым. Для польских женщин существовала статистически значимая обратная связь. Смертность от ИБС и смертность от ССЗ линейно увеличивались с увеличением уровня холестерина у мужчин из Польши, России и США и общей совокупности мужчин, но у женщин не было выявлено ассоциаций вообще.

Аналогичная U-образная зависимость между ХС и смертностью от ССЗ была продемонстрирована корейскими исследователями после стандартизации на другие ФР. Основываясь на результатах этого исследования, авторы предупреждают, что следует проявлять осторожность при назначении статинов для первичной профилактики среди людей с низким сердечно-сосудистым риском у взрослых корейцев [13].

Высокая ЧСС и низкий ИМТ сильнее связаны со смертностью у мужчин по сравнению с женщинами. Ранее было показано, что ИМТ U-образно ассоциируются со смертностью от всех причин. Так, A. Romero-Corral с соавт. (2006 г.) анализировали 40 исследований с 250152 пациентами, со средним периодом наблюдения 3,8 года. Пациенты с низким ИМТ  $<20 \text{ кг}/\text{м}^2$  имели повышенный риск общей смертности и смертности от ССЗ [14]. В крупном проспективном исследовании было выявлено, что смертность от респираторных заболеваний, травм и от старости была сосредоточена в категории ИМТ меньше 18,5. Тем не менее, авторы полагают, что текущие рекомендации по поддержанию ИМТ в нижней части желаемого диапазона остаются приемлемыми для безусловно здорового населения [15]. Российские данные, описанные ранее, подтверждают точку зрения, высказанную многими исследователями, в частности, в 2010 г. C. Flegal с соавт. о том, что наименьшие ассоциации между ИМТ и смертностью отмечаются на уровне 25-27  $\text{кг}/\text{м}^2$  [16,17].

Ассоциации факторов риска и смертности от ССЗ во многом совпадают с ассоциациями, полученными при анализе смертности от всех причин, поскольку именно ССЗ в России составляет половину в структуре общей смертности [18]. Общие для обоих полов факторы: курение, высокое АД, ИБС в анамнезе и ФП. Для мужчин важно также влияние высокого ХС и низкого ХС-ЛПВП, что характерно для болезней, связанных с атеросклерозом.

al. that the smallest associations between BMI and mortality are noted at the level of 25-27 kg/m<sup>2</sup> [16,17].

Associations of CVD-related death with risk factors are to a large extent coincide with associations revealed at all-cause mortality assessment, as just CVD comprise more than half of total mortality in Russia [18]. The general factors for both genders were the follows: smoking, high BP, history of CHD and AF presence. High TC and low HDL-C levels were also significant in men being typical of atherosclerosis-related diseases, low body weight in men was a significant contributor as well.

There were three RF general for men and women in case of CHD-related deaths: smoking, high BP and history of CHD. However, thin men only died from CHD. It is interesting that AF was significantly associated with CHD-related mortality in women at that it had not even achieved the level of statistical significance in men. Similarly women demonstrated association with excessive alcohol consumption at the significance value of 5% while men did not. Whether this fact was a result of high susceptibility of the female organism to alcohol is a matter for further investigations.

Stroke is the leading cause of acquired severe disability in adults worldwide and the second cause of death in patients after 60 years. Eight factors in the men's and five in the women's cohorts influenced stroke-related mortality in our study. High statistical significance was equal for 3 factors: smoking, AF and high BP. Another 5 factors associated with stroke-related death in the men's cohort: history of CHD, low HDL-C, increased BP, obesity and high heart rate and another two – in the women's cohort: history of CHD and abstinence during the previous year. Our data are consistent with other studies results. The triad of factors such as smoking, AF and high BP have rather wide evidentiary basis and were included in majority of guidelines for stroke management [19]. Obesity being an independent predictor of ischemic stroke, especially in younger patients, is considered as one of the basic risk factors for stroke.

Our previous works did not in detail present the question of non-CVD-related mortality but taking into account common risk factors we analyzed this cause along with the others. Only smoking was the common factor for men and women. The most significant factor in men was low BMI, then smoking and high heart rate. Low HDL-C and increased (but not high) BP were also significant. Excessive alcohol consumption was of borderline significance. The pattern of non-CVD mortality in women also comprised high BP as a risk factor. Taking into account that this cause of death contains cancer of different localizations and external causes the received pattern of RF associated with the cause is quite natural:

Для смертности от ИБС общими ФР для мужчин и женщин были три параметра: курение, высокое АД и ИБС в анамнезе. Интересно, что ФП у женщин имеет высоко значимые ассоциации, а у мужчин даже не достигает степени статистической значимости. Аналогично в женской когорте на уровне 5% значимости выявлены ассоциации с чрезмерным употреблением алкоголя, чего не найдено в мужской когорте. Является ли этот факт следствием большей уязвимости женщин для алкоголя? Ответ на этот вопрос требует дополнительного рассмотрения.

Инсульт является ведущей причиной приобретенной тяжелой инвалидности у взрослых во всем мире, и второй причиной смерти у пациентов старше 60 лет. Всемирная организация здравоохранения называет инсульт причиной следующей эпидемии XXI века. В нашем исследовании смертность от инсульта формируют 8 факторов в мужской когорте и 5 – в женской. Высокая статистическая значимость ассоциаций одинакова для курения, ФП и высокого АД. У мужчин важно наличие ИБС в анамнезе, низкий ХС-ЛПВП, повышенное АД, ожирение и высокая ЧСС. У женщин можно отметить abstиненцию в течение последнего года. Триада факторов – курение, ФП и высокое АД имеет довольно большую доказательную базу, и их коррекция включена в большинство рекомендаций по профилактике инсульта [19].

Смертность от других не ССЗ причин ранее не была представлена подробно в наших работах, но, учитывая общность факторов риска, мы проанализировали эту причину наряду с другими. Общим фактором для мужчин и женщин является только курение. Причем, дополнительно для мужчин самыми статистически значимыми являются низкий ИМТ и высокий пульс, значимы также низкий ХС и повышенное АД. На пределе значимости чрезмерное потребление алкоголя. У женщин к курению в модель добавляется высокое АД. Учитывая, что в не ССЗ смертности сосредоточены такие причины, как рак разной локализации, а также внешние причины, понятна полученная комбинация факторов: чрезмерное потребление алкоголя и курение в сочетании с низкой массой тела, низким ХС и высокой ЧСС, более характерные для мужчин. Известно, что внешние причины в 2-3 раза реже регистрируются у женщин, что делает более ясной не слишком выраженную зависимость факторов с данной причиной в женской когорте.

Вызывают интерес многочисленные ассоциации между высокой ЧСС и практически каждой из анализируемых причин смертности в мужской когорте и для общей смертности у женщин. Полученные в данном исследовании результаты позволяют высказать предположение, что у мужчин высокая ЧСС может служить не только фактором риска смертности от сердечно-сосудистых причин, но и маркером состояния здоровья, поскольку из-

excessive alcohol consumption and smoking combined with low body weight, low TC and high heart rate which are more typical of men. External causes of death are known to 2-3-time more rarely be registered in women than in men, this explains not quite significant dependence of RF with non-CVD mortality rates in the women's cohort.

Associations between high heart rate and practically every of the cause-specific death in the men's cohort and all-cause mortality in the women are quite interesting. The received in our study data can testify that high heart rate is not only the risk factor for cardiovascular death but also the marker of health state in men as associations between heart rate and BP, heart rate and smoking, alcohol consumption and obesity are known [20,21]. Unfortunately we can not make the similar conclusion for the women's cohort which is possibly explained by insufficient sample size and, respectively, insufficient number of cases even for 20-year follow-up period.

Presence of the CHD diagnosis dramatically increased death risk in men what could be consider as health care failure [22,23].

## Conclusion

Considerably larger number of unfavorable risk factors were in the men's cohort, which significantly increased risk for death from any cause.

Statistically more pronounced relation between RF and mortality rates in men as compared to women was found, especially note that mortality rates were followed up for 10 years in men and 20 years in women.

It is obvious that successful prevention focused on risk factors must be gender-based. When summarize the received data one can conclude that men more often die of CHD and external causes while women – of stroke. Consequently, unacceptably low adherence to primary and secondary prevention of noncommunicable diseases in population and professional medical community becomes obvious.

**Limitations.** Small sample size and insufficient number of cases in the women's cohort; various follow-up period for men and women, confounders might interfere in the last case.

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

вестны ассоциации между ЧСС и АД, ЧСС и курением, потреблением алкоголя и ожирением [20,21]. Однако мы не можем сделать аналогичный вывод для женской когорты, что, вероятнее всего, объясняется недостаточным объемом выборки и, соответственно, недостаточным количеством случаев, даже при 20-летнем периоде наблюдения.

Наличие диагноза ИБС у мужчин в нашем исследовании драматически увеличивает риск смерти у мужчин от этой причины, что заставляет задуматься о доступности и качестве медицинской помощи этим больным [22,23].

## Заключение

Выявленные гендерные различия ассоциаций факторов риска с причинами смерти свидетельствуют: а) о значительно большем количестве прогностически неблагоприятных факторов риска, одновременное включение в модель которых существенно увеличивает в мужской когорте риск смертности по любой причине; б) о статистически значимо более выраженной силе связи между факторами и смертностью у мужчин по сравнению с женщинами, особенно, если учитывать, что смертность наблюдалась среди мужчин в течение 10 лет, а среди женщин – 20 лет.

Становится очевидным, что успешная профилактика, направленная на факторы риска, должна быть более мощной и, безусловно, гендерной. Если суммировать полученные данные, то можно сказать, что мужчины чаще умирают от ИБС и внешних причин, а женщины – от инсульта. Факторы риска, ассоциирующиеся с этими причинами, подтверждают этот вывод.

**Ограничения.** Малый объем выборки и количество случаев в женской когорте, различный период наблюдения для мужчин и женщин (для последних более возможно действие конфаундеров) следует учитывать при интерпретации результатов.

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

## References / Литература

- Shkolnikov V., Andreev E., McKee M., Leon D.A. Components and possible determinants of the decrease in Russian mortality in 2004–2010. *Demographic Research*. 2013;28(32):917–50. [cited by Feb. 20] Available from: <http://www.demographic-research.org/Volumes/Vol28/32/>. doi:10.4054/DemRes.2013.28.32.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- Men T., Brennan P., Boffetta P., Zaridze D. Russian mortality trends for 1991–2001: analysis by cause and region. *British Medical Journal*. 2003;327(7421):964. doi:10.1136/bmj.327.7421.964.
- Brainerd E., Cutler D.M. Autopsy on an Empire: Understanding Mortality in Russia and the Former Soviet Union. *Journal of Economic Perspectives*. 2005;19(1):107–30. doi:10.1257/0895330053147921.
- Razvodovsky Y.E. Alcohol Consumption and Gender Gap in All-cause Mortality in Russia. *J Alcohol Drug Depend*. 2017;5:271. doi:10.4172/2329-6488.1000271.
- Zaridze D., Brennan P., Boreham J., et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adult deaths. *Lancet*. 2009;373(9682):2201–14. doi:10.1016/S0140-6736(09)61034-5.
- Prineas R.J., Crow R., Blackburn H. The Minnesota code manual of electrocardiographic findings. John Wright-PSG; Littleton MA: 1982.
- Rose G.A., Blackburn H., Gillum R.F., Prineas R.J. Cardiovascular survey methods. Geneva: World Health Organization; 1982.
- Corber J., Moore L.J. Gender and the Social Construction of Illness. Second Edition. Plymouth, United Kingdom: AltaMira Press; 2002.
- Luy M., Minagawa Y. Gender gaps – Life expectancy and proportion of life in poor health. *Health Reports Ottawa*. 2014;25(12):12–9.
- Zarulli V., Barthold Jones J.A., Oksuzyan A., et al. Women live longer than men even during severe famines and epidemics. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(4):E832–E840. doi:10.1073/pnas.1701535115.
- Cai J., Pajak A., Li Y., et al. Total cholesterol and mortality in China, Poland, Russia, and the US. *Ann Epidemiol*. 2004;14:399–408. doi:10.1016/j.annepidem.2003.10.012.
- Bae J.M., Yang Y.J., Li Z.M., Ahn Y.O. Low Cholesterol is Associated with Mortality from Cardiovascular Diseases: A Dynamic Cohort Study in Korean Adults. *Journal of Korean Medical Science*. 2012;27(1):58–63. doi:10.3346/jkms.2012.27.1.58.
- Romero-Corral A., Montori V.M., Somers V.K., et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368(9536):666–72. doi:10.1016/S0140-6736(06)69251-9.
- Pan W.H., Yeh W.T., Chen H.J., et al. The U-shaped relationship between BMI and all-cause mortality contrasts with a progressive increase in medical expenditure: a prospective cohort study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012;21(4):577–87.
- Di Cesare M., Bentham J., Zhou B., et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377–96. doi:10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
- Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L., Curtin L.R. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999–2008. *JAMA*. 2010;303(3):235–41. doi:10.1001/jama.2014.6228.
- The Demographic Yearbook of Russia. 2015: Statistical Handbook. Moscow: Rosstat; 2015 (In Russ.) [Демографический ежегодник России. 2015: Статистический сборник. М.: Росстат; 2015].
- Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754–832. doi:10.1161/STR.0000000000000046.
- Piwońska A., Piotrowski W., Broda G., et al. The relationship between resting heart rate and atherosclerosis risk factors. *Kardiol Pol*. 2008;66(10):1069–75.
- Papathanasiou G., Georgakopoulos D., Papageorgiou E., et al. Effects of smoking on heart rate at rest and during exercise and on heart rate recovery in young adults. *Hellenic J Cardiol*. 2013;54(3):168–77.
- Tolpygina S.N., Polyanskaya Yu.N., Martsevich S.Yu. Treatment of patients with chronic ischemic heart disease in real clinical practice according to the data from PROGNOZ IBS register (part 1). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):138–42. (In Russ.) [Толпигина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике по данным регистра «Прогноз ИБС» (часть 1). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):138–42]. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-2-138–142.
- Boytsov S.A., Luk'yanov M.M., Yakushin S.S., et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):3–8. (In Russ.) [Бойцов С.А., Лук'янин М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):3–8]. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.

## About the Authors:

**Svetlana A. Shalnova** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

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

**Yulia A. Balanova** – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Economic Analysis of Epidemiological Researches and Preventive Technologies, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

## Сведения об авторах:

**Шальнова Светлана Анатольевна** – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

**Капустина Анна Владимировна** – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

**Деев Александр Дмитриевич** – к.ф-м.н., руководитель лаборатории биостатистики, отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ПМ

**Баланова Юлия Андреевна** – к.м.н., в.н.с., лаборатория экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

# Comparison between Bolus Intracoronary versus Bolus Intravenous Injection Regimens of Eptifibatide during Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Mohamed Hassan Nab<sup>1</sup>, Shaimaa Mostafa<sup>2\*</sup>, Khaled Elrabat<sup>2</sup>, Hamza Kabil<sup>2</sup>, Neama Elmelegy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Heart Institute. 5 Ibn El Nafees Sq., Cairo, Giza Governorate, Arab Republic of Egypt

<sup>2</sup> Benha University Hospital. Fareed Nada Street, Benha, Qalubiya Governorate, 13511 Arab Republic of Egypt

**Background.** Eptifibatide achieves high local concentration via direct intracoronary (I/C) injection as it promotes clot disaggregation, but it remains unclear if it is of superior benefit than the routine intravenous (I/V) administration.

**Aim.** The current study aimed to examine the safety and efficacy of I/C vs I/V bolus regimen dose of eptifibatide during primary percutaneous coronary intervention (PPCI).

**Material and methods.** Prospective, controlled, randomized study enrolled 100 patients with acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) eligible for PPCI equally divided into 2 groups (group A received bolus I/C eptifibatide and group B received it I/V) followed by 12-hour continuous I/V infusion. Features related to myocardial salvage in the form of TIMI flow grade 3, myocardial blush grade 3, ST segment resolution and left ventricular systolic function were evaluated with short-term follow up for 1 month.

**Results.** Mean age of the study population was  $50.95 \pm 8.45$  years, there was statistically insignificant difference between both groups regarding baseline characteristics in age ( $p=0.062$ ), gender ( $p=0.488$ ), coronary artery disease risk factors ( $p>0.05$ ), time from onset of pain to admission ( $p=0.86$ ) or door to balloon ( $p=0.12$ ). Group A achieved statistically significant better myocardial blush grade 3 (42% vs 10%,  $p=0.005$ ), ejection fraction 30 days after PPCI ( $46.11 \pm 7.81\%$  vs  $40.88 \pm 6.26\%$ ,  $p=0.005$ ) but statistically insignificant TIMI flow grade 3 ( $p=0.29$ ) and ST resolution ( $p=0.34$ ). Incidence of complications in the hospital and 30 days after discharge was statistically insignificant ( $p>0.05$ ).

**Conclusion.** Both regimens were safe and effective in STEMI patients undergoing PPCI and regimen of I/C bolus eptifibatide achieved better myocardial blush grade and systolic function.

**Keywords:** intracoronary eptifibatide, intravenous eptifibatide, primary percutaneous coronary intervention.

**For citation:** Nab M.H., Mostafa S., Elrabat K., Kabil H., Elmelegy N. Comparison between Bolus Intracoronary versus Bolus Intravenous Injection Regimens of Eptifibatide during Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):17-27. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-17-27

## Сравнение болясного интракоронарного и болясного внутривенного путей введения эптифибатида во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Мохамед Хассан Наб<sup>1</sup>, Шайма Мостафа<sup>2\*</sup>, Халид Эльрабат<sup>2</sup>, Хамза Кабил<sup>2</sup>, Нэма Элмегели<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный институт сердца  
Арабская Республика Египет, Провинция Гиза, Каир, пл. Ибн Эль Нафиза, 5

<sup>2</sup> Больница Университета Бенха  
Арабская Республика Египет, 13511, Провинция Калубия, Бенха, ул. Фарид Нада

Интракоронарное (и/к) введение эптифибатида позволяет достичь высокой местной концентрации препарата, что способствует дезагрегации тромба, но остается неясным, есть ли у такого пути введения преимущества по сравнению с традиционным внутривенным (в/в) введением.

**Цель.** Изучение эффективности и безопасности и/к болясного введения эптифибатида по сравнению с в/в болясным введением во время проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ПЧКВ).

**Материал и методы.** Проспективное контролируемое рандомизированное исследование включало 100 пациентов с острым передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ), подходящих для проведения ПЧКВ и разделенных в соотношении 1:1 на две группы: в группе А болясная доза эптифибатида вводилась и/к, в группе Б – в/в, затем пациентам обеих групп эптифибатид вводился в виде 12-часовой в/в инфузии. Такие признаки восстановления миокарда, как коронарный кровоток 3 степени по классификации TIMI, миокардиальное свечение 3 степени, регрессия сегмента ST, а также систолическая функция левого желудочка, оценивались спустя 1 мес наблюдения.

**Результаты.** Средний возраст участников исследования был  $50.95 \pm 8.45$  лет. При включении в исследование различия между двумя группами по параметрам: возраст, пол, наличие факторов риска ишемической болезни сердца, время от появления боли за грудиной до поступления в стационар, время от двери приемного отделения до введения катетера были статистически незначимыми,  $p=0.062$ ,  $p=0.488$ ,  $p>0.05$ ,  $p=0.86$ ,  $p=0.12$ , соответственно. В группе А по сравнению с группой Б в значимо большем количестве случаев было достигнуто свечение миокарда 3 степени (42% и 10%;  $p=0.005$ ), отмечены более высокие показатели фракции выброса левого желудочка спустя 30 дней после ПЧКВ ( $46.11 \pm 7.81\%$  и  $40.88 \pm 6.26\%$ ,  $p=0.005$ ); при этом различия в частоте достижения 3 степени кровотока по TIMI и снижения сегмента ST были незначимыми:  $p=0.29$  и  $p=0.34$ , соответственно. Различия в частоте осложнений в стационаре и спустя 30 дней после выписки были статистически незначимыми ( $p>0.05$ ).

**Заключение.** У пациентов с ИМпСТ, подвергшихся проведению ПЧКВ, оба режима введения эптифибатида оказались безопасными и эффективными, при этом при и/к болясном введении препарата была достигнута более высокая степень миокардиального свечения и более высокие показатели систолической функции левого желудочка.

**Ключевые слова:** интракоронарное введение эптифибатида; внутривенное введение эптифибатида; первичное чрескожное коронарное вмешательство.

**Для цитирования:** Наб М.Х., Мостафа Ш., Эльрабат Х., Кабил Х., Элмелеги Н. Сравнение болюсного интракоронарного и болюсного внутривенного путей введения эптифабатида во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):17-27. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-17-27

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): shaimaamustafa2011@gmail.com

Received / Поступила: 27.10.2018

Accepted / Принята в печать: 26.11.2019

Primary percutaneous coronary intervention (PPCI) is widely accepted as the most effective reperfusion modality for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). However, myocardial recovery after PPCI is often suboptimal despite restoration of coronary blood flow, in part due to thrombus embolization resulting in impaired microvascular perfusion [1].

Before the era of glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitors, percutaneous coronary intervention (PCI) was associated with a major adverse cardiovascular event (MACE) rate of 10% to 12%. The GP IIb/IIIa inhibitor eptifibatide has been demonstrated to improve cardiac outcomes among patients with PCI by reducing the occurrence of MACE. Despite this improvement in outcomes, myocardial infarction (MI) may still complicate PCI in the absence of angiographically evident complications [2].

In the study of P. Pellicori et al. [3], both intravenous (I/V) and intracoronary (I/C) GP IIb/IIIa inhibitors resulted in a significant improvement in left ventricular systolic function 1 year after PPCI. This positive result supports the use of GP IIb/IIIa inhibitors, in addition to a loading dose of clopidogrel for patients with STEMI.

Other 2 randomized trials, found that eptifibatide was associated with an improvement in Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) flow grade 3 patency before PPCI [4, 5].

These beneficial effects may be explained by high local concentrations of eptifibatide, which led to the disaggregation of thrombi at the ruptured plaque and in the microcirculation. Because eptifibatide is a competitive inhibitor of fibrinogen binding to the platelet GP IIb/IIIa receptor, the presence of high localized concentrations of drug may enable the dissociation of bound fibrinogen that cross linked activated platelets to form the occlusive thrombus [6].

The achievement of high local concentration of eptifibatide, via direct I/C injection was effective in models of coronary remodeling *in vitro* clot disaggregation but it remains unclear if it is of superior benefit than the routine I/V administration or not.

Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ПЧКВ) широко используется как наиболее эффективный способ реперфузии миокарда при инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST). Однако восстановление миокарда после ПЧКВ часто не является полным, несмотря на возобновление коронарного кровотока, что частично связано с эмболизацией тромбов, приводящей к нарушению микроциркуляции [1].

До эры ингибиторов рецепторов гликопротеина (ГП) IIb/IIIa частота больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (БНСС) при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) составляла 10-12%. Было продемонстрировано, что ингибитор рецепторов ГП IIb/IIIa эптифабатид улучшает исходы у пациентов, перенесших ЧКВ, за счет снижения частоты БНСС. Несмотря на такое улучшение в исходах, ИМ все равно может осложнить ЧКВ при отсутствии ангиографически выявляемых осложнений [2].

По данным P. Pellicori с соавт. [3] как внутривенное (в/в), так и интракоронарное (и/к) введение ингибиторов ГП IIb/IIIa приводило к значимому улучшению систолической функции левого желудочка 1 год спустя после ПЧКВ. Этот позитивный результат подтверждает целесообразность использования ингибиторов ГП IIb/IIIa в дополнение к нагрузочной дозе клопидогрела у пациентов с ИМпST.

Два других рандомизированных исследования продемонстрировали, что эптифабатид при использовании до ПЧКВ способствовал восстановлению коронарного кровотока до TIMI 3 (Thrombolysis In Myocardial Infarction) [4, 5].

Этот положительный эффект может объясняться высокой местной концентрацией эптифабатида, что приводит к дезагрегации тромбов на поверхности поврежденной бляшки и в микроциркуляторном русле. Поскольку эптифабатид является конкурентным ингибитором связывания фибриногена с ГП IIb/IIIa рецептором тромбоцита, высокая местная концентрация препарата может способствовать диссоциации фибриногена, что препятствует связыванию активированных тромбоцитов с формированием окклюзивного тромба [6].

Эффективность высокой местной концентрации эптифабатида в дезагрегации тромба при непосредственном и/к введении препарата была продемонстрирована на моделях *in vitro*, однако, остается неясным, является ли такой способ введения предпочтительным по сравнению с рутинным в/в введением.

The aim of the current study was to compare angiographic, echocardiographic, clinical outcomes and safety profile of different regimens eptifibatide administration in patients with anterior STEMI undergoing PPCI.

## Material and methods

### Study Design

This prospective, controlled, computer based randomized study without use of placebo enrolled 100 consecutive patients with acute anterior STEMI eligible for PPCI. The study was conducted during the period from January 2014 to April 2016, the study was approved by the local ethical committee and all patients signed informed consent.

*Key inclusion criteria:* patients presented within 12 hours from onset of MI according to universal definition of MI [7] which requires the presence of:

- typical chest pain lasting for at least 30 min, not responsive to nitrates, with a new, or presumed new ST segment elevation  $>1$  mm in 2 consecutive precordial or inferior leads; or
- typical chest pain lasting for more than 30 min with a new onset of complete left bundle branch block.

*Key exclusion criteria were:*

- presentation more than 12 hours from symptom onset;
- contraindication to prolonged dual antiplatelet therapy;
- patients with prior history of MI, coronary artery bypass graft or PCI;
- hepatic and/or renal diseases.

### Study protocol

Patients were divided into two groups according to the method of administration of bolus dose of eptifibatide during PPCI:

- **Group A** included 50 patients treated with two I/C bolus 180 mcg/kg eptifibatide 10 min apart during PPCI;
- **Group B** included 50 patients treated with two I/V bolus 180 mcg/kg eptifibatide 10 min apart during PPCI.

Then patients of both groups received 2 mcg/kg/min I/V maintenance eptifibatide infusion for 12-24 hours.

### Baseline evaluation

1. Review of medical history

This included demographic data (age, gender), risk factors of coronary artery disease/CAD (smoking, diabetes, hypertension, dyslipidemia, and family

Цель данного исследования: сравнить ангиографические, эхокардиографические и клинические исходы, а также профиль безопасности различных режимов введения эптифабатида во время ПЧКВ у пациентов с передним ИМпСТ.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

В данное проспективное контролируемое рандомизированное исследование без использования плацебо вошли 100 пациентов, последовательно поступавших в стационар по поводу острого переднего ИМпСТ, и подходящих для проведения ПЧКВ. Исследование проводилось в период с января 2014 по апрель 2016 гг. и было одобрено местным этическим комитетом. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие.

*Ключевые критерии включения:* включались пациенты, поступившие в стационар не позднее 12 ч от начала заболевания и отвечающие универсальному определению ИМ [7]:

- типичный болевой синдром в грудной клетке, длящийся как минимум 30 мин, не купирующийся приемом нитратов и сопровождающийся впервые (или предположительно впервые) зафиксированным подъемом сегмента ST  $>1$  мм в двух последовательных грудных или нижних отведениях; либо
- типичный болевой синдром в грудной клетке, длящийся более 30 мин и сопровождающийся впервые зафиксированной полной блокадой левой ножки пучка Гиса.

### Ключевые критерии исключения

- Поступление в стационар позднее 12 ч от появления симптомов.
- Противопоказания к длительной двойной дезагрегантной терапии.
- ИМ, коронарное шунтирование или ЧКВ в анамнезе.
- Заболевания печени и/или почек.

### Протокол исследования

Пациенты были поделены на две группы в соответствии с методом введения болясной дозы эптифабатида во время первичного ЧКВ:

**Группа А** включала 50 пациентов, которым во время проведения ПЧКВ эптифабатид вводился и/к болясно в дозе 180 мкг/кг дважды с интервалом 10 мин.

В **Группу Б** вошли 50 пациентов, которым во время ПЧКВ та же болясная доза эптифабатида вводилась в/в дважды с интервалом 10 мин.

Далее пациенты обеих групп получали эптифабатид в виде в/в инфузии в дозе 2 мкг/кг/мин в течение 12-24 ч.

### Обследование при включении в исследование

1. Изучение истории болезни включало оценку демографических данных (возраст, пол), факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) (курение, диабет, гипертония, дислипидемия, семейный анамнез ранней ИБС),

history of premature CAD), history of previous ischemic attacks or coronary revascularization (subjects with prior PCI or coronary artery bypass graft were excluded), and history of comorbidities.

## 2. Physical examination

Vital signs (pulse, blood pressure, and respiratory rate), general examination and cardiac examination for initial evaluation, in-hospital evaluation and for follow up.

## 3. 12-lead electrocardiogram (ECG)

ECG was done before and immediately after PPCI, then every 12 hours or at the recurrence of chest pain and on discharge by fourth or fifth day and after one month paying special attention to detection of electrocardiographic criteria of STEMI and assessing ST segment resolution after revascularization.

## 4. Laboratory investigations

- Serum cardiac biomarkers (creatinine kinase-MB and troponin)
- Renal profile (urea and creatinine)
- Liver function tests (alanine and asparagine transaminases)
- Complete blood count

## 5. Echocardiography

Using a General Electric Vivid 5S machine, transthoracic echocardiographic evaluation was performed to all patients after PPCI and 30 days after by two operators who were blind to either groups with special emphasis on the left ventricular ejection fraction measured using the modified Simpson's method [8], wall motion score index [9] and evaluation of severity of mitral regurgitation by the regurgitant jet area ( $<4 \text{ cm}^2$ ,  $4-8 \text{ cm}^2$ , and  $>8 \text{ cm}^2$  was considered mild, moderate, and severe mitral regurgitation, respectively).

## 6. Coronary angiography and PPCI

Premedication with Aspirin (300 mg loading dose) and clopidogrel (600 mg loading) were given before the procedure. Unfractionated heparin of 10,000 IU bolus dose was given after sheath insertion. The procedure was done according to the standard technique for coronary angiography and PCI. Transfemoral approach was done in all patients by using 6 Fr sheaths. Diagnostic coronary angiography was done to explore non-infarct related arteries. XB or Judkins left guide catheters were used. Aspiration catheters were used in lesions with heavy thrombus burden and/or impaired TIMI flow after PPCI. Bare metal stents were used in all patients. The operator determined the size and length of the stent. Sheaths were removed 4-6 hours after the procedure or 4 hours after discontinuation of GP IIb/IIIa inhibitor infusion.

ишемические атаки или коронарная реваскуляризация в анамнезе (пациенты с перенесенным ЧКВ или коронарным шунтированием исключались), а также оценку сопутствующих заболеваний.

2. Физикальное обследование включало общий осмотр и оценку витальных функций (пульс, артериальное давление, частота дыхательных движений).

## 3. Электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях

ЭКГ регистрировалась до и непосредственно после ПЧКВ, затем каждые 12 ч или при возобновлении болей в грудной клетке, при выписке на 4-й или 5-й день и спустя 1 мес после выписки. При этом особое внимание уделялось выявлению электрокардиографических критериев ИМпСТ и оценке восстановления сегмента ST после реваскуляризации.

## 4. Лабораторные исследования

- Биомаркеры повреждения миокарда (МВ-фракция креатинкиназы и тропонин);
- Показатели функции почек (мочевина и креатинин);
- Показатели функции печени (аланин- и аспартатамино-трансфераза);
- Развернутый клинический анализ крови.

## 5. Эхокардиографическое исследование

Всем пациентам выполнялось трансторакальное эхокардиографическое исследование на аппарате General Electric Vivid 5S после ПЧКВ и 30 дней спустя. Исследование проводилось двумя операторами, которые не были информированы о принадлежности пациента к той или иной группе. Особый акцент делался на оценке фракции выброса левого желудочка с использованием модифицированного метода Симпсона [8], индекса сократимости миокарда [9] и выраженности митральной регургитации по площади потока регургитации ( $<4 \text{ см}^2$  – незначительная;  $4-8 \text{ см}^2$  – умеренная;  $>8 \text{ см}^2$  – тяжелая).

## 6. Коронарная ангиография и ПЧКВ

Перед процедурой проводилась премедикация аспирином (в нагрузочной дозе 300 мг) и клопидогрелом (в нагрузочной дозе 600 мг). Нефракционированный гепарин в дозе 10000 МЕ вводился болюсно после введения интродьюсера. Процедура осуществлялась в соответствии со стандартной методикой коронарной ангиографии и ЧКВ. У всех пациентов использовались бедренный доступ и интродьюсеры 6 Fr. С целью оценки артерий, не связанных с зоной ИМ, проводилась диагностическая коронарная ангиография. Использовались проводниковые катетеры типа XB или Judkins left. Аспирационные катетеры использовались в случаях с большим количеством тромботических масс и/или при сохранении после ПЧКВ нарушенного кровотока в соответствии с классификацией TIMI. У всех пациентов использовались непокрытые металлические стенты. Размер и длину стента определял оператор. Интродьюсеры удалялись спустя 4-6 ч после процедуры или через 4 ч после прекращения инфузии ингибитора ГП IIb/IIIa.

## Study end point

### In-hospital outcome

- The major clinical outcome analyzed were in-hospital mortality, target-lesion revascularization, stent thrombosis and bleeding complications.
- Features related to myocardial salvage: of ST-segment resolution, TIMI flow and myocardial perfusion grade.

### 30-day outcome

- MACE including death, MI, and target vessel revascularization.
- Echocardiographic assessment of left ventricular (LV) systolic function and ischemic mitral regurgitation.

## Statistical analysis

The effects of each route of administration on LV volumes and systolic function were assessed by comparing the echocardiographic findings within 3 days after PPCI with data obtained at 1-month follow-up. The effects of the 2 routes of administration of GP IIb/IIIa inhibitor (I/V vs I/C) on LV volumes and systolic function were compared using independent and paired samples t-test for continuous variables. Proportions were assessed using  $\chi^2$ . All variables were normally distributed. Analyses were performed using SPSS software,  $p<0.05$  was considered statistically significant.

## Results

### Baseline characteristics of the study population

The study included 100 patients randomized into two groups according to regimen of bolus dose of eptifibatide, both groups were of comparable age, gender. The mean age was  $50.95\pm8.45$  years ( $52.1\pm8.37$  years in group A vs  $48.94\pm8.38$  years in group B;  $p=0.062$ ), 75% were males (72% vs 78% in group A and B, respectively;  $p=0.488$ ). There was no significant difference between 2 groups as regard to the CAD risk factors including diabetes ( $p=0.147$ ), hypertension ( $p=0.64$ ), dyslipidemia ( $p=0.13$ ), smoking ( $p=0.542$ ) and family history of premature CAD ( $p=0.602$ ; table 1).

### Baseline echocardiographic data

There was no statistically significant difference in the baseline systolic function between two groups as regard to LV end-systolic volume, end-diastolic volume and ejection fraction where  $p$  value was 0.31, 0.53, and 0.64, respectively.

### Coronary angiography before PPCI

The mean time from onset of pain to hospital admission was  $5.59\pm1.24$  hours in all patients

## Конечные точки исследования

### Внутрибольничные исходы

- Основными анализируемыми клиническими исходами были: внутрибольничная смертность, реваскуляризация целевой поврежденной артерии, тромбоз стента и осложнения в виде кровотечений.

- Признаки восстановления миокарда: возвращение к изолинии сегмента ST, степень коронарного кровотока и перфузии миокарда в соответствии с классификацией TIMI.

### Исходы через 30 дней наблюдения

- БНСС, включая: смерть, ИМ, повторную реваскуляризацию целевого сосуда.
- Эхокардиографическая оценка систолической функции левого желудочка и ишемической митральной регургитации.

## Статистический анализ

Влияние обоих вариантов введения ингибитора ГП IIb/IIIa (в/в и и/к) на объемы левого желудочка и его систолическую функцию оценивалось путем сравнения данных эхокардиографического исследования, проведенного в течение 3 дней после ЧКВ и через 1 мес после процедуры. Эффекты обоих путей введения препарата сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента для независимых и парных выборок для непрерывных переменных. Пропорции оценивались с использованием критерия  $\chi^2$ . Все переменные имели нормальное распределение. Анализ проводился с использованием программы SPSS, статистически значимым считалось значение  $p<0,05$ .

## Результаты

### Характеристика пациентов при включении в исследование

В исследование было включено 100 пациентов, рандомизированных в 2 группы в зависимости от варианта введения болясной дозы эптифабатида, группы были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст был  $50,95\pm8,45$  лет (в группе А –  $52,1\pm8,37$ , в группе Б –  $48,94\pm8,38$  лет;  $p=0,062$ ), 75% пациентов составляли мужчины (в группе А – 72%, в группе Б – 78%;  $p=0,488$ ). Между группами отсутствовала статистически значимая разница в отношении факторов риска ИБС, включая: сахарный диабет ( $p=0,147$ ), артериальную гипертензию ( $p=0,64$ ), дислипидемию ( $p=0,13$ ), курение ( $p=0,542$ ) и наследственность, отягощенную по ранней ИБС ( $p=0,602$ ; табл. 1).

### Эхокардиографические показатели при включении в исследование

Статистически значимая разница в показателях систолической функции и объемов левого желудочка между двумя группами на момент включения в исследование отсутствовала: значение  $p$  для конечно-систолического объема, конечно-диастолического объема и фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) составляло 0,31, 0,53 и 0,64, соответственно.

**Table 1. Baseline criteria of the study groups**

Таблица 1. Характеристика групп при включении в исследование

	All patients Все пациенты n=100	Group A (I/C bolus) Группа А (и/к болюс) n=50	Group B (I/V bolus) Группа Б (в/в болюс) n=50	p
Mean age, years / Средний возраст, лет	51.26±7.44	52.2±8.35	49.74±7.31	0.09
Gender / Пол, n (%)	Male / Мужчины 25 (25) Female / Женщины	36 (72) 14 (28)	39 (78) 11 (22)	0.488
Diabetes mellitus, / Сахарный диабет, n (%)	37 (37)	15 (30)	22 (44)	0.14
Hypertension / Артериальная гипертензия, n (%)	75 (75)	40 (80)	35 (70)	0.42
Dyslipidemia / Дислипидемия, n (%)	30 (30)	18 (36)	12 (24)	0.29
Smoking / Курение n (%)	60 (60)	32 (62)	28 (56)	0.55
Family history of CAD / Наследственность, отягощенная по ИБС, n (%)	19 (19)	8 (16)	10 (20)	0.60
CAD – coronary artery disease				
ИБС – ишемическая болезнь сердца				

(5.55±1.32 hours in group A vs 5.63±1.28 hours in group B; p=0.86).

The mean door-to-balloon time was 42±19 min in all patients (44±20 min in group A vs 40±18 min in group B; p=0.12).

The culprit artery was left anterior descending one in all subjects. TIMI flow pre PPCI was zero in 67% of all patients (74% vs 64% in group A and B, respectively; p=0.79), while TIMI flow 1 was present in 24% of all patients (20% vs 28% in group A and B, respectively; p=0.79), TIMI flow 2 was present in 7% of all patients (6% vs 8% in group A and B, respectively; p=0.79)

#### Procedural data

Transfemoral approach was done in all patients. Aspiration devices were used in 92% of the patients. Bare metal stents were used in all subjects.

Only one stent was implanted in 95% of all patients (96% vs 94% in group A and B, respectively), while two stents in 5% of all patients (4% vs 6% in group A and B, respectively), the mean stent length was 24.76 mm (25.60±5.58 mm vs 23.92±6.23 mm in group A and group B, respectively; p=0.159), the mean stent diameter was 3.07±0.33 mm.

The mean procedural time was 47.28±6.30 min in all patients (47.78±6.48 min vs 46.78±6.14 min in group A and B, respectively; p=0.430)

The procedure related complications were; no re-flow in 3% of all patients (4% vs 2% in group A, B respectively; p=0.558) and dissection in 3% of all patients (2% vs 4% in group A and B, respectively; p=0.588)

#### After PPCI

There was no statistical difference in the TIMI flow after PPCI between groups where TIMI flow III was

#### Данные коронароангиографии до ЧКВ

Среднее время от начала болевого синдрома до госпитализации у всех пациентов составило 5,59±1,24 ч (5,55±1,32 ч в группе А и 5,63±1,28 ч в группе Б; p=0.86).

Среднее время от двери приемного покоя до введения катетера у всех пациентов составило 42±19 мин (44±20 мин в группе А и 40±18 мин в группе Б; p=0,12).

Инфаркт-зависимой артерией во всех случаях была левая передняя нисходящая артерия. У 67% всех пациентов степень кровотока по TIMI была 0 (74% и 64% в группах А и Б, соответственно; p=0,79), у 24% пациентов фиксировался кровоток на уровне TIMI 1 (20% и 28% в группах А и Б, соответственно; p=0,79), у 7% пациентов отмечен кровоток TIMI 2 (6% и 8% в группах А и Б, соответственно; p=0,79).

#### Характеристики процедуры

У всех пациентов использовался бедренный доступ. У 92% больных использовались аспирационные устройства. Во всех случаях устанавливались непокрытые металлические стенты.

95% всех пациентов был имплантирован только 1 стент (96% и 94% в группах А и Б, соответственно), 5% пациентов имплантировано 2 стента (4% и 6% в группах А и Б, соответственно). Средняя длина стента составила 24,76 мм (25,60±5,58 мм и 23,92±6,23 мм в группах А и Б, соответственно; p=0,159), средний диаметр стента был 3,07±0,33 мм.

Среднее время процедуры составило 47,28±6,30 мин (47,78±6,48 и 46,78±6,14 мин в группах А и Б, соответственно; p=0,430).

Осложнениями процедуры были: отсутствие восстановления кровотока – 3% пациентов (4% и 2% в группах А и Б, соответственно; p=0,588) и диссекция – 3% пациентов (2% и 4% в группах А и Б, соответственно; p=0,588).

in 87% of all patients (86% vs 88% in group A and B, respectively), TIMI flow II was in 10% of all patients (12% vs 8% in group A and B, respectively), while TIMI flow I was in 3% of all patients (2% vs 4% in group A and B, respectively;  $p=0.742$ ).

Myocardial blush grade (MBG) was statistically better in group A where MBG 3 was achieved in 42% of patients vs 10% – in group B (in 26% of all patients), MBG 2 was achieved in 30% of all patients (in 32% vs 28% in group A and B, respectively;  $p=0.005$ ).

Percentage of achievement of MBG 2-3 was 56% in all patients (74% vs 38% in group A and B, respectively;  $p=0.005$ ).

There was no significant difference in ST-segment resolution  $\geq 70\%$  between 2 groups ( $p>0.05$ ).

### In-hospital outcome

In-hospital outcome was better in group A than B but was statistically insignificant as regard to all included parameters of evaluation.

Recurrence of chest pain was reported in 4% of all patients (2% vs 6% in group A and B respectively;  $p=0.124$ ). Minor bleeding occurred in 19% of all patients (18% vs 20% in group A and B respectively;  $p=0.06$ ), major bleeding occurred in 1% of all patients (0% vs 2% in group A and B respectively;  $p=0.31$ ). Contrast-induced nephropathy was evident in 4% in all patients and was similar in both groups ( $p=1.0$ ), stent thrombosis occurred in 1% of all patients (2% of group B but not in group A;  $p=0.315$ ), heart failure occurred in 13% of all patients (12% vs 14% in group A and B respectively;  $p=0.766$ ), also ventricular arrhythmia was reported in 3% of all patients (2% vs 4% in group A and B respectively;  $p=0.558$ ), incidence of death was similar in both groups (2%). There weren't any reported cases of cardiogenic shock or reinfarction in either groups (Table 2).

### 30-day outcome

Myocardial function was reassessed 30 days after the PPCI. Ejection fraction by Simpson's method was significantly higher in the group A ( $46.11\pm7.81$  in group A vs  $40.88\pm6.26$  in group B;  $p=0.005$ ). With also statistically significant improvement in LV end-systolic volume in group A ( $58\pm7$  in group A vs  $70\pm9$  in group B;  $p=0.01$ )

Regarding the incidence of significant ischemic mitral regurgitation (IMR), group B showed a higher incidence of significant IMR than group A (30% vs 16%, respectively;  $p=0.02$ ).

But insignificant difference regarding combined end point of adverse cardiovascular events (mortality

### После ПЧКВ

Статистически значимая разница в степени кровотока по TIMI после ПЧКВ между группами отсутствовала: кровоток TIMI 3 был восстановлен у 87% пациентов (86% и 88% в группах А и Б, соответственно), TIMI 2 – у 10% пациентов (12% и 8% в группах А и Б, соответственно), TIMI 1 – у 3% пациентов (2% и 4% в группах А и Б, соответственно;  $p=0.742$ ).

Степень миокардиального свечения контраста (МСК) была статистически значимо выше в группе А, где МСК 3 степени было достигнуто у 42% пациентов, по сравнению с 10% в группе Б (в целом – у 26% пациентов), МСК 2 степени – у 32% по сравнению с 28% в группе Б;  $p=0.005$  (в целом – у 30% пациентов). В целом МСК 2-3 степени было достигнуто у 56% (74% в группе А по сравнению с 38% в группе Б;  $p=0.005$ ). Значимой разницы в частоте регрессии сегмента ST  $\geq 70\%$  от исходного уровня между двумя группами не было ( $p>0.05$ ).

### Внутрибольничные исходы

Исходы в стационаре были лучше в группе А, чем в группе Б, но при оценке всех параметров разница была статистически незначимой.

Рецидив загрудинной боли был описан у 4% всех пациентов (2% в группе А и 6% в группе Б;  $p=0.124$ ). Малое кровотечение было зафиксировано у 19% всех пациентов (18% и 20% в группах А и Б, соответственно;  $p=0.06$ ), большое кровотечение развилось у 1% пациентов (0% и 2% в группах А и Б, соответственно;  $p=0.31$ ). Частота развития контраст-индуцированной нефропатии была одинаковой в обеих группах – 4% ( $p=1.0$ ). Тромбоз стента зафиксирован у 1% всех пациентов (0% в группе А и 2% в группе Б;  $p=0.315$ ). Сердечная недостаточность развилась у 13% всех пациентов (12% и 14% в группах А и Б, соответственно;  $p=0.766$ ), также у 3% пациентов была зарегистрирована желудочковая аритмия (2% и 4% в группах А и Б, соответственно;  $p=0.558$ ), летальность была одинаковой в обеих группах – 2%. В обеих группах не было зарегистрировано случаев кардиогенного шока или рецидива ИМ (табл. 2).

### Исходы через 30 дней наблюдения

Функция миокарда повторно оценивалась спустя 30 дней после ПЧКВ. Фракция выброса по методу Симпсона была значимо выше в группе А ( $46.11\pm7.81$  и  $40.88\pm6.26$  в группах А и Б, соответственно;  $p=0.005$ ). Показатели конечно-истолического объема ЛЖ также были статистически значимо лучше в группе А ( $58\pm7$  и  $70\pm9$  в группах А и Б, соответственно;  $p=0.01$ ). В группе Б была отмечена существенно большая частота значимой ишемической митральной регургитации – 30% по сравнению с группой А (16%;  $p=0.02$ ).

В отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (летальность, рецидив ИМ) различия

**Table 2. In-hospital outcome**

**Таблица 2. Внутрибольничные исходы**

	All patients Все пациенты n=100	Group A Группа А n=50	Group B Группа Б n=50	p
Reinfarction / Рецидив ИМ, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Stent thrombosis / Тромбоз стента, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	0.315
Recurrent chest pain / Рецидив загрудинной боли, n (%)	4 (4)	1 (2)	3 (6)	0.124
Ventricular arrhythmia / Желудочковые аритмии, n (%)	4 (4)	1 (2)	3 (6)	0.12
Heart failure / Сердечная недостаточность, n (%)	13 (13)	6 (12)	7 (14)	0.766
Cardiogenic shock / Кардиогенный шок, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Major bleeding / Большие кровотечения, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (0)	0.31
Minor bleeding / Малые кровотечения, n (%)	19 (19)	9 (18)	10 (20)	0.06
Renal impairment / Нарушение функции почек, n (%)	4 (4)	2 (4)	2 (4)	1.0
Further revascularization / Необходимость повторной реваскуляризации, n (%)	2 (2)	1 (2)	1 (2)	1.0
Stroke / Инсульт, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Death / Смерть, n (%)	2 (2)	1 (2)	1 (2)	1.0

and reinfarction) was reported in 9% of all patients (8% vs 10% in group A and B, respectively;  $p=0.460$ ). All-cause mortality occurred in 6% of patients (4% vs 8% in group A and B, respectively;  $p=0.169$ ). Reinfarction was also reported in 2% of patients (2% in both groups,  $p=1.0$ ).

#### Features related to post-procedural myocardial salvage

Although there was no difference in the features related to as regard to myocardial salvage as TIMI flow grade 3 ( $p=0.29$ ) or ST segment resolution (STR) ( $p=0.34$ ) but  $MBG \geq 2$  ( $p=0.005$ ), ejection fraction ( $p=0.005$ ) and incidence of IMR ( $p=0.02$ ) were all better in group A (Table 3).

#### Discussion

PPCI is now the preferred reperfusion therapy for patients with STEMI. Adjunctive use of GP IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing PCI for acute MI has been shown to reduce MACE besides improving microvascular circulation and facilitating the recovery of left ventricular function [10].

Several randomized trials performed in the era of original GP IIb/IIIa inhibitor showed a reduction in MACE: death, MI, and urgent revascularization by 35-50% when compared with placebo in a wide variety of PCI settings [11].

Initially, the administration of I/C rather than I/V GP IIb/IIIa inhibitors was met with skepticism. It had been widely believed that the entire pool of circulating platelets had to be inhibited, and at least 80% to 90% of platelet GP IIb/IIIa receptors bound by drugs [12].

между группами были незначимыми – 8% в группе А и 10% в группе Б ( $p=0.460$ ), в целом – у 9% пациентов. Смертность от всех причин составила 6% у всех пациентов (4% и 8% в группах А и Б, соответственно;  $p=0.169$ ). Рецидив ИМ зафиксирован у 2% пациентов (2% в каждой группе;  $p=1.0$ ).

#### Признаки восстановления функции миокарда после ПЧКВ

Хотя в отношении таких характеристик восстановления миокарда, как кровоток TIMI 3 и возвращение сегмента ST к изолинии статистически значимая разница между группами отсутствовала ( $p=0.29$  и  $p=0.34$ , соответственно), степень МСК  $\geq 2$ , фракция выброса и частота развития ишемической митральной регургитации были значимо лучше в группе А ( $p=0.005$ ,  $p=0.005$  и  $p=0.02$ , соответственно; табл. 3).

#### Обсуждение

Первичное ЧКВ в настоящее время считается предпочтительным методом реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ. Было показано, что сопроводительная терапия ингибиторами ГП IIb/IIIa во время ЧКВ у пациентов с острым ИМ снижает частоту БНСС, а также улучшает микроциркуляцию и способствует восстановлению функции левого желудочка [10].

Несколько рандомизированных исследований, проведенных в период появления ингибиторов ГП IIb/IIIa, продемонстрировали снижение частоты БНСС: смерти, ИМ и экстренной реваскуляризации на 35-50% по сравнению с плацебо при различных вариантах ЧКВ [11].

**Table 3. Features related to of post-procedural myocardial salvage**

**Таблица 3. Параметры, характеризующие восстановление миокарда после процедуры**

	All patients Все пациенты n=100	Group A Группа А n=50	Group B Группа Б n=50	p
TIMI III flow post PCI / 3 степень кровотока по ТИМИ после ЧКВ, n (%)	92 (92)	47 (94)	45 (90)	0.29
Myocardial blush grade 2/3 / Степень миокардиального свечения 2/3, n (%)	56 (56)	37 (74)	19 (38)	0.005
Patient with ST-segment resolution $\geq 70\%$ / Снижение сегмента ST $\geq 70\%$ , n (%)	92 (92)	47 (94)	45 (90)	0.34
EF (Simpson's) / ФВ (по методу Симпсона), %	43.5 $\pm$ 6.8	46.11 $\pm$ 7.81	40.88 $\pm$ 6.26	0.005
Incidence of IMR / Частота развития ИМР, n (%)	23 (23)	8 (16)	15 (30)	0.02

PCI – percutaneous coronary intervention, EF – ejection fraction, IMR - ischemic mitral regurgitation  
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ФВ – фракция выброса, ИМР – ишемическая митральная регургитация

The aim of the current study was to examine the angiographic, echocardiographic, clinical outcomes, and safety profile in patients with anterior STEMI undergoing PPCI using I/C vs I/V double bolus dose regimen of the GP IIb/IIIa inhibitor eptifibatide followed by 12-hour infusion.

The present study included 100 patients with acute anterior STEMI eligible for PPCI equally divided into 2 groups (group A received bolus I/C eptifibatide and group B received it I/V) followed by 12-hour continuous I/V administration. In-hospital outcome including MACE and features related to myocardial salvage in the form of TIMI flow grade III, MBG 3, ST segment resolution beside left ventricular systolic function evaluation with short term follow up for 1 month.

Both groups had comparable baseline criteria including age, gender, CAD risk factors, LV systolic function and time from onset to admission and door to balloon and all procedure data.

In the current study we evaluated myocardial salvage features and it was found that group A achieved statistically significant better MBG 3 (42% vs 10%, p=0.005), ejection fraction 30 days after PPCI (46.11 $\pm$ 7.81 vs 40.88 $\pm$ 6.26, p=0.005) but statistically insignificant TIMI flow grade III (p=0.29) and ST resolution (p=0.34).

In-hospital outcome and 30 days after discharge was better in group A but was statistically insignificant (p>0.05).

This agrees with meta-analyses of S. Friedland et al. [13] who found that I/C administration of GP IIb/IIIa inhibitors when compared to I/V route has favorable effects on TIMI flow, target vessel revascularization, and short-term mortality after PCI, with no difference in rates of bleeding.

D. Soon et al. [10] also demonstrated that I/C bolus of eptifibatide was safe and effective in STEMI patients undergoing PPCI in the contemporary era in

Изначально идея и/к, а не в/в введения ингибиторов ГП IIb/IIIa была встречена скептически. Было распространено мнение, что весь пул циркулирующих тромбоцитов должен быть ингибитирован, и, как минимум, 80-90% ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов связываются с препаратом [12].

Целью данной работы было изучить ангиографические, эхокардиографические, клинические исходы, а также профиль безопасности у пациентов с передним острым ИМпСТ, подвергающихся первичному ЧКВ с использованием и/к или в/в режимов введения двойной болясной дозы ингибитора ГП IIb/IIIa эптифабатида с последующей 12-часовой инфузией.

В данное исследование было включено 100 пациентов с острым передним ИМпСТ, подходящих для проведения ПЧКВ, в равной пропорции поделенных на две группы: пациенты группы А получали болясную дозу эптифабатида и/к, а пациенты группы Б – в/в, с последующим 12-часовым в/в введением препарата в обеих группах. Внутрибольничные исходы включали БНСС и свидетельства восстановления функции миокарда: коронарный кровоток 3 степени по ТИМИ, свечение миокарда 3 степени, регрессия сегмента ST; также оценивалась систолическая функция левого желудочка. Спустя короткий период наблюдения (1 мес) пациенты обследовались повторно.

При включении в исследование обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, факторам риска ИБС, показателям систолической функции левого желудочка и временем промежуткам: «появление симптомов – поступление в стационар», «дверь приемного покоя – введение катетера», а также по всем параметрам проведения процедуры.

При оценке показателей восстановления функции миокарда мы установили, что у пациентов группы А статистически значимо чаще наблюдалось миокардиальное свечение 3 степени (42% по сравнению с 10% в группе Б; p=0,005), была выше фракция выброса ЛЖ спустя 30 дней после ПЧКВ (46,11 $\pm$ 7,81 и 40,88 $\pm$ 6,26, соответственно; p=0,005), при этом различия в частоте восстановления кровотока ТИМИ 3 и регрессии сегмента ST были статистически незначимыми (p=0,29 и p=0,34, соответственно).

which patients were pre-treated with high dose clopidogrel. Good angiographic outcomes were demonstrated where TIMI 3 flow achieved > 90% of cases.

Similarly, in the CICERO trial conducted by Y.L. Gu et al. [14], it was found that the incidence of MBG 2-3 was significantly higher in the I/C group than in the I/V group. A.J. Deibebe et al. [15] also showed that there was higher number of patients with MBG 3 score compared to I/V bolus, but this difference was not significant between both groups. However, this study was underpowered to demonstrate a difference in MBG (only 41 subjects vs 100 subjects in our study).

AIDA STEMI trial [16] showed that the use of the I/C bolus improved ejection fraction and reduced the rate of new onset of heart failure in 3 months after acute event compared with an I/V bolus and this end point might be considered an important target of therapy and may be related to an effect on LV filling pressures.

However, results from AIDA STEMI, the largest trial assessing clinical outcomes in patients receiving I/C abciximab and conducted by H. Thiele et al. [16], did not demonstrate a favorable effect of I/C vs I/V approach.

J. Kubica et al. [17] in a systematic review and meta-analysis attributed these results to the fact that patients were at low risk of adverse events and the study ended up with inadequate power in assessing mortality.

However, in contrast to our findings, I. Eitel et al. [18] reported no improvement in LV ejection fraction if patients were given I/V abciximab.

Our results were the same as the CICERO trial regarding the incidence of 30-day MACE (10% vs 6%,  $p=0.46$ ), being higher in the I/V than the I/C group.

I/C administration of eptifibatide during PPCI in patients with STEMI vs I/V administration of eptifibatide was evaluated in the study of E. Amir et al. [19] and they found that I/C route was associated with significantly better TIMI flow grade, TIMI perfusion grade, and corrected TIMI frame count and also secondary end points including LV ejection fraction, restoration of ST-segment elevation, and in-hospital MACEs.

In the study of H.R. Sanati et al. [20] PPCI candidates were randomized into 3 groups according to methods of administration of eptifibatide: I/V bolus injection followed by 12-hour infusion (I/V-I/V), I/C bolus injection followed by I/V infusion (I/C-I/V), and only I/C bolus injection. The study included 99 patients. There was no significant difference among 3 groups regarding in-hospital and 1-month mortality ( $p=0.99$ ), myocardial reinfarction

исходы в стационаре и спустя 30 дней наблюдения были лучше в группе А, но различия не достигали статистической значимости ( $p>0.05$ ).

Наши данные согласуются с результатами мета-анализа, проведенного S. Friedland с соавт. [13], которые показали, что и/к введение ингибиторов ГП IIb/IIIa по сравнению с в/в введением имеет преимущества в отношении степени восстановленного кровотока по классификации TIMI, реваскуляризации целевого сосуда и краткосрочной летальности после ЧКВ, при этом разница в частоте кровотечений отсутствовала.

D. Soon с соавт. [10] также показали, что у пациентов с ИМпСТ и/к болюс эптифабатида во время ПЧКВ после предварительного приема высокой дозы клопидогрела был безопасным и эффективным. Были продемонстрированы хорошие ангиографические исходы – кровоток TIMI 3 был достигнут более чем в 90% случаев.

Сходным образом в исследовании CICERO, проведенном Y.L. Gu и др. [14], было показано, что частота миокардиального свечения 2-3 степени была статистически значимо выше в группе пациентов с и/к введением препарата по сравнению с в/в введением. A.J. Deibebe с соавт. [15] продемонстрировали, что при и/к введении препарата свечение миокарда 3 степени достигается у большего количества пациентов по сравнению с в/в болюсом, но различия между двумя группами были недостоверными. Однако это исследование было недостаточно мощным, чтобы продемонстрировать различия в степени миокардиального свечения (всего 41 субъект по сравнению со 100 субъектами в нашем исследовании).

В соответствии с результатами исследования AIDA STEMI [16] использование препарата в виде и/к болюса повышало фракцию выброса ЛЖ и снижало частоту развития сердечной недостаточности спустя 3 мес после острого ИМ по сравнению с в/в болюсным введением. Эта конечная точка должна рассматриваться как важная цель терапии, и может быть связана с влиянием на давление наполнения ЛЖ.

Однако результаты AIDA STEMI, крупнейшего исследования по оценке клинических исходов у пациентов после и/к введения абциксимаба, проведенного H. Thiele с соавт. [16], не продемонстрировали преимуществ и/к введения по сравнению с в/в. J. Kubica с соавт. [17] в систематическом обзоре и мета-анализе объяснили такие результаты тем, что пациенты имели низкий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, и тем, что исследование имело недостаточную силу в оценке смертности.

В противоположность нашим данным I. Eitel с соавт. [18] не выявили повышения фракции выброса ЛЖ после в/в введения абциксимаба.

В отношении частоты развития БНСС спустя 30 дней наблюдения наши результаты совпадают с данными исследования CICERO: 10% в группе с в/в введением по сравнению с 6% в группе с и/к введением препарата;  $p=0.46$ .

( $p=0.89$ ), post-PCI TIMI flow grade 3 ( $p=0.97$ ), ST segment resolution ( $p=0.77$ ) and peak troponin levels ( $p=0.82$ ). The comparison of vascular access and major bleeding complications were not possible due to low events rate [20]. And they concluded that by modifying the route of administration of eptifibatide, the clinical effect might be preserved without increasing the short-term mortality and procedural failure [20].

## **Conclusion**

Both regimens were safe and effective in STEMI patients undergoing PPCI and regimen of I/C bolus eptifibatide achieved better myocardial blush grade and systolic function.

**Limitation.** The main limitations of the present study are being single center, inclusion of small number of patients, short term follow up and the focus only on patients with anterior MI, use of only clopidogrel but not of prasugrel or ticagrelor and use of bare metal stents in all cases.

## **Acknowledgments**

We acknowledge all patients who agreed to participate in the current study.

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

E. Amir с соавт. [19] также сравнивали и/к и в/в путем введения эптифабатида у пациентов с ИМпСТ. Они установили, что и/к путь введения ассоциировался со значимым улучшением степени кровотока по TIMI, степени перфузии по TIMI, корректированной степени кровотока, оцененной по количеству кадров (TIMI frame count). Кроме того, было выявлено улучшение показателей во вторичных конечных точках, включая фракцию выброса ЛЖ, восстановление сегмента ST, количество внутрибольничных БНСС.

В исследовании H.R. Sanati с соавт. [20] кандидаты для ПЧКВ были рандомизированы в три группы в соответствии со способом введения эптифабатида: в/в болюсная инъекция с последующей 12-часовой инфузией (в/в-в/в), и/к болюсная инъекция с последующей в/в инфузией (и/к-в/в) и только и/к болюсное введение (и/к). Исследование включало 99 пациентов. Не было выявлено значимых различий между 3 группами в отношении смертности в стационаре и спустя 1 мес наблюдения ( $p=0,99$ ), рецидива ИМ ( $p=0,89$ ), частоты достижения 3 степени кровотока по TIMI после ПЧКВ ( $p=0,97$ ), снижения сегмента ST ( $p=0,77$ ) и пиковых уровней тропонина ( $p=0,82$ ). Сравнение групп по частоте развития больших кровотечений не было возможным в связи с небольшим количеством данных осложнений [20]. По мнению авторов при изменении пути введения эптифабатида сохраняется клинический эффект без увеличения краткосрочной летальности и неудач, связанных с процедурой.

## **Заключение**

У пациентов с ИМпСТ, подвергшихся проведению ПЧКВ, оба режима введения эптифабатида оказались безопасными и эффективными, при этом при и/к болюсном введении препарата была достигнута более высокая степень миокардиального свечения и более высокие показатели систолической функции ЛЖ.

**Ограничения.** Основными ограничениями данной работы были: один центр проведения исследования, небольшое количество включенных пациентов, краткосрочный период наблюдения, фокус только на пациентов с передним ИМ, использование клопидогрела вместо прасугрела или тикагрелора, использование только голометаллических стентов во всех случаях.

**Благодарности.** Мы благодарим всех пациентов, согласившихся принять участие в данном исследовании.

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

## References / Литература

1. Brener S.J., Cristea E., Mehran R. et al. Relationship between angiographic dynamic and densitometric assessment of myocardial reperfusion and survival in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: the harmonizing outcomes with revascularization and stents in AMI (HORIZONS-AMI) trial. *Am Heart J.* 2011;162(6):1044-51. doi:10.1016/j.ahj.2011.08.022.
2. Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor With Integrilin Therapy (ESPRIT) Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomized placebo controlled trial: Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy. *Lancet.* 2000;356:2037-44. doi:10.1016/S0140-6736(00)03400-0.
3. Stone G.W., Maehara A., Witzenbichler B. et al. INFUSE-AMI Investigators. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA.* 2012;307(17):1817-26. doi:10.1001/jama.2012.421.
4. Bittl J.A. Abciximab During Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(13):1455-7. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.042.
5. Zeymer U., Margenat A., Haude M. et al. Randomized Comparison of Eptifibatide Versus Abciximab in Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(6):463-9. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.093.
6. Deibe A.J., Jennings L.K., Tcheng J.E. et al. Intracoronary Eptifibatide Bolus Administration During Percutaneous Coronary Revascularization for Acute Coronary Syndromes With Evaluation of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Occupancy and Platelet FunctionThe Intracoronary Eptifibatide (ICE) Trial. *Circulation.* 2010;121:784-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.882746.
7. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012;126:2020-35. doi:10.1161/CIR.0b013e31826e1058.
8. Wahr D., Wang Y., Schiller N. et al. Left Ventricular Volumes Determined by Two-Dimensional Echocardiography in a Normal Adult Population. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1(3):863-8.
9. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440-63. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005
10. Soon D., Hwa H., Kong K. et al. Clinical outcomes of intracoronary eptifibatide bolus only versus intracoronary bolus and intravenous infusion of eptifibatide in primary percutaneous coronary intervention. *Acute Cardiac Care.* 2012;14(1):42-4. doi:10.3109/17482941.2012.655288.
11. Iqbal Z., Cohen M., Pollack C. et al. ATOLL Investigators. Safety and Efficacy of Adjuvant Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors During Primary Percutaneous Coronary Intervention Performed From the Radial Approach for Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;111(12):1727-33. doi:10.1016/j.amjcard.2013.02.020.
12. Fullard J.F. The role of the platelet glycoprotein IIb/IIIa in thrombosis and haemostasis. *Curr Pharm Des.* 2004;10(14):1567-76. doi:10.2174/1381612043384682.
13. Friedland S., Eisenberg M.J., Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2011;108:1244-5. doi:10.1016/j.amjcard.2011.06.039.
14. Gu Y.L., Fokkema M.L., Kampinga M.A. et al. Intracoronary versus intravenous administration of abciximab in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with thrombus aspiration: The Comparison of Intracoronary Versus Intravenous Abciximab Administration During Emergency Reperfusion of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (CICERO) Trial. *Circulation.* 2010;122:2709. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002741.
15. Deibe A.J., Jennings L.K., Tcheng J.E. et al. Intracoronary eptifibatide bolus administration during percutaneous coronary revascularization for acute coronary syndromes with evaluation of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor occupancy and platelet function: The intracoronary eptifibatide (ICE) trial. *Circulation.* 2010;121:784-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.882746.
16. Thiele H., Wöhrle J., Hambrecht R. et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: AIDA-4 randomised trial. *Lancet.* 2012;379(9819):923-31. doi:10.1016/S0140-6736(11)61872-2.
17. Kubica J., Koziński M., Navarese E.P. et al. Updated evidence on intracoronary abciximab in ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Cardiol J.* 2012;19:230-42.
18. Eitel I., Wöhrle J., Suenkel H. et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application during primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: cardiac magnetic resonance substudy of the AIDA-STEMI trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1447-54. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.048.
19. Amir E., Mohammad F., Abbas A., Morteza E. Comparison between the Outcomes of Intracoronary and Intravenous Administration of Eptifibatide during Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 2015;22:125. doi:10.5551/jat.30965.
20. Sanati H.R., Zahedmehr A., Firouzi A. et al. Intracoronary versus Intravenous eptifibatide during percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction; a randomized controlled trial. *Cardiovasc Interv Ther.* 2017;23:351-7. doi:10.1007/s12928-016-0418-9.

### About the Authors:

**Mohamed Hassan Nab** – Consultant of Cardiovascular Medicine, National Heart Institute

**Shaimaa Mostafa** – Assistant Professor of Cardiology, Department of Cardiology, Benha Faculty of Medicine, Benha University

**Khalid Elrabat** – Department of Cardiology, Benha Faculty of Medicine, Benha University

**Hamza Kabil** – Professor of Cardiovascular Medicine, Department of Cardiology, Benha Faculty of Medicine, Benha University

**Neama Elmelegy** – Consultant of Cardiovascular Medicine, Department of Cardiology, Benha Faculty of Medicine, Benha University

### Сведения об авторах:

**Наб Мухамед Хассан** – консультант по кардиологии, Национальный Институт Сердца

**Мостафа Шайма** – доцент, кафедра кардиологии, медицинский факультет Бенха, Университет Бенха

**Эльрабат Халид** – кафедра кардиологии, медицинский факультет Бенха, Университет Бенха

**Кабил Хамза** – профессор, кафедра кардиологии, медицинский факультет Бенха, Университет Бенха

**Элмегели Нэма** – консультант по кардиологии, кафедра кардиологии, медицинский факультет Бенха, Университет Бенха

# Как наличие сахарного диабета влияет на течение острого коронарного синдрома у пожилых пациентов в реальной клинической практике?

Мария Рубеновна Атабегашвили<sup>1</sup>, Екатерина Владимировна Константинова<sup>1,2\*</sup>,  
Марина Дамировна Муксинова<sup>3</sup>, Анна Евгеньевна Удовиченко<sup>1,2,4</sup>,  
Алексей Петрович Нестеров<sup>1,2</sup>, Мария Олеговна Желтоухова<sup>5</sup>,  
Ламия Шахид кызы Мурадова<sup>3</sup>, Михаил Юрьевич Гиляров<sup>1,2,4</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>Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии  
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

<sup>4</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

<sup>5</sup>Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Федеральное медико-биологическое агентство РФ.  
Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23

В последние десятилетия во всем мире резко увеличилась заболеваемость сахарным диабетом (СД), включая популяцию пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), распространенность этих заболеваний возрастает в пожилом возрасте.

**Цель.** Провести клинико-инструментальное сопоставление пожилых пациентов с ОКС в зависимости от наличия у них сахарного диабета.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование включено 1133 пациентов в возрасте 75 лет и старше с подтвержденным диагнозом ОКС, поступивших в региональный сосудистый центр (РСЦ) Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова в период с 01.01.2015 г. по 31.12.2016 г. Пациенты составили 4 группы: 1 группа – ОКС с подъемом ST (ОКСпСТ) и СД (n=105); 2 группа – ОКСпСТ без СД (n=254); 3 группа – ОКС без подъема ST (ОКСбпСТ) и СД (n=222); 4 группа – ОКСбпСТ без СД (n=552). Проводилась сравнительная оценка различных демографических, анамнестических, клинических данных, данных лабораторного и инструментального обследования. Уровень значимости p<0,05 в проведенном исследовании был принят за статистическую значимость.

**Результаты.** У пожилых пациентов с ОКС СД наблюдался в 29% случаев, без различий между ОКСпСТ и ОКСбпСТ. Наличие СД ассоциировалось с преобладанием женщин при любом типе ОКС. Среди пациентов 3-й группы по сравнению с пациентами 4-й группы статистически значимо больше был процент пациентов с артериальной гипертонией (99% и 96%), инсультом в анамнезе (22% и 14%) и анемией (50% и 42%); статистически значимо чаще у них было трехсосудистое поражение коронарных артерий (КА) по данным коронароангиографии (43% против 29,7%) и реже – однососудистое (15% против 25,6%). Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> наблюдалось с частотой более 70% без различий в зависимости от наличия СД как у пациентов с ОКСпСТ, так и с ОКСбпСТ. Частота смерти в стационаре не отличалась среди пожилых пациентов как с ОКСпСТ, так и с ОКСбпСТ в подгруппах с и без СД.

**Заключение.** Среди пожилых пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС СД встречается в 29% случаев, без различий в группах ОКСпСТ и ОКСбпСТ. Наличие СД было ассоциировано с гендерными различиями пациентов с обеими типами ОКС и с выраженным снижением у них функции почек. В группе пациентов с ОКСбпСТ наличие СД ассоциировалось с более выраженной коморбидной патологией (частотой артериальной гипертонии, перенесенного инсульта и анемией), в отличие от пациентов с ОКСпСТ. В популяции пожилых пациентов с ОКСбпСТ СД был ассоциирован с выраженнойостью поражения атеросклерозом КА. В реальной клинической практике у пациентов с ОКС и старше не выявлено статистически значимых отличий в частоте смертельных исходов в стационаре в зависимости от наличия у них СД.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, пациенты пожилого возраста, сахарный диабет, реальная практика.

**Для цитирования:** Атабегашвили М.Р., Константинова Е.В., Муксинова М.Д., Удовиченко А.Е., Нестеров А.П., Желтоухова М.О., Мурадова Л.Ш., Гиляров М.Ю. Как наличие сахарного диабета влияет на течение острого коронарного синдрома у пожилых пациентов в реальной клинической практике? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(1):29-35. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-29-35

## How Does the Presence of Diabetes Affect the Course of Acute Coronary Syndrome in Elderly Patients in Actual Clinical Practice?

Maria R. Atabegashvili<sup>1</sup>, Ekaterina V. Konstantinova<sup>1,2\*</sup>, Marina D. Muksinova<sup>3</sup>, Anna E. Udvichenko<sup>1,2,4</sup>,  
Alexey P. Nesterov<sup>1,2</sup>, Maria O. Zheltoukhova<sup>5</sup>, Lamia S. kyzy Muradova<sup>3</sup>, Mikhail Y. Gilarov<sup>1,2,4</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>A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology  
Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

<sup>5</sup>Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency  
Marshal Novikova ul. 23, Moscow, 123098 Russia

The number of elderly patients with diabetes mellitus (DM) is constantly growing in general population. Accordantly, we have the growth of such patients in the group of acute coronary syndrome (ACS).

**Aim.** To compare clinical characteristics of the elderly patient (> 75 years old) with and without DM.

**Material and methods.** This retrospective study included 1133 ACS patients who were aged  $\geq 75$  years and admitted to the City Clinical Hospital №1 from 01.01.2015 to 31.12.2016. Median age was 80 years, 66% were women. We analyzed 4 patient subgroups: Group 1 – 105 patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and DM, Group 2 – 254 STEMI patients without DM, Group 3 – 222 non-STEMI patients with DM and Group 4 – 552 non-STEMI patients without DM. We used Student's t-test and  $\chi^2$  tests to find significant difference between pairs of groups.

**Results.** Median age of patients in 4 groups was 80, 81, 81 and 80 years ( $p > 0.05$ ), age variance was 75-100 years. DM was found in 29% of all elderly patients with no difference between STEMI and non-STEMI groups. STEMI and non-STEMI patients with DM were more likely women. Non-STEMI patients with DM more often had hypertension, previous stroke, lower median Hb (121 vs 127 g/l;  $p < 0.001$ ). Angiography data demonstrated more often three-vessel disease (43% vs 29.7%) and less one-vessel disease (15% vs 25.6%;  $p < 0.05$ ) between groups 3 and 4. Glomerular filtration rate (GFR)  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> occurred in 74%, 73%, 77% and 74% in patients of 4 groups ( $p > 0.05$ ), but GFR  $< 45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> was more prevalent in patients with DM than without DM: 45%, 39%, 45%, 36% in 4 groups. Finally, mortality rates didn't demonstrate significant difference between DM and non-DM patients with STEMI (10% vs 13%;  $p > 0.05$ ) and non-STEMI (7% vs 7%) groups.

**Conclusion.** DM is associated with ACS approximately in one third of the elderly patients and is not associated with its type (STEMI or non-STEMI). In STEMI and non-STEMI patients the female sex and GFR level  $< 45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> were associated with DM. In non-STEMI group multi-vessel disease and presence of hypertension and previous stroke were associated with DM. We didn't find any difference between mortality in elderly patients with and without DM.

**Keywords:** acute coronary syndrome, elderly patients, adherence to treatment, diabetes mellitus, real clinical practice.

**For citation:** Atabegashvili M.R., Konstantinova E.V., Muksinova M.D., Udovichenko A.E., Nesterov A.P., Zheltoukhova M.O., Muradova L.S., Gilarov M.Y. How does the presence of diabetes affect the course of acute coronary syndrome in elderly patients in actual clinical practice? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):29-35. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-29-35

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

Received / Поступила: 01.02.2019

Accepted / Принята в печать: 18.02.2019

В последние десятилетия во всем мире резко увеличилась заболеваемость сахарным диабетом (СД), который взаимосвязан с повышением риска развития всех форм ишемической болезни сердца (ИБС), включая острый коронарный синдром (ОКС), их неблагоприятным течением и прогнозом [1].

Рост продолжительности жизни закономерно сопровождается увеличением в популяции количества пожилых людей, в том числе популяции больных с СД и ОКС, включение которых в большинство завершившихся исследований не отражает возрастной связи этих заболеваний. К 2001 г. больные 75 лет и старше составляли только 9% всех больных с ОКС, включенных в рандомизированные клинические исследования (РКИ) [1, 2]. Но и в последние годы ситуация не значительно изменилась, так, среди выполненных за последние 10 лет РКИ до 53% исследований исключали пациентов пожилого и старческого возраста [3].

При этом в реальной клинической практике, например, в г. Москве, пациенты с ОКС в возрасте 75 лет и старше составляют до 50% госпитализированных в стационар [4]. С возрастом распространенность СД возрастает, по прогнозам к 2040 г. по сравнению с 2015 г. количество пожилых людей с СД увеличится в 2 раза [1].

В представленном исследовании проведено изучение влияния наличия СД на течение и госпитальные исходы у пациентов с ОКС 75 лет и старше, госпитализированных в региональный сосудистый центр (РСЦ) ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы за двухлетний период.

## Материал и методы

В исследовании проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации пациентов (n=1133), госпитализированных с направительными диагнозами ОКС с/без подъема сегмента ST электрокардиограммы, нестабильная стенокардия или острый инфаркт миокарда с 01.01.2015 г. по 31.12.2016 г. Критерием включения в исследование являлся возраст 75 лет и старше. Первичный осмотр пациентов осуществлялся в приемном отделении, откуда пациент мог быть направлен как в рентгеноперационную (при наличии показаний) для выполнения экстренной коронарографии с решением вопроса о проведении чрескожного коронарного вмешательства, либо госпитализировался в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Полученные данные медицинской документации пациентов (n=1133; средний возраст 80 $\pm$ 6,7 лет; 66% женщины) сопоставлялись с результатами отечественных и зарубежных регистров, РКИ и рекомендаций.

В зависимости от типа ОКС и наличия СД пациенты разделены на 4 группы (рис. 1).

Проводилась сравнительная оценка различных демографических, анамнестических, клинических данных, данных лабораторного и инструментального обследования. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была рассчитана с помощью формулы MDRD [5].

Статистический анализ проводился с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых

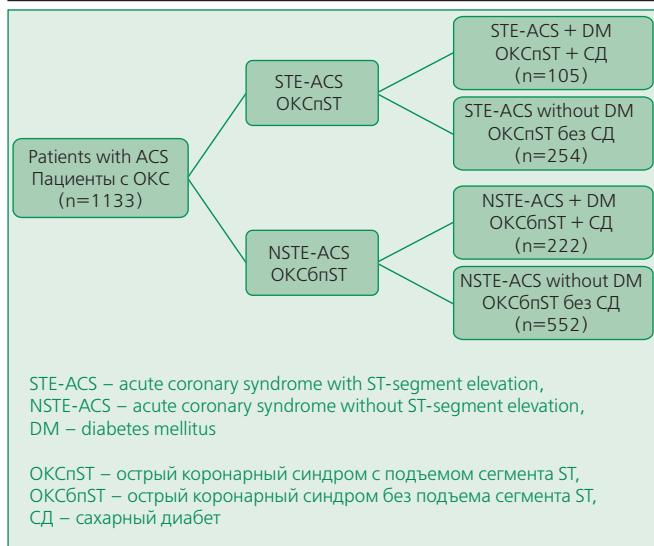


Figure 1. Groups of patients included in the study

Рисунок 1. Группы больных, включенных в исследование

групп было менее пяти, использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

СД наблюдался в 29% случаев среди всех пациентов с ОКС пожилого возраста, и с такой же частотой в группах с ОКС с подъемом сегмента ST (OKCnST) и с ОКС без подъема сегмента ST (OKCbnST).

При выделении возрастных подгрупп наблюдалась очевидная тенденция к снижению распространенности СД с увеличением возраста. В группе пациентов с ОКС старше 90 лет СД встречался статистически значимо реже, чем у более молодых пациентов (рис. 2).

Основные характеристики выделенных в исследовании четырех групп пациентов, включая частоту со-

путствующих, фоновых и ранее перенесенных заболеваний, частоту выполнения коронароангиографии и чреспечевого коронарного вмешательства и исход заболевания в стационаре представлены в табл. 1.

Как известно, среди лиц любого возраста пациенты с OKCbnST по сравнению с пациентами с OKCnST обычно старше, у них чаще отмечаются не только СД, хроническая болезнь почек (ХБП), но и некоторые другие заболевания. В нашем исследовании наличие СД не влияло на возрастные характеристики у пожилых пациентов как с OKCnST, так и с OKCbnST, но было связано с их гендерным составом.

Наличие СД ассоциировалось с преобладанием женщин при любом типе ОКС. В группе пожилых пациентов с OKCnST наличие СД не было ассоциировано с частотой основных коморбидных заболеваний. В группе пациентов с OKCbnST с СД в сравнении с пациентами без СД частота встречаемости артериальной гипертонии, перенесенного мозгового инсульта в анамнезе, анемии оказалась статистически значимо выше. Частота ранее перенесенного инфаркта миокарда в этой группе была статистически незначимо выше (58% против 46%;  $p=0,08$ ). Инсульт в анамнезе статистически незначимо чаще встречался у пациентов с СД и в группе пожилых с OKCnST ( $p=0,09$ ).

Еще одним распространенным заболеванием у пожилых ожидаемо оказалась ХБП, встречаемость которой с уровнем СКФ < 60 мл/мин/1,73 см<sup>2</sup> составила существенно более 70% среди всей включенной в исследование популяции больных без статистически значимой разницы по частоте между подгруппами. Но более выраженное поражение почек со снижением СКФ < 45 мл/мин/1,73 см<sup>2</sup> статистически значимо преобладало у пациентов с СД при обоих типах ОКС. При этом частота развития контраст-индуцированной

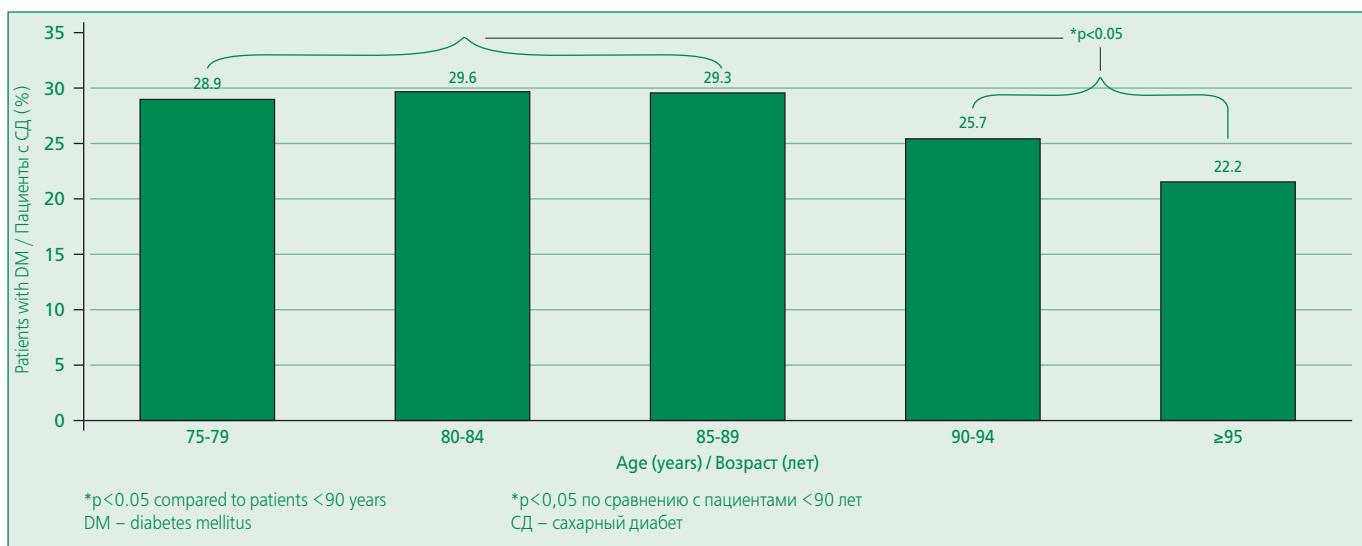


Figure 2. The prevalence of diabetes in patients with ACS $\geq$ 75 years depending on age

Рисунок 2. Распространенность СД среди больных с ОКС $\geq$ 75 лет в зависимости от возраста

**Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients, the frequency of coronary angiography, percutaneous coronary intervention and hospital lethal outcomes**

**Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных, частота выполнения коронароангиографии, чрескожного коронарного вмешательства и летальных исходов в стационаре**

	ОКСнST+СД (n=105)	ОКСнST без СД (n=254)	ОКСбпST с СД (n=222)	ОКСбпST без СД (n=552)
Возраст, лет	81,1±4,6	81,9±5,5	81,6±5,1	81,4±5,1
Женщины, n (%)	76 (72)	160 (63)*	170 (77)	338 (61)*
Артериальная гипертензия, n (%)	103 (98)	236 (93)	220 (99)	530 (96)*
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	35 (33)	77 (30)	128 (58)	247 (46)
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	20 (19)	34 (13)	49 (22)	75 (14)*
Аортальный стеноз, n (%)	14 (13)	6 (2)	49 (22)†	117 (21)†
Фибрillation предсердий, n (%)	34 (32)	75 (30)	67 (30)	170 (31)
Анемия, n (%)	52 (50)	121 (48)	111 (50)	230 (42)*
Хроническая болезнь почек 3а и более, n (%)	78 (74)	185 (73)	170 (77)	408 (74)
Хроническая болезнь почек 3б и более, n (%)	47 (45)	99 (39)*	100 (45)	198 (36)*
Контраст-индуцированная нефропатия, n (%)	2 (2)	5 (2)	6 (3)	6 (1)
Коронароангиография / Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	79 (75)	194 (76)	111 (50)	309 (56)
Летальные исходы в стационаре, n (%)	11 (10)	34 (13)	15 (7)	39 (7)

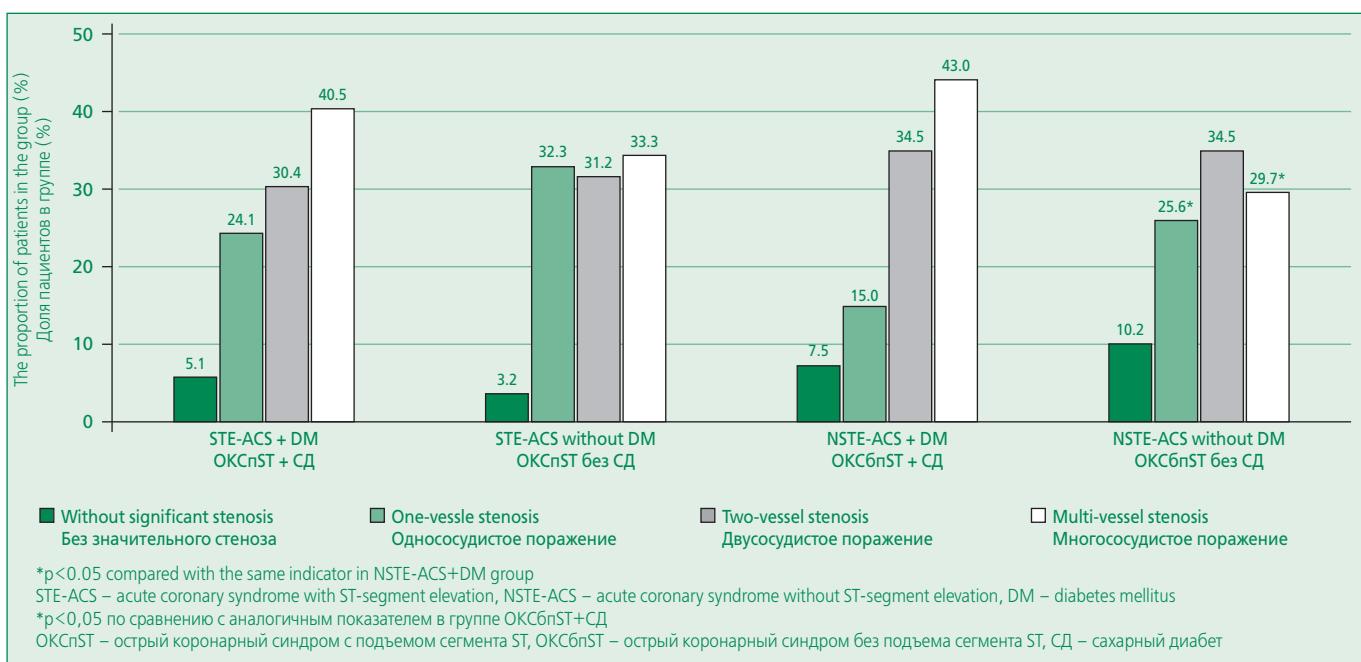
ОКСнST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, СД – сахарный диабет

\* $p<0,05$  по сравнению с аналогичной подгруппой ОКС с СД, † $p<0,05$  по сравнению с аналогичной подгруппой ОКСнST

нефропатии статистически значимо не различалась между группами.

Дегенеративный аортальный порок сердца статистически значимо чаще наблюдался у пациентов с ОКСбпST в сравнении с пациентами с ОКСнST как при наличии, так и при отсутствии СД.

По данным коронароангиографии многососудистое поражение коронарных артерий встречалось чаще у пациентов с ОКСбпST с СД чем у пациентов ОКСбпST без СД, и, напротив, при этом типе ОКС односудистый стеноз коронарного русла чаще наблюдался у пациентов без СД (рис. 3). У пациентов с ОКСнST с СД



**Figure 3. Type of coronary artery disease in elderly patients with ACS included in the study**

**Рисунок 3. Характер поражения коронарных артерий у пожилых больных с ОКС, включенных в исследование**

многососудистое поражение коронарных артерий также статистически незначимо чаще наблюдалось в сравнении с пациентами ОКСпСТ без СД ( $p=0,1$ ).

В реальной клинической практике при анализе значительной популяции пожилых пациентов с ОКС частота случаев смерти в стационаре не зависела от наличия СД как у пациентов с ОКСпСТ (10% против 13%;  $p>0,05$ ), так и у пациентов с ОКСбпСТ (с равной частотой 7% и 7%).

## Обсуждение

По данным регистра РЕКОРД-3 распространенность СД среди пациентов с ОКС любого возраста составила в среднем 19%, и до 20% – у пациентов с ОКСбпСТ [6]. По нашим данным в группе пожилых пациентов она составляет 29%, и примерно с такой же частотой СД наблюдался в зарубежных регистрах у пациентов пожилого возраста с ОКСпСТ (28,9%), а у пожилых с ОКСбпСТ он встречался с более высокой частотой (36%), чем в нашем исследовании [7-9]. Эти данные говорят о том, что пожилые пациенты с ОКС, госпитализирующиеся в центрально расположенный РСЦ г. Москвы по заболеваемости СД сопоставимы, скорее, с популяцией пожилых пациентов с ОКС в странах Европы и Северной Америки [7-9], чем с популяцией пациентов с ОКС в регионах России, которые составляли регистр РЕКОРД-3 [6]. Также причиной полученных отличий, возможно, был более молодой средний возраст пациентов, включенных в регистр РЕКОРД-3 [6].

Привлекает внимание также установленный факт, что в популяции пожилых пациентов с ОКС не наблюдается дальнейшей рост распространенности СД с возрастом, а после 85-90 лет у пациентов с ОКС, напротив, происходит статистически значимое снижение частоты случаев СД. По-видимому, наличие СД у пациента пожилого возраста с ИБС выраженно влияет на прогноз, что сопровождается уменьшением количества таких пациентов в популяции дожития.

Наличие СД было ассоциировано с большим процентным содержанием женщин среди больных с обоими типами ОКС. Преобладание лиц женского пола среди больных СД коррелирует с данными общей популяции: так, согласно регистру больных СД России [10] с увеличением возраста больных СД в популяции больных увеличивалась доля женщин.

Известно, что в целом среди пациентов с ОКС любого возраста пациенты с ОКСбпСТ имеют более частую сопутствующую патологию, включая процент пациентов с СД, как, например, это было показано в крупном Европейском регистре Euro Heart Survey [11].

В проведенном исследовании разница частоты встречаемости СД между группами пациентов с разными типами ОКС получено не было. Наличие СД не

оказывало значимого влияния на частоту сопутствующих, фоновых и ранее перенесенных заболеваний у пациентов с ОКСпСТ в отличие от пациентов с ОКСбпСТ. Причиной таких различий, по-видимому, является преимущественный механизм повреждения атеромы в инфаркт-зависимой артерии по механизму разрыва при ОКСпСТ, но по типу эрозии при ОКСбпСТ. Известно, что эрозия эндотелия покрышки бляшки более тесно взаимосвязана с наличием СД [12,13]. Также обращала на себя внимание у пожилых пациентов с ОКС ассоциация наличия СД и ранее перенесенного инсульта в анамнезе, что отражает тесную патогенетическую взаимосвязь этих заболеваний. Преобладание частоты перенесенного инсульта у пожилых пациентов с СД в отличие от пациентов без СД позволяет думать о различном взаимовлиянии факторов риска на развитие острой ишемии в различных сосудистых бассейнах.

Выраженное снижение СКФ статистически значимо преобладало у пациентов с СД при обоих типах ОКС. Однако распространенность контраст-индуцированной нефропатии у данных категорий пациентов различалась не значимо. Совокупность этих данных отражает, по-видимому, более выраженный характер именно диабетической нефропатии в пожилом возрасте.

Многососудистое поражение коронарных артерий чаще наблюдалось у пациентов с наличием СД, в то время как однососудистое поражение – у пациентов без СД. Такие же результаты получили в исследованиях у пациентов с ИБС и СД любого возраста [14]. Однако достоверность различий отмечалась только у пациентов с ОКСбпСТ.

У пациентов с СД не наблюдалась большая частота смерти в стационаре, в отличие от данных, полученных при наблюдении за пациентами с СД любого возраста. Так, например, в крупном наблюдательном исследовании P. Deedwania с соавт. было показано, что среди пациентов с ОКС любого возраста сравнительно более высокая частота смерти в стационаре отмечалась у больных с СД (6,4% против 5%;  $p<0,0001$ ) [15]. Разницу полученных нами данных с данными литературы можно объяснить возрастающей с возрастом коморбидностью, которая в комплексе оказывает дополнительное влияние на показатели смерти в стационаре и после выписки из него. Кроме того, в популяции пожилых пациентов с ОКС наряду с СД и коморбидной патологией существенное влияние вносит выбранная тактика ведения пациента [4]. Так как в данном наблюдении наличие СД не было ассоциировано с выполнимостью чрескожного коронарного вмешательства и исходом заболевания в стационаре, можно сказать, что выполнение интервенционного лечения вносит существенно больший вклад в исход заболевания.

вания в стационаре у пожилого пациента с ОКС, чем наличие или отсутствие у него СД.

В предыдущих исследованиях было показано, что пациенты любого возраста с ИБС и СД сравнительно чаще имеют многососудистое поражение коронарных артерий, у них выше риск развития ХБП, хронической и острой сердечной недостаточности и неблагоприятного исхода [14-17]. Установлено, что сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти больных любого возраста с СД. По данным регистра [10] в 2017 г. 28,64% больных с СД 2 типа умерли от хронической сердечной недостаточности, 14,11% больных скончались от острой сердечно-сосудистой недостаточности и инфаркта миокарда. У включенных в данное исследование пожилых пациентов с ОКС наличие или отсутствие СД не было взаимосвязано с частотой смерти в стационаре. Отсутствие значимых различий среди групп пациентов, страдающих СД и без него, полученное нами при анализе данных и зачастую разнящееся с данными литературы, говорит о различных механизмах патогенеза и течения заболевания у пациентов старшей возрастной группы и подчеркивает необходимость выделения пациентов старше 75 лет в отдельную возрастную группу и дальнейшего ее изучения.

## Заключение

По данным проведенного анализа влияния наличия СД на клинические характеристики 1133 больных с ОКС в возрасте 75 лет и старше, госпитализированных в РСЦ за двухлетний период, оказалось, что пожилые пациенты с ОКС имеют СД в 29% случаев при всех видах ОКС. В возрасте пациентов 90 лет и старше распространенность СД снижается. Наличие СД было ас-

социировано с гендерными различиями – чаще диабет наблюдался у пожилых женщин. У пожилых с ОКСбпСТ при наличии СД наблюдалась большая частота коморбидной патологии в отличие от пациентов пожилого возраста с ОКСпСТ. Это, вероятно, связано с установленными различными механизмами повреждения атеромы у пациентов: эрозия при развитии ОКСбпСТ и разрыв при ОКСпСТ. В популяции пожилых пациентов с ОКС СД был ассоциирован с выраженностью поражения числа коронарных артерий, так же, как и в общей популяции больных с ОКС любого возраста. По данным обследования значительного числа пациентов пожилого возраста с ОКС не было зафиксировано достоверных отличий в частоте случаев госпитальной смерти в зависимости от наличия у них СД, что отличается от данных, полученных у пациентов с ОКС любого возраста.

Полученные в реальной клинической практике данные по пожилым пациентам с ОКС, страдающим СД, в некоторых аспектах не соответствовали данным литературы. Это свидетельствует о различных механизмах патогенеза и течения заболевания у пациентов старшей возрастной группы и подтверждает необходимость выделения пациентов старше 75 лет в отдельную возрастную группу, дальнейшего ее изучения, и разработки особых подходов к ведению таких пациентов.

**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. Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017;128:40-50. doi:10.1016/j.diabres.2017.03.024.
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. doi:10.1001/jama.286.6.708.
3. Bourgeois F.T., 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.
4. Gilyarov M.Y., Zheltoukhova M.O., Konstantinova E.V., et al. Treatment characteristics of acute coronary syndrome in elderly patients: practice of N.I. Pirogov city clinical hospital №1. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(2):164-70. (In Russ.) [Гиляров М.Ю., Желтухова М.О., Константинова Е.В., и др. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пожилых: опыт городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):164-70. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-164-170.]
5. Levey A.S., Coresh J., Greene T., et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*. 2006;145(4):247-54. doi:10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004.
6. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. and participants of the RECORD registry. Registry of Acute Coronary Syndromes «RECORD-3». Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Kardiologiya*. 2016;56(4):16-24 (In Russ.) [Эрлих А.Д., Гратцянский Н.А. от имени всех участников регистра «РЕКОРД-3». Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2016;56(4):16-24. doi:10.18565/cardio.2016.4.16-24.]
7. Alexander K.P., Newby L.K., Cannon C.P., et al. Acute Coronary Care in the Elderly, Part I. Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2549-69. doi:10.1161/circulationaha.107.182615.
8. Alexander K.P., Newby L.K., Armstrong P.W., et al. Acute Coronary Care in the Elderly, Part II ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2570-89. doi:10.1161/circulationaha.107.182616.
9. Googman S.G., Huang W., Yan A.T., et al. Expanded Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. The expanded Global Registry of Acute Coronary Events: baseline characteristics, management practices, and hospital outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2009;158 (2):193-201. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.003.
10. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vilkulova O.K., et al. Diabetes mellitus in russia: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the federal diabetes register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-59. (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный Диабет. 2018;21(3):144-59. doi:10.14341/dm9686.]
11. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V., et al.; Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2285-93. doi:10.1093/eurheartj/ehl196.

12. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:3481-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878.
13. Campbell I.C., Suever J.D., Timmins L.H., et al. Biomechanics and inflammation in atherosclerotic plaque erosion and plaque rupture: implications for cardiovascular events in women. *PLoS ONE*. 2004;9(11):e111785. doi:10.1371/journal.pone.0111785.
14. Wu T, Wang L. Angiographic characteristics of the coronary artery in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Cardiol*. 2002;7(4):199-200.
15. Deedwania P., Prakash T., Kotak K., et al. Compliance with guideline-directed therapy in diabetic patients admitted with acute coronary syndrome: Findings from the American Heart Association's Get with The Guidelines-Coronary Artery Disease (GWTG-CAD) program. *Am Heart J*. 2017;187:78-87. doi:10.1016/j.ahj.2017.02.025.
16. Sean M. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298(7):765-75. doi:10.1001/jama.298.7.765.

*About the Authors:*

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

**Ekaterina V. Konstantinova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy named after Acad. A.I. Nesterov; Professor, Chair of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University

**Marina D. Muksinova** – MD, Resident, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

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

**Alexey P. Nesterov** – MD, PhD, Head of Regional Cardiovascular Center, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov; Associate Professor, Chair of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University

**Maria O. Zheltoukhova** – MD, Resident, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency

**Lamia S. kyzzy Muradova** – MD, Resident, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

**Mikhail Y. Gilarov** – 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:*

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

**Константинова Екатерина Владимировна** – д.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, лечебный факультет; профессор, кафедра интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Муксинова Марина Дамировна** – ординатор, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

**Удовиченко Анна Евгеньевна** – к.м.н., доцент, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет; зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; доцент, кафедра интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Нестеров Алексей Петрович** – к.м.н., руководитель регионального сосудистого центра, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; доцент, кафедра интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Желтоухова Мария Олеговна** – ординатор, ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

**Мурадова Ламия Шахид кызы** – ординатор, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ Кардиологии

**Гиляров Михаил Юрьевич** – д.м.н., зам. главного врача по терапевтической помощи, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; профессор, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет; профессор, кафедра интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

# Распространенность нарушений дыхания во сне у пациентов с фибрилляцией предсердий после перенесенного катетерного лечения

Михаил Викторович Агальцов\*, Оксана Михайловна Драпкина,  
Карапет Владимирович Давтян, Грайр Гагикович Арутюнян

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

**Цель.** Изучить распространность обструктивного апноэ сна (OAC) среди пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших катетерное лечение данной аритмии, а также изучить возможные взаимосвязи этих нарушений дыхания с коморбидными заболеваниями и получаемой терапией в данной когорте.

**Материал и методы.** Был обследован 231 пациент из случайной выборки (мужчины – 118 [51,1%], средний возраст  $57,8 \pm 9,3$  года) в диапазоне 1-6 мес после катетерной терапии ФП. Все пациенты прошли кардиореспираторное мониторирование сна в течение одной ночи. Критерием тяжести ОАС служил индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) в течение часа (норма <5 эпизодов/ч). Пациенты были разделены на группы: без апноэ и с апноэ разной степени тяжести (легкая степень при ИАГ от 5 до 15 эпизодов/ч, средняя – ИАГ от 16 до 30 эпизодов/ч, тяжелая – ИАГ >30 эпизодов/ч). Исследование проводилось на фоне базовой терапии.

**Результаты.** По результатам кардиореспираторного мониторирования сна ОАС было зарегистрировано у 127 пациентов (56,7%): легкая степень – у 35,4% (n=45), средняя – у 40,9% (n=52), тяжелая – у 23,7% (n=30). Среди пациентов с ОАС 51,1% составили мужчины. Артериальная гипертензия (АГ) встречалась статистически значимо чаще у пациентов с ОАС с выраженным степенями тяжести по сравнению с пациентами без апноэ ( $p=0,047$ ). Вес и индекс массы тела пациентов с ОАС были статистически значимо выше, чем у пациентов без апноэ ( $p=0,001$  и  $p=0,001$ , соответственно). Размер левого предсердия (ЛП) у пациентов с тяжелыми формами ОАС был статистически значимо больше, чем у пациентов без апноэ ( $p=0,0005$ ). При применении множественной логистической регрессии ОАС явился самым сильным независимым фактором, связанным с величиной ЛП, среди прочих (отношение шансов 1,6; 95% доверительный интервал 1,2-2,1;  $p<0,0003$ ).

**Заключение.** Обструктивное апноэ сна очень широко распространено среди больных с ФП, которые перенесли катетерную процедуру изоляции легочных вен. Нарушения дыхания во сне являются наиболее сильным и независимым фактором риска ФП, ассоциированным с увеличенным ЛП, а среди других факторов риска – с возрастом, наличием АГ и ожирением.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, обструктивное апноэ сна, хирургическое лечение фибрилляции предсердий, артериальная гипертензия, ожирение, кардиореспираторное мониторирование сна.

**Для цитирования:** Агальцов М.В., Драпкина О.М., Давтян К.В., Арутюнян Г.Г. Распространенность нарушений дыхания во сне у пациентов с фибрилляцией предсердий после перенесенного катетерного лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1): 36-42. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-36-42

## The prevalence of sleep breathing disorders in patients with atrial fibrillation undergoing catheter treatment

Mikhail V. Agaltsov\*, Oxana M. Drapkina, Karapet V. Davtyan, Grair G. Arutyunyan

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

**Aim.** To study the prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) among patients with atrial fibrillation (AF) who have undergone catheter treatment for this arrhythmia, as well as to study the possible interrelationships of these sleep breathing disorders with comorbid diseases and the received therapy in this cohort.

**Material and methods.** 231 patients from a random sample were examined (men – 118 [51.1%], mean age  $57.8 \pm 9.3$  years) in the range of 1-6 months after catheter therapy for AF. All patients underwent cardiorespiratory sleep monitoring for one night. The criterion for OSA severity was apnea/hypopnea index (AHI) for hour (the norm is less than 5 events/h). Depending on the results obtained, all patients were divided into groups without apnea and with apnea of varying severity – a mild degree with an AHI value of 5 to 15 events/h, moderate severity with an AHI value of 16 to 30 events/h, and severe degree when the value of AHI more than 30 events/h. The study was performed without abolishing the basic therapy.

**Results.** According to the results of cardiorespiratory sleep monitoring 127 patients (56.7%) with OSA criteria, were registered. Among them, a mild degree of OSA was found in 35.4% (n=45), a moderate degree – in 40.9% (n=52), and severe one – in 23.7% (n=30) of all patients with apnea. Among patients with obstructive sleep apnea 51.1% were males. Arterial hypertension was significantly more frequent in patients with OSA of pronounced degrees of severity compared with patients without apnea ( $p=0.047$ ). Weight and body mass index of patients with OSA were significantly higher than in patients without apnea ( $p=0.001$  and  $p=0.001$ , respectively). The left atrium (LA) size in patients with severe OSA was significantly larger than in patients without apnea ( $p=0.0005$ ), which may indicate a possible contribution of severe obstructive apnea to the arrhythmia generating. OSA was the strongest independent factor among others related to the LA size (odds ratio was 1.6; 95% confidence interval 1.2-2.1;  $p<0.0003$ ).

**Conclusion.** Obstructive sleep apnea is very widespread among a cohort of patients with AF who have undergone a catheter procedure to isolate the pulmonary veins. Sleep breathing disorder is the strongest and most independent risk factor for AF associated with increased LA, among other risk factors such as age, hypertension, and obesity.

**Keywords:** atrial fibrillation, obstructive sleep apnea, surgical treatment of atrial fibrillation, hypertension, obesity, cardiorespiratory sleep monitoring.

**For citation:** Agaltsov M.V., Drapkina O.M., Davtyan K.V., Arutyunyan G.G. The prevalence of sleep breathing disorders in patients with atrial fibrillation undergoing catheter treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):36-42. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-36-42

Received / Поступила: 04.02.2019

Accepted / Принята в печать: 07.02.2019

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

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающейся аритмией в клинической практике, при этом распространенность ФП неуклонно растет, и эта тенденция в будущем будет сохраняться [1-3]. Данный факт вызывает особую озабоченность, учитывая известный рост заболеваемости, смертности и экономической нагрузки, связанных с этой аритмией [4-6].

Существует много традиционных факторов риска для развития ФП (возраст, артериальная гипертензия [АГ], ожирение), но, несмотря на возможную коррекцию всех факторов риска, остается значительная доля пациентов, которая сохраняет устойчивость к фармакологической и нефармакологической терапии аритмии. Следовательно, дальнейшее изучение основных потенциальных механизмов, которые могли бы вызывать ФП, может иметь большое значение для дополнительного лечебного воздействия. Один такой значимый фактор, который уже был идентифицирован, как независимо связанный с возникновением ФП – обструктивное апноэ во сне (ОАС) [7].

При развитии апноэ во сне верхние дыхательные пути сужаются и могут полностью перекрываться. Возникают постоянные дыхательные усилия, направленные на преодоление узости верхних дыхательных путей, которые приводят к колебаниям внутригрудного давления, тем самым вызывая растяжение предсердий и увеличивая их уязвимость к возникновению эктопии. Со временем эти растяжения могут привести к увеличению размеров предсердий и формированию очагов фиброза [8].

Предполагается также, что эти силы вызывают растяжение ткани и инициируют ремоделирование в устье легочной вены, которое считается центром формирования ФП [9].

Помимо этого, к потенциальным механизмам, приводящим к возникновению ФП при ОАС, могут быть причислены нестабильность тонуса вегетативной нервной системы, в частности – повышенная симпатическая активность, гипоксемия, возникающая при эпизодах апноэ, взаимодействие метаболических факторов (ожирение) и системное воспаление.

В настоящее время наряду с обычной фармакологической терапией аритмии оперативное вмешательство (катетерная абляция легочных вен) является признанным и перспективным методом лечения ФП и обычно приводит к полной элиминации или значительному снижению частоты и продолжительности ФП [10]. Тем не менее, в среднем у 25-30% пациентов оперативное вмешательство неэффективно [11].

В связи с этим целью нашего исследования было определение распространенности ОАС как потенциального фактора риска возникновения рецидива ФП среди когорты пациентов, перенесших катетерное

лечение пароксизмальной формы ФП, а также оценка влияния традиционных факторов риска ОАС на клиническое течение.

## **Материал и методы**

### **Изучаемая когорта**

Было проведено одномоментное обсервационное когортное исследование. В исследование включались пациенты с пароксизмальной формой ФП, прошедшие катетерное лечение ФП в период с 2016 по 2018 гг. в отделении интервенционной аритмологии. Начиная с 10 сут после проведения операции всем пациентам было проведено кардиореспираторное мониторирование сна в течение одной ночи для диагностики нарушения дыхания во время сна. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ ГНИЦ ПМ. До включения в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 78 лет после катетерного лечения ФП. Пароксизмальная форма ФП определялась в соответствии с формулировкой Европейского общества кардиологов как пароксизм ФП, проходящий самостоятельно обычно в течение 48 ч [12].

В исследование не включались пациенты, уже перенесшие катетерное лечение ФП, у которых прежде диагностировалось ОАС, с декомпенсацией основных заболеваний, наличием в анамнезе хронической сердечной недостаточности 2 ФК и выше, кардиомиопатии любого генеза, обструктивной болезни легких, нейромышечных заболеваний, гемохроматоза, центрального апноэ (определенным на момент проведения кардиореспираторного мониторирования), врожденных и приобретенных пороков сердца, психических отклонений, склонности к судорожному синдрому, онкологических заболеваний. Кроме того, добровольный отказ от участия в исследовании считался критерием исключения.

Исследуемая когорта включила в себя 231 пациента. Всем пациентам была проведена процедура катетерного лечения ФП (радиочастотная или криобаллонная абляция), а затем – однократное кардиореспираторное мониторирование сна. В 7 случаях исследование дыхания во сне не было включено в окончательный анализ по техническим причинам (качество записанных данных было неприемлемым для его анализа).

### **Процедура катетерной абляции**

Радиочастотная или криобаллонная абляция выполнялась в рентгеноперационной НМИЦ ПМ.

**Методика радиочастотной абляции.** Через бедренные вены в сердце доставляются датчик для внутрисердечной эхокардиографии (ЭХОКГ) и набор для транссептальной пункции. Под рентген- и внутрисер-

дечным ЭХОКГ контролем проводится пункция межпредсердной перегородки, после чего внутривенно вводится гепарин с расчетом 100 Ед/кг. С помощью доставки в левое предсердие проводится 10-полюсный картирующий электрод LASSO (BW) и орошаемый абляционный электрод (Navistar Thermocool, BW). В коронарный синус (CS) ставится 10-полюсный диагностический электрод (EZSteer, BW). Для картирования легочных вен 10-полюсный картирующий электрод Lasso поочередно вставляется в устье левых и правых легочных вен. Электроанатомическое картирование проводится с применением систем Carto (BW), Rhythmia (Boston Scientific) или Astrocard (Медитек). Далее проводится поточечная циркулярная абляция в области устья правых и левых легочных вен (зачастую верхняя и нижняя вена изолировались общим блоком) со следующими параметрами: мощность 35 Вт; температура -44°C. Электрограммы визуализируются с помощью системы электрофизиологического исследования (ЭФИ) Bard (Boston Scientific), Pruka (GE) или Astrocard (Медитек). Конечной точкой процедуры является изоляция потенциалов (блокада входа и выхода импульса из легочных вен) во всех легочных венах. Если у пациента регистрировалась ФП, и ритм во время процедуры не восстановился, выполняется электрическая кардиоверсия (200/250/300 Дж) для восстановления синусового ритма и оценки достижения изоляции устьев легочных вен на синусовом ритме.

**Методика криобаллонной абляции.** Через бедренные вены в сердце доставляются датчик для внутрисердечного ЭХОКГ и набор для транссептальной пункции. Под рентген- и внутрисердечным ЭХОКГ контролем проводится пункция межпредсердной перегородки, после чего внутривенно вводится гепарин с расчетом 100 Ед/кг. С помощью доставки (FlexCath, Medtronic) в левое предсердие на проводниковом диагностическом проводнике (Achieve, Medtronic) проводится криобаллонный катетер (Arctic Front Advance, Medtronic). Устанавливается катетер в устье легочных вен, затем на конце катетера раздувается специальный баллон и заклинивается устье легочной вены. Для оценки окклюзии под рентгенконтролем вводится контрастное вещество (контрастное вещество должно находиться за баллоном). Далее в раздутый баллон подается жидкий азот и выполняется криовоздействие при температуре от -35°C до -55°C, продолжительностью от 180 до 240 с. При отсутствии критерииов изоляции проводится дополнительная аппликация. Критерии оценки эффективности изоляции вен идентичны с критериями при радиочастотной абляции (см. выше), и проверяются с помощью проводникового диагностического катетера (Achieve, Medtronic), на котором имеются 8 полюсов для записи электрограммы и проведения эндокардиальной стимуляции.

## Диагностика обструктивного апноэ сна

Диагностика нарушения дыхания во сне проводилась при помощи портативного прибора для кардио-респираторного мониторирования нарушения дыхания во сне (Astrocard, Медитек, Россия). Данный прибор является прибором 3-го диагностического уровня, одобренным и рекомендованным Европейским респираторным обществом для объективной диагностики ОАС [13]. Прибор позволяет регистрировать 4 канала, которые включают в себя дыхательный поток, дыхательные движения грудной клетки или брюшной стенки, ЭКГ и уровень сатурации О<sub>2</sub>. После окончания исследования полученные данные были сохранены, а затем просмотрены в ручном режиме специалистом по медицине сна при помощи специального программного обеспечения. С учетом текущих определений и рекомендаций по диагностике ОАС Американской академии медицины сна (AASM) [14] обструктивное апноэ определялось как прекращение воздушного потока на 90% и более от исходного продолжительностью 10 с и более при сохранении дыхательных усилий. Обструктивное гипопноэ определялось как снижение (но не полное прекращение) воздушного потока на 30% и более от исходного уровня продолжительностью более 10 с, которое сопровождалось падением насыщения уровня кислорода в крови на 3% и более при сохранении дыхательных усилий. Гипоксемия ночью определялось как снижение среднего уровня насыщения кислорода крови менее 92%. Степень тяжести обструктивного апноэ сна определялась по наличию индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), который фиксирует количество эпизодов апноэ/гипопноэ за 1 ч исследования. Границей нормы явилось значение ИАГ менее 5 эпизодов/ч. Степень тяжести ОАС была определена как мягкая степень при значении ИАГ от 5 до 15 эпизодов/ч, как средняя степень тяжести – при значении ИАГ от 16 до 30 эпизодов/ч, как тяжелая степень – при значении ИАГ более 30 эпизодов/ч.

## Статистический анализ результатов исследования

Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения ( $\delta$ ), 25-м и 75-м процентилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами), вычислением отношения шансов (ОШ). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки  $p < 0,05$ .

Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения по Колмогорову-Смирнову. Оценка полученных результатов проводилась с использованием методов параметрической и

непараметрической статистики:  $\chi^2$ -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t-критерий Стьюдента, критерий Шеффе множественных сравнений, критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса.

Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена.

Для оценки влияния различных факторов риска развития ФП на размер ЛП как на предиктор развития аритмии проводился многомерный анализ с вычислением ОШ.

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 (StatSoft Inc., USA).

## Результаты

Средний возраст пациентов исследуемой когорты составил  $57,8 \pm 9,3$  лет, при этом 45% пациентов были старше 60 лет. Мужчины составили 51,1% (n=118). Средний индекс массы тела (ИМТ) был  $29,7 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup> (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> имели 46,8% пациентов), длительность ФП – 36 [19-81] мес, фракция выброса –  $61,8 \pm 4,9\%$ , размер левого предсердия >40 мм имели 45% пациентов. По данным кардиореспираторного мониторирования сна более половины всех включенных в исследование (56,7% пациентов) имели обструктивное апноэ во сне разной степени тяжести [45 (20,1%) – легкой степени, 52 (23,2%) – средней и

30 (13,4%) – тяжелой], а 97 (43,3%) пациентов не имели ОАС. Курение отмечено у 27,6% пациентов, артериальная гипертония у 74,9%, а антигипертензивные средства принимали 62,3%.

Сравнение клинико-демографических характеристик пациентов с наличием и отсутствием ОАС представлено в табл. 1. Пациенты с ОАС были в целом несколько старше ( $p=0,019$ ), имели более высокий вес ( $p=0,001$ ) и ИМТ ( $p=0,001$ ), чем пациенты без нарушений дыхания во сне. Фракция сердечного выброса была сохранена и не отличалась в обеих группах. Обращает на себя внимание статистически значимо большее количество лиц с увеличенным левым предсердием >40 мм в группе с ОАС.

При более детальном анализе пациентов с ОАС в зависимости от различных степеней тяжести заболевания (табл. 2) можно выявить статистически значимое преобладание АГ среди лиц со средними и тяжелыми формами апноэ сна, также более частый прием антигипертензивных и антиаритмических препаратов у пациентов этих групп, а также еще более выраженное преобладание увеличенного левого предсердия у пациентов с ОАС тяжелой степени. Сохранялась традиционная зависимость степени тяжести апноэ во сне от веса и ИМТ.

Для оценки изолированного влияния различных факторов риска на размер ЛП как на предиктор развития ФП мы применили множественную логистическую регрессию. При данном виде анализа ОАС явился

**Table 1. Comparison of patients with the absence and presence of sleep apnea (n=224)**

**Таблица 1. Сравнение пациентов с отсутствием и наличием апноэ во сне (n=224)**

Параметр	Без ОАС (n=97)	С ОАС (n=127)	p
Возраст, лет	$56,1 \pm 10,2$	$59,0 \pm 10,2$	0,019
Возраст старше 60 лет, n (%)	39(40,2)	61 (48)	0,243
Мужчины/Женщины, n (%)	49 (50,5)/48 (49,5)	62 (48,8)/65 (51,2)	0,801
Рост, м	$1,7 \pm 0,1$	$1,7 \pm 8,5$	0,428
Вес, кг	$82,4 \pm 12,4$	$89,9 \pm 13,5$	0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$28,1 \pm 3,5$	$31,0 \pm 4,4$	0,001
ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	31 (32)	75 (59)	0,001
Длительность ФП, мес	34 [16-80]	46 [23-82]	0,094
Фракция выброса, %	$61,6 \pm 4,7$	$62,1 \pm 5,0$	0,479
Размер ЛП более 40 мм, n (%)	33 (34)	70 (55,1)	0,002
Артериальная гипертензия, n (%)	69 (71,1)	100 (78,7)	0,19
Курение, n (%)	31 (32,3)	30 (24)	0,172
Прием лекарственных препаратов, n (%)			
антиаритмики	71 (73,2)	87 (69,1)	0,499
антигипертензивные	54 (55,7)	86 (67,7)	0,065
статины	35 (36,1)	58 (45,7)	0,149

Данные представлены в виде  $M \pm SD$  или Me [25-75%], если не указано иное

ИМТ – индекс массы тела, ФП – фибрillation предсердий, ЛП – левое предсердие

Table 2. Comparison of patients depending on the sleep apnea severity

Таблица 2. Сравнение пациентов в зависимости от степени тяжести апноэ во сне

Параметр	Легкая степень ОАС (n=45)	Средняя степень ОАС (n=52)	Тяжелая степень ОАС (n=30)	p*
Возраст, лет	59,4±8,9	59±7,7	58,5±9,6	0,128
Возраст старше 60 лет, n (%)	23 (51,1)	24 (46,2)	14 (46,7)	0,652
Мужчины/Женщины, n (%)	17 (37,8)/28 (62,2)	25 (48,1)/27 (51,9)	20 (66,7)/10 (33,3)	0,107
Рост, м	1,7±0,1	1,7±0,09	1,7±0,09	0,413
Вес, кг	86,7±10,6	94,7±15,2	86,6±13,6	0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,3±4,1	31,2±4,5	31,8±4,3	0,0001
ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	11 (25)	22 (44)	11 (37,9)	0,286
Длительность ФП, мес	46 (24-81)	52 (24-84)	30 (16-72)	0,194
Фракция выброса, %	61,9±6,8	62,1±3,8	62,3±3,9	0,905
Размер ЛП более 40 мм, n (%)	22 (48,9)	23 (44,2)	25 (83,3)	0,0005
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (66,7)	46 (88,5)	24 (80)	0,0473
Курение, n (%)	11 (24,4)	10 (19,6)	9 (31)	0,379
Прием лекарственных препаратов, n (%)				
антиаритмики	25 (55,6)	42 (80,8)	20 (69,0)	0,0485
антигипертензивные	24 (53,3)	41 (78,9)	21 (70)	0,017
статины	23 (51,1)	22 (42,3)	13 (43,3)	0,400

\*  $\chi^2$ /Аноva/Краскела-Уоллиса

Данные представлены в виде  $M \pm SD$  или  $Me$  [25-75%], если не указано иное

ИМТ – индекс массы тела, ФП – фибрillation предсердий, ЛП – левое предсердие

самым сильным независимым фактором риска, связанным с величиной ЛП (отношение шансов составило 1,6; 95% доверительный интервал 1,2-2,1;  $p<0,0003$ ), по этому показателю апноэ во сне опередило традиционные факторы риска, ассоциированные с развитием ФП – возраст, ожирение, наличие АГ (табл. 3).

## Обсуждение

Апноэ сна является одной из основных проблем у пациентов с ФП и отрицательно влияет не только на само заболевание, но и приводит к увеличению риска инсульта [15, 16]. В работе A.S. Gami с соавт. показано, что такая распространенность может достигать 40% [17].

По имеющимся литературным данным сочетание ОАС и ФП очень высоко, и превышает распространенность ОАС в общей популяции. Если среди основных работ, посвященных этой проблеме, по данным разных исследователей распространенность ОАС колебалась от 3 до 49%, то в популяции, сочетавшей ОАС и ФП, распространенность была выше и составила от 21 до 74% [18, 19]. Такой широкий разброс представленности ОАС среди лиц с ФП отчасти обусловлен разными методами диагностики нарушений дыхания (анкеты, полиграфическое или полисомнографическое исследования сна) [20].

В нашей когорте распространенность ОАС была также выше среднепопуляционной. Более половины

Table 3. Independent risk factors affecting the left atrium size

Таблица 3. Независимые факторы риска, влияющие на размер левого предсердия

Параметр	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, лет	0,999 (0,968-1,03)	0,955
ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup>	1,16 (0,65-2,1)	0,611
Длительность ФП, мес	0,999 (0,994-1,003)	0,757
Артериальная гипертензия	1,44 (0,72-2,9)	0,299
Степени тяжести апноэ	1,6 (1,2-2,1)	0,0003
ИМТ – индекс массы тела, ЛП – левое предсердие, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал		

всех включенных в исследование (56,7% пациентов) имели ОАС, у 36,6% пациентов степень нарушения дыхания во сне была выше 15 эпизодов/ч. Именно ее чаще всего ассоциируют с ростом коморбидных заболеваний, в этом состоянии обычно появляются клинические проявления (прежде всего, дневная сонливость) и отмечается рост сердечно-сосудистой смертности.

Причины такого частого сочетания надо искать в патофизиологии ОАС. Интермиттирующая гипоксия и гиперкапния, связанные с нарушением дыхания, в свою очередь, ассоциированы с повышением симпатического тонуса. Это приводит к вазоконстрикции и повышению артериального давления [21, 22]. Наличие

нарушений дыхания во сне влияет на рост артериальной жесткости сосудов, вызывает их эндотелиальную дисфункцию, и косвенно может способствовать атерогенезу и расширению левого предсердия, что влечет развитие механизмов запуска пароксизма ФП [23,24]. Апноэ сна влияет на электрическую стабильность сердца посредством увеличения градиента трансмурального давления в грудной клетке и изменения конфигурации камер сердца, особенно – предсердий [25].

Было показано, что все эти механизмы не только способствуют возникновению ФП, но и сохраняют свою активность при рецидиве аритмии после хирургического лечения [26].

Результаты нашего исследования еще раз продемонстрировали в изучаемой когорте пациентов с апноэ традиционные для них факторы риска и коморбидные заболевания (ожирение, увеличение числа пациентов с ГБ и, как следствие, усиленную антигипертензивную терапию).

В нашем исследовании, т.к. оно было одномоментным, а не проспективным, за показатель, определяющий риск развития ФП, мы брали размер ЛП. Многочисленные исследования подтверждают тот факт, что у лиц с увеличением размера ЛП риск развития пароксизмов ФП и их дальнейшей стабилизации с переходом в персистирующую форму значительно выше [27-30].

Полученные нами данные продемонстрировали сильную независимую связь величины ЛП и степени тяжести ОАС. Эта ассоциация была выражена теснее по сравнению с другими факторами риска развития ФП – возрастом, наличием ожирения и АГ. Подобные данные были получены в работах, где либо анализи-

ровался размер ЛП, либо показателем оценки риска явились достоверно более частые рецидивы ФП среди пациентов с тяжелыми формами ОАС при динамическом наблюдении [31-33].

## Заключение

Таким образом, результаты нашей работы еще раз показали, что обструктивное апноэ сна очень широко распространено среди когорты больных с ФП, которые перенесли катетерную процедуру изоляции легочных вен. Распространенность ОАС превышает таковую в общей и кардиологической популяциях. Нарушения дыхания во сне являются наиболее сильным и независимым фактором риска ФП, ассоциированным с увеличенным ЛП, среди других факторов риска – возраста, наличия АГ и ожирения. Проведение специального исследования (кардиореспираторное мониторирование сна) у пациентов, готовящихся к процедуре изоляции легочных вен, с размером ЛП  $>40$  мм позволит выявить те случаи ОАС, которые нуждаются в назначении патогенетического лечения – неинвазивной вентиляционной поддержки во время сна (СРАР-терапии).

## Благодарности

Авторы благодарят С.И. Глухову, к.ф.-м.н., с.н.с. ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой за помощь в статистической обработке материала.

**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. Wolf P.A., Benjamin E.J., Belanger A.J., et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J.* 1996;131:790-5. doi:10.1016/S0002-8703(96)90288-4.
2. Chugh S., Havmøller 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.
3. Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J., [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Heeringa%20%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=23900699](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Heeringa%20%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23900699) et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013;34:2746-51. doi:10.1093/eurheartj/eht280.
4. Piccini J.P., Hammill B.G., Sinner M.F., et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:85-93. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962688.
5. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002;113:359-64. doi:10.1016/S0002-9343(02)01236-6.
6. Soliman E.Z., Safford M.M., Muntner P., et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2014;174:107-14. doi:10.1001/jamainternmed.2013.11912.
7. Gami A.S., Hodge D.O., Herges R.M., et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;49(5):565-571. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.060.
8. Kirchhof P., Benussi S., Koteka 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:10.1016/j.rec.2016.11.033.
9. Chen L.Y., Shen W.K. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. *Heart Rhythm.* 2007;4:S1-S6. doi:10.1016/j.hrthm.2006.12.018.
10. Cappato R., Calkins H., Chen S.A., et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;111(9):1100-5. doi:10.1161/CIRCULATION.109.859116.
11. Ernst S., Ouyang F., Löber F., et al. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;42(7):1271-82. doi:10.1016/S0735-1097(03)00940-9.
12. Kirchhof P., Benussi S., Koteka 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.
13. Parati G., Lombardi C., Hedner J., et al. EU COST Action B26 members Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J.* 2013;41:523-38. doi:10.1183/09031936.00226711.
14. Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J., et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5:263-76.
15. Szymanski F.M., Filipiak K.J., Platek A.E., et al. Assessment of CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation. *Sleep Breath.* 2015;19(2):531-7. doi:10.1007/s11325-014-1042-5.
16. Yaranov D.M., Smyrlis A., Usatii N., et al. Effect of obstructive sleep apnea on frequency of stroke in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;115(4):461-5. doi:10.1016/j.amjcard.2014.11.027.
17. Gami A.S., Pressman G., Caples S.M., et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004;110:364-7. doi:10.1161/01.CIR.0000136587.68725.8e.

18. Ng C.Y., Liu T., Shehata M., et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):47-51. doi:10.1016/j.amjcard.2011.02.343.
19. Linz D., McEvoy R.D., Cowie M.R., et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: A Review. *JAMA Cardiol.* 2018;3(6):532-40. doi:10.1001/jamacardio.2018.0095.
20. Senaratna C.V., Perret J.L., Lodge C.J., et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews.* 2017;34:70-81. doi:10.1016/j.smrv.2016.07.002.
21. Narkiewicz K., Somers V.K. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand.* 2003;177:385-90. doi:10.1046/j.1365-201X.2003.01091.x.
22. Somers V.K., Zavalva D.C., Mark A.L., et al. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol.* 1989;67:2095-100. doi:10.1152/jappl.1989.67.5.2095.
23. Drager L.F., Bortolotto L.A., Pedrosa R.P., et al. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2010;144:257-59. doi:10.1016/j.ijcard.2009.01.018.
24. Hoffmann M.S., Singh P., Wolk R., et al. Obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia increase expression of dual specificity phosphatase 1. *Atherosclerosis.* 2013;231:378-83. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.033.
25. Kanagalal R., Murali N.S., Friedman P.A., et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107:2589-94. doi:10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21.
26. Szymanski F., Filipiak K., Platek A., et al. Presence and severity of obstructive sleep apnea and remote outcomes of atrial fibrillation ablations - a long-term prospective, cross-sectional cohort study. *Sleep Breath.* 2015;19:849-56. doi:10.1007/s11325-014-1102-x.
27. Hoit B.D. Left atrial size and function. Role in prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:493-505. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.055.
28. Tops L.F., Delgado V., Bertini M., et al. Left atrial strain predicts reverse remodeling after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:324-31. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.055.
29. Hammerstingl C., Schewekendiek M., Momcilovic D., et al. Left atrial deformation imaging with ultrasound based two-dimensional speckle-tracking predicts the rate of recurrence of paroxysmal and persistent atrial fibrillation after successful ablation procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:247-55. doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02177.x.
30. Osranek M., Bursi F., Bailey K.R., et al. Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *Eur Heart J.* 2006;26:2556-61. doi:10.1093/eurheartj/ehi483.
31. Jongnarangsins K., Chugh A., Good E., et al. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:668-72. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01118.x.
32. Hoyer F.F., Lickfett L.M., Mittmann-Braun E., et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with resistant paroxysmal atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2010;29(1):37-41. doi:10.1007/s10840-010-9502-8.
33. Stevenson I.H., Teichtahl H., Cunningham D., et al. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J.* 2008;29(13):1662-9. doi:10.1093/eurheartj/ehn214.

*Сведения об авторах:*

**Михаил Викторович Агальцов** – к.м.н., с.н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ПМ

**Оксана Михайловна Драпкина** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор НМИЦ ПМ

**Карапет Владимирович Давтян** – д.м.н., профессор, руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, НМИЦ ПМ

**Грайр Гагикович Арутюнян** – аспирант, отдел нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, НМИЦ ПМ

*About the Author:*

**Mihail V. Agaltsov** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Oxana M. Drapkina** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Head of Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, Director of National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Karapet V. Davtyan** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Interventional Arrhythmology, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Grair G. Arutyunyan** – MD, Post-Graduate Student, Department of Interventional Arrhythmology, National Medical Research Center for Preventive Medicine

# Оценка динамики антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение 2015-2017 гг. по данным регистра клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера г. Красноярска

Александр Александрович Тучков\*, Николай Гамлетович Гоголашвили,  
Роман Анатольевич Яскевич

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера  
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3

**Цель.** Оценить объем антитромботической терапии (ATT) на догоспитальном этапе в связи с риском тромбоэмбологических осложнений, а также изучить динамику частоты назначения оральных антикоагулянтов (OAK) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в течение 2015-2017 гг.

**Материал и методы.** В регистр включено 562 пациента с ФП в возрасте 18 лет и старше, госпитализированных в кардиологическое отделение в течение 2015-2017 гг. В регистр не включались пациенты с ФП и механическими клапанами сердца, митральным стенозом. Диагноз ФП устанавливался в соответствии с действующими рекомендациями. У всех больных была произведена оценка риска тромбоэмбологических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, риска кровотечений по шкале HAS-BLED. Был оценен объем ATT на догоспитальном этапе в зависимости от риска тромбоэмбологических осложнений на основании анкетирования пациентов и анализа медицинской документации. Помимо этого, проведена оценка динамики частоты назначения OAK в течение 2015-2017 гг.

**Результаты.** Подавляющее число пациентов с ФП (96,1%) относилось к группе высокого риска кардиоэмбологических инсультов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и имело показания к терапии OAK. Частота назначения OAK у пациентов с ФП, поступивших в кардиологическое отделение, на догоспитальном этапе составила 32%, при этом 19,8% обследуемых принимали варфарин и 12,2% – прямые OAK. Целевое значение международного нормализованного отношения (МНО от 2,0 до 3,0) на момент госпитализации наблюдалось только у 33,6% пациентов, принимавших варфарин. За период наблюдения отмечалась тенденция к увеличению частоты назначения OAK с 30% в 2015 г. до 38,4% в 2017 г.

**Заключение.** Адекватную антитромботическую терапию на догоспитальном этапе получали только 32% пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмбологических осложнений. Частота назначения оральных антикоагулянтов по данным регистра у пациентов с ФП в течение 2015-2017 гг. увеличилась на 8,4%. При этом отмечалось статистически значимое увеличение частоты назначения прямых OAK.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты, антитромботическая терапия, новые оральные антикоагулянты, варфарин, инсульт, кровотечение.

**Для цитирования:** Тучков А.А., Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. Оценка динамики антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение 2015-2017 гг. по данным регистра клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера г. Красноярска. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):43-48. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-43-48

**Assessment of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation for 2015-2017 According to the Registry of the Clinic of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk City**

Alexander A. Tuchkov\*, Nikolai G. Gogolashvili, Roman A. Yaskevich

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North. Partizana Zheleznyaka ul. 3G, Krasnoyarsk, 660022 Russia

**Aim.** To evaluate the volume of antithrombotic therapy (ATT) at the prehospital stage in connection with the risk of thromboembolic complications, and also to study the dynamics of the frequency of administration of oral anticoagulants (OAC) in patients with atrial fibrillation (AF) in 2015-2017.

**Material and methods.** The registry included 562 patients with AF at the age of 18 years and older, hospitalized in the cardiology department during 2015-2017. The registry did not include patients with AF and mechanical heart valves, mitral stenosis. The diagnosis of AF was established in accordance with the current recommendations. All patients had an assessment of the risk of thromboembolic complications on the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale, the risk of bleeding on the HAS-BLED scale. The incidence of ATT at the prehospital stage was assessed depending on the risk of thromboembolic complications based on patient questioning and analysis of medical records. In addition, an assessment of the dynamics of the frequency of the OAC prescription during 2015-2017 was conducted.

**Results.** The overwhelming majority of patients with AF (96.1%) belonged to the group of high-risk of cardioembolic strokes according to the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale and had indications for OAC therapy. The frequency of OAC prescription in patients with AF who were admitted to the cardiology department was 32% at the prehospital stage, of which 19.8% of patients took warfarin and 12.2% – direct OAC. The target level of the international normalized ratio (from 2.0 to 3.0) at the time of hospitalization was observed only in 33.6% of patients taking warfarin. Over the observation period, there was a tendency to increase the frequency of OAC prescription from 30% in 2015 to 38.4% in 2017.

**Conclusion.** Only 32% of patients with AF and high risk of thromboembolic complications received adequate antithrombotic therapy at the prehospital stage. According to the registry the frequency of OAC prescription in patients with AF during 2015-2017 increased by 8.4%. At the same time, there was a significant increase in the frequency of direct OAC prescription.

**Keywords:** atrial fibrillation, oral anticoagulants, antithrombotic therapy, new oral anticoagulants, warfarin, stroke, bleeding.

**For citation:** Tuchkov A.A., Gogolashvili N.G., Yaskevich R.A. Assessment of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation for 2015-2017 According to the Registry of the Clinic of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk City. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):43-48. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-43-48

Received / Поступила: 16.05.2018

Accepted / Принята в печать: 16.10.2018

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

В современной клинической практике одним из наиболее значимых нарушений сердечного ритма является фибрилляция предсердий (ФП) [1-3]. Имеющиеся сведения о распространенности данного нарушения весьма противоречивы. Большинство данных о частоте ФП было получено при однократной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ). Большинство таких исследований проводилось за рубежом. Распространенность ФП при этом составила 0,95-2,13% [4,5]. В России, учитывая данные отечественных исследований, распространенность этого нарушения ритма составляет 0,7-1,5% при однократной регистрации ЭКГ [6], возрастая до 2,1-4,3% при проведении суточного мониторирования ЭКГ [7]. В настоящее время распространенность ФП неуклонно растет, и по прогнозам, принимая во внимание фактор старения населения, к 2050 г. увеличится как минимум вдвое [8]. ФП является угрожающим состоянием по развитию тромбоэмбологических осложнений, и в первую очередь, кардиоэмбологического инсульта, риск которого возрастает пятикратно [2,3]. Наиболее эффективным медикаментозным способом профилактики данных осложнений является назначение оральных антикоагулянтов (ОАК) [9]. В тоже время по данным крупных международных регистров частота назначения ОАК у больных с ФП составляет только 62-80% [10,11]. По данным российских исследований частота назначения ОАК у больных с ФП составила 4,2-62,1% [12-15]. На базе кардиологического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера был создан регистр пациентов с ФП для изучения риска тромбоэмбологических осложнений и оценки адекватности антитромбогенной терапии (ATT) у больных ФП.

Цель исследования: изучить ATT на догоспитальном этапе в связи с риском тромбоэмбологических осложнений, а также изучить динамику частоты назначения ОАК, в том числе, прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с ФП в течение 2015-2017 гг. на основании данных регистра клиники Института медицинских проблем Севера (РИМПС).

## Материал и методы

Исследование проведено наблюдательным методом на базе госпитального регистра больных с ФП РИМПС. В регистр последовательно включались все пациенты с ФП в возрасте 18 лет и старше, госпитализированные в кардиологическое отделение НИИ МПС в течение 2015-2017 гг. В регистр не включались пациенты с ФП и механическими клапанами сердца, митральным стенозом.

В регистр включено 562 пациента, госпитализированных в кардиологическое отделение за 2015-2017 гг. Диагноз ФП устанавливался в соответствии с действующими рекомендациями [10]. У всех больных была произведена оценка риска тромбоэмбологических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [10], риска кровотечений по шкале HAS-BLED [16]. Был оценен объем ATT на догоспитальном этапе в зависимости от риска тромбоэмбологических осложнений на основании анкетирования пациентов и анализа медицинской документации. Помимо этого проведена оценка динамики назначения ОАК в течение 2015-2017 гг.

Статистическая обработка данных исследования осуществлялась при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Анализ вида распределения количественных признаков проводился с помощью критерия Шапиро-Уилка. При несоответствии характера распределения признака закону нормального распределения количественные значения представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q1;Q3], где Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль. При сравнении групп по качественному признаку использовали критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В регистр за период 2015-2017 гг. было включено 562 пациента с ФП: 252 (44,8%) мужчины и 310 (55,2%) женщин. Всего за этот период в отделение было госпитализировано 2671 пациентов. Таким образом, ФП отмечена у 21% пациентов, что сопоставимо с данными отечественного регистра ЛИС-2 [17], где частота ФП составила 26,8%. Общая характеристика больных ФП представлена в табл. 1.

Практически все обследованные (96,9%) имели артериальную гипертонию, 49,1% – хроническую сердечную недостаточность, 20,5% страдали сахарным диабетом, а 19,4% перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте) отмечалось у 35,4% человек, 36,5% больных были в возрасте старше 75 лет, 30,8% больных находились в возрасте от 65 до 74 лет.

Факторы риска тромбоэмболизма отсутствовали у 0,2% больных (0 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc имели 3,7% пациентов, 2 балла – 18%, 3 балла – 20,1%, 4 балла – 21%, 5 баллов – 18,3%, 6 баллов – 11,9%, 7 баллов – 4,6%, 8 баллов – 2,2% пациентов.

**Table 1. Patient's characteristics**

**Таблица 1. Характеристика пациентов**

Параметр	2015 г. (n=281)	2016 г. (n=146)	2017 г. (n=135)	Всего (n=562)
Возраст, лет	68 (61-76)	69 (63-78)	69 (63-78)	69 (62-76)
Возрастная группа, n (%)				
<65 лет	99 (35,2)	43 (29,5)	42 (31,1)	184 (32,7)
65-74 лет	87 (31)	43 (29,5)	43 (31,9)	173 (30,8)
≥75 лет	95 (33,8)	60 (41)	50 (37)	205 (36,5)
Женщины, n (%)	151 (53,7)	80 (54,8)	79 (58,5)	310 (55,2)
Форма ФП, n (%)				
Перманентная форма	145 (51,6)	70 (48)	71 (52,6)	286 (50,9)
Персистирующая форма	95 (33,8)	32 (21,9)	20 (14,8)	147 (26,2)
Пароксизмальная форма	41 (14,6)	44 (30,1)	44 (32,6)	129 (22,9)

Данные представлены в виде Me (25-75%), если не указано иное  
ФП – фибрилляция предсердий

Распределение пациентов с ФП согласно бальной оценке по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc за 2015-2017 гг. представлено на рис.1.

Из 562 включенных в регистр пациентов более 95% имели 2 и более балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, а 18,7% имели 6 и более баллов. При этом доля больных, относящихся к категории высокого риска тромбоэмболизма, статистически значимо увеличилась с 2015 г. до 2017 г. (табл. 2). Медиана балла по используемой шкале составила 4 (3-5).

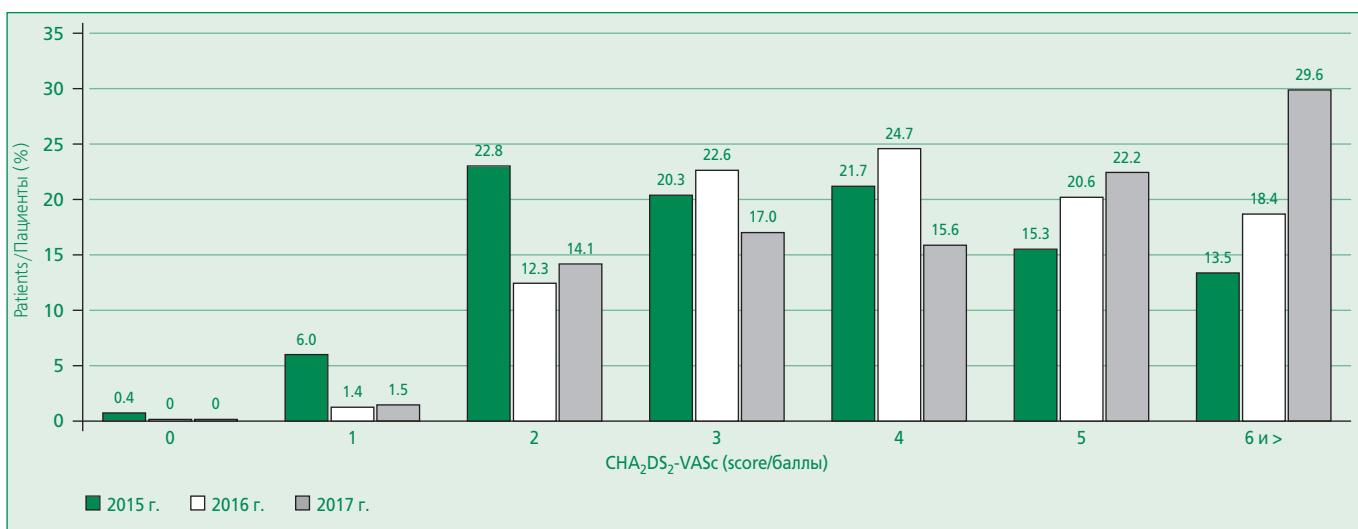
Помимо стратификации риска тромбоэмболизма у пациентов оценивался риск кровотечений по шкале HAS-BLED (табл. 2), при этом отмечалось увеличение количества пациентов с высоким риском кровотечения с 2015 г. до 2017 г.

Единственный пациент, не имевший риска тромбоэмболических осложнений (0 баллов по шкале

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) на догоспитальном этапе получал дезагрегант.

Анализ ATT у 21 обследованного с 1 баллом по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc показал, что наиболее часто назначаемой группой препаратов у этих пациентов были дезагреганты (80,9%). ОАК получали 9,6% пациентов (из них варфарин – 4,8%, ПОАК – 4,8%). Не получали никакой ATT 9,5% больных.

Анализ терапии на догоспитальном этапе (табл. 3), показал, что только треть пациентов, имевших 2 и более балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, принимали терапию ОАК на догоспитальном этапе. Средний показатель по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для этих больных составил 4,0 (95%ДИ 3,8-4,3) балла, по шкале HAS-BLED – 1,8 (95%ДИ 1,7-2,0) балла. Из группы ПОАК 37,8% обследуемых принимали дабигатрана этексилат, 36,4% – апиксабан, 25,8% – ривароксабан. У



**Figure 1. The distribution of patients depending on the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in different years**

**Рисунок 1. Распределение пациентов согласно бальной оценке по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в отдельные годы**

**Table 2. The risk of thromboembolic complications and the risk of bleeding in patients**  
**Таблица 2. Риск тромбоэмбологических осложнений и риск кровотечений у пациентов**

Параметр	2015 г. (n=281)	2016 г. (n=146)	2017 г. (n=135)	Всего (n=562)
<b>Факторы риска по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, n (%)</b>				
Сосудистое заболевание <sup>a</sup>	83 (29,5)	47 (32,2)	69 (51,1)	199 (35,4)
Хроническая сердечная недостаточность	88 (31,3)	91 (62,3)	97 (71,9)	276 (49,1)
Фракция выброса левого желудочка <40% <sup>b</sup>	27 (9,6)	22 (15,1)	17 (12,6)	68 (12,1)
Артериальная гипертония	269 (95,7)	142 (97,3)	134 (99,3)	545 (96,9)
Сахарный диабет	58 (20,6)	33 (22,6)	24 (17,8)	115 (20,5)
Инсульт, ТИА или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	51 (18,1)	29 (19,8)	29 (21,5)	109 (19,4)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	4 (2-5)	4 (3-5)	5 (3-6)	4 (3-5)
HAS-BLED	2 (1-2)	2 (2-2)	2 (1-2)	2 (1-2)
<b>&gt;2 баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, n (%)</b>	<b>263 (93,6)</b>	<b>144 (98,6)**</b>	<b>133 (98,5)**</b>	<b>540 (96,1)</b>
<b>Баллы HAS-BLED, n (%)</b>				
0-2	246 (87,5)	117 (80,1)	109 (80,7)	472 (84)
3 и более	35 (12,5)	29 (19,9)*	26 (19,3)*	90 (16)

Данные представлены в виде Me (25%-75%), если не указано иное  
\*p<0,05; \*\*p<0,01 по сравнению с 2015 г.  
<sup>a</sup>Инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте; <sup>b</sup>фракция выброса левого желудочка оценивалась по Simpson  
ТИА – транзиторная ишемическая атака

**Table 3. Antithrombotic therapy at the prehospital stage in patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc≥2 (2015-2017)**

**Таблица 3. АТТ на догоспитальном этапе у пациентов с ≥2 баллами по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (2015-2017 гг.)**

Группа препаратов	Форма ФП			
	Перманентная (n=277)	Персистирующая (n=140)	Пароксизмальная (n=123)	Всего (n=540)
Дезагреганты, n (%)	158 (29,2)	103 (19,1)***	89 (16,5)**	350 (64,8)
Варфарин, n (%)	71 (13,2)	16 (2,9)***	20 (3,7)*	107 (19,8)
ПОАК, n (%)	35 (6,5)	18 (3,3)	13 (2,4)	66 (12,2)
Всего ОАК, n (%)	106 (19,7)	34 (6,2)**	33 (6,1)**	173 (32)
Без АТТ, n (%)	13 (2,4)	3 (0,6)	1 (0,2)	17 (3,2)

\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 по сравнению с перманентной формой ФП  
ФП – фибрилляция предсердий, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ОАК – оральные антикоагулянты, АТТ – антитромботическая терапия

больных, принимавших варфарин, при поступлении в стационар был проведен анализ международного нормированного отношения (МНО). Целевое значение МНО (от 2,0 до 3,0) на момент госпитализации отмечалось только у 33,6% пациентов. Оставшиеся 57% обследованных имели значения МНО менее 2,0, и 9,4% пациентов имели значения МНО больше 3,0.

Значительная доля больных, которым были показаны антикоагулянты, принимали дезагреганты. Среднее значение для этих пациентов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составило 4,1 (95%ДИ 3,9-4,3) балла, по шкале HAS-BLED – 1,8 (95%ДИ 1,8-1,9) балла. Для пациентов, не получавших никакой АТТ, средний балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составил 3,5 (95%ДИ 2,7-4,3) балла, по шкале HAS-BLED – 1,8 (95%ДИ 1,3-2,4) балла, при этом высокий риск кровотечений

имели всего 5 пациентов, набирающих 3 и более баллов по шкале HAS-BLED.

Таким образом, у пациентов с 2 и более баллами по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, получавших как ОАК, так и дезагреганты, риск тромбоэмболизма и кровотечений был сопоставим.

Была проанализирована частота назначения ОАК и дезагрегантов у пациентов с 2 и более баллами по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в зависимости от формы ФП (табл. 3). Анализ показал, что пациенты с перманентной формой ФП статистически значимо чаще принимали ОАК, чем пациенты с персистирующей (p=0,002), а также пароксизмальной формой (p=0,01). При этом варфарин был статистически значимо чаще назначен пациентам с перманентной формой в сравнении с персистирующей (p=0,003) и

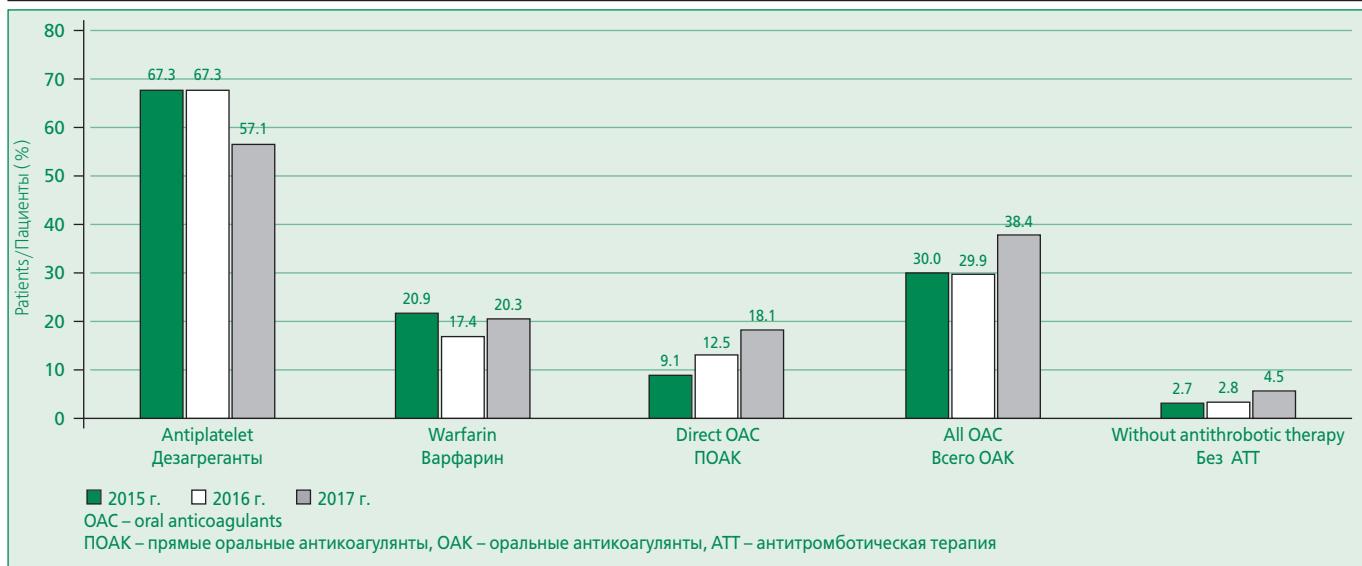


Figure 2. Change in the frequency of antithrombotic therapy prescription in patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc≥2 (2015-2017)

Рисунок 2. Динамика частоты назначения АТТ 2015-2017 гг. при CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc≥2

пароксизмальной формой ( $p=0,02$ ). Терапию ПОАК несколько чаще принимали пациенты с перманентной формой ФП, чем пациенты с персистирующей и пароксизмальной формами. Дезагреганты статистически значимо чаще были назначены пациентам с перманентной формой ФП, чем больным с персистирующей ( $p=0,00006$ ) и пароксизмальной ( $p=0,002$ ) формой ФП.

Также нами была проанализирована АТТ у пациентов с высоким риском тромбоэмболизма в динамике за 2015-2017 гг. (рис. 2). Анализ показал тенденцию к увеличению частоты назначения ОАК – с 2015 г. по 2017 г., однако статистически значимых различий при этом не наблюдалось. В тоже время отмечалось статистически значимое увеличение частоты назначения ПОАК между 2015 и 2017 гг. ( $p=0,009$ ). Также отмечалось статистически значимое снижение частоты назначения дезагрегантов в 2015 и 2017 гг. ( $p=0,03$ ). Частота назначения варфарина в течение всего времени исследования оставалась примерно одинаковой ( $p>0,05$ ).

## Обсуждение

По данным нашего исследования средний балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у 562 включенных в регистр пациентов составил 4, что сопоставимо с данными международного регистра GARFIELD [10], где средний балл риска тромбоэмболизма составил 3,2, Европейского регистра больных ФП (PREFER in AF) – 3,4 [18], исследованием ROCKET AF [19] – 3,5 балла. Возраст пациентов, включенных в наш регистр – 69 лет, также был сопоставим с возрастом пациентов в регистре GARFIELD – 70,2 года [10] и регистром PREFER in AF – 71,5 года [18].

В нашем исследовании у большинства пациентов (50,9%) отмечалась перманентная форма ФП, что являлось отличием от других регистров, в которых частота данной формы ФП составила от 36,2% [15] до 43,2% [13]. Среди факторов риска тромбоэмболизма наиболее часто в нашем исследовании выявлялась АГ (96,9%), ХСН (49,1%), сосудистые заболевания, в том числе, ИБС (35,4%). Данные факторы риска тромбоэмболизма наиболее часто наблюдались в регистрах GARFIELD [10], PREFER in AF [18].

Частота назначения ОАК в нашем регистре составила только 32%, что значительно меньше в сравнении с данными регистров GARFIELD – 62% [10], PREFER in AF – 84,1% [18], отечественного регистра РОК – 46,6% [15], но чаще, чем в регистре РЕКВАЗА – 4,2% [13]. При этом в нашем регистре ПОАК получали 12,2% пациентов, что существенно чаще в сравнении с регистром GARFIELD – 3,2% [10] и регистром PREFER in AF – 6,1% [18], и сопоставимо с данными регистра РОК – 20,7% [15]. Различия в частоте назначений ПОАК в отечественных и зарубежных регистрах обусловлены более ранним выполнением последних и является отражением возрастающей популярности ПОАК в клинической практике.

## Заключение

Установлено, что большая часть пациентов с ФП (96,1%) относились к группе высокого риска тромбоэмбологических осложнений (2 и более балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) и имели показания к терапии ОАК. Адекватную антикоагулянтную терапию на догоспитальном этапе получали только 32% пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмбологических осложнений из поступивших в кардиологическое отделение,

при этом 19,8% обследуемых принимали варфарин и 12,2% – ПОАК. При оценке объема АТТ по годам отмечалось увеличение частоты назначения ОАК. Тенденция к увеличению приема ОАК обусловлена значимым увеличением частоты назначения ПОАК.

## References / Литература

1. O'Neal W.T., Efird J.T., Judd S.E. et al. Impact of Awareness and Patterns of Nonhospitalized Atrial Fibrillation on the Risk of Mortality: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Clin Cardiol.* 2016;39(2):103-10. doi:10.21037/jtd.2016.10.96.
2. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983-8. doi:10.1161/01.STR.22.8.983.
3. Iwahara H., Ishikawa S., Ishikawa J. et al. Atrial fibrillation is a major risk factor for stroke, especially in women: the Jichi Medical School cohort study. *J Epidemiol.* 2011;21(2):95-101. doi:10.2188/jea.JE20090149.
4. 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.
5. Wilke T., Groth A., Mueller S. et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace.* 2013;15(4):486-93. doi:10.1093/europace/eus333.
6. Muromtseva G.A., Deev A.D., Konstantinov V.V. et al. The Prevalence of Electrocardiographic Indicators among Men and Women of Older Ages in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(6):711-7. (In Russ.) [Муromцева Г.А., Деев А.Д., Константинов В.В. и др. Распространенность электрокардиографических изменений у мужчин и женщин старшего возраста в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(6):711-7]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-711-717.
7. Gogolashvili N.G., Novgorodceva N.Ja., Polikarpov L.S., Karpov R.S. The frequency of cardiac arrhythmias in the population of the rural population of the Krasnoyarsk Territory. *Ter arkhiv.* 2004;76(1):41-4. (In Russ.) [Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.Я., Поликарпов Л.С., Карпов Р.С. Частота аритмий сердца в популяции сельского населения Красноярского края. Терапевтический Архив. 2004;76(1):41-4].
8. Haim M., Hoshen M., Reges O. et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(1):e001486. doi:10.1161/JAHA.114.001486.
9. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
10. Kakkar A.K., Mueller I., Bassand J.P. et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One.* 2013;8(5):e63479. doi:10.1371/journal.pone.0063479.
11. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129(8):837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
12. Korennova O.Y., Maltsev S.N., Petrenko A.V., Bulahova E.Ju. Atrial fibrillation in clinical practice: lessons from one regional registry. *Difficult Patient.* 2015;13:8-11. (In Russ.) [Кореннова О.Ю., Мальцев С.Н., Петренко А.В., Булахова Е.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра. Трудный Пациент. 2015;13:8-11].
13. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S. et al. Diagnosis, treatment, cardiovascular pathology and concomitant diseases in patients diagnosed with "atrial fibrillation" in conditions of real outpatient clinic practice (according to the 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, 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.
14. Sokolova A.A., Anikina O.S., Zhilenco A.V. et al. Anticoagulation treatment safety with vitamin K antagonists and novel oral anticoagulants within the registry of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35 Abstract Suppl: 1113.
15. Gaisenok O.V., Leonov A.S. The use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: cohort study data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):376-9. (In Russ.) [Гайсенок О.В., Леонов А.С. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):376-9]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-376-379.
16. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;138(5):1093-100. doi:10.1378/chest.10-0134.
17. Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L. Lubertskoye study of mortality of patients who underwent cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and evaluation of drug therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;2(9):114-22. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. Любертцкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;2(9):114-22]. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-2-114-122.
18. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H. et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 Guidelines on atrial fibrillation. Primary results of the prevention of the thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace.* 2014;16(1):6-14. doi:10.1093/europace/eut263.
19. Manesh R.P., Kenneth W.M., Jyotsna G. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891. doi:10.1056/NEJMoa1009638.

### About the Authors:

**Alexander A. Tuchkov** – MD, Junior Researcher, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North  
**Nikolai G. Gogolashvili** – MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North  
**Roman A. Yaskevich** – MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North

### Сведения об авторах:

**Тучков Александр Александрович** – м.н.с., Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера  
**Гоголашвили Николай Гамлетович** – д.м.н., профессор, гл.н.с., Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера  
**Яскевич Роман Анатольевич** – к.м.н., доцент, в.н.с., Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера

# Сравнительный анализ антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

Владимир Иванович Петров, Ольга Викторовна Шаталова,  
Анастасия Сергеевна Герасименко\*, Владислав Сергеевич Горбатенко

Волгоградский государственный медицинский университет  
Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

**Цель.** Изучить структуру назначения антитромботической терапии среди пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии, госпитализированных в кардиологическое отделение многопрофильного стационара.

**Материал и методы.** Выполнено ретроспективное одномоментное исследование медицинской документации 765 пациентов с ФП неклапанной этиологии, находившихся на лечении в кардиологическом отделении многопрофильного стационара в 2012 и 2016 гг.

**Результаты.** Все пациенты стратифицированы на три группы в зависимости от значения индекса CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. В каждой группе оценивалась частота назначения антитромботических препаратов. Низкий риск тромбоэмбolicих осложнений выявлен у 1% (n=3) пациентов в 2012 г. и у 0,6% (n=3) – в 2016 г. Все эти пациенты получали антиагреганты, либо антикоагулянты. Группу пациентов со значением индекса «1» по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составили 6% (n=15) больных с ФП в 2012 г. и 3,4% (n=17) – в 2016 г. Значительная часть пациентов в данной группе получала антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К (варфарин) или прямыми оральными антикоагулянтами. Высокий риск развития тромбоэмбolicих осложнений (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc≥2) зарегистрирован в большинстве случаев: 93% (n=245) в 2012 г. и 96% (n=482) – в 2016 г. Антикоагулянтная терапия была назначена большинству пациентов с высоким риском: 70,2% (n=172) в 2012 г., 80% (n=387) – в 2016 г. Однако в части случаев пациенты с высоким риском тромбоэмбolicих осложнений не получали должной терапии.

**Заключение.** За изучаемый период отмечается положительная тенденция в структуре и частоте назначения антикоагулянтных лекарственных средств пациентам с ФП и высоким риском тромбоэмбolicих осложнений.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, тромбоэмбolicие осложнения, фармакоэпидемиологическое исследование, антитромботическая терапия.

**Для цитирования:** Петров В.И., Шаталова О.В., Герасименко А.С., Горбатенко В.С. Сравнительный анализ антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):49-53. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-49-53

## Comparative Analysis of Antithrombotic Therapy in In-Patients with Atrial Fibrillation

Vladimir I. Petrov, Olga V. Shatalova, Anastasiya S. Gerasimenko\*, Vladislav S. Gorbatenko  
Volgograd State Medical University. Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

**Aim.** To study the frequency of prescribing antithrombotic agents in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) who were hospitalized in the cardiology department of a multidisciplinary hospital.

**Material and methods.** A retrospective one-time study of medical records of 765 patients with non-valvular AF treated in the cardiology department of a multidisciplinary hospital in 2012 and 2016 was performed.

**Results.** All patients were stratified in three groups depending on the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. The frequency of prescribing antithrombotic agents was evaluated in each group. A low risk of thromboembolic complications was found in 1% (n=3) of patients in 2012 and 0.6% (n=3) in 2016. All these patients received antithrombotic agents. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=1 was found in 6% (n=15) of patients with AF in 2012 and in 3.4% (n=17) in 2016. A significant number of patients in this group received anticoagulant therapy with vitamin K antagonists (warfarin) or with direct oral anticoagulants. A high risk of thromboembolic complications (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc≥2) was found in 93% of patient (n=245) in 2012 and in 96% (n=482) in 2016. Anticoagulant therapy was prescribed in 70.2% (n=172) patients with high risk in 2012 and 80% (n=387) in 2016. However, some patients with high risk of thromboembolic complications did not have the necessary therapy.

**Conclusion.** Positive changes in the structure and frequency of prescribing anticoagulant drugs in patients with AF and a high risk of thromboembolic complications were found during the years studied.

**Keywords:** atrial fibrillation, thromboembolic complications, pharmacoepidemiologic study, antithrombotic therapy.

**For citation:** Petrov V.I., Shatalova O.V., Gerasimenko A.S., Gorbatenko V.S. Comparative Analysis of Antithrombotic Therapy in In-Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):49-53. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-49-53

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): 16any\_61@mail.ru

Анализ статистических данных показывает, что частота встречаемости фибрилляции предсердий (ФП) среди взрослого населения составляет приблизительно 3% с большей распространенностью у пожилых

людей [1, 2]. По данным Фремингемского исследования заболеваемость ФП с поправкой на возраст за 30-летний период наблюдения существенно увеличилась, что свидетельствует о возрастающей роли ФП в структуре заболеваемости населения [3].

Наличие ФП у больного ассоциируется с повышенным риском развития инсульта, характеризующегося

Received / Поступила: 30.09.2018

Accepted / Принята в печать: 06.11.18

тяжелым течением и высокой частотой инвалидизации, а также двукратным увеличением риска смерти вне зависимости от наличия других факторов риска [4,5]. На протяжении более чем двух десятилетий стандартом профилактики кардиоэмболического инсульта у больных ФП были антагонисты витамина К, в первую очередь – варфарин. Несмотря на то, что варфарин снижает риск развития тромбоэмбологических осложнений при ФП на 64%, его применение сопряжено со значительными сложностями: необходимостью индивидуального подбора дозы и постоянного мониторинга антикоагулянтной активности по показателю международного нормализованного отношения (МНО). За пределами достаточно узкого терапевтического диапазона эффективность предотвращения тромбоэмбологических осложнений снижается, либо повышается риск развития кровотечений, включая внутричерепные.

В 2011-2013 гг. арсенал лекарственных средств российских врачей пополнился прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК). Основное преимущество ПОАК – устойчивая фармакокинетика. Это позволяет принимать препараты в фиксированной дозе без необходимости индивидуального подбора дозы и лабораторного мониторинга. Этот аспект является особенно важным в условиях реальной клинической практики [5].

Таким образом, активное внедрение ПОАК в клиническую практику может помочь сделать терапию пациентов с ФП более эффективной и безопасной [6-8].

**Цель исследования.** Изучить структуру назначения антикоагулянтной терапии среди пациентов с ФП неклапанной этиологии, госпитализированных в кардиологическое отделение многопрофильного стационара.

## **Материал и методы**

С целью изучения структуры назначения фармакотерапии ФП выполнено ретроспективное одномоментное описательное фармакоэпидемиологическое исследование, основанное на анализе первичной медицинской документации. Проведение подобных исследований позволяет оценить исходный уровень подготовки врачей к внедрению современных международных рекомендаций по фармакотерапии ФП. Материалом для исследования послужила первичная медицинская документация (форма 003/у) пациентов с диагнозом ФП неклапанной этиологии. Проанализировано 1000 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в кардиологическом отделении многопрофильного стационара за период с 01.01.2012 г. по 31.12.2012 г., а также с 01.01.2016 г. по 31.12.2016 г. Для анализа включено 765 пациентов с ФП неклапанной этиологии.

В специально разработанной индивидуальной регистрационной карте регистрировались сведения из истории болезни: демографические данные; основной диагноз и его осложнения; сопутствующие заболевания, ассоциированные с повышенным риском тромбоэмбологических осложнений при ФП; продолжительность госпитализации; антитромботическая терапия, проводимая в стационаре.

Оценка индивидуального риска развития ишемического инсульта и других тромбоэмбологических событий проводилась с использованием шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Все факторы риска (ФР) условно разделены на две категории: «большие» и «клинически значимые небольшие». К «большим» отнесены: наличие в анамнезе нарушения мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки или системной тромбоэмболии, возраст 75 лет и старше. Каждый «большой» фактор риска оценивается в два балла. Все остальные факторы риска, такие как возраст 65-74 года, артериальная гипертония, сахарный диабет, сердечная недостаточность с умеренной/выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса меньше 40%), сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, атеросклероз аорты и заболевания периферических артерий) и женский пол отнесены к «клинически значимым небольшим» и оценивались в один балл. Рациональность терапии оценивалась в соответствии с рекомендациями, действующими на момент проведения исследований (рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» (2011 г.); рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий (2016 г.), согласно которым сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  является абсолютным показанием к проведению антикоагулянтной терапии.

Полученные результаты обработаны с использованием пакета MS Excel 2010 (Microsoft, США). Результаты представлены в виде абсолютных значений и долей (%) и среднего  $\pm$  стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ) (для качественных и количественных переменных, соответственно). В связи с особенностями дизайна данного ретроспективного одномоментного исследования применить методы аналитической статистики не представлялось возможным.

## **Результаты**

Методом сплошной выборки было проанализировано 263 истории болезни пациентов с ФП без поражения клапанов сердца за 2012 г. и 502 истории бо-

лезни за 2016 г. Разница в количестве проанализированных историй болезни объяснима: с одной стороны, это сокращение сроков госпитализации (средняя продолжительность госпитализации в 2016 г. составила  $10,3 \pm 4,2$  дней против  $19,4 \pm 6,3$  дней в 2012 г.), с другой стороны – возрастающая доля больных ФП в структуре сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Средний возраст пациентов в 2012 г. составил  $70,2 \pm 9,5$  лет, в 2016 г. –  $68,8 \pm 10,9$  лет. По полу в обоих исследованиях преобладали женщины (54% и 56%, соответственно).

Обязательным компонентом фармакотерапии ФП является назначение антитромботической терапии, выбор которой зависит от количества набранных баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Среднее значение индекса CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в 2012 г. составило  $4 \pm 1,7$  баллов, в 2016 г. –  $4,7 \pm 1,7$  баллов.

Все пациенты, включенные в исследование, были стратифицированы на три группы в зависимости от значения индекса CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (0 баллов, 1 или  $\geq 2$  баллов). В каждой группе оценивалась антитромботическая терапия с точки зрения соответствия современным рекомендациям (табл. 1). В 2012 г. для профилактики тромбоэмбологических осложнений из антикоагулянтов препаратом выбора был варфарин, несмотря на то, что зарегистрированные ПОАК (дабигатран и ривароксабан) были рекомендованы как альтернатива антагонистам витамина K. В 2016 г. в структуре назначения антикоагулянтовых препаратов ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) занимали второе место, уступая варфарину.

Начальная доза варфарина назначалась эмпирическим путем, рекомендованное для этого фармакогенетическое тестирование не проводилось. Всем пациентам, получавшим варфарин в обоих исследованиях, проводилось определение МНО при поступлении, а также титрация дозы варфарина в зависимости от результатов МНО в течение всего срока госпитализации. Перед выпиской целевых значений МНО в диапазоне 2,0-3,0 в 2012 г. достигли 72% пациентов, получавших варфарин (n=134), а в 2016 г. – лишь 33% пациентов (n=75). Столь низкие показатели достижения целевого МНО у больных в 2016 г. частично объясняются сокращением сроков госпитализации почти в два раза по сравнению с 2012 г.

Антикоагулянтная терапия среди пациентов с высоким риском была назначена в 70,2% (n=172) случаях в 2012 г., и в 80% (n=387) – в 2016 г.

## Обсуждение

Многочисленные клинические исследования убедительно подтвердили эффективность антитромботической терапии для профилактики тромбоэмбологических осложнений у пациентов с ФП. Согласно

современным рекомендациям терапия антикоагулянтами показана всем пациентам с высоким риском по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (2 и более баллов). Рекомендации 2011 г. допускали назначение двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и клопидогрел) в случае отказа пациента от приема антикоагулянта, несмотря на то, что доказательства преимущества такой схемы терапии с целью профилактики инсульта при ФП очень ограничены [9]. В тоже время двойная антиагрегантная терапия увеличивает риск геморрагических осложнений [10], поэтому, согласно рекомендациям 2016 г., антиагрегантная терапия более не рекомендуется для профилактики тромбоэмбологических осложнений у пациентов с ФП из группы высокого риска.

У больных моложе 65 лет с «изолированной» ФП (отсутствие клинических и эхокардиографических признаков сердечно-сосудистых заболеваний) риск инсульта очень низкий [9]. Исходя из этого, у мужчин и женщин с ФП без дополнительных ФР антикоагулянтная и антиагрегантная терапия не рекомендована для профилактики инсульта.

Спорным остается вопрос о назначении антитромботической терапии пациентам с низким количеством баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (1 балл для мужчин и 2 балла для женщин). В настоящее время идет накопление доказательной базы в отношении риска тромбоэмбологических осложнений у пациентов с одним ФР. Тем не менее, отдельные исследования демонстрируют клиническое преимущество антикоагулянтной терапии для данной группы больных [10].

Полученные данные свидетельствуют о том, что низкий риск тромбоэмбологических осложнений выявлен у 1% пациентов в 2012 г. и у 0,6% – в 2016 г. Однако в 2012 г. двум пациентам была назначена ацетилсалциловая кислота, в одном случае – варфарин, а в 2016 г. двое пациентов получали варфарин, один – ривароксабан. Данная терапия является нерациональной, поскольку риск развития геморрагических осложнений превышает возможную пользу от лечения.

Группу пациентов со значением индекса CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, равном 1, составили 6% больных с ФП в 2012 г., 3,4% в 2016 г. Согласно рекомендациям для данной группы больных следует рассмотреть назначение антикоагулянтной терапии. Большая часть пациентов (80%) в 2012 г. получала варфарин. В 2016 г. отмечается положительная тенденция в структуре назначения антикоагулянтной терапии: более 70% пациентов получают рекомендованную антикоагулянтную терапию. Но, несмотря на активное внедрение клинических рекомендаций по диагностике и лечению ФП важность своевременной адекватной антикоагулянтной терапии недооценивается.

**Table 1. Antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation depending on the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score**

**Таблица 1. Антитромботическая терапия у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от значения индекса CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**

Индекс CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc / Антитромботическая терапия	2012 г. (n=263)	2016 г. (n=502)
<b>0 баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, n (%)</b>	<b>3 (1)</b>	<b>3 (0,6)</b>
из них:		
Отсутствие терапии	0	0
ACK	2 (67)	-
Варфарин	1 (33)	2 (67)
Ривароксабан	-	1 (33)
<b>1 балл по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, n (%)</b>	<b>15 (6)</b>	<b>17 (3,4)</b>
из них:		
Отсутствие терапии	1 (6,7)	0
ACK	2 (13,3)	1 (5,9)
ACK+клопидогрел	-	4 (23,5)
Варфарин	12 (80)	6 (35,3)
Ривароксабан	-	4 (23,5)
Дабигатран	-	2 (11,8)
<b>≥2 баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, n (%)</b>	<b>245 (93)</b>	<b>482 (96)</b>
из них:		
Отсутствие терапии	6 (2,5)	4 (0,8)
ACK	45 (18,4)	16 (3,3)
Клопидогрел	-	5 (1)
ACK+клопидогрел	18 (7,3)	31 (6,4)
Эноксапарин	-	10 (2,1)
ACK+клопидогрел+эноксапарин	-	29 (6,1)
Варфарин	172 (70,2)	217 (45)
Варфарин+клопидогрел	4 (1,6)	-
Дабигатран	-	42 (8,7)
Ривароксабан	-	115 (23,9)
Апиксабан	-	13 (2,7)
ACK – ацетилсалцициловая кислота		

Самую многочисленную группу составили пациенты с высоким риском по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (в 2012 г. – 93%, в 2016 г. – 96%). Антикоагулянтная терапия в 2012 г. была назначена 70,2% пациентов высокого риска, а в 2016 г. – 80%. Для профилактики тромбоэмбологических осложнений в 2016 г. преобладало назначение варфарина (45%). Отмечается значительная динамика в структуре назначения ПОАК (35,3%), однако в некоторых случаях пациенты с высоким риском инсульта не получали должной терапии: в 2012 г. 18,4%, а в 2016 г. 10,8% больных принимали только антиагреганты без какого-либо обоснования в истории болезни. Четверо пациентов из группы высокого риска в 2016 г. не получали никакой антитромботической терапии.

Несмотря на то, что риск развития тромбоэмбологических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в 2016 г. по-прежнему недооценивался, количество пациентов, получающих адекватную антитромботическую терапию статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышало аналогичный показатель 2012 года.

Назначение адекватной антитромботической терапии пациентам с ФП представляет собой серьезную и распространенную проблему, подтверждением чего являются данные отечественных регистров ФП. В среднем частота назначения антикоагулянтов по данным регистров не превышает 70%. По данным регистра ПРОФИЛЬ она составляет 49% от общего числа пациентов с ФП, а в регистре Рекваза – всего 4,2% [11, 12]. Аналогичные данные были получены в исследовании А.В. Мелихова и соавт., согласно которым адекватную профилактику тромбоэмбологических осложнений в условиях стационара получают 35,1% пациентов, а в амбулаторной практике лишь 12,4% больных ФП [13]. Авторы отмечают неуклонный рост назначения антикоагулянтов (как варфарина, так и ПОАК) для профилактики тромбоэмбологических осложнений ФП за последнее десятилетие.

Назначение антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким риском развития тромбоэмбологических осложнений сопряжено с высоким риском развития геморрагических осложнений. Если сравнивать шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc со шкалой HAS-BLED, которая наиболее часто используется российскими врачами для оценки риска кровотечений, можно убедиться, что ФР инсульта и кровотечения частично совпадают. Например, пожилой возраст является одним из наиболее важных предикторов развития как инсульта, так и геморрагических осложнений у пациентов с ФП.

Основной причиной неадекватной антикоагулянтной терапии при ФП со стороны врачей остается настороженность, связанная с высоким риском геморрагических осложнений. Пациенты, в свою очередь, опасаются развития побочных эффектов, указанных в инструкции к применению антикоагулянтов [14]. Аналогичные данные были получены в регистре ORBIT-AF, где среди основных причин не назначения антикоагулянтной терапии ведущую роль занимают предпочтение врача (47,7%) и отказ пациента (21,1%) [15].

Согласно современным рекомендациям, врачу необходимо выявлять и модифицировать потенциально корректируемые ФР геморрагических осложнений, такие как артериальная гипертензия, лабильное МНО, прием лекарственных препаратов, предрасполагающих к развитию геморрагических осложнений, и другие.

## **Заключение**

Несмотря на то, что риск развития тромбоэмбологических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc по-прежнему недооценивается, и более трети пациентов с ФП неклапанной этиологии в рутинной клинической практике получают неадекватную антитромботическую терапию, отмечается положительная тенденция в структуре и частоте назначения антикоагулянтной терапии. Повышается уровень осведомленности врачей в отношении ПОАК, о чем свидетельствует широкое использование препаратов в клинической практике.

## **References / Литература**

1. Bjorck S., Palaszewski B., Friberg L., Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke.* 2013;44:3103-08. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002329.
2. Haim M., Hoshen M., Reges O. et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001486. doi:10.1161/JAHA.114.001486.
3. Wolf P.A., Abbot R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Int Med.* 1987;147:1561-4.
4. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893-962. doi:10.1093/euroheartj/ehw210.
5. Petrov V.I., Shatalova O.V., Maslakov A.S. Analysis of antithrombotic therapy in patients with permanent atrial fibrillation (pharmacoepidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(2):174-8 (In Russ.) [Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Анализ антитромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2):174-8]. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-174-178.
6. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran vs warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
7. Patel M.R., Mahaffey K.W., Gard J. et al. Rivaroxaban vs warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
8. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. ARISTOTLE committee and investigators. Apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
9. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Russian guidelines (2011). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(4):5-80. (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации (2011). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;7(4):5-80]. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-4.
10. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/euroheartj/ehw210.
11. Loukyanov MM, Boytsov SA, Jakushin CC, et al. Diagnosis, treatment, concomitant cardiovascular disease and comorbidities in patients with a diagnosis of "atrial fibrillation" in a real outpatient practice (according to register REKVAZA cardiovascular diseases). *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.
12. Martsevich S.Y., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P., et al. The experience of studying atrial fibrillation based on the PROFILE register. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(2):35-9 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишено Н.П., и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(2):35-9]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-2-35-39.
13. Melekhov A.V., Gendlin G.E., Dadashova E.F., et al. Dynamics of the use of antithrombotic drugs in patients with atrial fibrillation: own data and review of domestic registers. *Russian Medical Journal.* 2017;23(3):116-26 (In Russ.) [Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф., и др. Динамика применения антитромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров. Российский Медицинский Журнал. 2017;23(3):116-26]. doi: 10.18821/0869-2106-2017-23-3-116-126.
14. Gaisenok O.V., Leonov A.S. The use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: cohort study data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):376-79. (In Russ.) [Гайсенок О.В., Леонов А.С. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):376-79]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-376-379.
15. O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, et al. Reasons for Warfarin Discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014;68(4):487-94. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.002.

### *About the Authors:*

**Vladimir I. Petrov** – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Science, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, College of Advanced Medical Studies, Volgograd State Medical University

**Olga V. Shatalova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, College of Advanced Medical Studies, Volgograd State Medical University

**Anastasiya S. Gerasimenko** – MD, Post-Graduate Student for PhD, Chair of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, College of Advanced Medical Studies, Volgograd State Medical University

**Vladislav S. Gorbatenko** – MD, PhD, Assistant, Chair of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, College of Advanced Medical Studies, Volgograd State Medical University

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

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

**Ограничения исследования.** В связи с описательным характером исследования при обработке полученных данных методы статистического анализа не применялись, что следует учитывать при интерпретации результатов.

- Сведения об авторах:**
- Петров Владимир Иванович** – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, ВолгГМУ
- Шаталова Ольга Викторовна** – д.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, ВолгГМУ
- Герасименко Анастасия Сергеевна** – аспирант, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, ВолгГМУ
- Горбатенко Владислав Сергеевич** – к.м.н., ассистент, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, ВолгГМУ

# Улучшение когнитивных функций пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией в результате лечения фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан

Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2\*</sup>, Екатерина Викторовна Борисова<sup>3,4</sup>,  
Алексей Иванович Кочетков<sup>1</sup>, Татьяна Максимовна Остроумова<sup>2</sup>,  
Ольга Валентиновна Бондарец<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ОСП РГНКЦ Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

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

<sup>3</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

<sup>4</sup> Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина. Россия, 111399, Москва, Федеративный проспект, 17

Разные антигипертензивные препараты неодинаково влияют на когнитивные функции, а данные о влиянии фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов на когнитивное функционирование представлены в единичных исследованиях.

**Цель.** Изучить влияние ФК амлодипин/валсартан (А/В) на уровень артериального давления (АД) в течение суток и когнитивные функции у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени, ранее не получавших регулярную медикаментозную антигипертензивную терапию (АГТ).

**Материал и методы.** В ретроспективном исследовании на основе изучения данных историй болезни была сформирована группа пациентов с АГ (n=38; возраст 49,7±7,0 лет), у которых в результате терапии ФК А/В был достигнут целевой уровень АД по рутинному измерению (<140/90 мм рт.ст.). У всех больных АГ через 12 нед с момента достижения целевого АД проведена оценка эффективности антигипертензивного лечения с использованием амбулаторного мониторинга АД. Также была сформирована контрольная группа из сопоставимых по возрасту здоровых лиц (n=20; возраст 45,4±5,1 лет). У всех участников исследования, исходно и в конце 12-ти недельного наблюдения имелись данные о состоянии когнитивных функций по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), тесту «10 слов» (непосредственное и отсроченное воспроизведение), тесту вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации), тесту связи цифр (Trail making test, part A – TMT, часть А), тесту связи цифр и букв (TMT, часть В), тесту Струпа, а также исходные результаты по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона.

**Результаты.** В результате терапии ФК А/В статистически значимо снизилось систолическое и диастолическое АД в течение суток, в периоды бодрствования и сна (p<0,001 во всех случаях), пульсовое АД (p<0,01 для всех указанных периодов). В конце наблюдения в группе больных АГ отмечено статистически значимое улучшение результатов когнитивных тестов: уменьшились время выполнения части В ТМТ (с 114,7±37,0 до 96,3±26,5 с; p=0,001); разница во времени между временем выполнения части В и части А ТМТ (с 75,2±32,8 до 57,7±20,1 с; p=0,002); время выполнения 3 части теста Струпа (с 117,0±28,1 до 108,0±28,4 с; p=0,013); и коэффициент интерференции (с 50,9±19,2 до 43,1±22,0, p=0,011); увеличился средний балл в тесте MoCA (с 28,4±1,3 до 29,4±1,2 баллов; p=0,001); а также возросло количество слов в тесте «10 слов» как при непосредственном (с 5,7±1,3 до 6,5±1,2; p=0,001), так и при отсроченном воспроизведении (с 6,3±2,1 до 6,9±1,7; p=0,006); в тестах литературных (с 11,7±3,4 до 13,2±3,2; p=0,020) и категориальных ассоциаций (с 7,3±2,5 до 9,5±2,9; p<0,001). В контрольной группе в конце наблюдения статистически значимо увеличилось количество слов при непосредственном (с 5,8±0,9 до 6,6±1,1; p<0,05) и отсроченном (с 5,9±1,8 до 8,2±1,4; p<0,001) воспроизведении по сравнению с исходным уровнем.

**Заключение.** При ретроспективном анализе данных у пациентов среднего возраста с АГ, принимавших ФК А/В в течение 12 нед после достижения целевого АД, отмечена положительная динамика когнитивного функционирования.

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертония, когнитивные функции, средний возраст, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, валсартан, амлодипин.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Бондарец О.В. Улучшение когнитивных функций пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией в результате лечения фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):54-62. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-54-62

**Improving the cognitive functions in the middle-aged patients with essential arterial hypertension after the treatment with amlodipine/valsartan single-pill combination**

Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>, Ekaterina V. Borisova<sup>3,4</sup>, Alexey I. Kochetkov<sup>1</sup>, Tatiana M. Ostroumova<sup>2</sup>, Olga V. Bondarec<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

<sup>4</sup> E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital. Federativnii prospect 17, Moscow, 111399 Russia

Different antihypertensive drugs differently affect cognitive function, and data on the effect of single-pill combination (SPC) of antihypertensive drugs on cognitive function are presented only in single studies.

**Aim.** To investigate the impact of amlodipine/valsartan SPC (A/V SPC) on blood pressure (BP) level and cognitive functions in the middle-aged anti-hypertensive treatment-naive patients with stage II grade 1-2 essential arterial hypertension.

**Methods.** A group of patients with stage II grade 1-2 essential arterial hypertension who had not previously received regular antihypertensive treatment (n=38, age 49.7±7.0 years) was retrospectively formed. All the patients were treated with A/V SPC and all of them achieved target office BP (less than 140/90 mm Hg). And after 12-week follow-up (since the time of reaching the target BP) the antihypertensive treatment efficacy assessment using ambulatory BP monitoring (ABPM) were performed in all included hypertensive patients. Age-matched healthy people with normal BP (n=20, mean age 45.4±5.1 years) represented a control group. In all participants cognitive functions were evaluated by 5 different tests at baseline and at the end of follow-up: Montreal Cognitive Assessment (MoCA); Trail Making test (part A and part B), Stroop Color and Word Test; verbal fluency test; 10-item word list learning task. Baseline Hamilton depression and anxiety rating scale data were also available in all individuals.

**Results.** According to the ABPM data 24-hour, day-time and night-time systolic, diastolic and pulse BP significantly decreased after the treatment with A/V SPC (p<0.001 for systolic and diastolic BP and p<0.01 for pulse BP). After the treatment with A/V SPC significantly improved results of cognitive tests in hypertensive patients: decreased time in Trail Making Test part B (from 114.7±37.0 to 96.3±26.5 s; p=0.001); time difference between part B and part A of Trail Making Test (from 75.2±32.8 to 57.7±20.1 s; p=0.002); time in Stroop test part 3 (from 117.0±28.1 to 108.0±28.4 s; p=0.013); and interference score (from 50.9±19.2 to 43.1±22.0 s; p=0.011); increased MoCA score (from 28.4±1.3 to 29.4±1.2; p=0.001); as well as increased the 10-item word list learning task – immediate recall (from 5.7±1.3 to 6.5±1.2 words; p=0.001); 10-item word list learning task – delayed recall (from 6.3±2.1 to 6.9±1.7 words; p=0.006); literal fluency (from 11.7±3.4 to 13.2±3.2 words; p=0.020) and categorical fluency (from 7.3±2.5 to 9.5±2.9 words; p<0.001). In control group at the end of follow-up compared to baseline significantly increased the 10-item word list learning task – immediate recall (from 5.8±0.9 to 6.6±1.1 words; p<0.05) and delayed recall (from 5.9±1.8 to 8.2±1.4 words; p<0.001).

**Conclusion.** In retrospective analysis improvement of cognitive function was found in middle-aged patients with hypertension, taking A/V SPC for 12 weeks after reaching the target BP.

**Keywords:** essential arterial hypertension, cognitive functions, middle-age, single-pill combinations of antihypertensive drugs, valsartan, amlodipine.

**For citation:** Ostroumova O.D., Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Bondarec O.V. Improving the cognitive functions in the middle-aged patients with essential arterial hypertension after the treatment with amlodipine/valsartan single-pill combination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):54-62. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-54-62

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

Received / Поступила: 31.01.2019

Accepted / Принята в печать: 04.02.2019

Одним из главных и наиболее часто встречающихся клинических проявлений сосудистых нарушений в головном мозге служат когнитивные нарушения (КН). В настоящее время в мире наблюдается тренд увеличения распространенности КН и деменции, что отчасти связано с ростом ожидаемой продолжительности жизни населения [1]. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения (2018 г.) [2] на сегодняшний день заболеваемость деменцией составляет 9,9 млн случаев в год, а количество лиц, имеющих данное состояние, оценивается приблизительно в 50 млн человек. По прогнозам в ближайшие десятилетия это число будет только прогрессивно повышаться – до 82 млн к 2030 г. и до 152 млн к 2050 г. Основными причинами развития КН, причем, нередко сочетающимися друг с другом, служат цереброваскулярные заболевания и болезнь Альцгеймера, на их долю приходится примерно 80% всех КН, а в общей структуре собственно деменции сосудистая деменция выявляется в 25-30% случаев [3].

Среди всех сосудистых причин возникновения КН роль главного триггера, наиболее существенно увеличивающего шансы развития данных нарушений, играет артериальная гипертония АГ [4,5], которой страдает свыше 1 млрд человек (40% мирового населения). АГ вносит наиболее весомый вклад в формирование глобального бремени болезней и в общее снижение уровня здоровья [5]. Повышенное артериальное давление (АД) представляет собой важный и

широко распространенный фактор, способствующий дезорганизации церебральной микроциркуляции в любом возрасте и, как следствие, снижению перфузии [5]. Согласно эпидемиологическим данным, повышенное АД на четвертой и пятой декаде жизни в отсутствии антигипертензивной терапии (АГТ) доказано увеличивает риск развития КН в течение следующих 20-30 лет [6].

Таким образом, не вызывает сомнений клинико-социальная значимость КН в современном здравоохранении и необходимость поиска оптимальных стратегий профилактики возникновения и коррекции уже имеющихся расстройств. Если принять во внимание главенствующую роль повышенного АД среди всех сосудистых факторов риска данных нарушений, то вос требованными явились бы сведения о влиянии различных схем АГТ на выраженность КН. В связи с этим необходимо указать, что в 2018 г. были приняты новые Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ [7], в которых подчеркивается необходимость назначения комбинированной АГТ большинству пациентов уже на старте лечения – всем больным АГ 2-3 степени вне зависимости от риска, и больным с АГ 1 степени при наличии высокого/очень высокого риска и/или признаков поражения органов мишени (ПОМ), опосредованного АГ [7]. В обновленных рекомендациях [7] доминирующей стратегией комбинированной АГТ является назначение фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов

(АГП) в связи с целым рядом существенных преимуществ. В отсутствии особых клинических ситуаций одной из предпочтительных схем АГТ служит сочетание блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и дигидропиридинового антагониста кальция (АК) или диуретика [7].

Изучение эффектов комбинированной АГТ на КН проводилось в крайне ограниченном количестве исследований, а влияние ФК АГП на когнитивные функции оценивалось лишь в единичных работах [8,9], причем, у пациентов старших возрастных групп с выраженным изменениями в органах-мишениях, определявшими как АГ, так и, как правило, коморбидной патологией. Поэтому необходимость изучения влияния ФК на когнитивные функции пациентов среднего возраста с АГ не вызывает сомнений.

С учетом представленных выше факторов нами было проведено исследование, целью которого явилось изучение влияния ФК амлодипин/валсартан (ФК А/В) (Вамлосет®, ООО «КРКА-РУС») на уровень АД в течение суток и состояние когнитивных функций у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ II стадии 1-2-й степени, не получавших ранее медикаментозной АГТ.

## **Материал и методы**

### **Этические аспекты**

Протокол исследования был утвержден Межвузовским комитетом по этике Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова МЗ РФ протокол №04-18 от 19.04.2018 г. Все исследования были проведены в соответствии с утвержденными руководящими принципами проведений клинических исследований МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

### **Пациенты**

Ретроспективно были проанализированы данные историй болезни пациентов, проходивших обследование на кафедре факультетской терапии и профболезней МГМСУ им А.И. Евдокимова за период с 01 января 2017 г. по 31 декабря 2017 г. С учетом ретроспективных данных была сформирована группа больных АГ (n=38), у которых на фоне медикаментозной АГТ ФК А/В (Вамлосет®, ООО «КРКА-РУС») был достигнут целевой уровень АД по рутинному измерению (менее 140/90 мм рт.ст.), и у которых исходно и через 12 нед после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности АГТ (общеклинические данные, результаты рутинного суточного мониторирования АД [СМАД]), и был проанализирован уровень когнитивных функций.

Также по данным историй болезни была сформирована контрольная группа здоровых людей с нормаль

мальным уровнем АД (n=20), у которых также были доступны аналогичные клинико-инструментальные данные.

Критерии включения в группу пациентов с эссенциальной АГ: эссенциальная АГ II стадии; возраст 40-65 лет; офисное систолическое АД (САД) 140-179 мм рт.ст. и/или офисное диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст. на момент первого визита; отсутствие регулярной медикаментозной АГТ. Критерии включения в контрольную группу: практически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 40 до 65 лет.

Основные критерии невключения в исследование: ожирение III степени; беременность, лактация; клинически значимое заболевание сердца (в том числе – стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда любых сроков давности, хроническая сердечная недостаточность), печени, почек (в том числе хроническая болезнь почек 4-5 стадии), органов дыхания; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе – острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в анамнезе любой давности, стеноз одной или обеих сонных артерий 50% и более); нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения; недостигнутое целевое АД по данным рутинного измерения и/или отсутствие результатов наблюдения (через 12 нед после достижения целевого АД), данных СМАД, результатов тестирования когнитивных функций.

Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1.

Всем пациентам ранее было проведено триплексное ультразвуковое сканирование венечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Гемодинамически значимого стеноза венечерепных отделов брахиоцефальных артерий не обнаружено ни в одном случае.

### **Методы исследования**

Всем включенным в исследование лицам был проведен клинический осмотр и СМАД (монитор БиПи-Лаб Н ВР2005-01.04.00.2540, производитель Петр Телегин, Россия) согласно Европейским рекомендациям по проведению СМАД [10]. Когнитивные функции оценивались исходно и в конце периода наблюдения с помощью набора специальных когнитивных тестов: Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa) [11, 12], теста «10 слов» (непосредственное и отсроченное воспроизведение) [13], теста вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации) [14], теста связи цифр (Trail making test, part A – TMT, часть А) [15], теста связи цифр и букв (TMT, часть В) [25], теста Струпа [16]. Тест Струпа

**Table 1. Characteristics of study participants**

**Таблица 1. Характеристика обследованных лиц**

Параметр	Пациенты с АГ (n=38)	Контрольная группа (n=20)
Пол: муж/жен, n (%)	19/19 (50/50)	4 (20)/16(80)**
Курильщики, n (%)	10 (26,3)	3 (15)
Средний возраст, лет	49,7±7,0	45,4±5,1
Образование:		
Законченное среднее, n (%)	–	1 (5)
Среднее специальное, n (%)	11(28,9)	–
Неоконченное высшее, n (%)	–	–
Оконченное высшее, n (%)	27 (71,1)	19 (95)
Длительность АГ, лет	5,2±4,6	–
Впервые выявленная АГ, n (%)	10 (26,4)	–
Степень 1 АГ, n (%)	29 (76,3)	–
Степень 2 АГ, n (%)	9 (23,7)	–
Офисное САД, мм рт.ст.	150,7±11,7	119,3±9,2***
Офисное ДАД, мм рт.ст.	86,1±9,5	76,4±5,8***
Частота сердечных сокращений, уд/мин	69,3±9,8	72,7±6,9
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,1	5,5±0,97
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,6	5,2±0,5
Креатинин, мкмоль/л	88,7±14,3	82,3±13,9
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	76,3±14,5	80,6±11,9
Количество пациентов с СКФ 59-30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	6 (15,8)	0 (0)
Количественные показатели представлены в виде M±SD		
**p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с основной группой		
АГ – артериальная гипертония, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration		

включал в себя три стимульные карты, анализировали количество сек, затраченных на выполнение каждой части теста, а также показатель ригидности/гибкости контроля (коэффициент интерференции [КИ]) в виде разницы во времени выполнения третьей и второй части теста. Оценивали следующие когнитивные домены – управляющие функции, переключаемость внимания и скорость обработки информации, беглость речи, семантическую память (кратковременную, долгосрочную), когнитивный контроль (гибкость когнитивных процессов). Также проводился анализ выраженности депрессии и тревоги с помощью соответствующих шкал Гамильтона [17,18].

#### Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica 100 и SPSS 17.0. Нулевая гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием теста Шапиро-Уилка. Для непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

Сравнение количественных переменных между двумя независимыми группами проводили при помощи теста Манна-Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Для проверки гипотез о качественных данных применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ между переменными представлен коэффициентом корреляции Пирсона. Линейный регрессионный анализ использовался для выявления линейной зависимости между непрерывными показателями. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p<0,05$ .

#### Результаты

По данным рутинного измерения согласно протоколу исследования все 38 пациентов достигли целевых значений АД (менее 140/90 мм рт.ст.): 16 человек (42,1%) получали ФКА/В в дозе 5/80 мг, 15 человек (39,5%) – в дозе 5/160 мг, 7 человек (18,4%) – в дозе 10/160 мг. По данным СМАД в результате приема ФКА/В отмечено статистически значимое снижение систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД в периоды бодрствования и сна, а также в целом за 24 ч (табл. 2, рис. 1).

Table 2. The changes in blood pressure (according to the ambulatory blood pressure monitoring) during the study (n=38)

Таблица 2. Динамика АД по данным СМАД за время исследования (n=38)

Параметр	Исходно	В конце периода наблюдения
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	143,6±12,4	123,0±8,0***
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	91,8±8,9	76,8±6,5***
Среднесуточное ПД, мм рт.ст.	50,8±11,5	46,4±7,4**
САД (период бодрствования), мм рт.ст.	147,5±12,5	126,7±8,2***
ДАД (период бодрствования), мм рт.ст.	95,2±9,2	79,2±6,9***
ПД (период бодрствования), мм рт.ст.	52,2±10,1	47,5±7,8**
САД (период сна), мм рт.ст.	132,9±16,1	115,6±11,4***
ДАД (период сна), мм рт.ст.	82,8±11,3	71,2±7,8***
ПД (период сна), мм рт.ст.	50,0±11,0	44,3±8,7**

Количественные показатели представлены в виде  $M \pm SD$   
 \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с исходным значением  
 ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление

В конце периода наблюдения в результате лечения ФК А/В целевых цифр среднедневного САД (<135 мм рт.ст.) достигли 30 больных (78,9%), среднедневного ДАД (<85 мм рт.ст.) – 29 пациентов (76,3%). Целевые значения средненочного САД (<120 мм рт.ст.) зафиксированы в 65,8% случаев (25 больных), средненочного ДАД – в 47,4% случаев (18 больных).

Среди обследованных здоровых лиц в контрольной группе тревожного расстройства не было выявлено ни у одного человека, легкое депрессивное расстройство выявлено у 1 человека. В группе пациентов с АГ у одного больного было выявлено тревожное расстройство средней степени тяжести, у 2-х пациентов – легкое депрессивное расстройство.

Средний балл по шкале тревоги Гамильтона составил 4,7±1,9 у лиц контрольной группы и 4,6±2,8 в группе пациентов с АГ (различия между группами статистически незначимы), средний балл по шкале депрессии Гамильтона в группах здоровых лиц и больных

АГ также статистически значимо не различался (3,3±1,3 и 3,4±1,6 баллов, соответственно).

На фоне терапии ФК А/В отмечена положительная динамика когнитивного функционирования (табл. 3): значимо уменьшились время выполнения части В ТМТ, разница во времени между временем выполнения части В и части А ТМТ, время выполнения З части теста Струпа и КИ. Так же в конце периода наблюдения пациенты стали называть большее количество слов в тесте «10 слов» как при непосредственном, так и при отсроченном воспроизведении, в тестах литеральных и категориальных ассоциаций (все различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем). За время исследования ФК А/В статистически значимо увеличился средний балл в тесте МоСА.

Среди здоровых лиц, вошедших в контрольную группу, когнитивные функции в динамике были оценены у 20 человек (табл. 3). В конце периода наблюдения здоровые лица называли статистически значимо

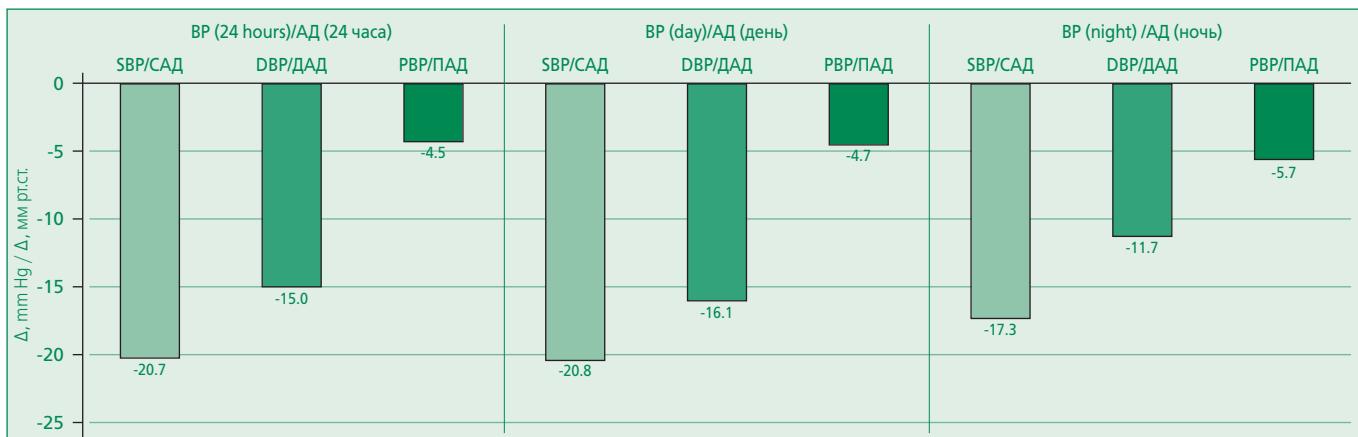


Figure 1. The changes in blood pressure (according to the ambulatory blood pressure monitoring) during the study

Рисунок 1. Динамика АД по данным СМАД за время исследования

**Table 3. Changes in the parameters of the assessment of cognitive functions during the study**

**Таблица 3. Динамика параметров оценки когнитивных функций за время исследования**

Показатель	Пациенты с АГ (n=38)			Контрольная группа (n=20)		
	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ	Исходно	В конце периода наблюдения	Δ
ТМТ часть А, с	39,5±17,6	38,6±15,7	-0,1±12,4	41,2±13,2	35,0±12,4	-6,2±20,2
ТМТ часть В, с	114,7±37,0	96,3±26,5***	-18,3±32,3	101,2±25,8	89,5±22,0	-11,7±29,2
ТМТ часть В – часть А, с	75,2±32,8	57,7±20,1**	-17,5±31,8	60,0±20,9	54,5±18,98	-5,5±23,7
MoCA, баллы	28,4±1,3	29,4±1,2***	0,9±1,7	28,9±1,6	29,6±0,8	0,7±1,9
Литеральные ассоциации, количество слов	11,7±3,4	13,2±3,2*	1,5±3,8	13,5±2,7	15,3±3,9	1,7±3,6
Категориальные ассоциации, количество слов	7,3±2,5	9,5±2,9***	2,2±2,9	7,7±1,8	9,2±3,2	1,5±2,9
Тест Струпа 1 часть, с	52,0±9,9	49,3±9,8	-2,7±10,9	47,7±6,9	49,3±9,6	1,6±10,2
Тест Струпа 2 часть, с	66,1±13,1	66,8±13,4	0,7±12,4	62,4±11,6	60,2±9,9	-2,2±8,1
Тест Струпа 3 часть, с	117,0±28,1	108,0±28,4*	-9,0±21,3	113,0±31,3	103,5±25,7	-9,5±19,4
Коэффициент интерференции	50,9±19,2	43,1±22,0*	-8,9±20,4	50,5±24,4	43,3±20,7	-7,2±20,9
Непосредственное воспроизведение, количество слов	5,7±1,3	6,5±1,2***	0,7±1,2	5,8±0,9	6,6±1,1*	0,8±1,8
Отсроченное воспроизведение, количество слов	6,3±2,1	6,9±1,7**	0,7±1,6	5,9±1,8	8,2±1,4***	2,3±1,9

Данные представлены в виде  $M \pm SD$

\* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$  по сравнению с исходным значением в той же группе

ТМТ – тест связи цифр/букв (Trail making test, MoCA – монреальская шкала оценки когнитивных функций

большее количество слов при непосредственном ( $p<0,05$ ) и отсроченном ( $p<0,001$ ) воспроизведении по сравнению с исходным уровнем. Других статистически значимых изменений параметров оценки когнитивных функций в группе здоровых лиц не выявлено.

При проведении корреляционного анализа и линейного регрессионного анализа у обследованных пациентов с АГ не выявлено статистически значимых взаимосвязей между степенью снижения АД (как по данным рутинного измерения, так и по данным СМАД) и степенью улучшения параметров когнитивных тестов.

## Обсуждение

Несмотря на то, что в ряде рандомизированных клинических исследований установлено, что АГТ способна снижать риск развития деменции, пусть даже и в отдельных подгруппах пациентов с АГ [19], влияние АГП на когнитивные функции изучено очень мало, а влияние ФК на когнитивные функции оценивалось, как уже было сказано выше, лишь в единичных исследованиях [8,9,20]. Авторы метаанализа [21], на который ссылаются новые Европейские рекомендации по АГ, обнаружили в литературе всего 17 (!) рандомизированных исследований, посвященных данному вопросу. Согласно его результатам, разные АГП, даже относящиеся к одной фармакологической группе, разнонаправлено влияют на когнитивные функции (ухудшают, улучшают или являются нейтральными) [21]. Сходные данные получены и в крупном кросс-сек-

ционном исследовании [22], в котором оценивалось влияние терапии различными АГП на когнитивные функции.

В настоящем исследовании у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени, ранее не получавших регулярной медикаментозной АГТ, на фоне лечения ФК А/В в конце периода наблюдения (12 нед после достижения целевых уровней АД по рутинному измерению) обнаружено статистически значимое улучшение результатов когнитивных тестов. Полученные нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии ФК А/В на ряд когнитивных доменов: управляющие функции, переключаемость внимания и скорость обработки информации, беглость речи, семантическую память, когнитивный контроль (гибкость когнитивных процессов), кратковременную и долгосрочную память. Необходимо обратить особое внимание на факт, что обследованные здоровые лица называли статистически значимо большее количество слов при непосредственном ( $p<0,05$ ) и отсроченном ( $p<0,001$ ) воспроизведении в конце периода наблюдения по сравнению с исходным уровнем, но других статистически значимых изменений когнитивных тестов в группе здоровых лиц не отмечено. Поэтому обнаруженный нами факт улучшения результатов когнитивных тестов на фоне лечения ФК А/В является следствием АГТ, его нельзя объяснить эффектом тренировки. Учитывая отличие статистически значимых различий между двумя группами по возрасту, количеству курильщиков, уровню образования, исходному количеству баллов по шкалам тревоги

и депрессии, можно с большой долей уверенности предполагать центральную роль повышения АД (наличия АГ) как основного патогенетического механизма снижения когнитивных функций в выбранной нами когорте пациентов среднего возраста с небольшой длительностью заболевания. Необходимо упомянуть, что сформированные группы обследованных лиц статистически значимо различались по полу, однако в литературе отсутствуют данные о влиянии пола на состояние когнитивных функций.

Исследований, посвященных влиянию ФК А/В на когнитивные функции, в доступной литературе не обнаружено. Имеются лишь единичные исследования о влиянии компонентов данной ФК – валсартана и амлодипина – на когнитивные функции у пациентов с эссенциальной АГ.

Данные литературы о влиянии амлодипина на когнитивные функции противоречивы [23-26]. В некоторых исследованиях выявлено их улучшение на фоне лечения амлодипином. Так, И.Б. Зуева и соавт. [23] сообщили, что на фоне терапии амлодипином имеет место статистически более значимое улучшение когнитивных функций по сравнению с другими АГП. Авторы изучали влияние монотерапии амлодипином, периндоприлом и эпросартаном на когнитивные функции у пациентов молодого и среднего возраста с АГ и ожирением, период наблюдения составлял 12 мес. Н.Н. Илов и соавт. [24] выявили уменьшение когнитивного дефицита на фоне лечения амлодипином у пациентов среднего возраста с АГ, хотя и с большей средней длительностью заболевания ( $7,7 \pm 0,9$  лет) и более высокими исходными уровнями АД (среднее АД  $170,3 \pm 16,2/96,6 \pm 7,2$  мм рт.ст.), а также с наличием сопутствующих заболеваний (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз), которые влияют на состояние когнитивных функций. Однако в других исследованиях не было выявлено улучшения когнитивных функций на фоне лечения амлодипином [25, 26], возможно, из-за малого объема выборки.

В литературе имеются данные об улучшении когнитивных функций на фоне лечения валсартаном пожилых больных АГ [25, 27]. Так, результаты 18-недельного исследования (2-х недельный «отмычочный» период + 16-недельный период лечения), включившего 144 пожилых пациента с эссенциальной АГ 1-2 степени (ДАД  $\geq 95$  мм рт. ст. и  $\leq 110$  мм рт. ст.) свидетельствуют о том, что лечение валсартаном в дозе 160 мг 1 р/сут обусловливало статистически значимое увеличение количества как запоминаемых, так и вспоминаемых слов по сравнению с их исходным количеством и по сравнению с группой больных, получавших терапию эналаприлом в дозе 20 мг/сут [27]. Эти результаты свидетельствуют о способности валсартана

улучшать память пожилых больных с АГ. Здесь необходимо отметить, что между 2 исследуемыми АГП в этом исследовании отмечались статистически значимые различия в пользу валсартана в снижении уровня АД. Также улучшение памяти (запоминание и вспоминание слов) у больных АГ (возраст от 56 до 81 года, средний возраст 71,3 года, ДАД  $> 90$  мм рт.ст. и  $< 105$  мм рт.ст. САД  $> 140$  мм рт.ст. и  $< 200$  мм рт.ст.) на фоне лечения валсартаном в дозе 80 мг/сут выявлено в исследовании E. Katada и соавт. [25]. Различия оказались статистически значимы и по сравнению с исходными данными, и по сравнению с группой амлодипина 5 мг/сут, длительность периода наблюдения в этом исследовании составила 6 мес. При этом оба АГП статистически значимо снизили САД и ДАД, а различия между ними в снижении уровней АД оказались статистически незначимы.

Таким образом, полученные нами результаты в целом дополняют имеющиеся малочисленные литературные данные об улучшении когнитивных функций на фоне лечения составных компонентов ФК А/В – амлодипина и валсартана.

Положительное влияние блокаторов рецепторов аngiotenzina II 1 типа (БРА) на когнитивные функции связано как с их гипотензивным эффектом, так и с воздействием на AT1-рецепторы в нейронах и эндотелии мозговых сосудов [28]. Кроме того, играет роль косвенное влияние на AT2-рецепторы, активация которых способствует уменьшению процессов воспаления в сосудистой стенке и апоптоза нейронов ишемизированной ткани мозга. Кроме того, имеется гипотеза, в соответствии с которой улучшение когнитивных функций на фоне лечения БРА обусловлено стимуляцией AT4 – рецепторов, расположенных в головном мозге, аngiotenzinом IV (пептид из семейства аngiotenzинов). Патогенетический механизм заключается в том, что блокада AT1-рецепторов приводит к увеличению уровня эндогенного аngiotenzina II и его конвертации в аngiotenzin III, а затем – в аngiotenzin IV. Данная гипотеза подтверждается в экспериментальных работах, проведенных на лабораторных животных с использованием веществ-стимуляторов AT4-рецепторов [28]. В экспериментальных исследованиях показано также, что БРА защищают сосуды мозга от повреждающего действия  $\beta$ -амилоида, с накоплением которого связывают прогрессирование КН при болезни Альцгеймера [29]. Кроме того, было обнаружено, что положительное влияние БРА на когнитивные функции у лиц с нормальными когнитивными функциями или с умеренными КН может быть связано с более низкими уровнями общего и фосфорилированного тау-протеина [30] и более высокими уровнями пептида  $\text{A}\beta_{1-42}$  в спинномозговой жидкости [30] по сравнению с другими АГП.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция также обладают рядом механизмов, посредством которых они обусловливают улучшение когнитивных функций. Так, известно, что нарушенный внутриклеточный гомеостаз ионов кальция может вносить существенный вклад в развитие и прогрессирование КН [31]. Возможность липофильных антагонистов кальция, например, амлодипина, проникать через гемато-энцефалический барьер приводит к ингибированию притока кальция, что может предотвращать развитие и прогрессирование КН [32]. Кроме того, важную роль в улучшении когнитивных функций играет способность АГП улучшать микроциркуляцию: имеются данные, что терапия амлодипином у больных АГ на фоне нормализации АД обеспечивает повышение эффективности микроциркуляции, измеряемой методом лазерной допплеровской флюметрии [33]. Имеется также гипотеза о специфическом нейропротективном и антидегенеративном действии антагонистов кальция [34]: кальций принимает непосредственное участие во множестве процессов, происходящих в головном мозге, в частности, в процессах обучения и памяти [35]. Исследования на лабораторных животных позволили обнаружить связанное с возрастом увеличение активности вольтаж-зависимых (потенциал-зависимых) кальциевых каналов L-типа и транспорта кальция через мембранные нейронов коры и гиппокампа [36]. Это повышенное внутриклеточное содержание кальция может привести к повышенной уязвимости нейронов к нейродегенерации: устойчивый уровень внутриклеточного кальция может спровоцировать расщепление белка – предшественника  $\beta$ -амилоида  $\beta$ -секретазой [37] и выработку  $\beta$ -амилоида [38]. Также было показано, что ионы кальция способствуют гиперфосфорилированию тау-протеина, что лежит в основе формирования нейрофибрillятивных сплетений [39].

## References / Литература

1. Gasecki D., Kwarciany M., Nyka W., Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(6):547-58. doi: 10.1007/s11906-013-0398-4.
2. Towards a dementia plan: a WHO guide. Geneva: World Health Organization; 2018. [cited by Feb 02, 2019]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/272642>.
3. Friti F.I., Rambe A.S. Correlation between hypertension and cognitive function in elderly. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2018;125(1):012177. doi:10.1088/1755-1315/125/1/012177.
4. Parfenov V.A. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia, the results of the study "DIAMOND". Meditsinskii Sovet. 2018; 9: 8-12 (In Russ.) [Парфенов В.А. Диагноз и лечение хронической ишемии головного мозга, результаты исследования «ДИАМАНТ». Медицинский Совет. 2018;9:8-12].
5. Iadecola C., Yaffe K., Biller J. et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68(6):e67-e94. doi:10.1161/HYP.0000000000000053.
6. Walker K.A, Power M.C., Gottesman R.F. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(3):24. doi:10.1007/s11906-017-0724-3.
7. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
8. Zheleznykh, E.A., Danilogorskaya, Yu.A., Privalova, E.V. et al. Effect of combined antihypertensive therapy with indapamide and perindopril on the morphofunctional parameters of the heart, small and medium caliber vessels and cognitive function in patients with hypertensive disease. *Kardiologiiia.* 2016;(3):19-24 (In Russ.) [Железных Е.А., Данилоргская Ю.А., Привалова Е.В., и др. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии индапамидом и периндоприлом на морфофункциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивную функцию у пациентов с гипертонической болезнью. *Кардиология.* 2016;(3):19-24].
9. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2006;20(3):177-85. doi:10.1038/sj.jhh.1001964.
10. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens.* 2013;31:1731-68. doi:10.1097/HJH.0b013e328363e964.
11. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
12. Nasreddine Z. MoCA Russian version, 2010. [cited by Feb 02, 2019]. Available from: [http://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/07/tests-instructions/MoCA-Test-Russian\\_2010.pdf](http://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/07/tests-instructions/MoCA-Test-Russian_2010.pdf)
13. Morris J.C., Heyman A., Mohs R.C. et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1989;39:1159-65.

Поэтому, АК, блокирующие ток кальция внутрь клеток, могут обладать преимуществом в профилактике КН и деменции, в частности – деменции при болезни Альцгеймера [34].

## Заключение

Таким образом, исходя из результатов настоящей работы, можно сделать вывод о том, что ФК А/В (препарата Вамлосет<sup>®</sup>, ООО «КРКА-РУС») наряду со значимым антигипертензивным эффектом имеет и церебропротективные свойства. Последние проявляются в улучшении когнитивных функций у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ 1-2 степени.

**Ограничения исследования.** При изучении результатов данного исследования необходимо учитывать ряд факторов, способных повлиять на их интерпретацию. Среди ограничений исследования необходимо отметить, во-первых, особенности дизайна (ретроспективное нерандомизированное неконтролируемое), а также характеристики выборок пациентов с АГ и здоровых лиц, включенных в исследование (небольшой объем, различие по численности и половому составу).

**Конфликт интересов.** Исследование было выполнено по инициативе исследователей, без поддержки ООО «КРКА-РУС». Публикация статьи поддержана ООО «КРКА-РУС», что не повлияло на мнение авторов и результаты исследования.

**Disclosures.** The study performed with the initiative of researchers, without the support of KRKA-RUS LLC. The publication of the article is supported by KRKA-RUS LLC, but it did not affect his own opinion of the authors.

14. Parfenov V.A., Zaharov V.V., Preobrazenskaya I.S. Cognitive impairment. Moscow: Remedium; 2014. (In Russ.) [Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум; 2014].
15. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8:271-6.
16. MacLeod C.M. Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychol Bull*. 1991;109(2):163-203.
17. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5.
18. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
19. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875-86. doi:10.1097/01.hjh.0000059028.82022.89.
20. Ostroumova T.M., Parfenov V.A., Ostroumova O.D., Borisova E.V. Effect of indapamide/perindopril fixed-dose combination on 24-hour blood pressure and cognitive functions in treatment-naïve middle-aged patients with essential arterial hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):19-28. (In Russ.) [Острумова Т.М., Парфенов В.А., Острумова О.Д., Борисова Е.В. Влияние фиксированной комбинации индапамида/периндоприла на уровень артериального давления в течение суток и когнитивные функции у нелеченых пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. 2018;10(3):19-28]. doi:10.14412/2074-2711-2018-3-19-28.
21. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2013;31(6):1073-82. doi:10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
22. 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:e012177. doi:10.1136/bmjopen-2016-012177.
23. Zueva I.B., Vanayeva K.I., Sanets E.L., Moroshkina N.V. The effect of antihypertensive therapy on cognitive disorders in patients with arterial hypertension and obesity. *Arterial Hypertension*. 2012;8(4):326-33 (In Russ.) [Зуева И.Б., Ванаева К.И., Санец Е.Л., Морожкина Н.В. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Артериальная Гипертензия*. 2012;8(4):326-33].
24. Il'ev N.N., Shwarts R.N., Panova T.N. Cognitive-mnestic functions in able-bodied aged patients with essential arterial hypertension in amlodipine treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(3):313-8. (In Russ.) [Ильев Н.Н., Шварц Р.Н., Панова Т.Н. Когнитивно-мнестические функции у больных гипертонической болезнью трудоспособного возраста при лечении амлодипином. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(3):313-8].
25. Katada E., Uematsu N., Takuma Y., Matsukawa N. Comparison of effects of valsartan and amlodipine on cognitive functions and auditory p300 event-related potentials in elderly hypertensive patients. *Clin Neuropharmacol*. 2014;37(5):129-32. doi:10.1097/WNF.0000000000000042.
26. Hanyu H., Hirao K., Shimizu S. et al. Favourable effects of nilvadipine on cognitive function and regional cerebral blood flow on SPECT in hypertensive patients with mild cognitive impairment. *Nucl Med Commun*. 2007;28(4):281-7. doi:10.1097/MNM.0b013e32804c58aa.
27. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;59(12):863-8. doi:10.1007/s00228-003-0717-9.
28. Braszko J. The contribution of AT1 and AT2 angiotensin receptors to its cognitive effects. *Acta Neurobiol Exp*. 1996;56:49-54.
29. Wright J.W., Harding J.W. The angiotensin AT4 receptor subtype as a target for the treatment of memory dysfunction associated with Alzheimers disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2008;9:226-37. doi:10.1177/1470320308099084.
30. Nation D.A., Ho J., Yew B. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Older Adults Taking AT1-Receptor Blockers Exhibit Reduced Cerebral Amyloid Retention. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(3):779-89. doi:10.3233/JAD-150487.
31. Gorelick P.B., Nyenhuis D. American Society of Hypertension Writing Group. Blood pressure and treatment of persons with hypertension as it relates to cognitive outcomes including executive function. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(5):309-15. doi:10.1016/j.jash.2012.08.004.
32. Trompet S., Westendorp R.G., Kamper A.M. de Craen A.J. Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus study. *Neurobiol Aging*. 2008;29(2):306-8. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.006.
33. Tsareva V.M., Hozjainova N.J., Bezaltynnyh M.S. et al. Amlodipine advantages in arterial hypertension therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008;5:53-6. (In Russ.) [Царева В.М., Хозяинова Н.Ю., Безальтыных М.С., и др. Возможности амлодипина в терапии артериальной гипертонии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2008;4(5):53-6]. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-5-53-56.
34. Rouch L., Cestac P., Hanon O. et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs*. 2015;29(2):113-30. doi:10.1007/s40263-015-0230-6.
35. Berridge M.J. Calcium signalling and Alzheimer's disease. *Neurochem Res*. 2011;36(7):1149-56. doi:10.1007/s11064-010-0371-4.
36. Thibault O., Gant J.C., Landfield P.W. Expansion of the calcium hypothesis of brain aging and Alzheimer's disease: minding the store. *Aging Cell*. 2007;6(3):307-17. doi:10.1111/j.1474-9726.2007.00295.x.
37. Pierrot N., Ghisdal P., Caumont A-S, Octave J-N. Intraneuronal amyloid-beta1-42 production triggered by sustained increase of cytosolic calcium concentration induces neuronal death. *J Neurochem*. 2004;88(5):1140-50. doi:10.1046/j.1471-4159.2003.02227.x.
38. Querfurth H.W., Selkoe D.J. Calcium ionophore increases amyloid beta peptide production by cultured cells. *Biochemistry (Mosc)*. 1994;33(15):4550-61.
39. Mattson M.P. Antigenic changes similar to those seen in neurofibrillary tangles are elicited by glutamate and  $Ca^{2+}$  influx in cultured hippocampal neurons. *Neuron*. 1990;4(1):105-17. doi:10.1016/0896-6273(90)90447-N

**About the Authors:**

- Olga D. Ostroumova** – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University; Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University
- Ekaterina V. Borisova** – MD, Cardiologist, Cardiology Department №1, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital; External PhD Student, Chair of Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
- Alexey I. Kochetkov** – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University
- Tatiana M. Ostroumova** – MD, Post-Graduate Student, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University
- Olga V. Bondarec** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Сведения об авторах:**

- Острумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет; зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
- Борисова Екатерина Викторовна** – врач-кардиолог, кардиологическое отделение №1, ГКБ им. Е.О. Мухина; соискатель ученой степени к.м.н., кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова
- Кочетков Алексей Иванович** – к.м.н., н.с., лаборатория клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
- Острумова Татьяна Максимовна** – аспирант, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, лечебный факультет, Сеченовский Университет
- Бондарец Ольга Валентиновна** – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

# Прогностическое значение ЭКГ у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

Ирина Сергеевна Муллова<sup>1,2\*</sup>, Татьяна Валентиновна Павлова<sup>1</sup>,  
Сергей Михайлович Хохлунов<sup>1</sup>, Дмитрий Викторович Дупляков<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Самарский областной клинический кардиологический диспансер  
Россия, 443070 Самара, ул. Аэродромная, 43

**Цель.** Изучить значимость ЭКГ-признаков для определения госпитального прогноза у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА).

**Материал и методы.** В исследование было включено 472 пациента с ТЭЛА, госпитализированных в период с 23.04.2003 г. по 18.09.2014 г., из них – 231 (49,6%) мужчины, средний возраст  $58,06 \pm 14,28$  лет. При анализе данных учитывались особенности анамнеза пациентов, жалобы, результаты биохимических и инструментальных методов исследования, а также проведенное лечение.

**Результаты.** Среди изучаемых пациентов 443 человека (93,9%) без летального исхода и 29 человек (6,1%) – с летальным исходом. Наиболее часто встречающимися ЭКГ-признаками были: SIQIII, глубокий зубец S в V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub>, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, подъем сегмента ST в III, фибрилляция предсердий.

ЭКГ-признак SIQIII ассоциировался с повышением риска смерти в 2,26 раз (95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,046-4,868;  $p=0,038$ ), неполная блокада правой ножки пучка Гиса – в 2,84 раз (95%ДИ 1,272-6,327;  $p=0,011$ ). Наличие ЭКГ-признака *p-pulmonale* у пациентов с ТЭЛА было связано с повышением риска развития гипотензии в 1,76 раз (95%ДИ 1,001-3,088;  $p=0,049$ ), отрицательный зубец T в III отведении – в 1,8 раз (95%ДИ 1,035-3,144;  $p=0,037$ ). Инверсия зубца T в III отведении была связана с развитием шока, и повышала вероятность его развития в 1,98 раз (95%ДИ 0,891-4,430;  $p=0,043$ ).

С развитием признаков дисфункции правого желудочка и легочной гипертензией статистически значимо были связаны: отклонение электрической оси сердца вправо, подъем сегмента ST в AVR, отрицательный зубец T в отведениях III, V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, *p-pulmonale*, глубокий зубец S в отведениях V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub>. Не было отмечено статистически значимой взаимосвязи между ЭКГ-признаками и повышением уровня сердечных биомаркеров.

**Заключение.** В ходе нашего исследования электрокардиография как метод первого этапа диагностики ТЭЛА показала свое несомненное прогностическое значение для оценки неблагоприятных исходов.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, электрокардиография, прогноз, шок, гипотензия, дисфункция правого желудочка.

**Для цитирования:** Муллова И.С., Павлова Т.В., Хохлунов С.М., Дупляков Д.С. Прогностическое значение ЭКГ у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):63-68. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-63-68

## Prognostic Value of ECG in Patients with Pulmonary Embolism

Irina S. MULLOVA<sup>1,2\*</sup>, Tatjana V. Pavlova<sup>1</sup>, Sergey M. Khokhlunov<sup>1</sup>, Dmitry V. Duplyakov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samara Regional Cardiology Dispensary. Chapaevskaya ul. 89, Samara, 443099 Russia

<sup>2</sup> Samara State Medical University. Aerodromnaya ul. 43, Samara, 443070 Russia

**Aim.** To study the significance of electrocardiography (ECG) signs for determining the hospital prognosis in patients with pulmonary embolism (PE).

**Material and methods.** 472 consecutive patients (49.6% men; average age  $58.06 \pm 14.28$  years) with PE, hospitalized to our center from 23.04.2003 to 18.09.2014 were enrolled into the study. In all cases PE was confirmed by computed tomographic pulmonary angiography and rarely by pulmonary angiography, or by pathology. Patients management was in accordance with appropriate European guidelines. Data of patients' history, clinical symptoms, biochemical markers and instrumental methods (ECG, echocardiography) were analyzed by one-dimensional logistic regression. The end points were: death, shock and hypotension, right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension, positive cardiac biomarkers.

**Results.** 443 patients (93.9%) without fatal outcome were the first group and 29 patients (6.1%) with a fatal outcome – the second group. SIQIII pattern (33 vs 55.2%;  $p=0.015$ ), non-complete right bundle branch block (RBBB) (16.3 vs 37.9%;  $p=0.001$ ), ST segment elevation in lead III (9.7 vs 20.7%,  $p=0.034$ ), atrial fibrillation (12.9 vs 37.9%,  $p=0.048$ ) were observed more frequently among patients of group 2.

Multivariate analysis revealed that SIQIII pattern (odds ratio [OR] 2.26; 95% confidence interval [95%CI] 1.046-4.868;  $p=0.038$ ) and RBBB (OR 2.84; 95%CI 1.272-6.327;  $p=0.011$ ) were associated with worse prognosis. The SIQIII pattern was significantly associated with a fatal outcome with a sensitivity of 55% and a specificity of 33% (AUC=0.611) according to ROC-analysis. Risk of hypotension was related to the following ECG-signs: the *p-pulmonale* (OR 1.76; 95%CI 1.001-3.088;  $p=0.049$ ), negative T-wave in lead III (OR 1.8; 95%CI 1.035-3.144;  $p=0.037$ ). Inversion of the T wave in lead III was associated with the development of shock (OR 1.98; 95%CI 0.891-4.430;  $p=0.043$ ).

ECG-signs were also associated with the development of right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension: right axis deviation (OR 1.035; 95%CI 1.008-1.062;  $p=0.01$ ), ST-segment elevation in the AVR lead (OR 3.769; 95%CI 1.018-13.955;  $p=0.047$ ), negative T wave in leads III, V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> (OR 1.015; 95%CI 1.008-1.023;  $p=0.001$  and OR 1.014; 95%CI 1.005-1.022;  $p=0.001$ , respectively), RBBB (OR 1.013; 95%CI 1.003-1.024;  $p=0.012$ ), *p-pulmonale* (OR 1.015; 95%CI 1.007-1.023;  $p=0.001$ ), deep S in leads V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub> (OR 1.015; 95%CI 1.006-1.024;  $p=0.001$ ). However, there was no significant relationship between ECG signs and cardiac biomarkers (troponin I and BNP).

**Conclusions.** SIQIII pattern, RBBB and inversion of the T wave in lead III have prognostic value in unselected population of patients with PE.

**Keywords:** pulmonary embolism, electrocardiography, prognosis, collapse, hypotension, dysfunction of the right ventricle.

**For citation:** Mullova I.S., Pavlova T.V., Khokhlunov S.M., Duplyakov D.V. Prognostic Value of ECG in Patients with Pulmonary Embolism. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):63-68. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-63-68

Received / Поступила: 15.01.2019

Accepted / Принята в печать: 13.02.2019

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

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одной из самых частых причин сердечно-сосудистой смертности [1]. Смертность при ТЭЛА составляет 5-8%, однако среди пациентов с тяжелой гипотензией или кардиогенным шоком может превышать 50% [2-4].

Электрокардиография (ЭКГ) – метод исследования, выполняемый при первом контакте с пациентом [5]. Он позволяет получать быстро интерпретируемые результаты, является неинвазивным, имеет минимальную стоимость и максимальную доступность. Известно, что отдельно взятые изменения на ЭКГ обладают низкой специфичностью в отношении ТЭЛА, но определенная совокупность ЭКГ-изменений имеет прогностическую ценность в отношении внутрибольничных осложнений и смертности [6-9]. Е. Tayama и соавт. сообщают, что более двух отклонений на ЭКГ выявлялось у 71,4% пациентов с острой массивной и субмассивной ТЭЛА, а наличие, как минимум, одного отклонения на ЭКГ, связанного с ТЭЛА, в 2,56 раз повышало риск 30-дневной смертности [10]. Показано, что различные ЭКГ-признаки являются предикторами гемодинамической нестабильности, дисфункции правого желудочка (ПЖ), повышенного среднего давления в легочной артерии (СДЛА), внутрибольничных осложнений, кардиогенного шока [11].

Целью данного исследования явилось изучение значимости ЭКГ-признаков для определения госпитального прогноза у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.

## Материал и методы

В однокентровое ретроспективное исследование было включено 472 пациента с ТЭЛА, госпитализированных в период с 23.04.2003 г. по 18.09.2014 г., из них – 231 (49,6%) мужчины, средний возраст  $58,06 \pm 14,28$  лет. Диагноз ТЭЛА был подтвержден у всех пациентов посредством компьютерной томографии (ангиография легочной артерии/ ангиопульмография), либо патологоанатомического вскрытия. Ведение пациентов осуществлялось в соответствии с европейскими рекомендациями соответствующего периода [12,13]. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом учреждения.

При анализе данных учитывались особенности анамнеза (в т.ч. факторы риска) пациентов, сопутствующие заболевания, жалобы, результаты биохимических исследований (включая уровень D-димера, тропонина, мозгового натрийуретического пептида [МНУП] в сыворотке крови) и ЭКГ-признаки: отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо и влево, низкий вольтаж в стандартных отведениях, фибрил-

ляция предсердий (ФП), SIQIII, полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ), неполная блокада правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ), инверсия зубца Т в отведениях III, V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>, *p-pulmonale*, глубокий зубец S в отведениях V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub>, подъем ST в отведениях III, AVR, V<sub>1</sub>, депрессия ST в отведениях V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub>, I, зубец Q в отведении V<sub>1</sub>, фрагментация комплексов QRS. Конечными точками были: летальный исход, развитие шока и гипотензии, дисфункции ПЖ и легочной гипертензии, повышение уровня сердечных биомаркеров.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS 21.1. Результаты описаны с указанием средних величин ( $M \pm SD$ ). Нулевая гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием теста Шапиро-Уилка. При оценке и сравнении количественных характеристик, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для количественных характеристик, имеющих ненормальное распределение, применялся критерий Манна-Уитни. Для анализа различий частот применялся критерий хи-квадрат Пирсона. В качестве уровня статистической значимости использовалась величина  $p < 0,05$ .

Для оценки связи признака с одним или несколькими количественными или качественными данными применялся логистический регрессионный анализ и ROC-анализ. Предварительно проводилось выявление возможных корреляций между предполагаемыми предикторами, затем, с учетом выявленных корреляций формировались несколько регрессионных моделей.

## Результаты

Общая характеристика пациентов приведена в табл. 1. Наиболее часто встречающимися факторами риска были: артериальная гипертензия (n=296; 62,7% человек), варикозное расширение вен нижних конечностей (n=183; 38,8%), хроническая сердечная недостаточность 3-4 функционального класса по NYHA (n=180; 38,1%), венозные тромбоэмболические осложнения в анамнезе (163; 34,5%), ожирение (n=128; 27,1%), злокачественные новообразования (n=67; 14,2%), сахарный диабет (n=49; 10,4%). При поступлении основными клиническими признаками заболевания у 443 (93,9%) пациентов была одышка, у 188 (39,8%) человек – боль в грудной клетке, у 162 (34,3%) – кашель, в 112 (23,7%) случаях отмечался цианоз верхней половины туловища. Тридцать (6,4%) пациентов поступили в состоянии кардиогенного шока, 64 (13,6%) пациента имели систолическое артериальное давление при поступлении  $\leq 100$  мм рт.ст. У 129 (27,3%) пациентов ТЭЛА дебютировала в виде синкопального состояния. Тромболитическая терапия проводилась 94 (20%) пациентам.

Table 1. General characteristics of the patients included in the study (n=472)

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=472)

Параметр	Значение
Возраст, лет	58,06 ± 14,28
Мужчины, n (%)	231 (49,6)
<b>Факторы риска:</b>	
Перелом бедра, n (%)	8 (1,7)
Госпитализация с ХСН или ФП за последние 3 мес, n (%)	19 (4)
Протезирование суставов, n (%)	4 (0,8)
Хирургическое вмешательство, n (%)	40 (8,5)
Травма, n (%)	15 (3,2)
Инфаркт миокарда за последние 3 мес, n (%)	7 (1,5)
ПХТ, n (%)	21 (4,5)
Хронические заболевания легких, n (%)	44 (9,3)
ХСН 3-4 функциональный класс по NYHA, n (%)	180 (38,1)
ГЗТ, n (%)	8 (1,7)
Прием КОК, n (%)	7 (1,5)
Онкология, n (%)	67 (14,2)
ОНМК с параличом, n (%)	14 (3)
Беременность/послеродовой период, n (%)	10 (2,1)
Анамнез ВТЭО, n (%)	163 (34,5)
Тромбофилия, n (%)	7 (1,5)
Иммобилизация более 3 сут, n (%)	26 (5,5)
Сахарный диабет, n (%)	49 (10,4)
Артериальная гипертензия, n (%)	296 (62,7)
Ожирение (ИМТ>30), n (%)	128 (27,1)
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)	183 (38,8)
<b>Клинические признаки:</b>	
Одышка, n (%)	443 (93,9)
Боль в грудной клетке, n (%)	188 (39,8)
Кашель, n (%)	162 (34,3)
Кровохарканье, n (%)	51 (10,8)
Односторонний отек нижней конечности, n (%)	179 (37,9)
Боль в нижней конечности, n (%)	54 (11,4)
Цианоз, n (%)	112 (23,7)
Кардиогенный шок, n (%)	30 (6,4)
Гипотония (САД<100 мм рт. ст.), n (%)	64 (13,6)
Синкоп, n (%)	129 (27,3)
<b>Лечение:</b>	
Тромболитическая терапия, n (%)	94 (20)
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное	
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрillation предсердий, ПХТ – паллиативная химиотерапия, ГЗТ – гормонзаместительная терапия, КОК – комбинированные оральные контрацептивы, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения, ИМТ – индекс массы тела	

Среди 472 пациентов, включенных в исследование, 443 человека (93,9%) без летального исхода составили первую группу, и 29 человек (6,1%) с летальным исходом – вторую группу. Группы различались по следующим ЭКГ-признакам: паттерн SIQIII встречался у 33% пациентов в первой группе и у 55,2% – во второй ( $p=0,015$ ), НБПНПГ – у 16,3% пациентов первой группы и у 37,9% – второй ( $p=0,001$ ), подъем сегмента ST в III отведении у 9,7% пациентов первой группы и у 20,7% пациентов второй группы ( $p=0,034$ ), ФП у 12,9% и у 37,9%, соответственно ( $p=0,048$ ; табл. 2).

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа в отношении летального исхода была показана прогностическая значимость только двух ЭКГ-признаков: паттерна SIQIII и НБПНПГ. Появление паттерна SIQIII повышало риск смерти в 2,26 раз (95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,046-4,868;  $p=0,038$ ), НБПНПГ – в 2,84 раз (95%ДИ 1,272-6,327;  $p=0,011$ ). Остальные ЭКГ-изменения не были статистически значимо связаны с не-благоприятным исходом. При построении ROC-кривых только наличие паттерна SIQIII было статистически значимо связано с летальным исходом с чувствительностью 55% и специфичностью 33% (AUC=0,611; рис. 1, табл. 3).

Наличие ЭКГ-признака *p-pulmonale* у пациентов с ТЭЛА повышало риск развития гипотензии в 1,76 раз (95%ДИ 1,001-3,088;  $p=0,049$ ), отрицательного зубца Т в III отведении – в 1,8 раз (95%ДИ 1,035-3,144;  $p=0,037$ ). Инверсия зубца Т в III отведении в 2 раза повышала риск развития шока (95%ДИ 0,891-4,430;  $p=0,043$ ), наличие признаков ПБПНПГ имело тенденцию к возникновению шока.

С развитием признаков дисфункции ПЖ и легочной гипертензией были связаны: отклонение ЭОС вправо (отношение шансов [ОШ] 1,035; 95%ДИ 1,008-1,062;  $p=0,01$ ), подъем сегмента ST в отведении AVR (ОШ 3,769; 95%ДИ 1,018-13,955;  $p=0,047$ ), отрицательный зубец Т в отведениях III, V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> (ОШ 1,015; 95%ДИ 1,008-1,023;  $p=0,001$  и ОШ 1,014; 95%ДИ 1,005-1,022;  $p=0,001$ ), НБПНПГ (ОШ 1,013; 95%ДИ 1,003-1,024;  $p=0,012$ ), *p-pulmonale* (ОШ 1,015; 95%ДИ 1,007-1,023;  $p=0,001$ ), глубокий зубец S в отведениях V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub> (ОШ 1,015; 95%ДИ 1,006-1,024;  $p=0,001$ ).

В дальнейшем мы предприняли попытку увеличить диагностическую ценность ЭКГ-диагностики, комбинируя различные ЭКГ-признаки. Однако сочетание паттерна SIQIII, признаков БПНПГ и отрицательного зубца Т в различных отведениях не смогло увеличить диагностическую ценность модели.

Интересно, что не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между ЭКГ-признаками и по-

Table 2. The prevalence of ECG signs in the comparison groups  
Таблица 2. Встречаемость ЭКГ-признаков в группах сравнения

ЭКГ-признак	Всего (n=472)	Группа 1 (n=443; 93,9%)	Группа 2 (n=29; 6,1%)	p
ЭОС вправо, n (%)	169 (35,8)	158 (35,7)	11 (37,9)	0,588
ЭОС влево, n (%)	198 (41,9)	186 (41,9)	12 (41,4)	0,829
Низкий вольтаж в стандартных отведениях, n (%)	13 (2,8)	11 (4,43)	2 (6,9)	0,845
ФП, n (%)	<b>68 (14,4)</b>	<b>57 (12,9)</b>	<b>11 (37,9)</b>	<b>0,048</b>
p-pulmonale, n (%)	117 (24,8)	109 (24,6)	8 (27,6)	0,719
SIQIII, n (%)	<b>162 (34,3)</b>	<b>146 (33)</b>	<b>16 (55,2)</b>	<b>0,015</b>
Отрицательный зубец Т в III, n (%)	259 (54,9)	241 (54,4)	18 (62,1)	0,423
S в V <sub>5</sub> -V <sub>6</sub> , n (%)	<b>161 (34,1)</b>	<b>147 (91,3)</b>	<b>14 (8,7)</b>	<b>0,097</b>
ПБПНПГ, n (%)	49 (10,4)	45 (10,2)	4 (13,8)	0,535
НБПНПГ, n (%)	<b>83 (17,6)</b>	<b>72 (16,3)</b>	<b>11 (37,9)</b>	<b>0,001</b>
Отрицательный зубец Т в V <sub>1</sub> -V <sub>3</sub> , n (%)	231 (48,9)	217 (49)	14 (48,3)	0,941
SIQIII, БПНПГ, инверсия Т, n (%)	37 (7,8)	34 (7,7)	3 (10,3)	0,605
Подъем сегмента ST в III, n (%)	<b>49 (10,4)</b>	<b>43 (9,7)</b>	<b>6 (20,7)</b>	<b>0,034</b>
Подъем сегмента ST в AVR, n (%)	198 (41,9)	180 (40,6)	18 (62,1)	0,610
Подъем сегмента ST в V <sub>1</sub> , n (%)	169 (35,8)	163 (36,8)	6 (20,7)	0,353
Депрессия сегмента ST в V <sub>4</sub> -V <sub>6</sub> , n (%)	164 (34,7)	153 (34,5)	11 (37,9)	0,450
Депрессия сегмента ST в I, n (%)	70 (14,8)	63 (14,2)	7 (24,1)	0,509
Зубец Q в V <sub>1</sub> , n (%)	125 (26,5)	118 (26,6)	7 (24,1)	0,519
Фрагментация QRS, n (%)	233 (49,3)	216 (48,8)	17 (58,6)	0,765

ЭОС – электрическая ось сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса, НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса

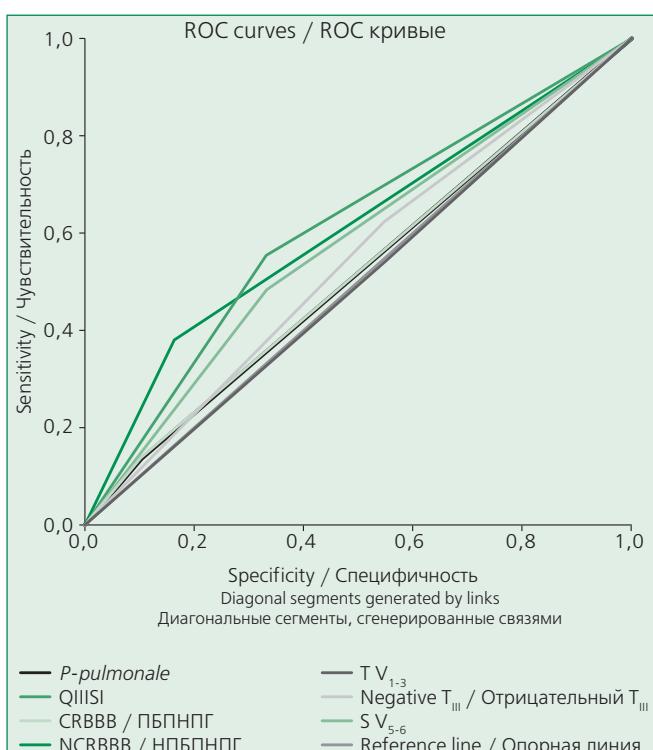


Figure 1. ROC curve of the relation of ECG signs with a fatal outcome

Рисунок 1. ROC-кривая взаимосвязи ЭКГ-признаков с летальным исходом

вышением уровня сердечных биомаркеров (D-димер, тропонин, МНУП).

## Обсуждение

Стратификация риска ТЭЛА играет важнейшую роль в определении тактики ведения пациента. Комплексный подход к оценке риска включает в себя: оценку гемодинамического статуса, клинического состояния, биомаркеров крови, данных компьютерной томографии/ангиографии легочной артерии или эхокардиографических данных. Следует отметить, что в рекомендациях ESC среди клинических методов обследования, имеющих важное значение для определения прогноза, не указана роль ЭКГ. Хотя в рекомендациях имеются сведения о том, какие изменения на ЭКГ наблюдаются при ТЭЛА, значимость ЭКГ-признаков недооценена, и среди перечня рекомендованных методов обследования, призванных определять прогноз при ТЭЛА, данный метод обследования отсутствует [13]. Однако, ЭКГ – это, в первую очередь, неинвазивный, быстро интерпретируемый метод диагностики, имеющий низкую стоимость и являющийся одним из первых методов исследования, проводимых пациенту.

В 2001 г. K. Daniel и соавт. была разработана ЭКГ-шкала, которая позволяла дифференцировать паци-

Table 3. The relationship of ECG signs with a fatal outcome according to ROC analysis

Таблица 3. Взаимосвязь ЭКГ-признаков с летальным исходом по данным ROC-анализа

ECG signs ЭКГ-признаки	AUC	p	95%CI 95%ДИ		Sensitivity Чувствительность	Specificity Специфичность
<i>p-pulmonale</i>	0.515	0.788	0.405	0.625	0.276	0.246
<b>SIQIII</b>	<b>0.611</b>	<b>0.045</b>	<b>0.503</b>	<b>0.719</b>	<b>0.552</b>	<b>0.330</b>
CRBBB / ПБНПГ	0.518	0.743	0.407	0.629	0.138	0.102
NCRBBB / НПБНПГ	0.608	0.050	0.493	0.724	0.379	0.163
$T_{V1-V3}$	0.496	0.949	0.388	0.605	0.483	0.490
Negative $T_{III}$ / Отрицательный $T_{III}$	0.538	0.489	0.431	0.645	0.621	0.544
$S_{V5-V6}$	0.575	0.173	0.465	0.685	0.483	0.332

CRBBB – complete right bundle branch block, NCRBBB – non-complete right bundle branch block, CI – confidence interval

ПБНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса, НПБНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса, ДИ – доверительный интервал

ентов с массивной ТЭЛА от пациентов с немассивной ТЭЛА, либо без ТЭЛА [9]. Каждый пункт этой шкалы соответствовал отклонениям на ЭКГ, и в зависимости от значимости признака имел определенное количество баллов. Разработанная шкала продемонстрировала статистически значимую положительную взаимосвязь с уровнем СДЛА у пациентов с ТЭЛА с чувствительностью 23,5% и специфичностью 97,7%. Независимая верификация этой шкалы показала, что высокий балл по ЭКГ-шкале имели пациенты с внутрибольничными осложнениями и дисфункцией ПЖ [14]. J. Kline и соавт. добавили к ЭКГ-шкале результаты пульсоксиметрии и уровень тропонина в сыворотке крови и обнаружили, что комплекс данных имеет общее прогностическое значение для предопределения неблагоприятных исходов ТЭЛА у пациентов с нормальным уровнем артериального давления [15].

Показано, что полная или неполная БПНПГ имела ОШ 2,49 для смертности ( $p=0,006$ ), полная БПНПГ имела ОШ 2,46 для развития кардиогенного шока ( $p=0,004$ ) [1, 7, 16]. В нашем исследовании было выявлено, что НБПНПГ достоверно чаще встречалась у пациентов, умерших от ТЭЛА (у 37,9% против 16,3% у выживших,  $p>0,001$ ). Наличие НБПНПГ в 2,8 раз повышало риск смерти ( $p=0,011$ ), а появление ПБПНПГ сочеталось с тенденцией к развитию шока (ОШ 4,116; 95%ДИ 0,983-17,245;  $p=0,053$ ).

Инверсия зубца Т в отведениях III,  $V_1-V_3$  часто наблюдается при ТЭЛА. Возможная взаимосвязь инверсии зубца Т в прекардиальных отведениях с неблагоприятным прогнозом при острой ТЭЛА была зафиксирована еще в 1970-х гг. P. Stein и соавт., которые обнаружили, что инверсия зубца Т встречается у 46% пациентов с массивной ТЭЛА и у 38% пациентов с субмассивной ТЭЛА [17]. В ряде исследований было установлено, что у пациентов с острой ТЭЛА с имеющейся на ЭКГ инверсией зубца Т в отведениях  $V_1-V_3$

статистически значимо чаще выявляется дисфункция ПЖ (75% пациентов с наличием дисфункции ПЖ по сравнению с 5% пациентов с отсутствием дисфункции ПЖ;  $p<0,001$ ) [18]. В нашем исследовании наличие инверсии зубца Т в III отведении было статистически значимо связано с развитием шока и гипотензии, а также дилатации ПЖ и легочной гипертензии.

Классическим ЭКГ-паттерном, характерным для ТЭЛА, является синдром SIQIII, впервые описанный McGinn и White в 1935 г. Позже было установлено, что синдром SIQIII чаще регистрируется у пациентов с тяжелой ТЭЛА, является наиболее чувствительным ЭКГ-признаком для ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, и может быть полезным для стратификации риска при ТЭЛА. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что синдром SIQIII может чаще встречаться в острой фазе ТЭЛА, и имеет тенденцию исчезать при нормализации СДЛА [17]. В нашем исследовании синдром SIQIII статистически значимо был связан с летальным исходом. Он регистрировался у 55,2% умерших пациентов по сравнению с 33% выживших ( $p=0,015$ ), наличие данного признака в 2,3 раза повышало риск развития летального исхода ( $p=0,038$ ). Паттерн SIQIII также был связан с развитием дилатации ПЖ и легочной гипертензии, однако статистически значимой взаимосвязи между наличием синдрома SIQIII и повышением уровня сердечных биомаркеров отмечено не было.

Все чаще в качестве прогностического маркера рассматривается подъем сегмента ST в отведении aVR. Известно, что данный признак присутствует у 30-43% пациентов с острой ТЭЛА [1]. Он связан с более высоким риском смерти, развитием госпитальных осложнений, ухудшением показателей гемодинамики и развитием дисфункции ПЖ [1]. В нашем исследовании было продемонстрировано, что подъем сегмента ST в отведении aVR коррелирует только с развитием дисфункции ПЖ.

Появление *p-pulmonale* при ТЭЛА не показало большого прогностического значения в проведенных ранее исследованиях [8,17-18]. Не было выявлено достоверной взаимосвязи между появлением *p-pulmonale* и исходами при острой ТЭЛА, развитием госпитальных осложнений, увеличением ПЖ или повышением уровня сердечных биомаркеров. Нами была выявлена взаимосвязь между появлением *p-pulmonale* и развитием гипотензии и легочной гипертензии.

## Заключение

В ходе нашего исследования электрокардиография как метод первого этапа диагностики ТЭЛА по-

казала свое несомненное прогностическое значение для прогнозирования неблагоприятных исходов. Однако в связи с ее умеренной чувствительностью и специфичностью для более точного прогноза необходимо использовать данные других диагностических методов.

**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. Kukla P, McIntyre W.F, Fijorek K, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients with acute pulmonary embolism complicated by cardiogenic shock. Am J Emerg Med. 2014;32(6):507-10. doi:10.1016/j.ajem.2014.01.043.
2. Bogorodskij A.Yu., Ruban V.V., Kuligin A.V. Features of hemodynamic and gas exchange in patients with thromboembolism of small pulmonary artery branches. Cardiology: News, Opinions, Training. 2018;6(2):73-8. (In Russ.) [Богородский А.Ю., Рубан В.В., Кулигин А.В. Особенности гемодинамики и газообмена у пациентов с тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии. Кардиология: Новости, Мнения, Обучение. 2018;2:73-8]. doi:10.24411/2309-1908-2018-12009.
3. Wiener R.S., Schwartz L.M., Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of over diagnosis. Arch Intern Med. 2011;171:831-7. doi:10.1001/archinternmed.2011.178.
4. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet. 1999;353:1386-9.
5. Wellens H.J.J. ECG recognition of acute pulmonary embolism. In: Wellens H.J.J., Conover M.B., eds. The ECG in emergency decision making. 2-nd Edition. St. Louis: Saunders/Elsevier; 2006; 185-95.
6. Rodger M., Makropoulos D., Turck M., et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. Am J Cardiol. 2000;86:807-9.
7. Sreram N., Cheriex E.C., Smeets J.L., et al. Value of the 12-lead electrocardiogram at hospital admission in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Cardiol. 1994;73:298-303.
8. Kosuge M., Kimura K., Ishikawa T., et al. Electrocardiographic differentiation between acute pulmonary embolism and acute coronary syndromes on the basis of negative T waves. Am J Cardiol. 2007;99:817-21. doi:10.1016/j.amjcard.2006.10.043.
9. Daniel K., Courtney D., Kline J.A. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. Chest. 2001;120:474-81.
10. Tayama E., Ouchida M., Teshima H., et al. Treatment of acute massive/submassive pulmonary embolism. Circ J. 2002;66:479-83.
11. Geibel A., Zehender M., Kasper W., et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. Eur Respir J. 2005;25:843-8. doi:10.1183/09031936.05.00119704.
12. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008;29:2276-315. doi:10.1093/euroheart/ehn310.
13. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014;35(43):3033-69. doi:10.1093/euroheart/ehu283.
14. Kostrubiec M., Hrynkiewicz A., Pedowska-Wloszek J., et al. Is it possible to use standard electrocardiography for risk assessment of patients with pulmonary embolism? Kardiologia Polska. 2009;67:744-50.
15. Kline J.A., Hernandez-Nino J., Rose G.A., et al. Surrogate markers for adverse outcomes in normotensive patients with pulmonary embolism. Crit Care Med. 2006;34:2773-80.
16. Sinha N., Yalamanchili K., Sukhija R., et al. Role of the 12-lead electrocardiogram in diagnosing pulmonary embolism. Cardiol Rev. 2005;13:46-9.
17. Stein P.D., Dalen J.E., McIntyre K.M., et al. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis. 1975;17:247-57.
18. Kim S.E., Park D.G., Choi H.H., et al. The best predictor for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: comparison between electrocardiography and biomarkers. Kor Circ J. 2009;39:378-81.

### About the Authors:

**Irina S. Mullova** – MD, Post-Graduate Student, Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University; Cardiologist, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary  
**Tatyana V. Pavlova** – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University  
**Sergey M. Khokhlunov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University  
**Dmitry V. Duplyakov** – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University; Medical Director, Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary

### Сведения об авторах:

**Муллова Ирина Сергеевна** – аспирант, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Институт профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; врач-кардиолог, Самарский областной клинический кардиологический диспансер  
**Павлова Татьяна Валентиновна** – д.м.н., профессор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Институт профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет  
**Хокхунов Сергей Михайлович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Институт профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет  
**Дупляков Дмитрий Викторович** – д.м.н., профессор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Институт профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; зам. главного врача по медицинской части, Самарский областной клинический кардиологический диспансер

# СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

## Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиosteопорозных препаратов (Часть I). Влияние сердечно-сосудистых препаратов на прочность костной ткани

Ирина Анатольевна Скрипникова\*, Нурият Арсланалиевна Алиханова, Мария Александровна Колчина, Маргарита Анатольевна Мягкова, Ольга Владимировна Косматова

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

Повседневное применение в клинической практике гипотензивных и липидснижающих препаратов диктует необходимость знаний их разнообразных плеiotропных эффектов. В статье представлены результаты работ по влиянию сердечно-сосудистых препаратов, таких как статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, антагонисты кальция и нитраты на минеральную плотность кости и развитие переломов, связанных с остеопорозом. Раскрыты механизмы действия препаратов на костную массу, маркеры костного метаболизма, на частоту переломов при остеопорозе. Большинство работ свидетельствуют о том, что использование кардиологических препаратов наряду с положительным влиянием на сосудистую стенку замедляют костную резорбцию и повышают костную массу. Знания о дополнительном влиянии на костный обмен сердечно-сосудистых препаратов позволят выбрать адекватную терапию и улучшить прогноз обоих заболеваний.

**Ключевые слова:** бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, статины, диуретики, нитраты, минеральная плотность кости, остеопороз, остеопорозные переломы.

**Для цитирования:** Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Колчина М.А., Мягкова М.А., Косматова О.В. Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиosteопорозных препаратов (Часть I). Влияние сердечно-сосудистых препаратов на прочность костной ткани. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):69-76. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-69-76

### **Atherosclerosis and Osteoporosis. Common Targets for the Effects of Cardiovascular and Anti-osteoporotic Drugs (Part I). The Effect of Cardiovascular Drugs on Bone Strength**

Irina A. Skripnikova\*, Nurviyat A. Alikhanova, Maria A. Kolchina, Margarita A. Myagkova, Olga V. Kosmatova  
National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Daily use of antihypertensive and lipid-lowering drugs in clinical practice dictates the need for knowledge of their pleiotropic effects. The article presents the results of studies of the effect of cardiovascular drugs, such as statins, beta-blockers, ACE inhibitors, diuretics, calcium antagonists and nitrates on bone mineral density and fractures associated with osteoporosis. The mechanisms of action of drugs on bone mass, markers of bone metabolism, the frequency of fractures in osteoporosis are discussed. Most studies show that the use of cardiac drugs along with a positive effect on the vascular wall, slow bone resorption and increase bone mass. Knowledge of the additional effect on bone metabolism of drugs used in cardiovascular diseases allows to choose an adequate therapy and improve the prognosis of both diseases.

**Keywords:** beta-blockers, calcium antagonists, statins, diuretics, nitrates, atherosclerosis, bone mineral density, osteoporosis, osteoporotic fracture.

**For citation:** Skripnikova I.A., Alikhanova N.A., Kolchina M.A., Myagkova M.A., Kosmatova O.V. Atherosclerosis and Osteoporosis. Common Targets for the Effects of Cardiovascular and Anti-osteoporotic Drugs (Part I). The Effect of Cardiovascular Drugs on Bone Strength. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):69-76. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-69-76

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

### **Введение**

Сосудистая кальцификация, являясь завершающим этапом формирования атеросклеротической бляшки или эктопической минерализации сосудистой стенки, признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Многочисленные эпидемиологические, экспериментальные и клинические исследования, проведенные за последние 20 лет, выявили

связи между потерей костной массы и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), независимые от возраста и традиционных факторов риска [1-3]. В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе были суммированы последние данные о низкой минеральной плотности кости (МПК) и остеопоротических переломах, которые выступают как факторы риска ССЗ. В мета-анализе были включены 28 исследований (18 касались МПК, а в 10 изучались переломы), охватившие более 1 млн пациентов со средним периодом наблюдения 5 лет. Риск развития ССЗ был статистически

Received / Поступила: 13.02.2019

Accepted / Принята в печать: 18.02.2019

значимо выше у пациентов с низкой костной массой по сравнению с нормальной МПК, измеренной перед началом исследования, после поправки на 8 факторов (отношение рисков [OP]=1,33; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,27-1,38;  $I^2=53\%$ ). Наличие в анамнезе остеопоротических переломов также статистически значимо увеличивало риск ССЗ (OP=1,20; 95%ДИ 1,06-1,37;  $I^2=91\%$ ). Низкая костная масса ассоциировалась с развитием ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и смертью от ССЗ. Наличие переломов в анамнезе повышало риск цереброваскулярных заболеваний и смерти от ССЗ [4]. Многие авторы связывают снижение костной массы и развитие остеопороза с прогрессированием атеросклероза, и в большей степени – с отложением кальцинатов в сосудистой стенке [5]. К настоящему времени накоплено достаточно научных данных, дающих возможность говорить не о полном сходстве патогенеза ССЗ, обусловленных атеросклерозом и остеопорозом, а о некоторых общих механизмах развития атеросклероза и остеопороза [6]. Эти факты позволяют надеяться на выявление общих мишней для поиска и разработки лекарственных средств, способных одновременно предотвратить развитие или замедлить прогрессирование как атеросклероза, так и остеопороза. Во многих исследованиях с различными дизайнами показаны как положительные, так и отрицательное влияние сердечно-сосудистых препаратов, в основном, гиполипидемических и антигипертензивных, на МПК и осложнения остеопороза – переломы костей. В данном обзоре мы попытались суммировать имеющиеся в современной научной литературе данные о потенциальных механизмах действия и влиянии наиболее часто назначаемых кардиологических препаратов на костную ткань. Для этого соответствующие публикации были отобраны в базах данных: Public/Publisher MEDLINE, Scopus, Cochrane Library and Web of Science electronic databases.

## Статины

Статины относят к препаратам с доказанным позитивным действием на костную ткань. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что гиполипидемические препараты не только снижают кардиоваскулярную смертность, но и обладают антиостеопоротической и антипереломной активностью [7,8].

Открытие факта, что мевалонатный путь биосинтеза холестерина участвует в костном обмене, послужило поводом для изучения новых плейотропных эффектов гиполипидемических препаратов. Одним из механизмов действия статинов на кость является уменьшение количества остеокластов вследствие их апоптоза, что приводит к снижению резорбции [9].

Известно, что активация остеокластов, разрушающих костную ткань, происходит при участии промежуточного продукта мевалонатного каскада – фарнезилпирофосфата, синтез которого подавляется статинами. Другим механизмом действия статинов, сохраняющим костную массу, является усиление синтеза остеокластами костного морфогенетического белка 2 (КМБ-2), способствующего созреванию и пролиферации остеобластов [10]. Однако следует отметить, что способность статинов индуцировать гибель остеокластов у животных, не проявлялась при лечении людей [11]. Отчасти это можно объяснить тем, что статины преимущественно метаболизируются в печени, и лишь около 10% активного вещества попадает в системный кровоток. Поэтому концентрация препарата в костной ткани может быть слишком мала для того, чтобы описанные в экспериментальных исследованиях эффекты манифестирували у людей [12]. Так, в наблюдательном исследовании Women's Health Initiative не было выявлено разницы в показателях МПК и частоте переломов у женщин, принимающих и не принимающих статины [13]. Однако в дальнейшем было отмечено, что статины значительно повышают маркеры костного формирования (остеокальцин – на 85%), в то время как N-терминальный телопептид коллагена 1 типа (NTX; маркер костной резорбции) снижался на 5,3%, что свидетельствует о преобладании анаболического компонента по влиянию на костную ткань [14]. В других работах была подтверждена способность статинов увеличивать костную массу [15]. В ретроспективном когортном исследовании пациентов с сахарным диабетом 2 типа с положительной динамикой МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедра (ПОБ) выше 2% после 15 мес терапии статинами было в 2 раза больше, чем в контрольной группе [16]. В метаанализе, включившем 24 наблюдательных исследования и 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показано, что использование статинов у женщин и мужчин ассоциировалось с повышением МПК в ПОБ (отношение шансов [ОШ]=0,12; 95%ДИ 0,05-0,19), но не влияло на МПК в позвоночнике [17].

Примечательно, что среди групп липид-снижающих препаратов только липофильные статины повышали продукцию КМБ-2 и снижали риск переломов, в то время как гидрофильные не влияли ни на экспрессию КМБ-2 мРНК в кости, ни на частоту возникновения переломов [18]. В исследовании, проведенном по типу «случай-контроль» у 6110 жителей Нью-Джерси от 65 лет и старше, переломы бедра встречались в 2 раза реже среди лиц, принимавших статины [19]. В аналитическом обзоре и мета-анализе J. Gong и соавт. включили 27900 рандомизированных пациентов из 7 РКИ. В 5 РКИ изучались ассоциации

приема статинов с изменениями МПК, в 2 исследованиях – с риском переломов. Прием статинов сопровождался значительным повышением МПК на 0,03 г/см<sup>2</sup> в сравнении с контрольной группой (95%ДИ 0,006-0,053;  $I^2=99,2\%$ ;  $p<0,001$ ). Однако в двух исследованиях статины не ассоциировались со снижением риска переломов (ОР=1,00; 95%ДИ 0,87-1,15;  $I^2=0$ ;  $p=0,396$ ) [20]. Данный мета-анализ предоставляет доказательства того, что статины являются эффективной стратегией для улучшения прочности костной ткани. В совокупности результаты позволяют предположить, что использование статинов может способствовать значительному увеличению МПК на уровне популяции.

Накопленный опыт в применении статинов демонстрирует возможность их положительного влияния на костную ткань и снижение количества переломов. Но доказательной базы, позволяющей рекомендовать статины для целенаправленного клинического использования их плейотропных эффектов с целью профилактики остеопороза и переломов, пока недостаточно. Также исследования необходимы для оценки экономической эффективности использования статинов при лечении остеопороза или профилактики снижения костной массы.

## Тиазидные диуретики

Тиазидные диуретики обладают способностью влиять на кальциевый гомеостаз, оказывая воздействие на функцию почек, кишечника и состояние костной ткани. Показано, что тиазиды уменьшают секрецию кальция с мочой на 40%, повышая его реабсорбцию в почечных канальцах [21]. Тиазидные диуретики оказывают прямое влияние на костную ткань независимо от влияния на почечную и кишечную функции, стимулируя дифференцировку остеобластов и способствуя костному формированию с помощью runt-зависимого фактора транскрипции 2 и остеопонтина [22]. Был продемонстрирован дозозависимый эффект тиазидов в снижении экскреции кальция с мочой наряду с повышением концентрации 1,25(ОН)2D без заметного влияния на паратиреоидный гормон (ПТГ) [23].

В наблюдательных проспективных исследованиях среди женщин в постменопаузе и мужчин тиазидные диуретики предотвращали снижение МПК в пятничной кости и предплечье. В популяционном когортном исследовании пожилых женщин (>70 лет), принимающих тиазидные диуретики, МПК в позвоночнике была на 9,6% ( $p<0,01$ ), а во всем скелете – на 5,4% ( $p<0,01$ ) выше, чем в контрольной группе [24]. В храновском обзоре, включающем 21 наблюдательное исследование с общим числом участников около 400000 длительно действующие тиазиды снижали риск переломов бедра на 24% в сравнении с теми,

кто не лечился тиазидными диуретиками [25]. В *post hoc* анализе исследования антигипертензивных и липидснижающих препаратов в профилактике острых сердечных приступов продолжительностью в среднем 4,9 лет вошли более 22000 человек, а в период наблюдения после исследования (продолжительность – 7,8 лет) – более 16500 человек. Пациенты были randomизированы в 3 группы: принимающие тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонисты кальция (АК). Риск переломов был значительно ниже в группе пациентов, получающих тиазидные диуретики, в сравнении с теми, кто получал иАПФ (ОР=0,75; 95%ДИ 0,58-0,98;  $p=0,04$ ), но не отличался от группы больных, получающих АК (ОР=0,87; 95%ДИ 0,71-1,09;  $p=0,17$ ). Кумулятивная частота переломов была статистически незначимо ниже у лиц, принимавших диуретики, в сравнении с иАПФ и АК [26].

Таким образом наблюдательные исследования свидетельствуют о возможности тиазидных диуретиков сохранять или повышать костную массу и снижать риск переломов. В РКИ было отмечено преимущество диуретиков по сравнению с другими антигипертензивными препаратами по влиянию на частоту переломов.

## Петлевые диуретики

Петлевые диуретики используются при лечении сердечной недостаточности или в качестве комплексной терапии при артериальной гипертонии (АГ), трудно поддающейся терапии антигипертензивными препаратами. Лечение петлевыми диуретиками сопровождается значительным повышением экскреции кальция с мочой и повышением уровня ПТГ и 1,25(ОН)2D, приводя к гипокальциемии, повышению костно-специфической кислой фосфатазы и ускорению костной резорбции [26]. В клинических проспективных исследованиях было показано, что у пожилых женщин, принимающих петлевые диуретики, снижение костной массы происходило быстрее, чем у тех, кто их не использовал. В randomизированном контролируемом исследовании прием петлевого диуретика в течение года сопровождался значимым снижением МПК и повышением маркеров костного обмена по сравнению с контрольной группой, где пациенты получали кальций и витамин D<sub>3</sub> [27]. В данной работе диуретик выступал в роли антагониста кальция и витамина D. В крупном когортном исследовании с участием 376061 пациентов падения встречались чаще среди лиц, использующих петлевые диуретики, чем другие антигипертензивные препараты, хотя разницы в частоте переломов не было отмечено [28]. Итак, петлевые диуретики оказывают прямое негативное действие на кость, снижая костную массу, и непрямое,

способствуя падениям, что в итоге ассоциируется с повышением риска переломов.

В ряде крупных исследований был отмечен положительный эффект, оказываемый бета-адреноблокаторами (БАБ) и иАПФ на костную ткань: повышение МПК, улучшение профиля маркеров костного обмена и уменьшение риска переломов [29, 30].

В то же время имеются работы, в которых не выявлено влияния этих препаратов на МПК, и даже показано увеличение числа переломов [31]. В связи с этим представляется актуальным изучение связи широко применяемых сердечно-сосудистых препаратов с состоянием костной массы.

### **Бета-адреноблокаторы**

Результаты научных исследований, свидетельствующие о влиянии симпатической нервной системы (СНС) посредством лептина на остеогенез и костный метаболизм, послужили основанием для изучения влияния БАБ на МПК и частоту переломов как основного осложнения остеопороза. Механизмы влияния БАБ на МПК и обмен костной ткани достаточно изучены и описаны [32, 33].

Большинство клинических исследований носят наблюдательный характер, поскольку имели другие задачи, иные конечные точки, и позволяют только предполагать наличие ассоциаций БАБ с костной массой и риском переломов. В крупномасштабном исследовании с участием 3488 австралийских женщин и мужчин отмечено, что регулярный прием препаратов из группы БАБ позволяет повысить костную массу и предотвратить развитие остеопороза у 50% пациентов [34]. В проспективном исследовании «случай-контроль» у женщин 50 лет и старше более высокая костная масса была выявлена у лиц, принимающих БАБ, по сравнению с пациентами, не получающими эти препараты [35]. В другом исследовании у пациентов, леченных БАБ, МПК была выше на 2%, чем у не леченных с учетом таких факторов, как масса тела и сопутствующая терапия [29]. В популяционном исследовании женщин старше 50 лет (Geelong Osteoporosis Study) авторы продемонстрировали ассоциации приема БАБ с высокой МПК и низким риском переломов [36]. В ретроспективном исследовании женщин в постменопаузе, проведенном по типу «случай-контроль», выявлено снижение риска любых переломов во всех возрастных группах, и, особенно, у пациенток старше 70 лет, принимающих БАБ. При этом исключался прием других препаратов – статинов, тиазидных диуретиков и препаратов, влияющих на костный обмен [29]. Сведения о взаимосвязи приема БАБ с развитием остеопоротических переломов были получены из баз данных общей медицинской практики Англии (UK General Practice Research Database – GPRD) и Дании

(PHARMO; Record Linkage System – RLS). В английской базе данных было показано снижение риска переломов на 23% у пациентов, получающих БАБ (ОР 0,77; 95%ДИ 0,72-0,83), с учетом коррекции на пол, возраст, вес, курение и использование других медикаментов [37]. Совместный анализ английской и датской баз данных продемонстрировал снижение риска перелома шейки бедра на 13% на материале базы GPRD и на 18% – у пациентов из RLS. К тому же снижение риска перелома шейки бедра не зависело от кумулятивной дозы препарата, и только селективные препараты оказывали сберегающий эффект на костную ткань. Эти результаты заставили авторов сделать предположение о преимущественном влиянии на костную ткань других сердечно-сосудистых препаратов [38]. Однако в другом фармако-эпидемиологическом исследовании был показан дозозависимый эффект БАБ в снижении риска переломов [39]. В мета-анализе, включавшем одно когортное исследование и 8 исследований типа «случай-контроль», постоянный прием БАБ предупреждал развитие любых остеопоротических переломов, в том числе – и перелома шейки бедра [30].

Таким образом, в большинстве одномоментных исследований получены доказательства протективного действия БАБ на костную ткань. В проспективных исследованиях, проведенных по типу «случай-контроль», не получено четких выводов в отношении действия блокаторов СНС на кость. В одном из наиболее крупных проспективных исследований – Study of Osteoporotic Fracture (SOF), включившем 8412 постменопаузальных женщин, БАБ не снижали риска переломов. Однако после раздельного анализа селективных и неселективных препаратов оказалось, что первые снижают риск переломов бедра на 34% с поправками на разные факторы риска (ОР 0,66; 95%ДИ 0,49-0,90) [40]. Среди селективных БАБ более выраженный протективный эффект оказывают препараты с вазодилатирующим эффектом, например, небиволол [41,42]. Этот феномен связан с усилением синтеза оксида азота, который также принимает участие в процессе дифференцировки и пролиферации остеобластов. Кроме того, оксид азота является важным элементом неоангиогенеза – процесса, необходимого для успешной консолидации переломов [43].

В исследовании DOPS (Danish Osteoporosis Study) количество переломов в группе лечения БАБ более 8 лет было достоверно выше, чем в контрольной группе (ОР 3,3; 95%ДИ 1,1-9,4). Прием БАБ ассоциировался со снижением уровня маркера костеобразования, но не сопровождался изменением средних показателей МПК [39]. В другом исследовании по изучению факторов риска переломов у пожилых лю-

дей (EPIDOS) с периодом наблюдения 14 лет оценивался эффект кардиоселективных БАБ. Из 7598 женщин только 3,4% получали препараты этой группы/, в результате не было найдено ассоциации между приемом БАБ и риском переломов (ОР 1,2; 95%ДИ 0,9-1,5) [44]. Авторы полагают, что отсутствие положительного влияния БАБ на риск переломов в этих двух исследованиях связан с небольшим числом пациентов, получающим препараты данной группы. Отсутствие протективного действия неселективного БАБ (карведилола) на костную ткань (ОР 1,15; 95%ДИ 0,81-1,64) у больных с хронической сердечной недостаточностью, которую относят к фактору риска остеопороза, было продемонстрировано в мета-анализе 8 РКИ. Информация о падениях в данном исследовании была недоступна [45].

Таким образом, результаты проведенных работ не позволили сделать однозначный вывод о влиянии БАБ на костную ткань. Противоречивые данные могут быть объяснены как различным дизайном исследований, возможными побочными эффектами терапии (например, колебаниями артериального давления (АД) и головокружениями, повышающими склонность к падениям), так и неучтенными факторами риска переломов, такими как индекс массы тела, физическая активность, МПК, возраст, хронические заболевания пациента, сопутствующая терапия, продолжительность менопаузы у женщин.

## Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Положительный эффект, проявляющийся в улучшении структуры костной ткани, также был замечен у антигипертензивных препаратов из группы иАПФ. Выявлено два возможных пути влияния ангиотензина II на костный обмен: прямое взаимодействие с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа (AT1), локализующимися на остеобластах, а также посредством регулирования тока крови в костномозговых капиллярах [46]. Под воздействием ангиотензина II усиливается синтез коллагена предшественниками остеобластов, однако минерализация, осуществляемая зрелыми клетками, снижается. Кроме того, остеобlastы начинают высвобождать медиаторы, активирующие остеокласты [47]. Также было обнаружено, что ангиотензин II влияет на кальциевый обмен, повышая уровень ПТГ и ускоряя костный метаболизм. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов, регулярно принимающих иАПФ, возможно повышение костной массы. Так, по наблюдениям китайских ученых, у пожилых пациентов прием иАПФ ассоциировался с более высокой МПК: у женщин в шейке бедра, а у мужчин – как в бедре, так и в позвоночнике [9].

В британском исследовании по изучению влияния БАБ на костную ткань был проведен дополнительный анализ, который выявил снижение риска любых переломов у пациентов, длительно принимающих препараты из группы иАПФ как в качестве монотерапии, так и совместно с БАБ и тиазидными диуретиками (ОР 0,81; 95%ДИ 073-0,89;  $p<0,001$ ) [37]. Результаты датского исследования по типу «случай-контроль» подтвердили снижение риска переломов любой локализации на фоне приема иАПФ, в том числе, и переломов бедра на 7% (ОР 0,93; 95%ДИ 0,90-0,96) [39]. Другое исследование, выполненное в Англии, показало, что, наряду со снижением АД, использование иАПФ и тиазидных диуретиков у пожилых пациентов может статистически значимо снижать риск переломов на 31%, а после поправки на возраст, пол и сопутствующую терапию – на 42% [48]. Следует отметить, что ни в одной работе не было выявлено отчетливой связи между выраженностю плеiotропного эффекта иАПФ и дозой препарата.

В литературе продолжают накапливаться данные о положительном влиянии на МПК сердечно-сосудистых препаратов из других групп: нитратов, АК, сердечных гликозидов.

## Анtagонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов)

Анtagонисты кальция – это группа препаратов, которые препятствуют проникновению ионов кальция в клетку через кальциевые каналы из экстрацеллюлярной жидкости. В настоящее время выделяют четыре поколения АК, которые используют для лечения АГ, ишемической болезни сердца и нарушений ритма. В процессе резорбции костной ткани функционально активные остеокласты реагируют на изменения концентрации ионов кальция в окружающей среде благодаря экспрессии кальций-чувствительных рецепторов, тем самым регулируя оба процесса: поступление ионов кальция внутрь клетки и выход их из клетки в межклеточное пространство. Было показано, что АК позитивно влияют на костное ремоделирование и маркеры костного обмена [49,50]. Несколько исследований продемонстрировали снижение риска переломов. Так в исследовании, проводимом по схеме «случай-контроль», и включившем более 124000 случаев переломов и более 370000 пациентов в контрольной группе, отмечено снижение риска любых переломов (ОР 0,94; 95%ДИ 0,91-0,96) при лечении АК [39].

В ретроспективном исследовании были оценены 294 томографических скана верхней челюсти пожилых мужчин ( $>55$  лет) с различными стоматологическими заболеваниями. Сканы были разделены на три группы в зависимости от типа кардиологического препарата, который пациенты принимали не менее 5 лет: 1 группа

– БАБ, 2 группа – АК, 3 – пациенты, не принимавшие сердечно-сосудистые препараты. Объемная МПК у пациентов, принимающих длительно БАБ, была значимо выше, чем в группах АК и контрольной, в связи с чем авторы сделали вывод, что БАБ предпочтительней использовать у пациентов с АГ и высоким риском переломов, связанных с хрупкостью костной ткани [51]. В то же время нет исследований, подтверждающих стругую связь между локальным остеопорозом челюсти и системным остеопорозом.

Связь антигипертензивной терапии с переломами в зависимости от дозы препарата и продолжительности терапии изучалась в крупномасштабном исследовании, в котором участвовало более 376000 пациентов в возрасте от 65 до 85 лет, с АГ и впервые назначенной антигипертензивной терапией. Пациенты были разделены на пять групп в зависимости от класса принимаемого препарата: иАПФ, БАБ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, петлевые и тиазидные диуретики. Тиазидные диуретики значимо снижали риск переломов любых локализаций независимо от дозы и продолжительности терапии, в то время как петлевые диуретики не влияли на частоту переломов. ИАПФ статистически незначимо снижали риск переломов в низких и средних дозах и при недлительном использовании (до 6 мес), а блокаторы рецепторов ангиотензина II и БАБ статистически значимо снижали риск переломов в низких и средних дозах независимо от длительности приема препаратов. Авторы сделали заключение, что риск переломов значительно варьировал в зависимости от типа, продолжительности терапии и дозировок [52].

В другом популяционном когортном исследовании, выполненном в Норвегии, у 906422 людей старше 60 лет, получающих различную антигипертензивную терапию, частота переломов бедра за пятилетний период составила 4,4%. Было выявлено, что почти все группы используемых препаратов (тиазидные диуретики, блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК, БАБ) значимо снижали риск переломов бедра, за исключением петлевых диуретиков и иАПФ, которые, наоборот, повышали этот риск у лиц моложе 80 лет [53]. Авторы считают, что полученные результаты можно экстраполировать на всю популяцию пожилых людей, поскольку использование антигипертензивных препаратов широко распространено среди людей с высоким риском переломов. Однако нужны специальные РКИ, подтверждающие эти связи. Хотя антигипертензивные препараты могут оказывать протективный эффект в отношении переломов бедра, при назначении этих препаратов должны прежде всего учитываться гемодинамические нарушения, которые индуцировали эту терапию, а не степень снижения костной массы и наличие низкотравматичных переломов.

## Нитраты

Нитраты являются донаторами оксида азота (NO), обладающего мощным вазодилатирующим эффектом. В экспериментальных исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что провоспалительные цитокины индуцируют образование NO остеобласто-подобными клетками, а высокий уровень NO в крови ингибирует функцию остеокластов и снижает костную резорбцию [54]. С конца 90-х годов известно, что органические нитраты в связи с повышением уровня циркулирующего в крови NO могут увеличивать костную массу и оказывать профилактический эффект в отношении развития остеопороза. В работе S.A. Jamal и соавт. включены 6201 пожилых женщин >65 лет, которые использовали нитраты ежедневно (n=317) или в интермиттирующем режиме (n=74). Показано, что ежедневный прием изосорбida мононитрата ассоциировался с небольшим увеличением МПК по сравнению с не принимающими нитраты, а интермиттирующий прием изосорбida мононитрата сопровождался значительно более высокой МПК бедра и пятой кости на 2,6 и 5,3%, соответственно, по сравнению с пациентками, не получавшими нитраты [55]. В другом наблюдательном когортном исследовании, выполненном в Великобритании, включавшем лиц, перенесших низкотравматичные переломы в 2000 г. (n=124655) и сопоставимого по возрасту и полу контроля (n=373962), использование нитратов было ассоциировано со снижением риска любых переломов у женщин и мужчин на 11%, и снижением риска перелома бедра на 15% только у женщин [56]. Авторами было отмечено, что прием препаратов с коротким периодом действия ассоциировался с более выраженным снижением риска переломов по сравнению с медленно выделяющимися субстанциями, что наводит на мысль о тахифилаксии в отношении влияния на костную ткань. В рандомизированном контролируемом исследовании 144 здоровых постменопаузальных женщин с нормальной МПК или остеопенией (Т-критерий от 0 до -2,5 стандартных отклонений) изосорбит мононитрат в дозе 20 мг значительно снижал уровень маркера костной резорбции N-тепептида (на 45%), и на 23% повышал уровень костно-специфической щелочной фосфатазы-маркера костеобразования, в отличие от дозы 5 мг, которая оказывала более слабый эффект на скорость костного обмена [57]. Однако в недавнем проспективном исследовании, выполненном на материалах исследования Women's Health Initiative, не была подтверждена положительная ассоциация нитратов с МПК через 3 и 6 лет терапии. Для анализа связи приема нитратов с переломами (бедра, предплечья и всеми переломами) и изменениями МПК в позвоночнике, проксимальном отделе бедра и всего тела) были обследованы 139211 женщин в воз-

расте от 50 до 79 лет. Женщины были разделены на принимающих (1,2%) и не принимающих нитраты, по типу нитрата и длительности приема ( $\leq 5$  лет и  $> 5$  лет), и наблюдались в среднем 7,7 лет. За период наблюдения нитраты, принимаемые в интермиттирующем режиме, снижали риск всех переломов на 23% и, особенно, предплечья (на 43%). Отсутствие изменений МПК на фоне лечения, возможно, связано с малым числом пациентов, использующих нитраты [58].

Таким образом, создается впечатление, что нитраты содержащие препараты оказывают благоприятное дозозависимое действие на прочность костной ткани, если используются в прерывистом режиме.

Результаты единичных исследований по влиянию сердечных гликозидов на кость демонстрируют положительное влияние приема препаратов на МПК [59].

Помимо положительных плейотропных эффектов в отношении костной ткани, антигипертензивные препараты могут вызывать и нежелательные явления (например, колебания АД, ортостатическую гипотонию, головокружение, вызывающие шаткость походки и склонность к падениям), проявлять и отрицательные эффекты наряду с самими симптомами ССЗ, такими как высокое АД или систолическая гипотензия. Эти симптомы повышают риск падений [60,61]. Некоторые наблюдательные исследования выявили повышение риска падений и переломов бедра у пожилых людей на фоне приема антигипертензивных препаратов [62,63], однако проведенные мета-анализы не под-

твердили ассоциации между падениями и постоянной терапией антигипертензивными препаратами [64].

## Заключение

В настоящее время существуют доказательства связи костной массы с состоянием сердечно-сосудистой системы. Почти все кардиологические препараты ассоциируются с позитивным действием на костную ткань, в частности, с повышением МПК и снижением риска переломов. Только петлевые диуретики оказывают отрицательное действие на кость, а АК продемонстрировали слабое действие. Однако эти выводы сделаны на основе наблюдательных исследований или небольшом количестве РКИ, в которых исследовались суррогатные показатели прочности кости. Наблюданное влияние сердечно-сосудистых препаратов на костную ткань должно учитываться в комплексном лечении остеопороза. Клиницистам при назначении антигипертензивной и гиполипидемической терапии важно оценивать риск переломов, и при высоком риске не назначать петлевидные диуретики, АК, неселективные БАБ и гидрофобные статины, а отдавать предпочтение другим препаратам. В перспективе необходимо внести эти положения в клинические рекомендации.

**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. Dennison T.M., Cooper C. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(1):80-2. doi:10.1038/nrrheum.2010.227.
2. Crepaldi G., Maggi S. Epidemiologic link between osteoporosis and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(4):2-5.
3. Pfister R., Mishels G., Sharp S.J. et al. Low bone mineral density predicts incidents heart failure in man and women: the EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition) - Norfolk Prospective Study. *JACC: Heart failure.* 2014;2(4):380-9. doi:10.1016/j.jchf.2014.03.010.
4. Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G. et al. Relationship between low bone mineral density and fractures with incidence cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1126-35. doi.org/10.1002/jbm.3089.
5. den Uyl D., Nurmoohamed M.T., Tuyl van L.H. et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R5. doi:10.1186/ar3224.
6. Hofbauer L.C., Brueck C.C., Shanahan C.M., et al. Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int.* 2007;18(3):251-9. doi:10.1007/s00198-006-0282-z.
7. Liu J., Zhu L.P., Yang X.L. et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and bone mineral density: a meta-analysis. *Bone.* 2013;54(1):151-6. doi:10.1016/j.bone.2013.01.044.
8. Dai L., Xu M., Wu H. et al. The functional mechanism of simvastatin in experimental osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism.* 2016;34:23-32. doi:10.1007/s00774-014-0638-y.
9. Wong S.Y., Lynn H., Kwok T. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone.* 2014;34(4):584-88. doi:10.1016/j.bone.2005.09.011.
10. Mundi G., Garret S., Harris S. et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science.* 2009;286:1946-49. doi:10.1126/science.286.5446.1946.
11. Stark W., Blaskovich M., Johnson B. et al. Inhibiting geranylgeranylation blocks growth and promotes apoptosis in pulmonary vascular smooth muscle cells. *American journal of physiology.* 1998;275:55-63.
12. Vickers S., Duncan C.A., Chen I.W. et al. Metabolic disposition studies on simvastatin, a cholesterol-lowering prodrug. *Drug Metab Dispos.* 2000;18:138-45.
13. LaCroix A.Z., Cauley J., LaCroix A.Z. et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):97-104. doi:10.1323/0003-4819-139-2-200307150-00009.
14. Chan M.H., Mak T.W., Chiu R.W. et al. Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patients treated for hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4556-59. doi:10.1210/jcem.86.9.8001.
15. Edwards C.J., Hart D.J., Spector T.D. Oral statins and increased bone mineral density in postmenopausal women. *Lancet.* 2000;355:2218-19. doi:10.1016/S0140-6736(00)02408-9.
16. Chung Y.S., Lee M.D., Lee S.K. et al. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1137-42. doi:10.1210/jcem.85.3.6476.
17. Hatzigeorgiou C., Jackson J.L. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme-A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16:990-98. doi:10.1007/s00198-004-1793-0.
18. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Statin but not non-statin lipid-lowering drugs decrease fracture risk: A nation-wide case-control study. *Calcif Tissue Int.* 2006;79:27-36. doi:10.2147/CLEP.S145311.
19. Wang P.S., Solomon D.H., Mogun H. et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA.* 2010;283:3211-16. doi:10.1001/jama.283.24.3211.
20. Gong J., Wang Z., Lee Y. et al. Effect of statins on bone mineral density and fracture risk: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2016;95(22):e3042. doi:10.1097/MD.0000000000003042.
21. Wang X.Y., Maslalamian S., Nielsen J. et al. The renal thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter as mediator of the aldosterone-escape phenomenon. *J Clin Invest.* 2011;108:215-22. doi:10.1172/JCI10366.
22. Dvorak M.M., De Jossineau C., Carter D.H. et al. Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by interacting with a sodium chloride co-transporter in bone. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2509-16. doi:10.1681/ASN.2007030348.
23. Rejnmark L., Vestergaard P., Ped A.R. et al. Dose-effect relations of loop- and thiazide-diuretics on calcium homeostasis: a randomized, double blinded Latin-square multiple cross-over study in postmenopausal osteoporotic women. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:41-50. doi:10.1046/j.1365-2362.2003.01103.x.

24. Sigurdsson G., Franzson L. Increased bone mineral density in a population-based group of 70-year-old women on thiazide diuretics, independent of parathyroid hormone levels. *J Intern Med.* 2001;250:51-6. doi:10.1046/j.1365-2796.2001.00850.x.
25. Aung K., Htay T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;10:CD005185. doi:10.1002/14651858.CD005185.
26. Barzilay J.I., Davis B.R., Pressel S.L. et al. The impact of antihypertensive medication on Bone Mineral density and fracture risk. *Current Cardiology Report.* 2017;19(76):176-84. doi:10.1007/s11886-017-0888-0.
27. Rejnmark L., Vestergaard P., Heickendorff L. et al. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteoporotic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Miner Res.* 2006;21:163-70. doi:10.1359/JBMR.051003.
28. Solomon D.H., Mogun H., Garneau K. et al. Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1561-7. doi:10.1002/jbmr.356.
29. Bonnet N., Gadois C., McCloskey E. et al. Protective effect of beta-blockers in postmenopausal women: influence on fractures, bone density, micro and macroarchitecture. *Bone.* 2008;40:1209-16. doi:10.1016/j.bone.2007.01.006.
30. Weins M., Etminan M., Gill S.S. et al. Effects of antihypertensive drug treatments on fractures outcomes: a meta-analysis of observational studies. *Journal of International Studies.* 2006;260:350-62. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01695.x.
31. Rejnmark L., Vestergaard P., Kassner M. et al. Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:365-72. doi:10.1007/s00223-004-0222-x.
32. Pasco J.A., Henry M.J., Nicholson G.C. et al. B-blockers reduce bone resorption marker in early postmenopausal women. *Ann Human Biol.* 2005;32:738-45. doi:10.1080/03014460500291268.
33. Skripnikova I.A., Sobchenko K.E., Kosmatova O.V., Nebieridze D.V. Effect of cardiovascular drugs on bone health and the possibility of their use for the prevention of osteoporosis. *ures, osteoporosis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2012;8(4):587-94 (In Russ.). [Скрипникова И.А., Собченко К.Е., Косматова О.В., Небиридзе Д.В. Влияние сердечно-сосудистых препаратов на костную ткань и возможность их использования для профилактики остеопороза. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(4):587-94]. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-4-587-594.
34. Yang S., Nguyen N.D., Center J.R. et al. Association between beta-blocker use and fracture risk the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Bone.* 2011;48(3):451-55. doi:10.1016/j.bone.2010.10.170.
35. Turker S., Karatosun V., Gunai I. Beta-blockers increase bone mineral density. *Clin Orthop.* 2006;443:73-4. doi:10.1097/01.blo.0000200242.52802.6d.
36. Pasco J.A., Henry M.J., Sanders K.M. et al. Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 19-24. doi:10.1359/JBMR.0301214.
37. Schlienger R.G., Kraenzlin M.E., Jick S.S. et al. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA.* 2004;292:1326-32. doi:10.1001/jama.292.11.1326.
38. de Vries F., Souverein P.C., Leufkens H.G. et al. Use of beta-blockers and the risk of hip/femur fracture in the United Kingdom and the Netherlands. *Calcif Tissue Int.* 2007;80:69-75. doi:10.1007/s00223-006-0213-1.
39. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens.* 2006;24:581-89. doi:10.1097/01.hjh.0000203845.26690.c.
40. Reid I.R., Gamble G.D., Grey A.B. et al. Beta-blockers use, BMD, and fractures in the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20:613-18. doi:10.1359/JBMR.041202.
41. Toker A., Gulcan E., Toker S. et al. Nebivolol might be beneficial in osteoporosis treatment: a hypothesis. *TJPR.* 2009; (2):181-86. doi:10.4314/tjpr.v8i2.44528.
42. Tepoian I.L., Nebieridze D.V., Skripnikova I.A. et al. Assessment of pleiotropic effects of nebivolol: influence on microcirculation parameters and bone tissue in postmenopausal women with mild arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):26-31 (In Russ.). [Тепоян И.Л., Небиридзе Д.В., Скрипникова И.А. и др. Сравнительная оценка плейотропных эффектов nebivolola и atenolola на параметры микроциркуляции и костную ткань у женщин постменопаузального периода с мягкой артериальной гипертонией. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15(2):26-31]. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-26-31].
43. Broshus' V.V. Nitric oxide as a regulator of the protective and homeostatic reactions of the body. *Ukrainian Rheumatology Journal.* 2003;4:3-11 (In Russ.) [Брошусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма. Украинский Ревматологический Журнал. 2003;4:3-11].
44. Lavassee R., Marcelli C., Savatier J.P. et al. Beta-blockers use, BMD, and fractures risk in older women: results from the Epidemiologie de L'Osteoporose Prospective Study. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:550-52. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53178\_7.x.
45. Reid I.R., Gamble G.D., Grey A.B. et al. Beta-blockers use, BMD, and fractures in the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20:613-18. doi:10.1359/JBMR.041202.
46. Hatton R., Stimpel M., Chambers T.J. Angiotensin II is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption in vitro. *J Endocrinol.* 2007;152:5-10. doi:10.1677/joe.0.1520005.
47. Nakagami H., Morishita R. Hormones and osteoporosis update. Effect of angiotensin II on bone metabolism. *Clin Calcium.* 2009;19:997-1002.
48. Bleicher K., Cumming R.G., Naganathan V. Predictors of the rate of BMD loss in older men: findings from the CHAMP study. *Osteoporos Int.* 2013;24(7):1951-63. doi:10.1007/s00198-012-2226-0.
49. Zaidi M., MacIntyre I., Datta H. Intracellular calcium in the control of osteoclast function. II. Paradoxical elevation of cytosolic free calcium by verapamil. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1990;167(2):807-12. doi:10.1016/0006-291X(90)92097.
50. Zacharieva S., Shigarminova R., Nachev E. et al. Effect of amlodipine and hormone replacement therapy on blood pressure and bone markers in menopause. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2003;25:209-13. doi:10.1358/mfp.2003.25.3.769642.
51. Aşacıay K.S., Güven S., Koparal M. et al. Long-term effects of antihypertensive medications on bone mineral density in men older than 55 years. *Clin Interv Aging.* 2014;9:509-13. doi:10.2147/CIA.S60669.
52. Solomon D.H., Mogun H., Garneau K. et al. Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1561-67. doi:10.1002/jbmr.356.
53. Ruths S., Bakken M.S., Rantop A.H. et al. Risk of hip fracture among older people using antihypertensive drugs: a nationwide cohort study. *BMC Geriatrics.* 2015;15:153-62. doi:10.1186/s12877-015-0154-5.
54. Ralston S.H., Ho L., Helfrich M.H. et al. Nitric oxide: A cytokine-induced regulator of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1040-9. doi:10.1002/jbmr.5650100708.
55. Jamal S.A., Browner W.S., Bauer D.C., Cummings S.R. Intermittent use of nitrates increases bone mineral density: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 1998;13(11):1755-9. doi:10.1359/jbmr.1998.13.11.1755.
56. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Decreased fracture risk in users of organic nitrates: a nationwide case-control study. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1811-7. doi:10.1359/jbmr.060804.
57. Jamal S.A., Cummings S.R., Hawker G.A. Isosorbide mononitrate increases bone formation and decreases bone resorption in postmenopausal women: a randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1512-7. doi:10.1359/JBMR.040716.
58. Golchin N., Hohensee C., LaCroix A. Nitrate Medications, Fractures, and Change in Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: Results from the Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res.* 2016;31(9):1760-6. doi:10.1002/jbmr.2838.
59. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with amiodarone or digoxin for cardiac arrhythmias: a nation-wide case-control study. *Osteoporosis Int.* 2009;18:409-17. doi:10.1007/s00198-006-0250-7.
60. Gandavati A., Hajjar I., Quach L. et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect and zest in the Elderly of Boston Study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:383-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03317.x.
61. Colon-Emeric S.C., Lee R. Dodging Complexity: cardiovascular medications and fractures. *JAMA Intern Med.* 2017;177(1):77-8. doi:10.1001/jamainternmed.2016.7040.
62. But D.A., Mamdani M., Austin P.C. et al. The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. *Osteoporosis Int.* 2013;24:2649-57. doi:10.1007/s00198-013-2369-7.
63. But D.A., Mamdani M., Austin P.C. et al. The risk of hip fractures after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med.* 2012;172:1739-44. doi:10.1001/2013.jamainternmed.469.
64. Woolcott J.C., Richardson K.J., Wens M.O. et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2009;169:1952-60. doi:10.1001/archinternmed.2009.357.

**About the Authors:**

- Irina A. Skripnikova** – MD, PhD, Head of Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine
- Nurviyat A. Alikhanova** – PhD, Junior Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine
- Maria A. Kolchina** – MD, Doctor, Advisory Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine
- Margarita A. Myagkova** – Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine
- Olga V. Kosmatova** – MD, PhD, Senior Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Сведения об авторах:**

- Скрипникова Ирина Анатольевна** – д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ
- Алиханова Нурият Арсланалиевна** – м.н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ
- Колчина Мария Александровна** – врач, консультативное отделение, НМИЦ ПМ
- Мягкова Маргарита Анатольевна** – н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ
- Косматова Ольга Владимировна** – к.м.н., с.н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

## Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских мужчин и женщин в 2000-2016 гг.

Светлана Анатольевна Шальнова\*, Оксана Михайловна Драпкина

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

**Цель.** Сравнительное изучение тенденций смертности от болезней системы кровообращения (БСК) и злокачественных новообразований (ЗНО) в Российской Федерации с 2000 по 2016 гг. в зависимости от пола и возраста.

**Материал и методы.** Использовались данные официальной статистики по смертности Росстата и данные, полученные в Российской базе данных рождаемости и смертности центра демографических исследований Российской экономической школы, Москва (Россия). Анализировалась смертность от БСК, в том числе, от ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных болезней (ЦВБ), других БСК, и от ЗНО, включая рак предстательной железы у мужчин и молочной железы у женщин, рак желудка, рак трахеи, бронхов и легкого у лиц обоего пола, с 2000 по 2016 гг.

**Результаты.** С 2000 по 2016 гг. смертность от БСК лидирует по сравнению с ЗНО у лиц обоего пола как по абсолютному числу умерших, так и по стандартизованному коэффициенту смертности (СКС). Отмечено снижение СКС от БСК и ЗНО между 2003 и 2016 гг., однако колебания уровня смертности от ЗНО были гораздо менее выраженными по сравнению с БСК. Вместе с тем зарегистрирована тенденция сближения показателей смертности от обеих причин во всех возрастных группах, за исключением 75 лет и старше. У женщин в возрастной группе 35-64 лет в 2016 г. СКС от БСК стал несколько меньше, чем от рака. Снижение смертности от БСК сопровождалось снижением смертности от ИБС и ЦВБ, последнее было более выражено у женщин. Общий показатель смертности от ЗНО характеризовался уменьшением смертности от рака желудка у лиц обоего пола, рака трахеи, бронхов и легкого у мужчин и рака молочной железы у женщин и ростом рака предстательной железы у мужчин.

**Заключение.** Соотношение онкологических и сердечно-сосудистых причин смерти и их возрастные эффекты имеют важное значение для здравоохранения. Учитывая, что в настоящее время показатели смертности от БСК еще высоки, а темпы снижения смертности от ЗНО недостаточны, перед здравоохранением стоят уже две проблемы – борьба с БСК и ЗНО. В таких условиях вопросы профилактики этих заболеваний в стране становятся ключевыми, особенно, имея в виду общность факторов риска. Эти изменения могут служить доказательством для изменения политики в распределении ресурсов в стране.

**Ключевые слова:** болезни системы кровообращения, злокачественные новообразования, смертность, стандартизованный коэффициент смертности, факторы риска.

**Для цитирования:** Шальнова С.А., Драпкина О.М. Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских мужчин и женщин 2000-2016 гг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):77-83. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83

### The Trends of Cardiovascular and Cancer Mortality in Russian Men and Women from 2000 to 2016 years

Svetlana A. Shalnova\*, Oxana M. Drapkina

National Medical Research Center for Preventive Medicine

Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

**Aim.** To compare trends from CVD and cancer mortality in the Russian Federation from 2000 to 2016, depending on age and gender.

**Material and methods.** The official statistics on mortality of Federal state statistics Service and the data obtained in the Russian database of fertility and mortality of the Center for Demographic Studies of the Russian Economic School, Moscow (Russia) were used. Mortality from CVD, including coronary heart disease (CHD), cerebrovascular disease (CerVD), other CVD, and cancer, including prostate cancer in men and breast cancer in women, stomach cancer, trachea, bronchus and lung cancer were analyzed from 2000 to 2016.

**Results.** From 2000 to 2016 CVD mortality leads in comparison with deaths from cancer both in absolute number of deaths and in standardized deaths rates (SDR). There was a decrease in SDR from CVD and cancer between 2003 and 2016, however, rate of decline in the mortality rate from cancer was much less pronounced compared to CVD. At the same time, there is a trend towards a convergence in mortality from both causes in all age groups, with the exception of 75 years and older. For women in the age group of 35–64 years in 2016, the SDR from CVD was slightly lower than from cancer. The decrease in mortality from CVD was accompanied by a decrease in mortality from CHD and the CerVD, the latter was more pronounced in women. The overall mortality rate from cancer was characterized by a decrease in gastric cancer in people of both sexes, trachea, bronchus and lung cancer in men and breast cancer in women and an increase in prostate cancer in men.

**Conclusion.** The ratio of mortality of CVD to cancer and their age characteristics are important for health care. Keeping in mind a present high rate of CVD deaths and cancer deaths rate decline is still not enough, there are now already two big problems for the health care and prevention is a key, especially with common risk factors. These changing trends in mortality may support evidence for changes in the policy of resource allocation in the country.

**Keywords:** cardiovascular diseases, malignant neoplasms, mortality, standardized mortality rate, risk factors.

**For citation:** Shalnova S.A., Drapkina O.M. The Trends of Cardiovascular and Cancer Mortality in Russian Men and Women from 2000 to 2016 years. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):77-83. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83

Received / Поступила: 23.01.2019

Accepted / Принята в печать: 04.02.2019

\* Corresponding author (Автор, ответственный за переписку):  
svetlanashalnova@yandex.ru

С 80-х годов прошлого века отмечается снижение показателей смертности от болезней системы кровообращения (БСК), хотя во многих странах, в том числе и в России, они занимают лидирующие позиции до настоящего времени. При этом больше половины случаев смерти от БСК составляет ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1, 2].

Второе место в структуре смертности от всех причин занимают онкологические болезни, большинство которых составляют злокачественные новообразования (ЗНО). Эти заболевания, также как и сердечно-сосудистые, являются болезнями цивилизации, распространенность которых носит характер эпидемии. ЗНО психологически воспринимаются населением гораздо тяжелее в силу неотвратимости и недостаточной эффективности лекарственных препаратов, плохой переносимости противоопухолевой терапии, которая при этом является весьма дорогостоящей.

По сравнению с сердечно-сосудистыми причинами темпы снижения смертности от ЗНО менее выражены, при этом тенденции снижения некоторых видов ЗНО являются более поздними и варьируют в зависимости от типа рака [3]. Таким образом, при значительном снижении смертности от БСК, наблюдаемом в большинстве развитых стран мира, смертность от ЗНО либо не меняется, либо снижается не столь существенно. Так, L.A. Torre и соавт. показали, что в странах с высоким доходом смертность от всех видов ЗНО, в том числе, рака трахеи, бронхов и легкого, колоректального рака, рака молочной и предстательной желез снижается, а в странах с низким и средним доходом увеличивается. Полагают, что в снижении смертности не последнюю роль играют поведенческие привычки. Уровни смертности в странах с высоким доходом находятся на плато или снижаются за счет уменьшения распространенности факторов риска (ФР), внедрения скрининга и раннего выявления. Напротив, в странах с низким доходом уровень смертности несколько увеличивается из-за роста частоты ФР (курение, низкая физическая активность, ожирение) [4].

В некоторых странах более выраженное и быстрое снижение смертности от БСК привело к тому, что над ней стала превалировать смертность от ЗНО [5], иными словами – произошло изменение рангового места смертности от БСК, которая уступила ЗНО как самой распространенной причине смерти [3, 6], но иссле-

дований, которые бы одновременно освещали эти вопросы, немного [5, 7].

Целью настоящей работы являлось сравнительное изучение тенденций смертности от БСК и ЗНО в Российской Федерации в зависимости от пола и возраста с 2000 по 2016 гг.

## **Материал и методы**

Для анализа использовались данные официальной статистики по смертности Росстата [8] и данные, полученные в Российской базе данных рождаемости и смертности Центра демографических исследований Российской экономической школы (Москва, Россия) [9]. Для анализа были отобраны следующие причины: БСК (I00-I99), ИБС (I00-25), цереброваскулярные болезни (ЦВБ; I60-69) и другие БСК (I00; I26, I27; I34-I37; I44-I51; I70-I99). В скобках представлены коды МКБ-10. Согласно данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (2018) структура смертности от ЗНО существенно различается в зависимости от пола, поэтому были отобраны наиболее распространенные причины отдельно для мужчин и для женщин. Для мужчин – это смертность от рака трахеи, бронхов и легкого (C33, 34), рак желудка (C16) и предстательной железы (C61), а для женщин – рак молочной железы (C50), рак желудка (C16), трахеи, бронхов, легкого (C33,34) [10].

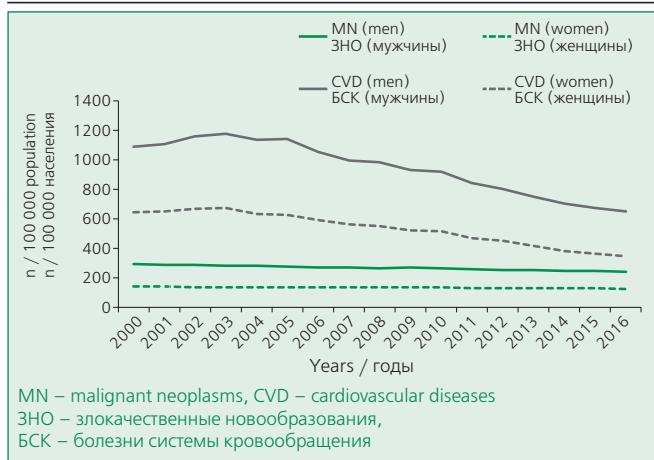
Поскольку структура смертности от БСК и ЗНО в различных возрастно-половых группах может принципиально различаться, анализ проводился в возрастных группах 15-34, 35-54, 55-74 и 74 лет и старше, отдельно по полу. Показатели смертности стандартизованы по европейскому стандарту.

## **Результаты**

В 2016 г. от БСК в России умерло 904155 человек взрослого населения, от ЗНО – 288619, что в структуре смертности составляет 48% и 15,9%, соответственно. Число умерших мужчин от БСК и от ЗНО составило 420666 и 160954, соответственно; умерших от БСК и ЗНО женщин было 483489 и 138664, соответственно [8, 10].

Средний возраст смерти от ЗНО был практически одинаков у лиц обоего пола и составлял 68,1 лет и 70,0 лет для мужчин и женщин, соответственно (разница 2 года), тогда как для БСК этот показатель является более гендерно-специфическим: 71,0 лет и 79,9 лет, соответственно (разница 9 лет).

## Mortality from CVD and Malignant Neoplasms Смертность от БСК и злокачественных новообразований



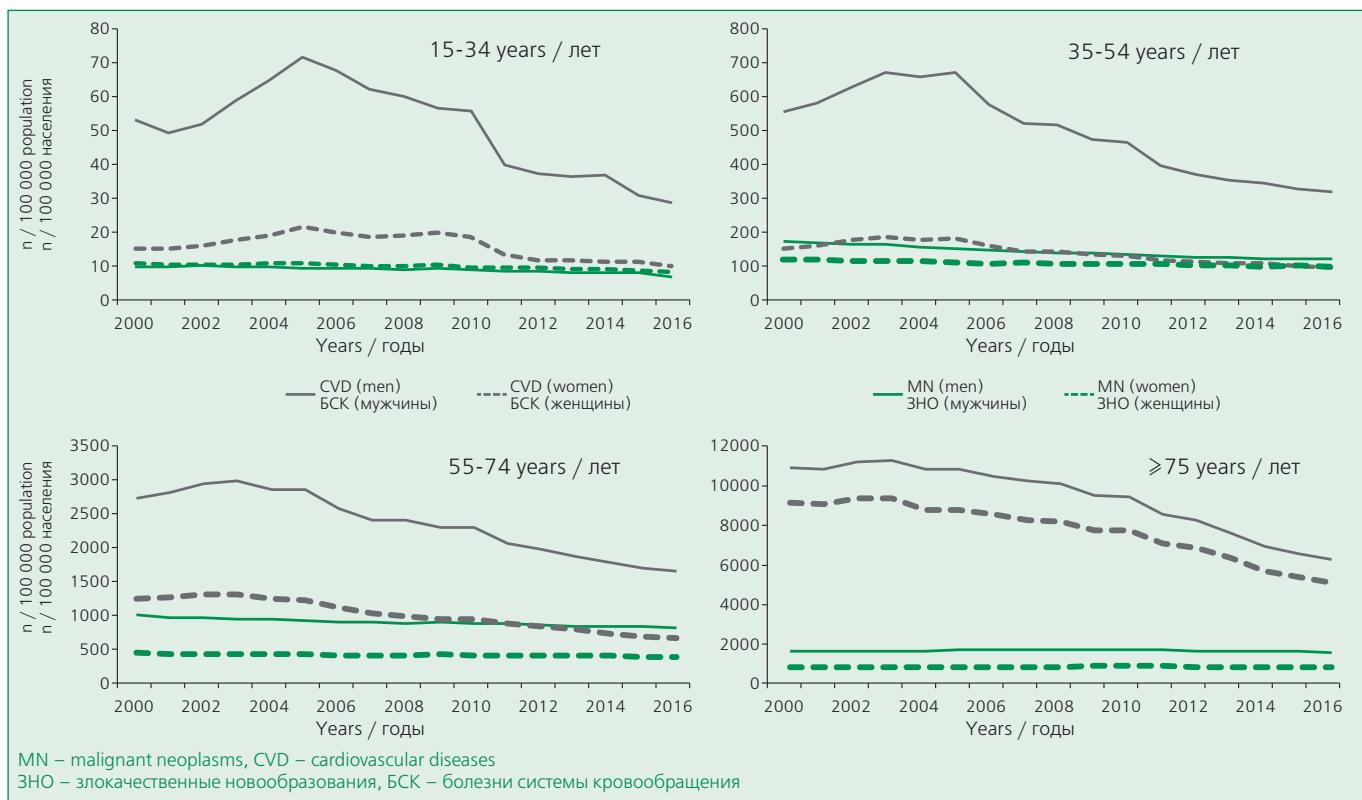
**Figure 1. Comparative changes of the standardized death rate for malignant neoplasms and cardiovascular diseases among Russian men and women for 2000-2016**

**Рисунок 1. Сравнительная динамика стандартизованного коэффициента смертности от ЗНО и БСК среди российских мужчин и женщин за 2000-2016 гг.**

По сравнению с 2000 г. число умерших от БСК мужчин уменьшилось на 124496 человека, у женщин – на 202722, в то время как смертность от рака у мужчин уменьшилась всего на 3132, а у женщин увеличилась

почти на 5 тысяч по сравнению с 2000 г. Таким образом, по абсолютному числу умерших лидируют БСК, которых было зарегистрировано в 2,6 раза больше, чем онкологических. Анализ стандартизованного коэффициента смертности (СКС) также показал преобладание показателя смертности от БСК над смертностью от ЗНО, как в 2000, так и в 2016 г., и эта тенденция сохраняется у лиц обоего пола. За период с 2000 по 2016 гг. разрыв между СКС от БСК и от ЗНО сократился; однако уменьшение смертности от рака было гораздо менее выраженным по сравнению со смертностью от БСК (рис. 1). В целом за 16 лет смертность от БСК снизилась на 37%, а смертность от рака – лишь на 19,6%. Динамика снижения СКС от обеих причин была сходной у мужчин и женщин, но уровень СКС был всегда выше у мужчин, чем у женщин в течение всего периода (рис. 1).

Сравнительный анализ смертности в разных возрастных группах представлен на рис. 2. В самой молодой возрастной группе до 34 лет наблюдается значительное преобладание смертности от БСК у мужчин в любом временном интервале. Хотя после подъема с 2000 до 2005 г. наблюдалось последовательное снижение этого показателя, уровня смертности от ЗНО достигнуто не было. Это единственная возрастная группа, в которой женщины чаще умирают от рака,



**Figure 2. Changes in the standardized death rate for malignant neoplasms and cardiovascular diseases from 2000 to 2016 in different age and gender groups**

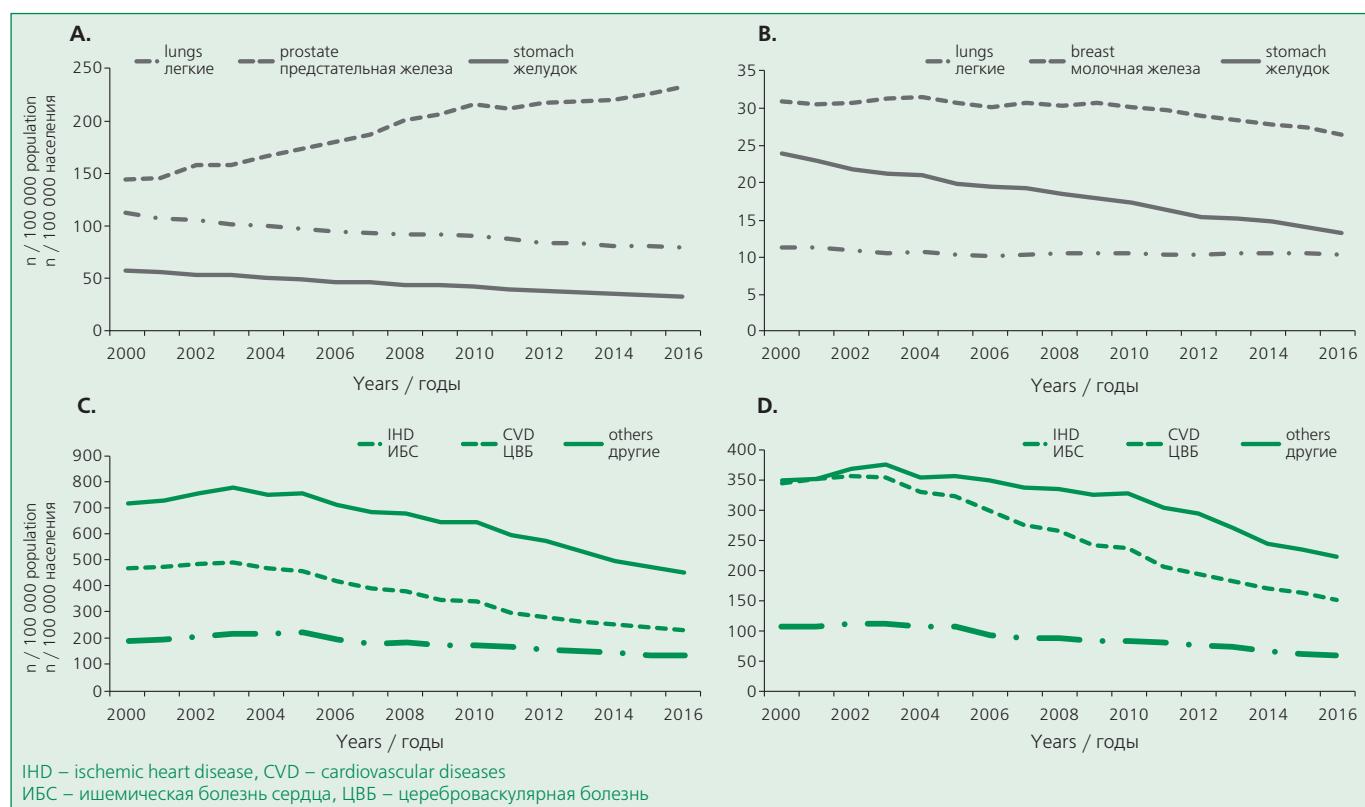
**Рисунок 2. Динамика СКС от БСК и ЗНО с 2000 по 2016 гг. в разных половозрастных группах**

нежели от БСК. В 2016 г. СКС составлял 8,13/100 тыс населения соответствующего возраста и 6,53/100 тыс, соответственно, для ЗНО и БСК. Смертность от БСК в этой возрастной категории женщин в 3 раза ниже, и в последние 5 лет совпадает с уровнем смертности от ЗНО, которая в этой возрастной группе почти одинакова у мужчин и женщин в течение всего периода наблюдения.

Следующая возрастная группа (35-54) охватывает основной диапазон трудоспособного возраста. Смертность от БСК у мужчин также значительно выше во время всего периода наблюдения, наблюдается сначала подъем, и затем снижение этого показателя. У женщин отмеченное снижение смертности от БСК в 2016 г. было чуть ниже уровня смертности от рака (86,3 против 87,9 на 100 тыс населения). Различия статистически не значимы, но можно ожидать, что при устойчивой тенденции снижения БСК у женщин в возрастном диапазоне 35-54 лет в последующие годы будет наблюдаться выраженный переход смертности от ЗНО на первое место по сравнению со смертностью от БСК.

В возрасте 55-75 лет у мужчин и женщин градиент смертности от БСК снижается не столь существенно, чтобы пересечь кривую смертности от ЗНО. СКС от БСК у мужчин и женщин в возрасте 75 лет и старше снижается недостаточно, и не достигает уровня смертности от ЗНО, которая изменяется незначительно. Самая небольшая разница в смертности от БСК между полами отмечается в самом старшем возрастном диапазоне, а для рака – в возрасте 15-54 лет. Следует подчеркнуть значительный рост любого вида смертности с возрастом.

Сравнительный анализ динамики смертности от ЗНО по причинам показал существенные гендерные различия. Во-первых, смертность от БСК и ЗНО всегда выше у мужчин. Во-вторых, смертность от рака трахеи, бронхов и легкого у мужчин снижается, тогда как у женщин подобного снижения не наблюдается. В-третьих, если смертность от рака молочной железы у женщин с 2000 г. по 2007 г. практически не изменяется, а после 2008 г. снижается, то СКС от рака предстательной железы у мужчин растет во время всего периода наблюдения, увеличившись с 2000 г. по 2016 г. на 61%. Темпы снижения уровня смертности



**Figure 3. Comparative changes in mortality. A. Mortality for malignant neoplasms in Russian men; B. Mortality for malignant neoplasms in Russian women; C. Mortality for cardiovascular diseases in Russian men; D. Mortality for cardiovascular diseases in Russian women**

**Рисунок 3. Сравнительная динамика смертности. А. Смертность от злокачественных новообразований у российских мужчин; Б. Смертность от злокачественных новообразований у российских женщин; В. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин; Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских женщин**

от рака желудка у мужчин и женщин практически одинаковы (рис. 3)

Смертность от ИБС была самой высокой из всех видов смертности, особенно, у мужчин. Кривая смертности от ИБС у женщин аналогична таковой у мужчин, хотя и не столь крутая, но смертность от инсульта у женщин, практически совпадающая с уровнем смертности от ИБС в начале наблюдения (2001, 2002 гг.), далее снижается сильнее. Тренды смертности от других сердечно-сосудистых заболеваний идентичны у мужчин и женщин, у последних уровень смертности в два раза ниже и практически не меняется. После 2005 г. наблюдается медленное снижение смертности от этой причины.

## Обсуждение

С 2000 г. по 2016 г. в России отмечается сначала подъем, а затем (с 2003-2005 гг.) существенное снижение показателей смертности от БСК у мужчин и женщин. Наиболее выраженное снижение наблюдалось в отношении смертности от ЦВБ у женщин, снижение смертности от ИБС было не столь значительно. СКС для других БСК также снижается, но меньше, чем, например, у ИБС или ЦВБ. В эти же годы снижалась смертность от ЗНО, однако темпы снижения были скромнее. Наибольшее снижение смертности от ЗНО было связано со снижением СКС от рака желудка у лиц обоего пола и рака трахеи, бронхов и легкого у мужчин. Уровень смертности от рака молочной железы также несколько снижается (14%), тогда как смертность от рака предстательной железы значительно растет.

Схожие тенденции наблюдаются и в других странах. Так, С. Bosetti и соавт. в своем обзоре показали, что в таких странах, как Австрия, Финляндия, Нидерланды, Швейцария, Швеция и Великобритания смертность от рака легкого у мужчин уже давно снижается, тогда как в Португалии и Румынии она стала снижаться только в последние годы [3]. В большинстве европейских стран смертность от рака легкого среди женщин среднего возраста до последнего времени увеличивалась, лишь за последние несколько лет ситуация улучшилась. В России же СКС от рака трахеи, бронхов и легкого у женщин за последние десятилетие практически не изменился, оставаясь все же достаточно низким (5,5/100 тыс в 2006 г. и 5,6/100 тыс в 2016 г.).

Смертность от рака молочной железы в большинстве европейских стран начала снижаться в конце 1980-х годов, в том числе, в странах (Испания, Швеция и Норвегия), которые уже имели относительно низкие показатели (ниже 20/100 тыс населения) в 1990-х годах. Снижение в целом было достаточно выраженным, только в некоторых странах Восточной Европы с относительно низкой смертностью от рака молочной железы в прошлом уровень смертности до последнего времени не снижался, что привело к уменьшению различий

между европейскими странами, большинство национальных показателей варьируют от 13 до 19/100 тыс в годы [3]. СКС от рака молочной железы в 2016 г. в России составлял 14,6/100 тыс.

Уровень смертности от рака простаты выравнивается с серединой 1990-х годов в большинстве стран Западной Европы. К сожалению, в России, как уже указывалось, смертность этого показателя уверенно растет, чаще всего это связывают возрастом и поведенческими ФР. В то же время в связи с отсутствием симптоматики часто происходит позднее выявление заболевания, хотя доказано, что скрининг и раннее выявление болезни приводят к снижению смертности. Еще в 2001 г. в журнале Российской Академии наук была опубликована статья Н.Н. Трапезникова и Н.Е. Кушлинского с интригующим названием «Потенциальный убийца номер один», в которой авторы обсуждали ФР, механизмы развития опухоли предстательной железы, возможности ранней диагностики [11].

Снижение смертности от рака желудка началось значительно раньше, чем, например, снижение смертности от рака легких у мужчин. В работе С.А. Тимонина, который исследовал более широкий диапазон причин смертности от ЗНО, показано, что среди населения 35-74 лет в период с 1970 по 2010 гг. наиболее существенно снижался уровень смертности от рака желудка [12]. В то же время, автор, анализируя особенности онкологической смертности в России в сравнении с развитыми странами (Япония, США, Франция и Польша), отметил, что смертность от ЗНО переходит на первое место в общей структуре смертности, обгоняя болезни системы кровообращения (Япония, Франция), в то время как доля умерших от новообразований в России, напротив, остается невысокой (в 4 раза ниже, чем от болезней системы кровообращения). Изучение возрастных различий в трендах обоих классов причин смерти подтвердили, что во всех возрастных группах, кроме возраста 75+ выявляется уменьшение разрыва между показателями БСК и ЗНО. Это особенно характерно для возраста 35-54 лет, когда в 2016 г. у женщин впервые смертность от ЗНО достигла и несколько превысила смертность от БСК.

В последние годы ЗНО стали основной причиной смерти, в основном, среди мужчин, во многих европейских странах [2,5,7], несмотря на то, что на их долю приходится менее половины смертей в Европе в целом [2]. В России, например, доля ЗНО в структуре смертности от всех причин составляет около 16% [8].

БСК и ЗНО могут рассматриваться как взаимно конкурирующие причины смерти. Наблюдаемые тенденции снижения смертности от БСК способствовали относительному увеличению показателей смертности от ЗНО, при этом большее число людей, выживших от БСК, подвергаются риску заболевания раком [10].

Известно, что ФР играют ведущую роль в развитии хронических неинфекционных заболеваний. Более того, было показано, что смертность от ИБС снизилась не только из-за улучшения диагностики и лечения, но и из-за уменьшения распространенности факторов риска. Например, внедрение новейших лекарственных препаратов определило примерно половину снижения смертности от ИБС в разных странах Европы в последние годы [13-15]. Вторая половина объясняется профилактическими мероприятиями, направленными на снижение частоты факторов риска. Снижение смертности от рака легких у мужчин и рака желудка и некоторых других видов ЗНО также может объясняться успехами в лечении и ранней диагностикой [16, 17], а также снижением поведенческих факторов риска [18]. Так, по данным австралийских авторов 13% возникновения рака связано с ожирением, курение или курение в прошлом объясняет 13% случаев, а одновременное присутствие алкоголя и курения – 16% (26% мужчин и 8% женщин) [19]. Полученные в нашей стране результаты крупных эпидемиологических исследований показали снижение частоты курения в мужской когорте и увеличение в женской, что хорошо объясняет ситуацию со снижением смертности от рака трахеи, бронхов и легкого у мужчин и отсутствие такого у женщин [20].

Рассматривая влияние ФР на смертность от БСК и ЗНО, нельзя не задуматься о возможных изменениях тенденций последнего времени, поскольку наблюдается увеличение ожирения в развитых странах, где высокий индекс массы тела является ФР для смертности от БСК и некоторых видов ЗНО [21, 22].

**Ограничения.** Данные о смертности, полученные из официальных источников, не могут гарантировать единый правильный подход к кодированию причин смерти. В работе рассмотрены только некоторые специфические причины смерти, что могло ограничить понимание объема проблемы.

## References / Литература

1. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu Rev Public Health*. 2011;32:5-22. doi:10.1146/annurev-publhealth-031210-101211.
2. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-45. doi:10.1093/eurheartj/ehw334.
3. Bosetti C., Bertuccio P., Malvezzi M. et al. Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Annals of Oncology*. 2013;24:2657-71. doi:10.1093/annonc/mdt301.
4. Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16-27. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
5. Wilson L., Bhatnagar P., Townsend N. Comparing trends in mortality from cardiovascular disease and cancer in the United Kingdom, 1983-2013: joinpoint regression analysis. *Popul Health Metr*. 2017;15(1):23. doi:10.1186/s12963-017-0141-5.
6. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3017-27. doi:10.1093/eurheartj/eht159.
7. Pereira M., Peleteiro B., Capewell S. et al. Changing patterns of cardiovascular diseases and cancer mortality in Portugal, 1980-2010. *BMC Public Health*. 2012;12:1126. doi:10.1186/1471-2458-12-1126.
8. Federal states statistics service. The demographic yearbook of Russia. Statistical handbook. Moscow: Rosstat; 2017. (In Russ.) [Демографический ежегодник России (2017). Москва: Росстат; 2017].
9. Russian Fertility and Mortality Database. Center for Demographic Research, Moscow (Russia). [cited by Feb 10, 2019]. Available from: [http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr\\_indicat/data](http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr_indicat/data). (In Russ.) [Российская база данных по рождаемости и смертности. Центр демографических исследований Российской экономической школы, Москва (Россия). [цитировано 10.02.2019]. Доступно на: [http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr\\_indicat/data](http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr_indicat/data)].
10. Kaprin A.P., Starinskii V.V., Petrova G.V., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: MNIIOI n.a. P.A. Herzen; 2018. (In Russ.) [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2018].
11. Trapeznikov N.N., Kushlinskij N.E. Potential killer number one. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2001;71(6):503-9 (In Russ.) [Трапезников Н.Н., Кушлинский Н.Е. Потенциальный убийца номер один. Вестник Российской Академии Наук. 2001;71(6):503-9]
12. Timonin S.A. Oncology mortality in Russia. *Demoscope Weekly* (2013) [cited by Feb 10, 2019]. Available from: ;557-578. Russian. [Тимонин С.А. Онкологическая смертность в России. *Демоскоп Weekly* (2013). [цитировано 10.02.2019]. Доступно на: <http://www.demoscope.ru/weekly/2013/0577/tema05.php>].

## Заключение

Таким образом, в России происходят те же процессы, что и в других развитых странах. В то же время для нее характерны следующие особенности:

Наличие высокой смертности от БСК у мужчин по сравнению с женщинами, с мужчинами других стран и по сравнению со смертностью от ЗНО. Женщины, в силу значительно меньших различий между смертностью от БСК и ЗНО (исключение возраст 75 лет и старше), демонстрируют схожие показатели смертности от двух причин и даже некоторое превышение смертности от ЗНО в возрасте 35-54 лет.

Это позволяет сделать вывод о том, что речь идет не просто о смене лидера среди двух ведущих причин смерти, но о том, что смертность от БСК остается на высочайшем уровне. Необходимо помнить, что ожидаемая продолжительность жизни увеличивается, увеличивая риск развития БСК и ЗНО. Теперь здравоохранение должно решать одновременно две серьезные задачи – БСК и ЗНО. Значение полученных результатов для здравоохранения трудно переоценить, поскольку в этих условиях вопросы профилактики являются ключевыми, учитывая, что эти две причины имеют единые факторы риска возникновения, развития и смертности.

## Благодарности

Сотруднику отдела эпидемиологии ХНИЗ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России М.Б. Худякову за подготовку данных по смертности для данной статьи.

**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.

***Mortality from CVD and Malignant Neoplasms***  
***Смертность от БСК и злокачественных новообразований***

13. Unal B., Critchley J.A., Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ*. 2005;331(7517):614. doi:10.1136/bmj.38561.633345.8F.
14. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annul Rev Public Health*. 2011;32:5-22. doi:10.1146/annurev-publhealth-031210-101211.
15. Laatikainen T., Critchley J., Virtaainen E. et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997. *Am J Epidemiol*. 2005;162:764-73. doi:10.1093/aje/kwi274.
16. Marshall D.C., Webb T.E., Hall R.A. et al. Trends in UK regional cancer mortality 1991-2007. *Br J Cancer*. 2016;114(3):340-7. doi:10.1038/bjc.2015.428.
17. Jatoi I., Miller A.B. Why is breast-cancer mortality declining? *Lancet Oncol*. 2003;4(4):251-4. doi:10.1016/S1470-2045(03)01037-4.
18. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(10010):2287-323. doi:10.1016/S0140-6736(15)00128-2.
19. Arriaga M.E., Vajdic C.M., Canfell K. et al The burden of cancer attributable to modifiable risk factors: the Australian cancer-PAF cohort consortium *BMJ Open*. 2017;7:e016178. doi:10.1136/bmjopen-2017-016178.
20. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ESSE-RF Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) [Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):4-11]. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
21. Lu Y., Hajifathalian K., Ezzati M. et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*. 2014;383(9921):970-83. doi:10.1016/S0140-6736(13)61836-X.
22. Bhaskaran K., Douglas I., Forbes H. et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet*. 2014;384(9945):755-65. doi:10.1016/S0140-6736(14)60892-8.

*About the Authors:*

**Svetlana A. Shalnova** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

*Сведения об авторах:*

**Шальнова Светлана Анатольевна** – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

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

# Выраженность каротидного атеросклероза у взрослого неорганизованного населения

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>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

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

**Цель.** Изучить особенности половозрастного распределения ультразвуковых параметров, характеризующих выраженнуюность каротидного атеросклероза (КАС) в неорганизованной городской популяции трудоспособного возраста.

**Материал и методы.** Представлены данные, полученные в рамках исследования ЭССЕ-РФ в г. Томске. Обследовано 1600 человек в возрасте 25-64 лет (59% женщины). Все обследованные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Изучали количество атеросклеротических бляшек (АСБ), суммарную и максимальную высоту АСБ, суммарный и максимальный процент стеноза в каротидном бассейне.

**Результаты.** Общепопуляционные показатели выраженности КАС увеличивались с возрастом с периодами наибольшего активного роста в 40-54 лет у мужчин и 45-59 лет у женщин. В возрасте 40-44 лет у мужчин рост исследуемых общепопуляционных показателей объяснялся как динамикой распространенности, так и выраженности КАС; в 45-49 лет интенсивно возрастала распространенность, а в 50-54 лет больший вклад вносил рост количества/размеров АСБ. У женщин 45-59 лет возрастная динамика общепопуляционных показателей выраженности КАС определялась устойчивым ростом частоты выявления АСБ, в то время как из всех количественных параметров значимо возрастал только суммарный процент стеноза в возрастной группе 50-54 лет. Более высокие значения исследуемых общепопуляционных показателей наблюдались у мужчин, начиная с 40 лет, при этом до 55 лет гендерный эффект объяснялся исключительно различиями в распространенности АСБ.

**Заключение.** Определены особенности половозрастного распределения количественных параметров КАС у взрослого городского населения, установлены возрастные периоды и закономерности их активного роста. Представлены данные процентильного распределения, которые могут быть полезны в качестве дополнительного инструмента при стратификации риска и выборе лечебно-профилактической тактики у лиц трудоспособного возраста. Необходимы дополнительные исследования, которые помогли бы объяснить выявленные тенденции и прояснить прогностическую роль исследуемых показателей.

**Ключевые слова:** каротидный атеросклероз, бляшка, размеры, количество, популяция.

**Для цитирования:** Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Шальнова С.А. Выраженность каротидного атеросклероза у взрослого неорганизованного населения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):84-89. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-84-89

## Carotid Atherosclerosis Severity in Unorganized Adult 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>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences  
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 sex and age distribution of ultrasound parameters characterizing carotid atherosclerotic (CAS) severity in the unorganized urban population.

**Material and methods.** The data obtained in Tomsk as a fragment of the ESSE-RF study are presented (n=1600; 25-64 years age; 59% – women). All participants signed informed consent. We studied CAS plaque count, both total and maximum plaque thickness and stenosis degree in the carotid arteries.

**Results.** The general population quantitative indicators of CAS increased with age, most actively in 40-54 years in men and 45-59 years in women. At the age of 40-44 years in men, the growth of the general population indicators was due to a noticeable increase in both plaque prevalence and of CAS severity. In 45-49 years, the prevalence increased intensively, whereas in 50-54 years growth of plaque count/size indicators were more attributable. In women 45-59 years old formation of the general population indicators concerned was mostly due to steady increase in the plaque prevalence, while out of all quantitative CAS parameters the total stenosis degree only increased significantly in 50-54 years. The general population indicators of CAS severity were higher in men than in women starting up with the age of 40 and until 55 the gender effect was merely explained by the difference in the plaque prevalence.

**Conclusion.** Features of the gender and age distribution of the quantitative parameters of CAS among the adult urban population are determined; the age periods of their most active growth are established. The presented data on the CAS severity percentile distribution can be useful as an additional tool for risk stratification and the choice of therapy/lifestyle modification tactics in people of working age. Further studies are needed to help to explain the trends and to clarify the predictive role of the indicators studied.

**Keywords:** carotid atherosclerosis, plaque, size, number, burden, population.

**For citation:** Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Shalnova S.A. Carotid Atherosclerosis Severity in Unorganized Adult Population *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):84-89. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-84-89

Received / Поступила: 30.04.2018

Accepted / Принята в печать: 19.12.2018

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

kave@ngs.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают быть одной из наиболее актуальных медицинских проблем, являясь основной причиной преждевременной смертности населения [1]. По данным исследований вариация классических факторов риска (ФР) ССЗ объясняет до 60% случаев смертности, поэтому возможности оценки сердечно-сосудистого риска с помощью традиционного набора факторов небезграничны [2]. К многообещающим прогностическим инструментам относят генетические маркеры риска, но возможность их практического применения требует дальнейшего изучения [3]. Данные обстоятельства обосновывают целесообразность поиска дополнительных маркеров, способствующих своевременному выявлению и предупреждению ССЗ среди населения.

Атеросклероз является морфологическим субстратом ССЗ [4] и развитие методов его диагностики особенно актуально [5]. В последние годы большое внимание исследователей уделяется различным аспектам каротидного атеросклероза (КАС). Современные возможности неинвазивной диагностики КАС включают методы, основанные на ультразвуковых технологиях, компьютерной, магнитно-резонансной томографии [6]. Ультразвуковое дуплексное сканирование – информативный, безопасный, относительно недорогой метод исследования сосудов [5], и с этих позиций – один из наиболее перспективных для профилактического обследования населения.

В литературе появляется все больше данных, свидетельствующих о важном прогностическом значении ультразвуковых параметров сонных артерий, в частности – о взаимосвязи некоторых из них с распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС) [7], инцидентом инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти [8]. Наибольшая доказательная база получена в отношении толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ), высокие значения которой ассоциируются с частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [7]. Позже было показано, что наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) в каротидном бассейне в большей степени взаимосвязано с сердечно-сосудистым риском, чем увеличение ТИМ [9]. Хотя сведения о наличии АСБ могут влиять на формирование терапевтических решений [10], в последнее время возрастает интерес к количественным характеристикам АСБ, потенциально более информативным для осуществления лечебно-профилактических задач [11]. Для интегральной оценки выраженности КАС разработан показатель «суммарная высота АСБ» или «Plaque Score» (PS). Данный показатель ассоциируется с риском ИБС, инсульта [12,13], и имеет предсказательную мощность в отношении наличия и тяжести коронарных стенозов, равную или превышающую таковую у ТИМ [13, 14]. Тесная взаимосвязь с сердечно-сосудистым

риском также показана в отношении максимальной толщины [8], количества [15], площади АСБ [11].

Таким образом, изучение показателей, характеризующих локальную и системную выраженность КАС, представляется перспективным [5], и может расширить возможности стратификации сердечно-сосудистого риска, оценки эффективности новых методов лечения атеросклероза, генетических исследований [6]. В настоящее время опубликованы единичные работы, обсуждающие распределение отдельных ультразвуковых параметров выраженности КАС в общей популяции [16-18]. Данная работа выполнена в рамках многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации). Целью данной работы было изучить половозрастные закономерности распределения количественных параметров КАС у взрослого трудоспособного населения.

## Материал и методы

Объектом исследования явилась случайная выборка мужского и женского населения 25-64 лет ( $n=1600$ , 59% – женщины) среднеурбанизированного города Западной Сибири (Томск). Все обследованные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Детали формирования выборки и проведенного кардиологического скрининга были опубликованы ранее [19].

Ультразвуковое обследование выполнено с использованием линейного датчика с рабочей частотой 7,5 МГц (Samsung MySono U6). Методика определения АСБ подробно описана в статье [20]. Величину стеноза измеряли в 6 сегментах [общая и внутренняя сонные артерии (ОСА, ВСА), бифуркация – слева и справа] в поперечном сечении как степень уменьшения диаметра просвета в месте его максимального сужения. В случае нескольких АСБ в сегменте учитывалась АСБ с наибольшим сужением просвета. Величину наибольшего стеноза из 6 сегментов определяли как «максимальный процент стеноза». Сумма стенозов в 6 сегментах составляла «суммарный процент стеноза». Наличие АСБ в 6 сегментах (максимальное значение – 6 АСБ) определяли как «количество АСБ». Высоту АСБ измеряли в 8 сегментах: в двух последовательных сегментах ОСА (S4, S3), бифуркации (S2) и проксимальном сегменте ВСА (S1), справа и слева, соответственно. Наибольшая высота АСБ из 8 сегментов определялась как «максимальная высота АСБ». Сумма высот АСБ в 8 сегментах определялась как Plaque Score [7].

Измерения проводились одним оператором в реальном времени в конечно-диастолическую фазу сердечного цикла. С целью изучения внутриоператорской воспроизводимости повторно обследован 31 участник исследования с интервалом в 2-3 нед. Внутриклассо-

*Carotid Atherosclerosis Severity*  
*Выраженность каротидного атеросклероза*

вая корреляция [ICC, 95%доверительный интервал (ДИ)] для Plaque Score, суммарного процента стеноза, количества АСБ, максимальной высоты АСБ и максимального процента стеноза составила: 0,90 (0,80-0,95); 0,86 (0,73-0,93); 0,89 (0,79-0,95); 0,88 (0,77-0,94) и 0,85 (0,72-0,92), соответственно.

Статистический анализ выполнен в пакетах статистических программ SPSS 12, R 2.15.0. Количественные характеристики АСБ представлены в виде медианы и квартилей, а также как среднее и стандартная ошибка среднего. Для сравнения частот использовали метод  $\chi^2$  Пирсона, а при его неприменимости – точный тест Фишера. Для сравнения количественных показателей применяли непараметрические методы Краскела-Уоллиса, Джонкхира-Терпстра, Манна-Уитни. Стандартизованные показатели рассчитывали прямым методом с использованием Европейского стандарта населения в возрастном диапазоне 25-64 лет. Вероятность ошибки ( $p$ ) менее 5% считали статистически значимой.

## Результаты

В табл. 1 представлено распределение общепопуляционных показателей выраженности КАС по возрасту и полу. Все показатели формировали последовательные возрастные тренды на статистически значимом уровне ( $p<0,001$ ). Как видно из таблицы,

начало активного роста показателей выраженности КАС в обследованной популяции отмечалось в возрасте 40-44 лет у мужчин и 45-49 лет у женщин. В возрасте 40-44, 45-49 и 50-54 лет значения всех исследуемых показателей у мужчин статистически значимо возрастали по сравнению с предшествующими возрастными категориями на уровне  $p<0,001$ ,  $p<0,002$  и  $p<0,02$ , соответственно. У мужчин также отмечался рост среднего количества АСБ в группе 60-64 лет по сравнению с предыдущей возрастной группой ( $p=0,036$ ). У женщин статистически значимая динамика обсуждаемых показателей относительно предыдущих возрастных категорий отмечалась в группах 45-49, 50-54 и 55-59 лет на уровне  $p<0,005$ ,  $p<0,01$  и  $p<0,05$ , соответственно. Динамика всех показателей от возрастной группы <40 к 40-44 годам была более интенсивной у мужчин.

Характеризуя гендерные различия, на статистически значимом уровне следует отметить более высокие значения всех исследуемых показателей у мужчин, чем у женщин, начиная с 40 лет. С возрастом гендерный эффект возрастал, достигая максимума в возрастной группе 60-64 лет. Исключение составил максимальный процент стеноза, наиболее выраженные гендерные различия у которого наблюдались в возрасте 50-54 лет. В целом среди лиц старше 40 лет величина исследуемых общепопуляционных показате-

**Таблица 1. Вариационное распределение общепопуляционных показателей выраженности каротидного атеросклероза по возрасту и полу**

Возраст, лет	n	Среднее количество АСБ, M (SE)	Макс. % стеноза, %		Макс. высота АСБ, мм		Сумм. % стеноза, %		Plaque Score, мм	
			Me (25-75%)	M (SE)	Me (25-75%)	M (SE)	Me (25-75%)	M (SE)	Me (25-75%)	M (SE)
<b>Мужчины</b>										
<40	242	0,0 (0,01)	0 (0-0)	0,5 (0,2)	0,0 (0,0-0,0)	0,1 (0,02)	0 (0-0)	0,5 (0,2)	0,0 (0,0-0,0)	0,1 (0,02)
40-44	67	0,3 (0,10)	0 (0-0)	3,8 (1,1)	0,0 (0,0-0,0)	0,4 (0,10)	0 (0-0)	6,8 (2,4)	0,0 (0,0-0,0)	0,6 (0,21)
45-49	72	0,6 (0,09)	0 (0-15)	8,5 (1,3)	0,0 (0,0-1,6)	0,8 (0,11)	0 (0-18)	11,2 (1,9)	0,0 (0,0-1,6)	1,1 (0,18)
50-54	85	1,1 (0,14)	15 (0-25)	14,8 (1,8)	1,5 (0,0-2,2)	1,3 (0,13)	15 (0-41)	25,5 (3,9)	1,6 (0,0-3,7)	2,4 (0,33)
55-59	107	1,4 (0,14)	15 (0-25)	15,0 (1,3)	1,6 (0,0-2,5)	1,5 (0,13)	16 (0-43)	29,7 (3,4)	1,8 (0,0-4,8)	3,1 (0,33)
60-64	86	1,9 (0,16)	18 (0-25)	17,2 (1,5)	1,9 (0,0-2,5)	1,8 (0,14)	30 (0-65)	37,4 (3,8)	3,5 (0,0-6,6)	3,9 (0,37)
25-64	659	0,7 (0,05)	0 (0-15)	8,1 (0,5)	0,0 (0,0-1,7)	0,8 (0,05)	0 (0-18)	15,1 (1,1)	0,0 (0,0-1,9)	1,5 (0,11)
СП		0,6 (0,04)		7,1 (0,5)		0,7 (0,04)		12,9 (1,0)		1,3 (0,10)
<b>Женщины</b>										
<40	262	0,0 (0,01)	0 (0-0)	0,2 (0,1)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,01)	0 (0-0)	0,3 (0,1)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,01)
40-44	95	0,1 (0,03)	0 (0-0)	0,6 (0,3)	0,0 (0,0-0,0)	0,1 (0,04)	0 (0-0)	0,8 (0,4)	0,0 (0,0-0,0)	0,1 (0,05)
45-49	117	0,2 (0,06)	0 (0-0)	2,9 (0,7)	0,0 (0,0-0,0)	0,3 (0,07)	0 (0-0)	4,0 (1,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,4 (0,10)
50-54	152	0,5 (0,08)	0 (0-14)	6,6 (0,9)	0,0 (0,0-1,4)	0,6 (0,08)	0 (0-15)	10,1 (1,6)	0,0 (0,0-1,4)	1,0 (0,16)
55-59	158	0,7 (0,08)	0 (0-17)	8,4 (0,8)	0,0 (0,0-1,6)	0,8 (0,07)	0 (0-20)	12,8 (1,6)	0,0 (0,0-1,7)	1,2 (0,14)
60-64	157	0,8 (0,08)	10 (0-19)	10,9 (1,0)	1,2 (0,0-1,8)	1,0 (0,08)	10 (0-24)	16,5 (2,0)	1,2 (0,0-2,2)	1,5 (0,16)
25-64	941	0,4 (0,03)	0 (0-0)	4,8 (0,3)	0,0 (0,0-0,0)	0,4 (0,03)	0 (0-0)	7,2 (0,6)	0,0 (0,0-0,0)	0,7 (0,05)
СП		0,3 (0,02)		3,4 (0,3)		0,3 (0,02)		5,1 (0,5)		0,5 (0,04)

СП – стандартизованный показатель

*Carotid Atherosclerosis Severity*  
*Выраженность каротидного атеросклероза*

лей у мужчин была в 1,9-2,5 раз выше, чем у женщин с более выраженным гендерным эффектом у суммарных показателей – высоты АСБ и процента стеноза по сравнению с максимальными, соответственно.

В табл. 2 представлено распределение количественных показателей, характеризующих выраженность КАС среди лиц с выявленными АСБ. Возрастная динамика всех показателей у мужчин была статистически значимой на уровне  $p<0,001$ . Возрастной тренд обсуждаемых показателей был статистически значимым на уровне  $p<0,005$ . У женщин существенная вариация с возрастом отмечалась только в отношении максимального ( $p=0,015$ ) и суммарного процентов стеноза ( $p=0,041$ ), в то время как ни один показатель не формировал статистически значимого возрастного тренда. Существенный рост всех исследуемых показателей у мужчин наблюдался между возрастными категориями <40 и 40-44, а также 45-49 и 50-54 лет. У женщин статистически значимая динамика в данном аспекте наблюдалась только у суммарного процента стеноза между возрастными группами 45-49 и 50-54 лет ( $p=0,041$ ).

Среди лиц с АСБ все исследуемые количественные показатели были выше у мужчин, чем у женщин на статистически значимом уровне ( $p\leq 0,001$ ;  $p=0,01$  для максимального процента стеноза). Однако гендерные различия фактически наблюдались только в возрастной группе 55-64 лет на уровне  $p<0,001$  (мак-

симальный процент стеноза:  $p=0,002$ ). Так, средние показатели Plaque Score у мужчин данного возраста были 1,8 раз выше, чем у женщин; суммарного процента стеноза – в 1,6 раз; количества АСБ – в 1,5 раз; максимальной высоты АСБ и процента стеноза – в 1,3 и 1,2 раза, соответственно.

### Обсуждение

В медицинской литературе продолжается активное обсуждение возможностей использования ультразвуковых данных о состоянии сосудов в качестве дополнительного инструмента стратификации риска [4, 10, 21, 22]. В значительной мере этому способствует рост числа исследований, демонстрирующих взаимосвязь наличия и выраженности КАС с риском сердечно-сосудистых осложнений [8, 9, 11-15]. В то же время многие вопросы, касающиеся практического применения данных показателей, остаются открытыми [10]. В частности, остается потребность в сведениях о популяционном распределении количественных показателей КАС, являющихся многообещающими прогностическими инструментами [8, 16-18]. Хотя некоторые из таких параметров (площадь, объем АСБ и др.) могут предсказывать риск лучше, чем остальные, доступность метода, простота измерения и экономическая сторона вопроса имеют немаловажное значение для рационального выбора диагностического метода [8].

**Таблица 2. Вариационное распределение показателей выраженности каротидного атеросклероза по возрасту и полу среди лиц, имеющих  $\geq 1$  АСБ**

Возраст, лет	n	Среднее количество АСБ, M (SE)	Макс. % стеноза, %		Макс. высота АСБ, мм		Сумм. % стеноза, %		Plaque Score, мм	
			Me (25-75%)	M (SE)	Me (25-75%)	M (SE)	Me (25-75%)	M (SE)	Me (25-75%)	M (SE)
<b>Мужчины</b>										
<40	11	1,0 (0,01)	9 (8-10)	11,6 (2,3)	1,2 (1,1-1,7)	1,4 (0,13)	9 (8-10)	11,6 (2,3)	1,3 (1,1-1,7)	1,4 (0,13)
40-44	12	1,8 (0,27)	18 (11-29)	21,3 (3,2)	1,7 (1,5-2,4)	2,0 (0,24)	32 (11-60)	37,9 (8,9)	3,1 (1,5-4,8)	3,5 (0,75)
45-49	33	1,4 (0,10)	15 (12-22)	18,5 (1,5)	1,6 (1,4-2,1)	1,8 (0,08)	19 (13-30)	24,3 (2,9)	1,8 (1,5-3,4)	2,4 (0,24)
50-54	50	1,9 (0,16)	24 (15-30)	25,2 (2,0)	2,0 (1,6-2,7)	2,2 (0,11)	35 (16-59)	43,3 (5,3)	3,2 (1,6-5,9)	4,0 (0,42)
55-59	70	2,2 (0,14)	22 (15-28)	23,0 (1,2)	2,2 (1,7-2,7)	2,4 (0,11)	35 (18-66)	45,4 (4,1)	3,8 (1,8-6,9)	4,7 (0,38)
60-64	64	2,5 (0,15)	21 (15-29)	23,2 (1,3)	2,2 (1,8-2,6)	2,4 (0,12)	42 (23-73)	50,3 (4,0)	4,3 (3,0-7,3)	5,2 (0,38)
25-64	240	2,0 (0,07)	20 (15-28)	22,3 (0,7)	2,0 (1,6-2,6)	2,2 (0,05)	32 (15-62)	41,4 (2,1)	3,4 (1,7-6,1)	4,2 (0,19)
СП		1,6 (0,06)		19,0 (0,7)		1,9 (0,05)		31,1 (1,9)		3,1 (0,17)
<b>Женщины</b>										
<40	5	1,2 (0,20)	10 (10-15)	11,8 (1,8)	1,3 (1,2-1,6)	1,4 (0,12)	10 (10-19)	13,6 (2,2)	1,4 (1,2-2,1)	1,6 (0,21)
40-44	4	1,3 (0,25)	15 (11-19)	14,5 (2,1)	1,8 (1,1-2,1)	1,6 (0,26)	15 (11-30)	18,3 (2,5)	1,9 (1,1-3,3)	2,1 (0,59)
45-49	20	1,4 (0,15)	15 (13-20)	17,2 (1,6)	1,6 (1,5-2,4)	1,9 (0,14)	18 (13-29)	23,4 (3,7)	2,2 (1,6-3,0)	2,5 (0,34)
50-54	47	1,7 (0,13)	20 (15-26)	21,4 (1,3)	1,8 (1,4-2,3)	1,9 (0,10)	25 (16-35)	32,8 (3,6)	2,4 (1,6-3,6)	3,1 (0,35)
55-59	72	1,6 (0,10)	18 (14-21)	18,5 (0,8)	1,6 (1,4-2,0)	1,8 (0,06)	21 (14-35)	28,0 (2,5)	1,8 (1,4-3,5)	2,7 (0,21)
60-64	82	1,6 (0,09)	18 (15-25)	20,8 (1,0)	1,8 (1,5-2,2)	1,9 (0,06)	22 (15-42)	31,5 (3,1)	2,2 (1,5-3,6)	2,9 (0,22)
25-64	230	1,6 (0,06)	18 (14-23)	19,6 (0,6)	1,6 (1,4-2,2)	1,8 (0,04)	20 (15-35)	29,4 (1,6)	2,1 (1,5-3,5)	2,8 (0,13)
СП		1,4 (0,05)		16,5 (0,5)		1,7 (0,04)		22,6 (1,2)		2,3 (0,11)

СП – стандартизованный показатель

В данной работе изучено вариационное распределение по возрасту и полу пяти показателей, отражающих выраженность КАС в различных аспектах. Общепопуляционные показатели, аппроксимирующие выраженность КАС в выборке в целом, складываются из совместной вариации частоты выявления случаев КАС в обследованной популяции (распространенность) и результатов количественного измерения атеросклероза среди лиц, у кого он выявляется. Квартильное распределение последних (табл. 2) дает представление об индивидуальной выраженности атеросклероза с учетом возраста и пола.

Согласно полученным данным периодами активного роста общепопуляционных показателей выраженности КАС были 40-54 лет у мужчин и 45-59 лет у женщин. Анализ, проведенный с учетом возрастной динамики распространенности АСБ, рассмотренной в одной из предыдущих работ [20], позволяет утверждать, что в возрасте 40-44 лет рост исследуемых общепопуляционных показателей у мужчин происходил как за счет динамики распространенности, так и выраженности КАС. В 45-49 лет интенсивно возрастала распространенность, а в 50-54 лет больший вклад вносил рост количества/размеров АСБ, соответственно. У женщин 45-59 лет общепопуляционные показатели возрастали за счет стабильного роста распространенности КАС, в то время как возрастная динамика размеров и количества АСБ была малосущественной, за исключением суммарного процента стеноза в возрасте 50-54 лет. Эффект мужского пола в отношении общепопуляционных количественных показателей КАС отмечался, начиная с возраста 40-44 лет, и до 55 лет объяснялся исключительно различиями в распространенности АСБ. Среди лиц с КАС гендерные различия были выявлены только в старшем возрастном сегменте (55-64 лет), что находит отражение в других исследованиях [16, 18].

Полученные данные подтверждают результаты исследования [16], демонстрирующие рост количества и максимальной толщины АСБ с возрастом среди лиц с КАС [16]. Однако в возрасте старше 45 лет среднее количество АСБ в обследованной популяции было выше, т.к. в исследовании [16] учитывались АСБ только в правом каротидном бассейне. Вероятно, это меньше влияло на показатели максимальной толщины АСБ. Так, стандартизованная величина данного показателя составила 1,92 и 1,65 мм у мужчин, 1,66 и 1,50 мм у женщин Томска и Тромсё [16], соответственно. Таким образом, у обследованных мужчин наблюдались более высокие показатели максимальной толщины АСБ.

Распределение среднего количества АСБ и PS изучалось в общей популяции 50-79 лет [18]. Особенностью данного исследования было более «мягкое» определение АСБ ( $TI\text{M} > 1,1$  мм), в результате чего

возрастала распространенность. Среди лиц с КАС 50-59 лет полученные нами значения среднего количества АСБ были ниже, чем в исследовании [18], в то время как показатели PS были выше у мужчин (4,43 против 3,85 мм), но не различались у женщин (2,86 против 2,89 мм). Данный факт частично объясняется более «мягкими» критериями АСБ [18], при которых доля мелких АСБ возрастает, и могут снижаться средние размеры. С учетом ограничений, касающихся различий методологии, в сравнительном аспекте можно отметить тенденцию к более высоким значениям PS у томских мужчин 50-59 лет.

Таким образом, полученные результаты подтверждают данные некоторых других работ [16, 23], свидетельствующие о значительном ускорении роста количества и размеров АСБ в возрасте 50-54 лет. У женщин при этом возрастал только суммарный процент стеноза. Необходимы дальнейшие исследования причин активного роста количественных показателей КАС в популяции. В качестве ограничений данного исследования следует отметить одномоментный поперечный дизайн, не исключающий возможности смещения изучаемых показателей. Проведение проспективных исследований, возможно, позволит расширить представление о процессе формирования количественных показателей КАС в общей популяции.

## **Заключение**

В данной работе изучены особенности половозрастного распределения ультразвуковых параметров, характеризующих выраженность КАС среди лиц трудоспособного возраста. Общепопуляционные показатели выраженности КАС последовательно увеличивались с возрастом, наиболее активно в возрасте 40-54 лет у мужчин и 45-59 лет у женщин. В возрасте 40-44 лет рост общепопуляционных показателей у мужчин происходил как за счет динамики распространенности, так и выраженности КАС. В 45-49 лет интенсивно возрастала распространенность, а в 50-54 лет больший вклад вносил рост количества/размеров АСБ, соответственно. У женщин 45-59 лет общепопуляционные показатели возрастали за счет стабильного роста распространенности КАС, в то время как возрастная динамика размеров и количества АСБ была малосущественной. Начиная с 40 лет, общепопуляционные показатели выраженности КАС преобладали у мужчин, при этом до 55 лет гендерный эффект объяснялся исключительно различиями в распространенности АСБ. В сравнительном аспекте прослеживалась тенденция к более высоким значениям отдельных количественных показателей КАС в обследованной мужской популяции по сравнению с данными, полученными в других популяционных исследованиях.

Результаты исследования подтверждают некоторые закономерности, выявленные в других работах, и свидетельствуют об активном росте показателей выраженности КАС с возрастом, а также о значительном преобладании исследуемых показателей у мужчин. Представленные данные процентильного распределения среди лиц с АСБ могут быть полезны в качестве дополнительного инструмента при стратификации риска и выборе лечебно-профилактической тактики у лиц трудоспособного возраста. Необходимы дополнительные исследования, которые помогли бы объ-

яснить выявленные тенденции и прояснить прогностическую роль исследуемых показателей.

**Благодарности.** Авторы благодарят участников исследования ЭССЕ-РФ (Томск), усилиями которых были собраны данные, использованные в данной 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 this paper.

## References / Литература

1. Shalnova S.A., Deev A.D. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(6):5-10. (In Russ) [Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(6):5-10].
2. Ware J.H. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med.* 2006;355:2615-7. doi:10.1056/NEJMOp068249.
3. Vasan R.S., Kannel W.B. Strategies for cardiovascular risk assessment and prevention over the life course: progress amid imperfections. *Circulation.* 2009;120:360-3. doi:10.1161/CIRCULATION-AHA.109.881995.
4. 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.
5. Ershova A.I., Meshkov A.N., Boytsov S.A., Balakhonova T.V. Modern ultrasound methods and atherosclerosis assessment in patients with familial hypercholesterolemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(3):113-22. (In Russ) [Ершова А.И., Мешков А.Н., Бойцов С.А., Балахонова Т.В. Современные возможности ультразвуковых методов оценки атеросклеротического процесса у больных семейной гиперхолестеринемией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(3):113-22].
6. Spence J.D. Technology Insight: Ultrasound Measurement of Carotid Plaque - Patient Management, Genetic Research, and Therapy Evaluation. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;12(11):611-9. doi:10.1038/ncpnuro0324.
7. Ikeda N., Koganei 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.
8. 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.
9. Ebrahim S., Papacosta O., Whincup P. et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke.* 1999;30:841-50.
10. 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.
11. Spence J.D., Eliaszw M., DiCicco M. et al. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke.* 2002;33:2916-22.
12. Handa N., Matsumoto M., Maeda H. et al. Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasoundographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). *Stroke.* 1995;26:1781-6.
13. Sakaguchi M., Kitagawa K., Nagai Y. et al. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29:367-71. doi:10.1016/S0301-5629(02)00743-3.
14. Morito N., Inoue Y., Urata M. et al. Increased carotid artery plaque score is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease. *J Cardiol.* 2008;51:25-32. doi:10.1016/j.jcc.2007.09.003.
15. Störk S., van den Beld A.W., von Schacky C. et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Circulation.* 2004;110(3):344-8. doi:10.1161/01.CIR.0000134966.10793.C9.
16. Joakimsen O., Bonaa 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.
17. Fabris F., Zanocchi M., Bo M. et al. Carotid plaque, aging, and risk factors. A study of 457 subjects. *Stroke.* 1994;25(6):1133-40.
18. Mannami T., Konishi M., Baba S. et al. Prevalence of Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Lesions Detected by High-Resolution Ultrasonography and Its Relation to Cardiovascular Risk Factors in the General Population of a Japanese City. *The Suita Study. Stroke.* 1997;28:518-25.
19. 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].
20. Zhernakova Yu.V., Kaveshnikov V.S., Serebriakova 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 соавт. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. Системные Гипертензии. 2014; 11(4):37-42].
21. Boytsov S.A., Karpov Yu. A., Kukharchuk V.V. et al. Identification of Patients at High Cardiovascular Risk: Problems and Possible Solutions. (Part I). *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias.* 2010;1(1):8-14. (In Russ) [Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения. (Часть I). Атеросклероз и дислипидемия. 2010;1(1):8-14].
22. Golovina A.E., Katamadze N.O., Bondareva E.V. et al. The role of ultrasound imaging of subclinical carotid atherosclerosis in predicting of cardiovascular risk in primary prevention of cardiovascular diseases. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias.* 2017;1(26):5-16. (In Russ) [Головина А.Е., Катамадзе Н.О., Бондарева Е.В. и др. Роль ультразвуковой визуализации субклинического атеросклероза сонных артерий в прогнозировании сердечно-сосудистого риска в рамках первичной кардиоваскулярной профилактики. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;1(26):5-16].
23. Lemolo F., Martinuk A., Steinman D.A. et al. Sex differences in carotid plaque and stenosis. *Stroke.* 2004;35:477-81. doi:10.1161/01.STR.0000110981.96204.64.

### About the Authors:

**Vladimir S. Kaveshnikov** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Cardiovascular Epidemiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences

**Victoriya N. Serebryakova** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Cardiovascular Epidemiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences

**Irina A. Trubacheva** – MD, PhD, Head of the Department of Cardiovascular Epidemiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences

**Svetlana A. Shalnova** – MD, PhD, Professor, Head of the 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 Российской академии наук

**Серебрякова Виктория Николаевна** – к.м.н., с.н.с., отделение популяционной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

**Трубачева Ирина Анатольевна** – д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

**Шальнова Светлана Анатольевна** – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

# ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

## Персонализированная медицина в лечении фибрилляции предсердий: миф или реальность?

Валерий Иванович Подзолков, Аида Ильгизовна Тарзиманова\*

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

Благодаря стремительно развивающимся достижениям в изучении генома человека, когда молекулярная биология и генетика стали частью современной медицины, раннее выявление факторов риска и подбор индивидуального лечения становится реальностью. Наиболее широкое распространение получили генетические исследования в аритмологии. Значительные успехи в изучении электрофизиологических и генетических механизмов развития жизнеугрожающих аритмий были достигнуты благодаря исследованиям семейной патологии с высоким риском внезапной сердечной смерти. Однако наибольший интерес для практического врача вызывает выявление мутаций, приводящих к развитию фибрилляции предсердий. Новые методы исследования дают возможность изучать тканевые, структурные, клеточные и молекулярные причины этой аритмии. Изучение молекулярно-генетических механизмов фибрилляции предсердий в основном проводится в двух направлениях: выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмии в общей популяции. Скрининг полиморфизма генов позволяет не только идентифицировать факторы риска возникновения фибрилляции предсердий, но и прогнозировать эволюцию ее течения от пароксизмальной к хронической форме. Появление генетических исследований позволили объяснить различную эффективность антиаритмических препаратов. Можно полагать, что использование в клинической практике генетических методов исследования позволит безошибочно подбирать антиаритмические лекарственные препараты для каждого пациента. В настоящее время рекомендовано проведение терапевтического лекарственного мониторинга для ряда препаратов, включая цитостатики, аминогликозидные антибиотики, противосудорожные средства, в литературе обсуждаются возможности мониторинга антиаритмической и антикоагулянтной терапии.

Медицина с самого начала стремилась к персонализации, однако еще недавно это было в большей степени мифом. Открытие генома человека дает возможность подобрать максимально эффективное лечение с минимальными нежелательными лекарственными реакциями для конкретного больного, что уже сегодня является реальностью.

**Ключевые слова:** персонализированная медицина, фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия.

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Персонализированная медицина в лечении фибрилляции предсердий: миф или реальность? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):90-94. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-90-94

### Personalized Medicine in the Treatment of Atrial Fibrillation: Myth or Reality?

Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova\*

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

Due to the spectacular progress made in human genomic studies, molecular biology and genetics have become an essential part of modern medicine making it possible to early detect the risk factors and select the personalized treatment. The genetic studies have been widely used in the diagnosis and treatment of arrhythmias. Significant advances in the study of electrophysiological and genetic mechanisms of life-threatening arrhythmias have been achieved through studies of familial conditions with high risk of sudden cardiac death. However, the area of special interest for a practitioner is the identification of mutations associated with atrial fibrillation (AF). The novel methods enable us to study histological, structural, cellular and molecular causes of this arrhythmia. The two main directions of molecular genetic studies of AF are the identification of genetic mutations causing familial atrial fibrillation and the study of different genes polymorphism predisposing to arrhythmia in general population. Gene polymorphism screening helps both identify AF risk factors and predict its evolution from paroxysmal to chronic type. Emerging genetic studies provided explanation for the variable efficacy of antiarrhythmic drugs. It can be assumed that the clinical use of genetic methods will allow accurate and personalized selection of antiarrhythmics. Currently, therapeutic drug monitoring is widely recommended for a number of medications including cytostatics, aminoglycosides, anticonvulsants, and, by some researchers, antiarrhythmic and anticoagulant drugs. Medicine from the very beginning was intended to be personalized, but until recently it was a little more than a myth. The discovery of the human genome makes it possible to choose the most effective treatment with minimal adverse drug reactions for a particular patient.

**Keywords:** personalized medicine, atrial fibrillation, antiarrhythmic therapy.

**For citation:** Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Personalized Medicine in the Treatment of Atrial Fibrillation: Myth or Reality? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):90-94. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-90-94

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

### Введение

В последние годы ученые многих стран активно обсуждают концепцию персонализированной медицины, которая способна существенно повысить каче-

ство диагностики и лечения самых разнообразных заболеваний. Благодаря стремительно развивающимся достижениям в изучении генома человека, когда молекулярная биология и генетика стали частью современной медицины, раннее выявление факторов риска и подбор индивидуального лечения становятся реальностью.

Received / Поступила: 29.11.2018

Accepted / Принята в печать: 03.12.2018

Роль наследственности и влияния генетических факторов в развитии заболеваний была известна давно. Блестящие врачи прошлого с давних времен понимали необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту. Еще Гиппократ говорил, что нужно «давать разные лекарства разным пациентам; то, что хорошо для одного, может не быть полезным для другого». Главный принцип великого русского терапевта М. Мудрова «лечить больного, а не болезнь» можно считать основной идеей персонализированной медицины [1, 2].

В 90-х годах XX века американский специалист в области функциональной диагностики Лео Голланд ввел новый термин в медицине: «Пациент-ориентированная диагностика и лечение» [3]. Л. Голланд предложил составлять многофакторную базу данных на каждого пациента с учетом его биологических и социальных особенностей, которая позволяет выбрать оптимальную тактику лечения. Годом рождения персонализированной медицины можно назвать 1998 г., когда сам термин «personalized medicine» впервые появился в названии монографии американского исследователя К. Джейна [4].

## **Концепция персонализированной медицины**

Концепция персонализированной медицины включают в себя следующие направления:

1. Предсказание на основе геномных данных вероятности возникновения того или иного заболевания с последующей разработкой профилактической индивидуальной схемы [5].
2. Переход от традиционной клинической к персонализированной диагностике заболевания с учетом индивидуальных показателей пациента, в том числе, биомаркеров различной молекулярной природы [6].
3. Выбор тактики лечения с учетом индивидуальных показателей пациентов и мониторинг проводимого лечения посредством биомаркеров – терапевтика [7].
4. Фармакологические аспекты, включающие индивидуальный подбор лекарственных средств путем сочетания геномных предсказаний и терапевтического лекарственного мониторинга [8].

Наиболее широкое распространение получили генетические исследования в аритмологии. Значительные успехи в изучении электрофизиологических и генетических механизмов развития жизнеугрожающих аритмий были достигнуты благодаря исследованиям семейной патологии с высоким риском внезапной сердечной смерти. Они позволили получить уникальную информацию о клеточных и молекулярно-генетических основах реполяризации миокарда, установить

клинико-электрофизиологические маркеры риска жизнеугрожающих аритмий, изучить роль средовых факторов, половых и возрастных различий в реализации генетически детерминированной электрической нестабильности миокарда, и на этой основе разработать принципы ранней диагностики и профилактики внезапной сердечной смерти. В настоящее время изучены молекулярно-генетические механизмы формирования таких заболеваний, как катехоламинергическая желудочковая тахикардия, различные варианты синдрома удлиненного интервала QT, синдром Бругада [9-11].

Однако наибольший интерес для практического врача вызывает выявление мутаций, приводящих к развитию фибрилляции предсердий (ФП). На сегодняшний день можно с уверенностью говорить, что ФП является одним из триггеров сердечно-сосудистого континуума, который представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений – от воздействия факторов риска через постепенное возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний до развития синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смертельного исхода [12].

## **Молекулярно-генетические механизмы фибрилляции предсердий**

Появление новых методов исследования дает возможность изучать тканевые, структурные, клеточные и молекулярные причины этой аритмии. Изучение молекулярно-генетических механизмов ФП проводится в основном в двух направлениях: выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению семейных случаев ФП, и изучение полиморфизма различных генов, предрасполагающих к возникновению аритмии в общей популяции [13]. Скрининг полиморфизма генов позволяет не только идентифицировать факторы риска возникновения ФП, но и прогнозировать эволюцию ее течения от пароксизмальной формы к хронической.

В 2014 г. J. Neijman и соавт. описали модель возникновения и прогрессирования данного нарушения сердечного ритма [14]. По мнению авторов, существует три основных механизма появления и прогрессирования ФП: генетическая предрасположенность, аритмогенная («ФП-индуцированная») кардиомиопатия и структурное ремоделирование миокарда при различной патологии сердца. Эволюция течения ФП и ее форма зависит от превалирования одного механизма над другим. Так, например, наличие генетической предрасположенности можно считать основной причиной идиопатической ФП в молодом возрасте, прогрессирование аритмии у этих пациентов взаимосвязано с выраженностью аритмогенной кардиомиопатии и появлением сердечно-сосудистых заболеваний.

В последние годы были описаны многочисленные наследственные заболевания сердца, сопровождающиеся развитием данной аритмии. ФП может наблюдаться при синдромах короткого и удлиненного интервала QT, синдроме Бругада, синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта, гипертрофической кардиомиопатии.

Изучение семейных случаев ФП выявило ряд мутаций в генах калиевых каналов *KCNQ1* и *KCNH2*. Изменение потока ионов калия, возникающее у пациентов с данными мутациями, приводит к увеличению продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов предсердий и повышению возбудимости предсердной ткани.

Y.H. Chen и соавт. при исследовании семейных случаев ФП доказали, что изменение строения  $\alpha$ -субъединицы белка калиевого канала  $I_K$  способствует уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий, что и обуславливает развитие ФП. По мнению авторов, причиной изменения токов иона калия через мембрану кардиомиоцитов у больных с ФП является мутация S140G гена *KCNQ1*, локализованного в 11 хромосоме (11p15-5) [15].

В исследовании T.M. Olson и соавт. была доказана роль мутации гена натриевых каналов *KCNA5* в развитии ФП. Обследуя более 500 пациентов, авторы пришли к заключению, что мутация данного гена приводит к увеличению длительности потенциала действия кардиомиоцитов предсердий и значительно увеличивает риск развития аритмии [16].

Идиопатическая форма ФП встречается относительно редко. Гораздо чаще ФП возникает у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца или при синдроме ХСН. Сегодня с уверенностью можно говорить, что риск развития ФП у пациентов с различной патологией сердечно-сосудистой системы увеличивается при определенном сочетании полиморфизма генов. Наряду с мутациями ионных каналов к появлению ФП предрасполагают изменения в белках межклеточного взаимодействия кардиомиоцитов, а также мутации, приводящие к изменению выработки предсердного натрийуретического пептида [17-22].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению влияния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на развитие ФП. F. Cencini и соавт. проводили генетическое обследование 510 пациентов с персистирующей формой ФП и 520 больных без нарушений сердечного ритма. Исследователи обнаружили значительный полиморфизм гена ренин-ангиотензин-превращающего фермента (ACE I/D) у больных с аритмией [23].

Генетический полиморфизм I типа рецепторов ангиотензина-II у больных с ФП и заболеваниями сер-

дечно-сосудистой системы был обнаружен в исследовании C.T. Tsai и соавт. [24]. Исследователи отметили значительно большую частоту аллелей *M235, G-6A* и *G-217* этого гена у больных с ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом.

В работе F. Burzotta и соавт. продемонстрирована роль полиморфизма гена интерлейкина-6 (174G/C) в развитии послеоперационной ФП. У гомозигот по дикому аллелю, преобладающих в группе пациентов с аритмией, титр интерлейкина и фибриногена в крови был повышен [25].

Высказывается мнение о том, что в развитии нарушений ритма имеет значение изменение функциональных свойств проводящей системы миокарда. В качестве одного из ключевых молекулярных субстратов межклеточного проведения импульсов рассматриваются белки коннексины, обеспечивающие прямую связь между клетками. Наибольшую роль отводят коннексину-40, который обеспечивает высокую скорость проведения импульса по кардиомиоцитам предсердий. J. Christiansen и соавт. установили, что мутация в гене 1q21.1, приводящая к снижению коннексина-40, способствует развитию аномалий дуги аорты и увеличивает вероятность развития ФП [26].

Одна из наиболее важных целей персонализированной медицины состоит в том, чтобы «найти подходящий лекарственный препарат для конкретного больного, и в некоторых случаях даже разработать схему лечения пациента в соответствии с его индивидуальными данными» [27]. Необходимость этого обусловлена тем, что традиционные, создаваемые для лечения конкретного заболевания лекарственные препараты, оказываются неэффективными для 30-60% пациентов наряду с высокой частотой возникновения побочных эффектов. Появление генетических исследований позволили объяснить различную эффективность антиаритмических препаратов. Можно полагать, что использование в клинической практике генетических методов обследования позволит безошибочно подбирать антиаритмические лекарственные препараты для каждого пациента [28-31]. Такой подбор лечения называют «терапевтический мониторинг».

Понятие о терапевтическом лекарственном мониторинге для выбора правильной индивидуальной дозировки лекарства и снижения риска его побочных эффектов возникло на основании наблюдений о различном ответе пациентов на одно и то же лечение [32]. В настоящее время рекомендовано проведение терапевтического лекарственного мониторинга для ряда препаратов, включая цитостатики, аминогликозидные антибиотики, противосудорожные средства, в литературе обсуждаются возможности мониторинга антиаритмической и антикоагулянтной терапии [33]. Основными показаниями для разработки метода

терапевтического лекарственного мониторинга является наличие данных о связи концентрации лекарственного средства в плазме крови и фармакологического эффекта, а также узкое терапевтическое «окно» препарата, т.е. небольшой интервал между минимальной эффективной и минимальной токсической дозой и концентрацией лекарства в плазме [34].

В исследовании B. Parvez и соавт. [35] было показано, что эффективность удержания синусового ритма зависит от генетических особенностей пациентов. При обследовании более 500 больных ФП различной этиологии авторы показали, что полиморфизм гена 4q25 (*rs2200733* и *rs10033464*) определяет эффективность длительного приема антиаритмических препаратов. Так, носители аллеля *rs10033464* имели статистически значимо более высокую эффективность удержания синусового ритма, чем носители аллеля *rs2200733*. Эффективность назначения антиаритмических препаратов I и III классов также имела генетические предпосылки. У пациентов, имеющих дикий аллель *rs10033464*, применение антиаритмических препаратов III класса было более эффективным ( $p=0,02$ ), чем препаратов I класса.

### **Безопасность антиаритмической терапии**

Одним из наиболее важных аспектов в лечении больных с ФП является безопасность антиаритмической терапии. К возможным причинам возникновения проаритмогенных эффектов при приеме нагрузочной дозы препарата относят выявление генетически детерминированной каналопатии [28-30]. Бессимптомные носители мутантных генов, кодирующих натриевые или калиевые каналы, могут быть более чувствительными к препаратам, удлиняющим реполяризацию.

Второй причиной появления побочных эффектов антиаритмической терапии является нарушение функции *CYP2D6* гена, который кодирует печеночный цитохром P450, ответственный за метаболизм приблизительно 25% используемых лекарственных средств [36]. Например, структурная организация молекулы пропафенона (антиаритмический препарата 1С класса) схожа с антагонистами  $\beta$ -адренорецепторов, в связи

с чем он обладает легким  $\beta$ -блокирующим эффектом (соответствует примерно 1/40 части активности пропафенона). Основные метаболиты пропафенона – 5-гидроксипропафенон и N-дипропилпропафенон оказывают умеренно блокирующее действие на кальциевые каналы. Инактивация 5-гидроксипропафенона происходит под воздействием *CYP2D6*. У медленных метаболизаторов по *CYP2D6* концентрация 5-гидрокси-пропафенона повышена, что и обуславливает более выраженный бета-адреноблокирующий эффект, поэтому использование этих препаратов медленными метаболизаторами может привести к высоким концентрациям препарата и повышенному риску появления брадиаритмий [37].

Оценку полиморфизмов генов цитохрома P450 2C9 и *VKORC1* следует проводить при определении режима дозирования варфарина [38]. У пациентов, имеющих фенотип медленных метаболизаторов по данному ферменту, при приеме варфарина чаще возникают геморрагические осложнения [39].

### **Заключение**

Таким образом, в настоящее время персонализированная медицина стоит на пороге значительного расширения диагностических и лечебных возможностей. В современных условиях интенсивного развития биомедицинских технологий специалистам важно понимать, в чем состоят принципиальные особенности персонализированной медицины. Медицина с самого начала стремилась к персонализации, однако еще недавно это было в большей степени мифом [40]. Открытие генома человека дает возможность подобрать максимально эффективное лечение с минимальными нежелательными лекарственными реакциями для конкретного больного, что уже сегодня является реальностью.

**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. Degoma E.M., Rivera G., Lilly S.M. et al. Personalized vascular medicine: individualizing drug therapy. *Vascular Med.* 2011;16(5):391-404. doi:10.1177/1358863X11422251.
2. Hamburg M.A., Collins F.S. The path to personalized medicine. *N Engl J Med.* 2010;363(4):301-4. doi:10.1056/NEJMmp1006304.
3. Dedov I.I., Tyulpanov A.N., Chekhonin V.P. et al. Personalized medicine: State-of-the-art and prospects. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2012;(12):4-12. (In Russ.) [Дедов И.И., Тюльпанов А.Н., Чехонин В.П. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник РАМН. 2012;(12):4-12].
4. Jain K.K. From molecular diagnostics to personalized medicine. *Exp Rev Mol Diagn* 2002;2(4):299-301. doi:10.1586/14737159.2.4.299.
5. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat Med.* 2012;18(3):326. doi:10.1038/nm0312-326.
6. Hoggatt J. Personalized medicine--trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years. *Mol Diagn Ther.* 2011;15(1):53-5. doi:10.2165/11534880-000000000-00000.
7. Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized health care in oncology. *N Biotechnol.* 2012;29(6):656-64. doi:10.1016/j.nbt.2012.03.001.
8. McCarthy J.J., McLeod H.L., Ginsburg G.S. Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities. *Sci Transl Med.* 2013;5:189sr4. doi:10.1126/scitranslmed.3005785.
9. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, present ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1391-6.
10. Roden D.M., Spooner P.M. Inherited long QT syndromes: paradigm for understanding arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophys.* 1999;10:1664-83.
11. Wang Q., Chen Q., Towbin J.A. Genetics, molecular mechanisms and management of Long QT syndrome. *Ann Med.* 1998;30:58-65.

12. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-420. doi:10.1093/europace/euq350.
13. Oslopov V.N., Oslopova Y.V. Twenty year's search of the «gene of atrium fibrillation». *Practical Medicine*. 2013;71(3):12-5. (In Russ.) [Ослопов В.Н., Ослопова А.Ю. 20 лет в поисках гена фибрилляции предсердий. *Практическая Медицина*. 2013;71(3):12-5].
14. Heijman J. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circulation Research*. 2014;114(9):1483-99. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
15. Chen Y-H., Xu S-J., Bendahhou S. et al. *KCNQ1* Gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003; 299:251-254. doi:10.1126/science.1077771.
16. Olson T.M., Michels V.V., Ballew J.D. et al. Sodium channel mutation sand susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA*. 2005;293:491-3. doi:10.1001/jama.293.4.447.
17. Gollob M.H., Jones D.L., Krahn A.D. et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (*GJA5*) in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354:2677-88. doi:10.1056/NEJMoa052800.
18. Otway R., Vandenberg J.J., Guo G. et al. Stretch-sensitive *KCNQ1* mutation A link between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atrial fibrillation? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:578-86. doi:10.1016/j.jacc.2006.09.044.
19. Hodgson-Zingman D.M., Karst M.L., Zingman L.V. et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2008;359:158-65. doi:10.1056/NEJMoa0706300.
20. Olson T.M., Alekseev A.E., Liu X.K. et al. Kv1.5 channelopathy due to *KCNAS* loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation. *Hum Mol Genet*. 2006;15:2185-91. doi:10.1093/hmg/ddl143.
21. Darbar D., Kannankeril P.J., Donahue B.S. et al. Cardiac sodium channel (*SCN5A*) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation*. 2008;117:1927-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.757955.
22. Zhang X., Chen S., Yoo S. et al. Mutation in nuclear pore component *NUP155* leads to atrial fibrillation and early sudden cardiac death. *Cell*. 2008;135:1017-27. doi:10.1016/j.cell.2008.10.022.
23. Gensini G., Padeletti L., Fatini C. et al. Angiotensin converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003;91:678-683. doi:10.1016/S0002-9149(02)03403-3.
24. Tsai C., Lai L., Chang F. et al. Renin-angiotensin gene polymorphism and atrial fibrillation. *Clin Sci*. 2004;106:653-9. doi:10.1161/01.CIR.0000124487.36586.26.
25. Burzotta F., Iacoviello L., Di Castelnuovo A. et al. Relation of the -174 G/C polymorphism of interleukin-6 to interleukin-6 plasma levels and to length of hospitalization after surgical coronary revascularization. *Am J Cardiol*. 2001;88(10):125-8. doi:10.1016/S0002-9149(01)02046-X.
26. Christiansen J., Dyck J.D., Elyas B.G. et al. Chromosome 1q21.1 contiguous gene deletion is associated with congenital heart disease. *Circ Res*. 2004;94(11):1429-35. doi:10.1161/01.RES.0000130528.72330.5c.
27. McCarthy J.J., McLeod H.L., Ginsburg G.S. Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities. *Sci Transl Med*. 2013;5:189sr4. doi:10.1126/scitranslmed.3005785.
28. Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Helgadottir A. et al. Variants confer ring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007;448:353-7. doi:10.1038/nature06007.
29. Gudbjartsson D.F., Holm H., Grettarsdottir S. et al. A sequence variant in *ZFHX3* on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet*. 2009;8:876-8. doi:10.1038/ng.417.
30. Benjamin E.J., Rice K.M., Arking D.E. et al. Variants in *ZFHX3* are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nat Genet*. 2009;41:879-81. doi:10.1038/ng.416.
31. Ellinor P.T., Lunetta K.L., Glazer N.L. et al. Common variants in *KCNN3* are associated with lone atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2010;42:240-44. doi:10.1038/ng.537.
32. Yayan J. Emerging families of biomarkers for coronary artery disease: inflammatory mediators. *Vascular Health and Risk Management*. 2013; 9(1):435-456. doi:10.2147/VHRM.S45704.
33. Kolpachkova E.V., Sokolova A.A., Napalkov D.A. Personalized medicine in cardiology: state, problems and prospects. *Medical Council*. 2017;12:162-8. (In Russ.) [Колпачкова Е.В., Соколова А.А., Напалков Д.А. Персонализированная медицина в кардиологии: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский Совет*. 2017;12:162-8].
34. Lunshof J.E., Gurwitz D. Pharmacogenomic testing: knowing more, doing better. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:387-9. doi:10.1038/cpt.2011.339.
35. Parvez B., Vaglio J., Rowan S. et al. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):539-45. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.070. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.070.
36. Kukes V.G., Bochkov N.P., eds. *Clinical pharmacogenomics*. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2007. 248 p. (In Russ.) [Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., В.Г. Кукес (Под ред. Кукес В.Г., Бочков Н.П.), ред. *Клиническая фармакогенетика*. М.: ГЕОТАР-МЕДИА; 2007].
37. Roden D.M., Tyndale R.F. Genomic medicine, precision medicine, personalized medicine: what's in a name? *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94:169-72. doi:10.1038/cpt.2013.101.
38. Sychev D.K., Miheeva Y.A., Kropacheva E.S. et al. Influence of polymorphism *CYP2C9* on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in patients with permanent atrial fibrillation. *Klin Med*. 2007;1:57-60. (In Russ.) [Сычев Д.А., Михеева Ю.А., Кропачева Е.С. и др. Влияние полиморфизма *CYP2C9* на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. *Клиническая Медицина*. 2007;1:57-60].
39. Nishiyama M. Personalized medicine and molecular targets of drugs. *Nihon Rinsho*. 2010;68(10):1917-22.
40. Mirnezami R., Nicholson J., Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med*. 2012;366(6):489-91. doi:10.1056/NEJMmp1114866.

*About the Authors:*

**Valery I. Podzolkov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Aida I. Tarzimanova** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

*Сведения об авторах:*

**Подзольков Валерий Иванович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

**Тарзиманова Аида Ильгизовна** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Фармакологические основы клинической эффективности варениклина, применяемого с целью облегчения прекращения курения

Сергей Руджерович Гиляревский\*

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

В обзоре литературы рассматриваются современные проблемы, обусловленные высокой распространенностью курения, а также фармакологические подходы, облегчающие отказ от курения. Приводятся данные о механизмах формирования никотиновой зависимости, которые определяют выбор медикаментозных вмешательств, направленных на увеличение вероятности отказа от курения. Приводятся фармакологические характеристики наиболее часто применяемых препаратов для облегчения отказа от курения. Особое внимание уделяется данным о механизмах действия варениклина и доказательствам его клинической эффективности и безопасности, в том числе, у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в целом, и у больных, перенесших острый коронарный синдром. Приводятся доказательные данные об эффективности сочетанного применения варениклина и никотинзамещающей терапии.

**Ключевые слова:** курение, варениклин, никотинзамещающая терапия.

**Для цитирования:** Гиляревский С.Р. Фармакологические основы клинической эффективности варениклина, применяемого с целью облегчения прекращения курения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):95-104. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-95-104

### Pharmacological Basis of the Clinical Efficacy of Varenicline Used to Facilitate Smoking Cessation

Sergey R. Gilyarevskiy\*

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

Modern problems caused by the high prevalence of smoking, as well as pharmacological approaches that facilitate quitting smoking are discussed in the review. Data on the mechanisms of formation of nicotine addiction, which determine the choice of drug interventions aimed at increasing the probability of quitting smoking are presented. The pharmacological characteristics of the most commonly used drugs used to facilitate smoking cessation are given. Special attention is paid to data on the mechanisms of action of varenicline and evidence of its clinical efficacy and safety, including in patients with concomitant cardiovascular diseases, as well as in patients with a history of acute coronary syndrome. Evidence on the effectiveness of the combined use of varenicline and nicotine replacement therapy are presented.

**Keywords:** smoking, varenicline, nicotine replacement therapy.

**For citation:** Gilyarevskiy S.R. Pharmacological basis of the clinical efficacy of varenicline used to facilitate smoking cessation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):95-104. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-95-104

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

### Проблема высокой распространенности курения в современном мире

В мире курят около 1 млрд человек, потребляя в течение года триллионы сигарет [1]. Причем особенно высока распространенность курения в развивающихся странах, где у мужчин и женщин она достигает 49 и 11%, соответственно [2]. Несмотря на усилия по ограничению распространенности курения, подсчитано, что при сохранении современных тенденций оно приведет к смерти в XXI веке примерно 1 млрд. человек, причем, в основном в странах со средним и низким доходом на душу населения [3]. Примерно 50% из таких смертельных исходов будут среди лиц моложе 70 лет [4,5]. В то же время в XX веке курением

было обусловлено около 100 млн смертей, большинство из которых приходились на экономически развитые страны [4,6].

Результаты недавно выполненного мета-анализа 141 когортного исследования свидетельствовали о том, что выкуривание даже 1 сигареты в день приводит к увеличению риска развития коронарной болезни сердца (КБС) у мужчин на 48% (относительный риск [ОР] 1,48, при 95% доверительном интервале [ДИ] от 1,30 до 1,69), а при увеличении числа выкуриваемых сигарет в день до 20 риск возрастает почти в 2 раза (ОР 2,04 при 95% ДИ от 1,86 до 2,24) [7]. У женщин выкуривание 1 и 20 сигарет в день в целом приводит к увеличению ОР развития КБС на 57 и 284%, соответственно. В год в мире 1,69 млн человек умирают от рака легких, обусловленного курением [8,9]. Причем, установлено, что курение является при-

Received / Поступила: 28.01.2019

Accepted / Принята в печать: 29.01.2019

чиной примерно 90% случаев смерти, вызванной раком легкого [10].

Несмотря на то, что у отдельного человека риск смерти, обусловленный курением, увеличивается достаточно медленно, эффект от прекращения курения отмечается намного быстрее [11-13]. У лиц, которые начали курить в очень молодом возрасте, но прекратили курение до 40 лет по сравнению с продолжающими курить имеется возможность на 90% избежать риска, связанного с предшествующим курением в течение нескольких десятилетий последующей жизни; более того, даже прекращение курение в 50 лет позволяет примерно на 50% избежать последствий курения, несмотря на сохранение существенного риска [11-13].

Таким образом, отказ от курения представляется одним из важных подходов к профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ; в первую очередь, КБС), рака легкого и ряда других заболеваний. Имеются данные о том, что большинство курящих сигареты беспокоятся по поводу отрицательно влияния курения на состояние их здоровья, проявляют интерес к прекращению курения и предпринимают попытки отказаться от него [14]. По данным обсервационного исследования Health Survey for England, выполненного 2013 и 2014 гг., 26% курящих хотели бы сократить число выкуриваемых сигарет, но не пытались прекратить курение, а 40-41% курящих указали на сокращение выкуриваемых сигарет в течение предшествующего года [15]. Причем доля курящих 1-5 сигарет в день постоянно увеличивалась в период с 2009 по 2014 гг. с 18,2 до 23,6%. В США в период с 2005 по 2014 гг. число курящих, которые выкуривают менее 10 сигарет в день, возросло с 16 до 27% [16].

Почему же так трудно полностью отказаться от курения табака? Для ответа на такой вопрос следует обратиться к данным об особенностях действия никотина и ответной реакции на курение.

### **Особенности действия никотина, определяющие трудность прекращения курения**

Слово «никотин» происходит от латинского названия табака *Nicotiana tabacum* и придумано в честь посла Франции при португальском дворе Жана Нико, который в 1560 г. отправил немного табака королеве Екатерине Медичи, порекомендовав его как средство от мигрени [17].

Никотин представляет собой третичный амин, состоящий из пиридинового и пирролидинового кольца [18]. (S)-никотин, содержащийся в табаке, стереоселективно связывается с никотиновыми холинергическими рецепторами, или ацетилхолиновыми никоти-

новыми рецепторами (АНР). (R)-никотин, в небольших количествах содержащийся в сигаретном дыме, вследствие рацемизации в процессе пиролиза представляет собой слабый агонист АНР.

При вдыхании сигаретного дыма никотин выделяется за счет сухой перегонки из табака, и в виде частиц сигаретного дыма попадает в легкие, где он быстро абсорбируется в легочный венозный кровоток [18]. Затем никотин попадает в большой круг кровообращения и быстро достигает головного мозга. Никотин легко проникает в ткань головного мозга, где он связывается с АНР, которые представляют собой лиганд-зависимые ионные каналы. После связывания агониста холинергических рецепторов с внешней частью канала канал открывается, позволяя катионам входить в каналы, включая катионы натрия и кальция. Вход указанных катионов в каналы такого типа приводит к дальнейшей активации зависимых от потенциала кальциевых каналов, обусловливая дальнейший вход ионов кальция.

Установлено, что комплекс АНР состоит из 5 субъединиц, которые присутствуют как в периферической, так и центральной нервной системе [19]. В головном мозге человека имеется наибольшее число рецепторов, относящихся к подтипу  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 3\beta 4$  и  $\alpha 7$ . Причем, наиболее распространен рецептор  $\alpha 4\beta 2$ . Считается, что именно такой подтип рецептора преимущественно отвечает за формирование никотиновой зависимости. У мышей отсутствие гена, необходимого для синтеза субъединицы  $\beta 2$ , исключает развитие поведенческих эффектов никотина, поскольку в таких случаях никотин не приводит к высвобождению дофамина в головном мозге [20]. В то же время введение таким мышам субъединицы  $\beta 2$  вентральную область покрышки восстанавливает поведенческую ответную реакцию на никотин [21]. Считается, что субъединица  $\alpha 4$  отвечает за чувствительность к никотину, а субъединица  $\alpha 3\beta 4$  АНР связана с сердечно-сосудистыми эффектами никотина [22].

Результаты исследований с визуализацией головного мозга свидетельствуют о том, что никотин быстро приводит к увеличению активности префронтальной коры, таламуса и зрительной системы, что соответствует активации кортико базальных ганглио-таламических путей головного мозга [23]. Стимуляция центральных АНР никотином приводит к высвобождению различных нейротрансмиттеров в головном мозге, наиболее важным из которых считается дофамин. Никотин приводит к выделению дофамина в мезолимбической области, полосатом теле и лобной коре. Особую роль играют дофаминергические нейроны в вентральной области покрышки среднего мозга и высвобождении дофамина в склерупе прилежащего ядра, так как такой путь считается основным в «системе

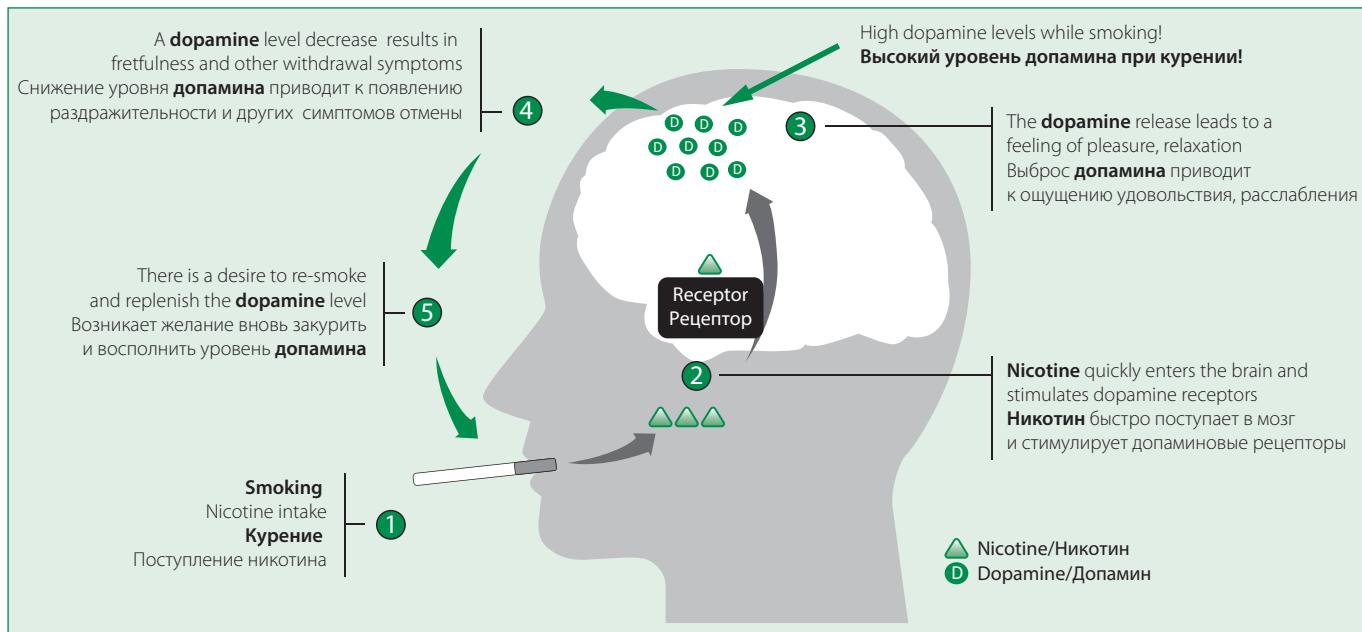


Figure 1. The mechanism of development of nicotine addiction

Рисунок 1. Механизм развития никотиновой зависимости

вознаграждения» при применении наркотических веществ [24,25]. Другие нейротрансмиттеры, включая норадреналин, ацетилхолин, серотонин,  $\gamma$ -аминомасляную кислоту, глутамат и эндорфины, также выделяются и обусловливают различные эффекты никотина.

Высвобождение дофамина сопровождается чувством удовольствия и становится фактором, усиливающим эффекты никотина и наркотических средств (рис. 1) [25, 26]. Известно, что химическое или анатомическое повреждение дофаминовых нейронов в головном мозге предотвращает самостоятельное употребление никотина крысами. При моделировании внутричерепной «системы вознаграждения» с помощью самостимуляции никотин быстро снижал порог самостимуляции [27]. Таким образом, за счет влияния на выделение дофамина острое назначение никотина приводит к активации «системы вознаграждения» мозга. Соответственно, прекращение потребления никотина сопровождается статистически значимым увеличением внутричерепного порога самостимуляции «системы вознаграждения», что связано с уменьшением высвобождения дофамина и снижением «вознаграждения» [28]. Снижение функции «системы вознаграждения» мозга, отмечаемое в период прекращения потребления никотина, считается важным компонентом никотиновой зависимости и ключевым фактором, препятствующим отказу от потребления никотина.

Прекращение потребления никотина сопровождается плохим настроением, включая повышенную тревожность и ощущение повышенного эмоционального

напряжения, что может становиться мощным стимулом к возобновлению использования табака [18]. Имеются данные о том, что активация рецепторов кортикотропин-рилизинг фактора – КТРФ (кортиколибера), которые расположены вне гипоталамуса, также участвует в формировании отрицательных эффектов прекращения курения. В период быстрого прекращения потребления никотина, которое связано с тревожно-подобным поведением у крыс, фармакологическая блокада рецепторов КТРФ 1-го типа подавляет тревогу, обусловленную прекращением потребления никотина. Известно, что прекращение потребления алкоголя, кокаина, опиатов и каннабиноидов также связано с активацией рецепторов КТРФ, расположенных вне гипоталамуса, что позволяет предположить универсальность такого механизма реакций на прекращение применения определенного вещества, к которому развилась зависимость [18]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют считать, что как пониженная активность дофаминергической системы, так и активация системы КТРФ обусловливают развитие синдрома отмены, который часто способствует возобновлению курения.

### Психотропные эффекты никотина и прекращения его потребления у человека

У человека потребление никотина в виде табака оказывает стимулирующее действие и вызывает чувство удовольствия, а также сопровождается уменьшением эмоционального напряжения и тревоги [18]. Курящие люди используют никотин для изменения

уровня возбуждения и регулирования настроения в повседневной жизни. Курение может повысить концентрацию внимания, улучшить время реакции и результатов выполнения определенных тестов. У человека, прекратившего курить, развиваются симптомы, обусловленные отменой никотина: повышенная раздражительность, сниженное настроение, беспокойство, тревога, ухудшение отношений с друзьями и членами семьи, трудности концентрации внимания, повышенное чувство голода и потребление больших количеств пищи, бессонница, а также тяга к табаку [29]. В случае отсутствия определенных вмешательств отказ от курения приводит к нарушениям настроения, выраженность которых сопоставима с таковой у амбулаторных больных с психическими нарушениями [19]. Гедоническая дисрегуляция, т.е. чувство того, что в жизни мало удовольствий, а вещи, которые раньше приносили удовольствие, больше не привлекательны, отмечается при прекращении потребления никотина и других веществ, от использования которых развилась зависимость [30]. Считается, что относительный дефицит выделения дофамина, обусловленный длительным потреблением никотина, становится причиной развития многих расстройств настроения и агедонии, а также вызывает потребность в табаке, сохраняющуюся у курильщиков в течение многих лет после прекращения курения.

Таким образом, фармакологические основы, определяющие зависимость от никотина, могут состоять в таких положительных подкреплениях, как улучшение настроения или когнитивного функционирования при его потреблении. Однако помимо прямых фармакологических механизмов важную роль в развитии зависимости от потребления табака играет условно-рефлекторное поведение [18].

## Роль условно-рефлекторного поведения в развитии зависимости от никотина

С одной стороны, зависимость от никотина, как указывалось ранее, связана с развитием последовательных фармакологических эффектов. С другой стороны, курящий человек начинает связывать определенное настроение, ситуации или окружающие факторы с «вознаграждающими» эффектами курения. Чувствительные сигналы от органов дыхания, связанные с курением табака, также представляют собой определенный тип условно-рефлекторных факторов, оказывающих дополнительное влияние на подкрепляющее курение поведение, а также играют важную роль в регуляции вдыхания табачного дыма, поддержании потребности в курении и в формировании «вознаграждающих» эффектов курения [31,32].

Таким образом, курение сигарет в определенной степени поддерживается, по крайней мере, отчасти,

указанными условно-рефлекторными факторами. У многих курящих людей формируется привычка курить сигарету в определенных ситуациях, например, после еды, во время питья кофе или употребления алкогольных напитков, а также при общении с друзьями. Повторяющаяся многократно связь между курением и определенной повседневной активностью становится сильным фактором, поддерживающим привычку к курению [18].

## Фармакологические подходы к облегчению отказа от курения

В настоящее время с целью облегчения отказа от курения во многих странах мира одобрены к применению препараты, относящиеся к трем классам:

1) препараты, замещающие никотин («никотинзаместительная» терапия [НЗТ] в виде пластиря, жвачки, спрея, ингалятора и леденцов);

2) бупропион (антидепрессант, который применяют во многих странах для отказа от курения, не одобрен по данному показанию для медицинского применения в Российской Федерации);

3) частичный агонист АНР  $\alpha 4\beta 2$  варениклин.

Кроме того, имеются данные клинических исследований об эффективности применения нортриптилина и клонидина для отказа от курения [33]. Однако такие препараты не одобрены регуляторными органами как средства для отказа от курения, и могут рассматриваться только как дополнительные.

Рассмотрим доказательные данные об эффективности и безопасности препаратов для каждой группы вмешательств.

### Препараты, замещающие никотин («никотинзаместительная» терапия в виде пластиря, жевательной резинки, спрея, ингалятора и леденцов)

Результаты недавно выполненного в рамках Кохрановского сотрудничества мета-анализа рандомизированных клинических исследований (РКИ) [34], в который было включено 136 исследований (в целом включавших 64640 участников), свидетельствовали о том, что в целом применение любой формы НЗТ по сравнению с контролем приводило к увеличению вероятности отказа от курения (ОР 1,55 при 95%ДИ от 1,49 до 1,61). ОР для отказа от курения при использовании определенных форм НЗТ для жвачки с никотином достигал 1,49 (при 95%ДИ от 1,40 до 1,60; 56 исследований, 22581 участников); для пластиря с никотином – 1,64 (при 95%ДИ от 1,53 до 1,75; 51 исследование, 25754 участников); для таблеток/леденцов, содержащих никотин – 1,52 (при 95%ДИ от 1,32 до 1,74; 8 исследований, 4439 участников), для ингалятора с никотином 1,90 (при 95%ДИ от 1,36 до 2,67; 4 исследования, 976 участников) и для назаль-

ногого спрея с никотином – 2,02 (95%ДИ 1,49 до 2,73; 4 исследования, 887 участников). Отношение шансов для развития болей в грудной клетке и сердцебиения в группах НЗТ и группах контроля составляло 1,88 (при 95%ДИ от 1,37 до 2,57; 15 исследований, 11074 участников). В целом частота развития болей в грудной клетке была небольшой в обеих группах, а тяжелые нежелательные явления отмечались очень редко. Следует, однако, отметить, что использование препаратов НЗТ часто приводит к развитию небольшого раздражения в месте их применения.

Считается, что НЗТ облегчает отказ от курения за счет нескольких механизмов. Основной механизм действия состоит в уменьшении выраженности симптомов отмены никотина у лиц, прекративших использование табака [35]. Причем, уменьшение выраженности таких симптомов отмечается при относительно низких концентрациях никотина в крови. Во-вторых, использование НЗТ сопровождается положительным подкреплением, и, особенно, достижением активирующего действия и уменьшением выраженности эмоционального напряжения [18]. Положительное подкрепление обеспечивается быстрой абсорбцией никотина из соответствующих препаратов и быстрым достижением максимальной концентрации никотина в артериальной крови. Такое преимущество в наибольшей степени присуще таким лекарственным формам, обеспечивающим очень быстрое высвобождение никотина, как назальный спрей с никотином и, в меньшей степени, жевательная резинка с никотином, ингалятор и леденцы. С другой стороны, постоянное применение замещающих средств, содержащих никотин, может поддерживать никотиновую зависимость. В ряде клинических ситуаций никотин-заместительная терапия противопоказана или может применяться с осторожностью, то есть под наблюдением врача – при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, печени, почек.

### **Бупропион**

Учитывая, что бупропион не имеет соответствующего показания для медицинского применения в Российской Федерации, мы не будем подробно останавливаться на его роли, но следует отметить, что бупропион появился на фармацевтическом рынке до начала его использования с целью облегчения отказа от курения. Получение информации о случаях спонтанного прекращения курения при применении бупропиона по поводу депрессии стало основанием для его изучения с целью облегчения отказа от курения [18]. Прием бупропиона приводит к увеличению концентрации дофамина и норадреналина в крови, симулируя влияние никотина на уровень таких нейротрансмиттеров [36]. Кроме того, бупропион проявляет

некоторое блокирующее действие на АНР, что также способствует уменьшению положительного подкрепления при выкушивании сигареты у лиц, решивших прекратить курение [37].

Результаты мета-анализа 44 РКИ [38] по оценке эффективности отказа от курения с помощью применения бупропиона по сравнению с плацебо или альтернативной терапией, включавших в целом 13728 больных, свидетельствовали о статистически значимом увеличении вероятности отказа от курения при изолированном применении бупропиона по сравнению с контролем (ОР=1,62 при 95% ДИ от 1,49 до 1,76). В то же время результаты анализа указывали на то, что добавление бупропиона к НЗТ (12 исследований; 3487 участников) не приводит к дополнительному статистически значимому увеличению вероятности отказа от курения по сравнению с изолированной НЗТ (ОР 1,9 при 95%ДИ от 0,94 до 1,51). Обобщенные результаты 4 РКИ по сравнительной оценке бупропиона и варениклина, включавших в целом 1810 участников, свидетельствовали о статистически значимо меньшей частоте прекращения курения при использовании бупропиона по сравнению с варениклином (ОР 0,68 при 95%ДИ от 0,56 до 0,83). В целом в ходе выполнения мета-анализа не отмечалось статистически значимого увеличения частоты развития тяжелых нежелательных явлений при применении бупропиона, но выявлялась тенденция к увеличению таких явлений (ОР 1,30 при 95% ДИ от 1,00 до 1,69). У 1 из 1000 участников, принимавших бупропион, развивались судороги. Кроме того, отмечалась связь между приемом бупропиона и риском суицида, однако, остается неизвестным, насколько такая связь была причинно-следственной.

### **Частичные агонисты ацетилхолиновых никотиновых рецепторов $\alpha 4\beta 2$**

Прежде чем перейти к рассмотрению характеристик препаратов, относящихся к классу АНР  $\alpha 4\beta 2$ , коротко напомним историю создания таких лекарственных средств.

Ацетилхолин как нейротрансмиттер был идентифицирован в 1921 г. [39], причем, было установлено наличие двух типов рецепторов ацетилхолина – мускариновых и никотиновых. Следует отметить, что история разработки варениклина, наиболее часто применяемого препарата, относящегося к классу АНР  $\alpha 4\beta 2$ , отражает старую традицию создания лекарственных препаратов, которая состоит в синтезе новых молекул на основе веществ, полученных из растений.

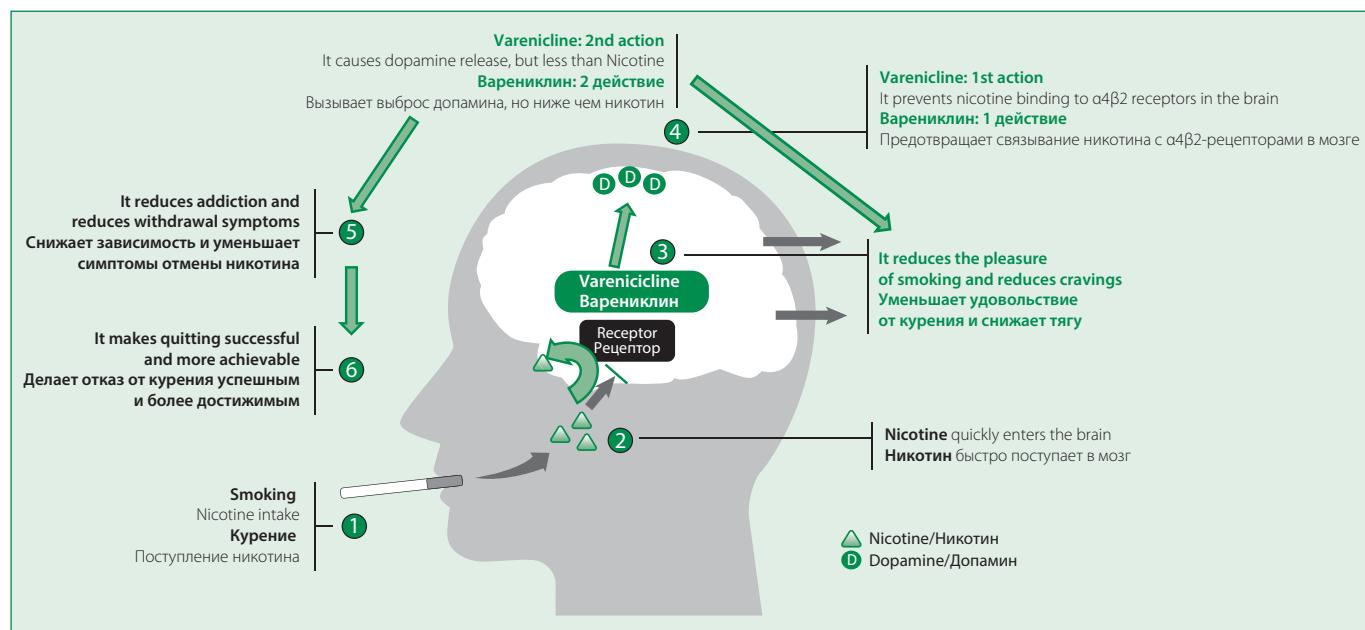
Почти 50 лет назад, еще до широкого осознания в мире необходимости отказа от курения, цитизин использовался в странах Восточной и Центральной Европы

для помощи людям, которые хотят отказаться от курения [40]. Цитизин – алкалоид, имеющий высокое сродство к АНР  $\alpha 4\beta 2$ , содержащийся в растении *Cytisus laburnum*, был открыт в 1818 г. и впервые выделен в 1885 г. [41]. При изучении цитизина в 1912 г. было сделано заключение о том, что он «качественно неотличим от никотина» [42]. Растение *Cytisus laburnum* использовалось как замена табака во время II Мировой войны, а также вскоре после ее завершения в странах Восточной Европы в условиях табачного дефицита [43]. В 1964 г. цитизин стал доступен на фармацевтическом рынке как препарат, облегчающий отказ от курения. Однако цитизин остается недостаточно изученным, а его оптимальные дозы и продолжительность лечения не установлены, так как не были выполнены фармакокинетические исследования у человека [40]. Первые данные клинических исследований по оценке эффективности применения цитизина для отказа от курения были получены в конце 60-х – начале 70-х годов XX века, но не были опубликованы на английском языке, и размещены только в журналах, выпускавшихся в странах Восточной Европы. Несмотря на положительные результаты исследований, которые свидетельствовали об отказе от курения в 41-65% случаях к концу периода приема препарата и в 21-30% случаях в течение 6 мес наблюдения, методологическое качество исследований явно не соответствовало требованиям, принятым в западных странах [40]. Лишь в 2011 г. в журнале *New England Journal of Medicine* были опубликованы результаты спланированного и выполненного РКИ по оценке эффектов цитизина [44]. Результаты мета-анализа клинических исследо-

ваний цитизина [45] свидетельствовали о статистически значимом эффекте приема цитизина, который был сопоставим с таковым у бупропиона, нортриптиллина и клонидина, ОР для отказа от курения составлял 1,57 (при 95%ДИ от 1,42 до 1,74). По данным мета-анализа, выполненного в рамках Кокрановского сотрудничества и ограниченного лишь 2 РКИ с высоким методологическим качеством (в целом 937 участников), ОР для отказа от курения достигал 3,98 (при 95%ДИ от 2,01 до 7,87) [46]. Однако абсолютная частота прекращения курения при длительном наблюдении была лишь умеренной (через 1 год такая частота для цитизина и плацебо составляла 8,5 и 2,1%, соответственно).

Варениклин представляет собой наиболее изученный частичный агонист АНР  $\alpha 4\beta 2$ , который в большинстве стран мира одобрен для медицинского применения как средство, облегчающее отказ от курения. В период абстиненции свойства частичного агониста варениклина обеспечивают никотиноподобный эффект, и за этот счет уменьшают тягу к курению и выраженностим симптомов отмены никотина. Когда человек закуривает сигарету, статистически значимо более высокая аффинность  $\alpha 4\beta 2$  АНР у варениклина по сравнению с никотином предотвращает доступ никотина к таким рецепторам и уменьшает подкрепляющий эффект курения (рис. 2) [26, 47-54].

В отличие от цитизина эффективность и безопасность применения варениклина изучена очень хорошо. Варениклин был синтезирован в лаборатории фармацевтической компании Пфайзер, и был запатентован как новая молекула, обеспечивающая более



**Figure 2. The mechanism of action of varenicline during smoking**  
**Рисунок 2. Механизм действия варениклина при курении**

высокую эффективность и переносимость по сравнению с имевшимися средствами, облегчающими отказ от курения [52]. Несмотря на то, что применение варениклина одобрено к применению экспертами Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов еще в 2006 г., эффективность и безопасность его продолжала изучаться в постмаркетинговых исследованиях.

В мета-анализ РКИ по оценке эффектов применения частичных агонистов АНР  $\alpha 4\beta 2$  [46] было включено 39 исследований, в которых изучался варениклин (в целом 25290 участников, из которых 11801 принимали варениклин). В 27 из 39 РКИ эффекты приема варениклина сравнивали с плацебо. Причем, в 5 РКИ одновременно оценивали эффекты приема бупропиона, а в 8 РКИ – НЗТ. Следует также отметить, что в ходе выполнения 9 РКИ проверяли эффекты применения разных доз варениклина, и в 13 РКИ оценивали эффективность и безопасность его применения в подгруппах участников с определенными заболеваниями. Результаты обобщенного анализа свидетельствовали о том, что ОР для длительного или устойчивого прекращения курения через 6 мес или более при приеме варениклина по сравнению с плацебо достигало 2,24 (при 95%ДИ от 2,06 до 2,43; 27 РКИ, включавших в целом 12625 участников; доказательства высокого качества). В ходе выполнения исследований по сравнительной оценке приема варениклина и бупропиона были установлены преимущества применения варениклина (ОР 1,39 при 95%ДИ от 1,56 до 2,78; 4 РКИ, в целом включавших 5877 участников; доказательства высокого качества). Результаты анализа РКИ по сравнительной оценке эффективности варениклина и НЗТ также свидетельствовали о преимуществах применения варениклина (ОР для отказа от курения через 24 нед после рандомизации достигало 1,25 при 95%ДИ от 1,14 до 1,37; 8 РКИ, в целом включавших 6264 участников; доказательства среднего качества). В ходе выполнения 4 РКИ по оценке эффектов применения варениклина в течение более 12 нед (т.е. в течение периода, превышающего стандартный) была подтверждена хорошая переносимость длительного приема варениклина. В целом 11 участников (95% ДИ от 9 до 11) должны были принимать варениклин по сравнению с применением вмешательства в группе сравнения для прекращения курения 1 участником, что свидетельствует о высокой клинической эффективности варениклина. Наиболее частым побочным эффектом при приеме варениклина была тошнота, которая в большинстве случаев была слабо выраженной или умеренной, и обычно со временем существенно уменьшалась.

Несмотря на очевидные и убедительные доказательства эффективности и безопасности применения

варениклина как при сравнении с плацебо, так и с другими вмешательствами, применяемыми для облегчения отказа от курения, представляется важным привести данные, которые уточняют возможность приема варениклина в тех случаях, когда, с одной стороны, отказ от курения представляется особенно важным, а с другой стороны, нежелательные явления, обусловленные терапией, могут становиться особенно чувствительными.

### Эффективность применения варениклина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

Действительно, несмотря на убедительность данных об эффективности и безопасности приема варениклина с целью облегчения отказа от курения в целом, его эффективность и безопасность у больных с ССЗ в течение длительно периода не была подтверждена. Важным источником информации о безопасности применения варениклина у больных с установленным диагнозом ССЗ можно считать относительно недавно выполненный сетевой мета-анализ плацебо-контролируемых РКИ по оценке влияния фармакологических и поведенческих вмешательств на частоту прекращения курения [55]. В мета-анализ было включено 7 РКИ по оценке влияния фармакотерапии на частоту прекращения курения (в целом 2809 больных с ССЗ), и 17 РКИ по оценке эффективности поведенческих вмешательств (в целом 4666 больных с ССЗ). Результаты мета-анализа свидетельствовали о том, что прием варениклина был эффективен для увеличения вероятности отказа от курения у больных с ССЗ (ОР 2,64 при 95%ДИ от 1,34 до 5,21); причем такое влияние было существенно более выраженным, чем у бупропиона, для которого ОР 1,42 (при 95%ДИ от 1,01 до 2,01). Применение НЗТ у больных с ССЗ в целом статистически значимо не отличалось от применения плацебо (ОР 1,22 при 95%ДИ от 0,72 до 2,06). В то же время в ходе мета-анализа были получены данные об эффективности вмешательств, основанные на телефонном контакте с больными (ОР 1,47 при 95%ДИ от 1,15 до 1,88) или их индивидуальном консультировании (ОР 1,64 при 95%ДИ от 1,17 до 2,28). Таким образом, результаты сетевого мета-анализа, позволяющего оценить относительное влияние определенных вмешательств на интересующий показатель, свидетельствуют о том, что у больных с ССЗ применение варениклина было наиболее эффективным по сравнению с другими вмешательствами. Следует отметить, что относительно небольшое число РКИ, включенных в мета-анализ, в отчете которых сообщалось о безопасности вмешательств, не позволило более или менее надежно оценить ее.

## Эффективность применения варениклина у больных с острым коронарным синдромом

Проблема отказа от курения больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), по понятным причинам представляется особенно актуальной. Известно, что лишь 30% больных, куривших до развития ОКС, не возобновляют курение после выписки из стационара [56-58]. В то же время вопросы безопасности применения препаратов, облегчающих отказ от курения, представляются особенно актуальными. Для ответа на вопрос об эффективности и безопасности применения варениклина у больных с ОКС было выполнено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ EVITA (Evaluation of Varenicline in Smoking Cessation for Patients Post-Acute Coronary Syndrome) [59]. В исследование было включено 302 пациента с ОКС (средний возраст  $55 \pm 9$  лет; 75% мужчины; у 56% больных острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; среднее число выкуриемых сигарет к моменту госпитализации  $21 \pm 11$  в день; средняя продолжительность курения  $36 \pm 12$  лет), которых распределяли в группу приема варениклина или плацебо в течение 12 нед. Через 24 нед в группе варениклина по сравнению с группой плацебо отмечалась статистически значимо более высокая частота прекращения или уменьшения интенсивности курения (47,3 и 32,5% больных, соответственно;  $p=0,012$ ; число больных, которых необходимо было лечить для достижения такого показателя, составляло всего 6,8). Частота развития нежелательных явлений, послуживших причиной прекращения приема исследуемого препарата в течение 30 дней после randomизации, была сходна в группе варениклина и группе плацебо (частота тяжелых нежелательных явлений достигала 11,9 и 11,3%, соответственно, тяжелых осложнений ССЗ – 4 и 4,6%, соответственно).

## Безопасность препаратов, применяемых для облегчения отказа от курения, которая оценивалась по влиянию на нервную систему и психическое состояние

В течение ряда лет оставались сомнения в безопасности применения варениклина и бупропиона по влиянию на нервную систему и психическое состояние, в частности, в возможности увеличения риска суицидальных мыслей и агрессии [60]. Несмотря на то, что в ходе выполнения мета-анализов РКИ и крупных обсервационных исследований такие сомнения в безопасности не подтверждались, еще до того, как их результаты стали доступны, регуляторные органы требовали подтверждения безопасности применения варениклина и бупропиона по влиянию на нервную

систему и психическое состояние. В связи с этим было предпринято международное многоцентровое двойное-слепое тройное плацебо-контролируемое исследование EAGLES (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study) [61]. В исследование было включено в целом 8144 курящих участника, из которых формировали 2 когорты: когорта больных с психическими заболеваниями ( $n=4074$ ) и когорта участников без таких заболеваний ( $n=4028$ ). Участников распределяли в соотношении 1:1:1 в группу применения пластиря с никотином (21 мг/сут с постепенным уменьшением дозы, группу приема варениклина (по 1 мг/сут) и группу бупропиона (по 150 мг 2 р/сут) в течение 12 нед с 12-недельным периодом наблюдения после прекращения применения исследуемых препаратов. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии статистически значимого увеличения частоты развития нежелательных явлений, обусловленных поражением нервной системы или отрицательным влиянием на психическое состояние при применении варениклина или бупропиона по сравнению пластирем с никотином или плацебо. Результаты исследования также свидетельствовали о том, что в группе варениклина частота прекращения курения была выше по сравнению с группой плацебо (отношение шансов [ОШ] 3,61 при 95%ДИ от 3,07 до 4,24), по сравнению группой применения пластиря с никотином (ОШ 1,68 при 95%ДИ от 1,46 до 1,93) и по сравнению с группой бупропиона (ОШ 1,75 при 95%ДИ от 1,52 до 2,01). Наиболее частыми побочными эффектами была тошнота (в группе варениклина у 25% участников), бессонница (в группе бупропиона у 12% больных), патологические сновидения (в группе пластиря с никотином у 12% участников) и головные боли (в группе плацебо у 10% участников). Эффективность терапии не зависела от когорты.

## Эффекты сочетанного применения варениклина и никотинзаместительной терапии

Результаты небольшого ( $n=117$ ) РКИ по оценке эффектов сочетанного применения варениклина и НЗТ по сравнению с изолированным приемом варениклина не выявили преимуществ сочетанного применения препаратов [62]. Однако результаты выполненного впоследствии более крупного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего 446 здоровых курящих лиц [63], свидетельствовали о том, что сочетанное применение варениклина и пластиря с никотином приводит к статистически значимому увеличению частоты воздержания от курения через 12 нед и 6 мес после начала терапии по сравнению с изолированным приемом варениклина (ОШ для 12 нед 1,85 при 95% ДИ от 1,19 до 2,89;  $p=0,007$ ).

и ОШ для 6 мес 2,13 при 95%ДИ от 1,32 до 3,43;  $p=0,002$ ). Следует отметить, что в группе сочетанной терапии отмечалось больше участников, у которых была тошнота, нарушения сна, кожные реакции, запоры и депрессия, но статистическая значимость различий между группами была достигнута только для частоты развития кожных реакций в месте наложения пластиря (14,4 и 7,8% соответственно;  $p=0,03$ ).

В последующем сходные данные были получены в ходе выполнения мета-анализа З РКИ по сравнительной оценке сочетанного применения варениклина и НЗТ по сравнению с изолированным приемом варениклина (для результатов в ранние сроки наблюдения ОШ 1,50 при 95%ДИ от 1,14 до 1,97; для результатов в отдаленные сроки наблюдения ОШ 1,62 при 95%ДИ от 1,18 до 2,23) [64]. Очевидно, что такие данные расширяют возможности применения варениклина в клинической практике, в том числе, и за счет сочетанного использования с НЗТ при необходимости – например, у госпитализированных пациентов при строгом соблюдении некурящего режима в лечебном учреждении.

## Заключение

Таким образом, имеющиеся доказательные данные свидетельствуют о том, что применение варениклина можно считать наиболее эффективным и наиболее изученным фармакологическим вмешательством, повышающим вероятность отказа от курения у широкого круга лиц. Безопасность и эффективность варениклина подтверждена у больных ССЗ, включая больных, перенесших ОКС. Кроме того, подтверждена эффективность и безопасность использования варениклина в сочетании с НЗТ, что также расширяет возможности его использования в клинической практике.

**Конфликт интересов.** Статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер. Компания Пфайзер не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

**Disclosures.** The article was published with the financial support of the Pfizer company. Pfizer did not participate in the data acquisition and writing of the article. The opinion of the authors can not coincide with the opinion of the company.

## References / Литература

1. Eriksen M., Mackay J., Schluger N. et al. The tobacco atlas. 5th ed. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2015.
2. Giovino G.A., Mirza S.A., Samet J.M. et al. GATS Collaborative Group. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet.* 2012;380:668-79. doi:10.1016/S0140-6736(12)61085-Xpmid:22901888.
3. Jha P., Peto R. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *N Engl J Med.* 2014;370:60-8. doi:10.1056/NEJMra1308383.
4. Jha P. Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. *Nat Rev Cancer.* 2009;9:655-64.
5. WHO report on the global tobacco epidemic, 2013: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. Geneva: World Health Organization; 2013.
6. Peto R., Lopez A.D. The future world-wide health effects of current smoking patterns. In: Koop E, Pearson CE, Schwarz MR, eds. Critical issues in global health. San Francisco: Jossey-Bass; 2001:154-61.
7. Hackshaw A., Morris J.K., Boniface S. et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ.* 2018;360:j5855. doi:10.1136/bmj.j5855.
8. World Health Organization. Tobacco fact sheet [cited by Feb 01, 2019]. Available from: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs339/en/>.
9. World Health Organization. Cancer fact sheet [cited by Feb 01, 2019]. Available from: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs297/en/>.
10. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office of Smoking and Health; 2014.
11. Pirie K., Peto R., Reeves G.K. et al. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a pro -pective study of one million women in the UK. *Lancet.* 2013;381:133-41.
12. Jha P., Ramasundarahettige C., Landsman V. et al. 21st Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med.* 2013;368:341-50.
13. Thun M.J., Carter B.D., Feskanich D. et al. 50-Year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2013;368:351-64.
14. Gottlieb S., Zeller M.A. Nicotine-Focused Framework for Public Health. *N Engl J Med.* 2017;377:1111-1114. doi:10.1056/NEJMmp1707409.
15. NHS Digital. Health Survey for England. [cited by Feb 01, 2019]. Available from: [https://data.gov.uk/dataset/health\\_survey\\_for\\_england](https://data.gov.uk/dataset/health_survey_for_england).
16. Jamal A., Homa D.M., O'Connor E. et al. Current cigarette smoking among adults - United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:1233-40. doi:10.15585/mmwr.mm6444a2pmid:26562061.
17. Myers R.L. The 100 Most Important Chemical Compounds: A Reference Guide. Westport, CT: Greenwood Press; 2007.
18. Benowitz N.L. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2009;49:57-71. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742.
19. Gotti C., Zoli M., Clementi F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27:482-91. doi:10.1016/j.tips.2006.07.004.
20. Picciotto M.R., Zoli M., Rimondini R. et al. Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature.* 1998;391:173-7. doi:10.1038/34413.
21. Maskos U., Molles B.E., Pons S. et al. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature.* 2005;436:103-7. doi:10.1038/nature03694.
22. Aberger K., Chitravanshi V.C., Sapru H.N. Cardiovascular responses to microinjections of nicotine into the caudal ventrolateral medulla of the rat. *Brain Res.* 2001;892:138-46. doi:10.1016/S0006-8993(00)03250-9.
23. Brody A.L. Functional brain imaging of tobacco use and dependence. *J Psychiatr Res.* 2006;40:404-18. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.04.012.
24. Dani J.A., De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001;70:439-46. doi:10.1016/S0091-3057(01)00652-9.
25. Nestler E.J. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci.* 2005;8:1445-9. doi:10.1038/nn1578.
26. Jarvis M.J. Why people smoke. *BMJ.* 2004;328:277-9. doi:10.1136/bmj.328.7434.277.
27. Cryan J.F., Bruijnzeel A.W., Skjei K.L., Markou A. Bupropion enhances brain reward function and reverses the affective and somatic aspects of nicotine withdrawal in the rat. *Psychopharmacology* 2003;168:347-58. doi:10.1007/s00213-003-1445-7.
28. Epping-Jordan M.P., Watkins S.S., Koob G.F., Markou A. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature.* 1998;393:76-9. doi:10.1038/30001.
29. Hughes J.R., Hatsuhashi D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry.* 1986;43:289-294.
30. Koob G.F., LeMoal M. Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science.* 1997;278:52-58. doi:10.1126/science.278.5335.52.
31. Rose J.E., Behm F.M., Levin E.D. Role of nicotine dose and sensory cues in the regulation of smoke intake. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993;44:891-900. doi:10.1016/0091-3057(93)90021-K.
32. Rose J.E., Behm F.M., Westman E.C., Johnson M. Dissociating nicotine and nonnicotine components of cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000;67:71-81. doi:10.1016/S0091-3057(00)00301-4.
33. A Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and Dependence: 2008. A U.S. Public Health Service Report. *Am J Prev Med.* 2008;35:158-76. doi:10.1016/j.amepre.2008.04.009.
34. Hartmann-Boyce J., Chepkin S.C., Ye W. et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD000146. doi:10.1002/14651858.CD000146.pub5.
35. Henningfield J.E. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1995;333:1196-7.

36. Paterson N.E., Balfour D.J., Markou A. Chronic bupropion attenuated the anhedonic component of nicotine withdrawal in rats via inhibition of dopamine reuptake in the nucleus accumbens shell. *Eur J Neurosci.* 2007;25:3099-108. doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05546.x.
37. Slemmer J.E., Martin B.R., Damaj M.I. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295:321-7.
38. Hughes J.R., Stead L.F., Hartmann-Boyce J. et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD000031. doi:10.1002/14651858.CD000031.pub4.
39. Raju T.N. The Nobel chronicles. 1936: Henry Hallett Dale (1875-1968) and Otto Loewi (1873-1961). *Lancet.* 1999;353:416. doi:10.1016/S0140-6736(05)75000-5.
40. Prochaska J.J., Das S., Benowitz N.L. Cytisine, the world's oldest smoking cessation aid. *BMJ.* 2013;347:f5198. doi:10.1136/bmj.f5198.
41. Husemann A., Marre W. Vorläufige Mittheilung über Cytisin und Laburnin, zwei neue Pflanzenbasen in Cytisus Laburnum. *Zeitschr f Chemie.* 1865;1:161.
42. Dale H.H., Laidlaw P.P. The physiological action of cytisine, the active alkaloid of laburnum (Cytisus laburnum). *J Pharmacol Exp Ther.* 1912;3:205-21.
43. Seeger R. Cytisine as an aid for smoking cessation. *Med Monatsschr Pharm.* 1992;15:20-1. (In German).
44. West R., Zatonski W., Cedzynska M. et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med.* 2011;365:1193-200. doi:10.1056/NEJMoa1102035.
45. Hajek P., McRobbie H., Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2013;68:1037-42. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-203035.
46. Cahill K., Lindsdon-Hawley N., Thomas K.H. et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD006103. doi:10.1002/14651858.CD006103.pub7.
47. Fachinformation CHAMPIX®. [cited by Feb 1, 2019]. Available from: [https://www.pfizer.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/009995\\_friegabe.pdf](https://www.pfizer.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/009995_friegabe.pdf).
48. Jorenby D.E., Hays J.T., Rigotti N.A. et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(1):56-63. doi:10.1001/jama.296.1.56.
49. Gonzales D., Rennard S.I., Nides M. et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(1):47-55. doi:10.1001/jama.296.1.47.
50. European Public Assessment Report (EPAR). CHAMPIX®: Scientific discussion. [cited by Feb 1, 2019]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000699/WC500025254.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000699/WC500025254.pdf).
51. West R., Baker C.L., Cappelleri J.C., Bushmakin A.G. Effect of varenicline and bupropion SR on craving, nicotine withdrawal symptoms, and rewarding effects of smoking during a quit attempt. *Psychopharmacology.* 2008;197(3):371-7. doi:10.1007/s00213-007-1041-3.
52. Coe J.W., Brooks P.R., Vetelino M.G. et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem.* 2005;48:3474-7. doi:10.1021/jm050069n.
53. Rollema H., Chambers L.K., Coe J.W. et al. Pharmacological profile of the a4b2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology.* 2007;52:985-94. doi:10.1016/j.neuropharm.2006.10.016.
54. Rollema H., Shrikhande A., Ward K.M. et al. Preclinical properties of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence. *Br J Pharmacol.* 2010;160:334-45. doi:10.1016/j.bjp.2009.05.033.
55. Suissa K., Larivière J., Eisenberg M.J. et al. Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10:e002458. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002458.
56. Eisenberg M.J., Grandi S.M., Gervais A. et al. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:524-32. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.1030.
57. Planer D., Lev I., Elitzur Y. et al. Bupropion for smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Arch Intern Med.* 2011;171:1055-60. doi:10.1001/archinternmed.2011.72.
58. Rigotti N.A., Thorndike A.N., Regan S. et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med.* 2006;119:1080-7. doi:10.1016/j.amjmed.2006.04.024.
59. Eisenberg M.J., Windle S.B., Roy N. et al. Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2016;133:21-30. doi:10.1161/CIRCULATION-AHA.115.019634.
60. Institute for Safe Medication Practices. Quarter watch: monitoring FDA MedWatch reports. Sept 24, 2014. Data from 2013 Quarters 2 and 3. 2014. [cited by Feb 1, 2019]. Available from: <http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2013Q3.pdf>.
61. Anthenelli R.M., Benowitz N.L., West R. et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2016;387(10037):2507-20. doi:10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
62. Hajek P., Smith K.M., Dhanji A.R., McRobbie H. Is a combination of varenicline and nicotine patch more effective in helping smokers quit than varenicline alone? a randomised controlled trial. *BMC Med.* 2013;11:140. doi:10.1186/1741-7015-11-140.
63. Koegelenberg C.F., Noor F., Bateman E.D. et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:155-61. doi:10.1001/jama.2014.7195.
64. Chang P.H., Chiang C.H., Ho W.C. et al. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health.* 2015;15:689. doi:10.1186/s12889-015-2055-0.

*About the Author:*

**Sergey R. Gilyarevskiy** – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

*Сведения об авторе:*

**Гиляревский Сергей Руджерович** – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАПО

# Современные рекомендации по артериальной гипертонии: согласованные и несогласованные позиции

Жанна Давидовна Кобалава, Елена Алексеевна Троицкая\*, Этери Ладовна Колесник

Российский университет дружбы народов, Медицинский институт

Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Неуклонный рост распространенности артериальной гипертонии (АГ) и ассоциированных с ней сердечно-сосудистых заболеваний диктует необходимость новых подходов к диагностике и лечению АГ. Опубликованные в 2017 г. рекомендации Американской коллегии кардиологов (ACC/AHA) и опубликованные в 2018 г. рекомендации Европейского кардиологического общества (ESC/ESH), несмотря на некоторые отличия, как никогда раньше сходятся по ключевым вопросам лечения пациентов с АГ. Цель обзора – обсудить позиции сходства и отличия двух документов. В обзоре представлен подробный анализ разделов рекомендаций, касающихся важности оценки сердечно-сосудистого риска для начала и выбора терапии, пороговых уровней артериального давления (АД) для инициации медикаментозного лечения, препаратов выбора для стартовой терапии АГ, целевых значений АД на фоне лечения (в том числе у пожилых). Среди позиций различия подробно проанализированы разделы, касающиеся классификации АД и диагностики АГ, взглядов на лечение АГ при хронической болезни почек. Обсуждаются возможные причины введения нижней границы безопасности снижения АД в европейских рекомендациях. В заключение подчеркивается, что рекомендации ESC/ESH (2018 г.) и ACC/AHA (2017 г.) по многим позициям представляют собой разную трактовку результатов одних и тех же исследований и мета-анализов. Нет сомнений в необходимости снижения повышенного АД и параллельной глобальной оценке и коррекции сердечно-сосудистого риска, причем одной из главных целей рекомендаций 2017 и 2018 гг. является привлечение внимания к данной проблеме у молодых лиц.

**Ключевые слова:** артериальное давление, артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, рекомендации по лечению артериальной гипертонии, сердечно-сосудистый риск.

**Для цитирования:** Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Колесник Э.Л. Современные рекомендации по артериальной гипертонии: согласованные и несогласованные позиции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):105-114. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-105-114

## New Guidelines on Management of Arterial Hypertension: Key Similarities and Differences

Zhanna D. Kobalava, Elena A. Troitskaya\*, Eteri L. Kolesnik

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Steady increase in worldwide prevalence of hypertension and hypertension-related cardiovascular morbidity and mortality necessitate new approaches to the management of hypertensive patients. It's important to recognize that despite several differences the convergence of the 2017 ACC/AHA (US) and 2018 ESC/ESH (European) guidelines is greater now than ever before. The present review focuses on the key similarities and differences of these two documents. Among similarities we analyzed positions regarding the importance of cardiovascular risk evaluation for treatment initiation and choice of optimal treatment strategy: blood pressure (BP) treatment thresholds; drugs of choice for the initiation of antihypertensive therapy and treatment targets in different groups including elderly patients. Among key differences we analyzed sections concerning the classification of BP levels and target BP levels in patients with chronic kidney disease. In conclusion, we may say that in many ways the guidelines are just a different interpretation of the same data. There is no doubt in the importance of lowering high BP and evaluation and correction of high cardiovascular risk. One of the main purposes is to focus attention on younger patients with hypertension.

**Keywords:** blood pressure, arterial hypertension, antihypertensive therapy, hypertension guidelines, cardiovascular risk.

**For citation:** Kobilava Z.D., Troitskaya E.A., Kolesnik E.L. New guidelines on management of arterial hypertension: key similarities and differences. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):105-114. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-105-114

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

## Введение

2018 г. ознаменовался всплеском интереса к проблеме артериальной гипертонии (АГ) после нескольких лет затишья. Столь пристальный интерес обусловлен, с одной стороны, глобальной значимостью заболевания для здравоохранения, а с другой – большим количеством нерешенных вопросов, накопившихся с момента последней публикации рекомендаций Европейского общества кардиологов (2013 г.) и требующих ответа. Действительно, несмотря на усилия врачебного со-

общества, АГ остается ведущей причиной сердечно-сосудистой заболеваемости во всем мире: являясь со-путствующей патологией более чем у 85% пациентов с заболеваниями сердца, АГ ответственна за почти 10 млн смертей и 6,3 млн случаев инвалидности ежегодно. При этом частота контроля АГ в мире остается крайне низкой и составляет не более 14%. По глобальным данным на 2015 г., АГ страдает более 1 млрд человек, причем ежегодно заболевание впервые диагностируется у 37 млн человек. По данным российского многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (15300 участников в возрасте 25-64 лет) распространность АГ в России составляет 44%. Несмотря на

Received / Поступила: 24.01.2019

Accepted / Принята в печать: 13.02.2019

высокую осведомленность о наличии АГ (73,1%), регулярную терапию принимают лишь 50,5% пациентов, а контролируют артериальное давление (АД) лишь 22,7% пациентов с АГ. По данным федерального мониторинга 2003-2010 гг. распространенность АГ в России составила в среднем 39%, осведомленность о наличии АГ – 81%, частота приема антигипертензивных препаратов – 66%, эффективность лечения – 24%, контроля АД – лишь 15%. Ассоциируясь с гигантскими расходами на ведение пациентов ( $\approx$ 370 млрд долларов в год), заболевание является тяжелым бременем для систем здравоохранения во всем мире [1-7]. Уменьшение мировой распространенности АГ на 25% – компонент глобальной программы снижения преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), одной из ключевых целей, намеченных Всемирной организацией здравоохранения к 2025 г. [8]. Очевидно, что для достижения этой амбициозной цели необходимы четкие рекомендации по диагностике АГ, стратегиям антигипертензивной терапии (АГТ) и целевым значениям АД. Опубликованные за последние несколько лет результаты крупных исследований и сетевых мета-анализов, отвечая на вопросы об эффективности различных классов препаратов в отношении сердечно-сосудистых исходов, пороговом уровне АД для начала терапии, целевых уровнях АД, оптимальных для реализации преимуществ АГТ, существенно изменили взгляды на ведение пациентов с АГ. Это привело к публикации крупнейшими кардиологическими обществами обновленных версий рекомендаций. Наибольшее количество дискуссий вызвали рекомендации Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA, 2017 г.) и рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертонии (ESC/ESH, 2018 г.) [9,10].

### **Рекомендации ACC/AHA (2017 г.) и рекомендации ESC/ESH (2018 г.): согласованные позиции**

После публикации рекомендаций ESC/ESH их стали сравнивать с ранее вышедшими рекомендациями ACC/AHA, чрезмерно драматизируя имеющиеся между ними отличия. Действительно, поверхностное прочтение двух документов оставляет ощущение существенных несовпадений по многим разделам, однако более глубокий и взвешенный анализ показывает, что имеющиеся разногласия не столь значительны, как кажется на первый взгляд, и на самом деле рекомендации сходятся по многим позициям, несколько варьируясь в деталях (табл. 1) [11,12].

Кроме того, оба документа в целом сходятся в списке мероприятий, которые не следует проводить у пациентов с АГ (класс доказанности III) (табл. 2).

### **Правильное измерение АД как залог успеха лечения пациентов с АГ**

В новых рекомендациях подчеркивается важность точных измерений АД. Действительно, очень часто в основе решений о назначении и коррекции АГТ лежат результаты сделанных наспех неточных измерений клинического АД. «Реактивность» изменения АД на приеме у врача может приводить к гипердиагностике феномена «гипертонии белого халата». Оба документа подчеркивают важность правильного измерения АД и обосновывают важность амбулаторных методов для диагностики и принятия решений по лечению [13].

### **Значение оценки сердечно-сосудистого риска для ведения пациентов с АГ**

Одной из важнейших особенностей рекомендаций 2017-2018 гг. является ориентировка всех антигипертензивных стратегий на глобальный сердечно-сосудистый риск (СС). Ранее было показано, что многие факторы сердечно-сосудистого риска часто связаны с АГ, а их сочетание оказывает мультиплектический эффект на общий риск. Известно, что прогнозируемый СС риск может различаться в 20 раз у двух людей с одинаковым систолическим артериальным давлением (САД), но разным индивидуальным глобальным риском атеросклеротических ССЗ. При этом абсолютное преимущество АГТ обусловлено, в первую очередь, воздействием на комбинированные факторы, определяющие СС риск, а не просто снижением АД [14]. В мета-анализе 11 исследований и 26 рандомизированных групп (67475 участников) было показано, что наибольшее снижение абсолютных значений риска при понижении АД наблюдалось в группах с более высоким исходным риском [15].

Таким образом, интенсивное снижение АД у пациентов с наиболее высоким СС риском позволяет предотвратить больше неблагоприятных событий, снизить количество пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного события, и увеличить продолжительность жизни с хорошим качеством. Американские рекомендации традиционно основываются на оценке 10-летнего риска ССЗ, связанных с атеросклерозом [9], а европейские – на оценке глобального СС риска с учетом анамнеза ССЗ, наличия сахарного диабета, поражения органов-мишеней и расчета риска по шкале SCORE [10].

### **Пороговые значения АД для начала антигипертензивной терапии**

Подход к определению порогового АД для начала терапии прошел большой путь от диастолического АД (ДАД)  $\geq 105$  мм рт.ст. (JNC 1, 1977 г.) и систолического АД (САД)  $\geq 160$  мм рт.ст. (JNC 3, 1984 г.) до 140 и 90 мм рт.ст. для большинства пациентов в

**Table 1. Key similarities of ACC/AHA 2017 and ESC/ECH 2018 hypertension guidelines [adopted from 9-12]**

**Таблица 1. Согласованные позиции рекомендаций ACC/AHA 2017 г. и ESC/ECH 2018 г. [адаптировано из 9-12]**

<b>Позиция</b>	<b>Особенности</b>	
	<b>ESC/ECH 2018</b>	<b>ACC/AHA 2017</b>
Акцент на правильное измерение АД и использование амбулаторных методов измерения АД	Диагноз АГ должен основываться на повторных измерениях клинического АД в ходе нескольких визитов или на внеофициальных методах измерения АД при их экономической и логистической целесообразности (IC)	Диагностика АГ должна основываться на корректных методах точного измерения АД (IC-EO). Рекомендуется использовать внеофициальные методы измерения АД для подтверждения диагноза АГ и титрования АГТ (IA)
Ключевое значение оценки сердечно-сосудистого риска для начала и выбора терапии	Всем пациентам с АГ без установленных ССЗ, заболеваний почек, СД, признаков ГЛЖ или значимого повышения одного ФР рекомендована оценка СС риска по шкале SCORE (IB)	Для определения порогового значения АД для начала терапии всем пациентам без анамнеза ССЗ рекомендована оценка 10-летнего риска атеросклеротических ССЗ
Понижение пороговых уровней АД для начала медикаментозной терапии	≥140/90 мм рт.ст. у большинства, в т.ч. у «некрупных» пациентов >65 лет при хорошей переносимости; ≥130/85 мм рт.ст. в группе очень высокого риска; ≥160/90 мм рт.ст. у пациентов старше 65 лет (в т.ч. старше 80 лет) (IA)	≥140/90 мм рт.ст., если нет ССЗ или 10-летний риск АССЗ < 10%, а также при вторичной профилактике инсульта; ≥130/80 мм рт.ст. у остальных. Пороговое значение САД у пациентов старше 65 лет ≥130 мм рт.ст. (IA)
Доминирующее значение комбинированной терапии. Предпочтение фиксированным комбинациям	Большинству пациентов с АГ в качестве стартовой терапии рекомендована фиксированная комбинация двух препаратов (IA)	У пациентов с АГ 2-й степени и средним АД, превышающим целевое на >20/10 мм рт.ст., рекомендовано начало АГТ с 2-х препаратов первой линии по отдельности или в виде фиксированных комбинаций (IC-EO)
Использование однотипных комбинаций одних и тех же классов АГТ для лечения большинства пациентов с АГ. Оставление бета-блокаторов в качестве препаратов резерва для особых клинических ситуаций	Предпочтительной является комбинация блокатора РАС (иАПФ или БРА) с ТД или БКК (IA)	Препараты первой линии для старта АГТ включают ТД, БКК, иАПФ и БРА (IA)
Понижение целевых значений АД для всех пациентов с АГ, включая пожилых, пациентов с СД и пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями	Первичная цель <140/90 мм рт.ст., независимо от возраста или сопутствующих заболеваний. В дальнейшем в зависимости от возраста (моложе или старше 65 лет) и наличия ХБП (см. рис.2) (IA).	<130/80 мм рт.ст. у всех (IB-R для САД, IC-EO для ДАД)
Акцент на функциональные возможности («биологический возраст»), а не паспортный возраст при лечении пожилых пациентов	АГТ можно рассмотреть у хрупких пожилых пациентов при переносимости (IIbA). Не рекомендуется отменять АГТ на основании возраста, даже пациентам ≥80 лет, при условии, что лечение хорошо переносится (IIIa)	АГТ рекомендована амбулаторным пациентам ≥65 лет, не проживающим в домах престарелых (IA). Индивидуальный подход к пациентам ≥65 лет с большим количеством сопутствующих заболеваний и низкой ожидаемой продолжительностью жизни (IIaC-EO)

АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертония, АГТ – антигипертензивная терапия, БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину II, БКК – блокатор кальциевых каналов, ТД – тиазидный диуретик, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, РАС – ренин-ангиотензиновая система, САД – sistолическое АД, СД – сахарный диабет, СС – сердечно-сосудистый, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ФР – фактор риска, ХБП – хроническая болезнь почек, EO – expert opinion (мнение эксперта), R – randomized (рандомизированный)

2018 г. [16]. Действительно, в мета-анализах C. Thomopoulos и соавт. (32 рандомизированных клинических исследования [РКИ], n=104359) [17], M. Brunstrom с соавт. (74 РКИ, n=306273) [18] показано, что АГТ приводит к значимому снижению риска неблагоприятных СС исходов при любом пороговом уровне АД, в том числе, и у пациентов низкого или среднего риска с АГ 1 степени. Последнее наиболее ярко продемонстрировано в мета-анализе C. Thomopoulos, в котором назначение АГТ ассоциировалось со снижением риска инсульта на 67%, коронарных событий – на 32%, общей смерти – на 47%. Там же отмечена статистически значимая тенденция к более выраженному снижению абсолютного риска при более низком пороговом уровне САД [17]. Снижение риска инсульта и смерти при назначении

АГТ пациентам с АГ 1-й степени продемонстрировано и в анализе J. Sundstrom с соавт. (данные базы BPLTC, n=15266) [19]. Эффективность низкодозовой АГТ в отношении снижения риска АГ у пациентов с САД 130-139 мм рт.ст. была продемонстрирована в исследованиях TROPHY (772 пациента с высоким нормальным АД, назначение кандесартана) [20], PHARAO (1008 пациентов с высоким нормальным АД, назначение рамиприла) [21] и PREVER-Prevention (730 пациентов с предгипертонией, назначение хлорталидона/амилорида) [22].

Таким образом, рекомендация по снижению порогового АД для начала терапии подкреплена значительной доказательной базой. Следует отметить, что в рекомендациях ESC/ECH пороговый уровень АД ≥140/90 мм рт.ст. необходимо рассматривать у

**Table 2. What is not allowed while treating a patient with hypertension [adopted from 9-11]**

**Таблица 2. Что не следует делать при лечении пациента с АГ [адаптировано из 9-11]**

<b>ESC/E SH 2018</b>	<b>ACC/AHA 2017</b>
<b>Общие позиции</b>	
Не рекомендуется одновременное назначение двух блокаторов РАС при лечении АГ, в том числе, при СД и ХБП	
Не рекомендуется применение иАПФ, БРА или прямых ингибиторов ренина во время беременности	
Не рекомендуется внезапная отмена ББ или препаратов центрального типа действия (клонидина) перед хирургической операцией	
Пациентам с ишемическим инсультом и АД < 220/120 мм рт.ст., у которых не планируется ТЛТ или эндоваскулярное вмешательство и нет другого состояния, требующего неотложного назначения АГТ, нецелесообразно начинать или возобновлять АГТ в первые 48-72 ч	
<b>Дополнительные позиции</b>	
Не рекомендуется отменять АГТ только на основании возраста даже пациентам $\geq 80$ лет, при условии, что лечение хорошо переносится	Не следует назначать недигидропиридиновые БКК для лечения АГ у пациентов с СНиФВ
Не рекомендуется назначать аспирин пациентам с АГ для первичной профилактики	У пациентов со спонтанным внутримозговым кровоизлиянием и уровнем САД 150-220 мм рт.ст. снижение САД в первые 6 ч до $< 140$ мм рт.ст. не снижает смертность и инвалидизацию и потенциально вредно
Не рекомендуется использовать аппаратные методы лечения АГ в рутинной практике	Пациентам, ранее не получавшим ББ, не следует назначать их впервые в день операции
Рутинное назначение АГТ пациентам с гипертонией «белого халата» не показано	
Не рекомендуется «запойное» употребление алкоголя	
Не следует проводить рутинное генетическое тестирование	
АГ – артериальная гипертония, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, АГТ – антигипертензивная терапия, ББ – бета-блокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, РАС – ренин-ангиотензиновая система, САД – системическое артериальное давление, СНиФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ТЛТ – тромболитическая терапия	

большинства пациентов с АГ, принимая во внимание возраст (молодые или старше 80 лет), в то время как американский документ обосновывает необходимость начала терапии при уровне АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. у всех пациентов, независимо от возраста (причем у большинства следует начинать терапию при уровне АД  $\geq 130/80$  мм рт.ст.) [9,10].

### **Изменение образа жизни и медикаментозная терапия**

Как и в предыдущих версиях, в обоих документах отдельный раздел подробно характеризует позиции по немедикаментозным методам снижения АД. Следует отметить, что последние версии рекомендаций, в первую очередь, нацелены на решение проблем, ассоциированных с АГ у молодых лиц, в связи с чем стратегии изменения образа жизни приобретают особое значение.

Стратегия инициации АГТ с двухкомпонентной комбинации предпочтительна в обоих документах, что обосновывается результатами мета-анализов и РКИ, свидетельствующих о более высокой эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией в связи с синергизмом действия компонентов [23,24], более быстрым достижением контроля АД и улучшением исходов [24-27], повышением приверженности к лечению, снижением терапевтической инертности врачей [25,28,29], а также безопасностью

и хорошей переносимостью с низкой частотой прекращения терапии из-за побочных эффектов [30,31]. Недавно завершившееся исследование HOPE-3 в целом не продемонстрировало значимого снижения риска СС событий при назначении комбинированной АГТ пациентам промежуточного риска без ССЗ (промежуточный риск определялся как ежегодный риск больших СС событий 1%). Однако анализ по подгруппам, выделенным в зависимости от уровня АД, показал, что у пациентов с АГ 1-й степени назначение комбинации кандесартана и гидрохлортиазида приводило к снижению риска неблагоприятных СС исходов [32].

Как никогда ранее, европейские и американские эксперты солидарны в отношении препаратов, предпочтительных для стартовой терапии: препараты первой линии в большинстве клинических ситуаций включают в себя блокатор ренин-ангиотензиновой системы (РАС), диуретик и блокатор кальциевых каналов. Несмотря на то что в рекомендациях ESC/E SH бета-адреноблокаторы по-прежнему рассматриваются в числе пяти основных классов антигипертензивных препаратов, обозначены конкретные показания для их назначения при инициации АГТ. Действительно, мета-анализы, проведенные С. Thomopoulos с соавт. (68 исследований,  $n=245885$ ), подтвердили, что снижение риска неблагоприятных исходов обусловлено, в первую очередь, снижением АД как таковым, а не

предпочтительными эффектами каких-либо классов препаратов [33,34], и при эквивалентном снижении АД эффекты основных классов в отношении СС исходов значимо не различаются [35].

### **Позиция по целевому артериальному давлению**

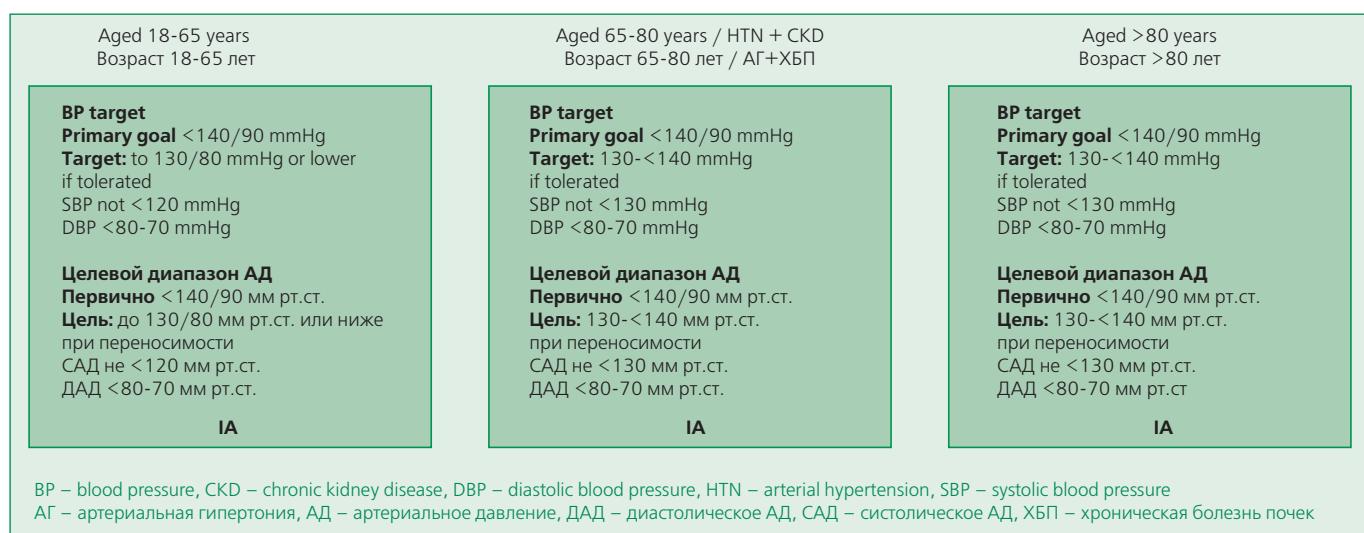
Одной из главных особенностей обновленных рекомендаций стало понижение целевых уровней АД в результате лечения. При этом рекомендации ACC/AHA ввели единый целевой уровень  $<130/80$  мм рт.ст. для всех категорий пациентов (отмечается совпадение порогового уровня для начала терапии и целевого АД), а рекомендации ESC/ESH вводят целевые диапазоны АД с нижней границей безопасности, которые варьируют в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний (рис. 1) [9,10].

Понижение целевого значения АД стало следствием результатов крупных мета-анализов (табл. 3), а также данных post-hoc анализов исследований ONTARGET и TRANSCEND [36] и VALUE [37,38].

Следует отметить, что многие из указанных мета-анализов учитывали результаты, полученные в исследовании SPRINT, которое продемонстрировало доказательства эффективности более жесткого контроля АД в отношении неблагоприятных СС исходов и общей смертности [45], в том числе – среди пациентов старше 75 лет, даже с синдромом старческой астении [46,47]. Наибольшее количество дискуссий вызвало применявшиеся в исследовании SPRINT измерение клинического АД в отсутствии медицинского персонала (метод, ранее не использовавшийся ни в одном аналогичном исследовании). Несмотря на опубликованный дополнительный анализ SPRINT, продемонстрировавший отсутствие различий по первичной ко-

нечной точке между группами со стандартным клиническим измерением АД в присутствии персонала и измерением АД пациентом в одиночестве [48], многие ученые считают, что применение невалидированного метода измерения АД может ограничивать трактовку результатов исследования и, соответственно, определение оптимального целевого АД в результате лечения [49-51]. Тем не менее, несмотря на недостатки, исследование SPRINT – первое РКИ высокой статистической мощности с жесткими конечными точками, доказавшее преимущества интенсивного снижения АД и открывшее перспективы для дальнейшей научной работы.

После публикации европейских рекомендаций многими учеными был поднят вопрос о практической применимости целевых диапазонов САД и ДАД. Очевидно, что введение понятия «целевой диапазон» вместо понятия «целевой уровень» в ряде случаев поставит врача перед клинической дилеммой, что предпочтеть – оптимальное САД или ДАД, в связи с невозможностью влияния на САД и ДАД независимо друг от друга, и такая проблема может возникнуть почти в половине случаев. Так, согласно анализу реестра CLARIFY, из 27 тыс участников, которым требуется коррекция АД, проблемы с выбором цели лечения могут возникнуть у 46% пациентов моложе и у 51% пациентов старше 65 лет [52]. Кроме того, возникают вопросы с лечением изолированной систолической АГ. Следует отметить, что в рекомендациях ACC/AHA 2017 г. для амбулаторных пациентов старше 65 лет (в том числе и у пациентов с изолированной систолической АГ) указан целевой уровень только для САД [9]. Европейские рекомендации подчеркивают, что у пациентов с изолированной систолической АГ при назначении терапии необходимо ориентироваться на



**Figure 1. Target blood pressure ranges according to ESC/ESH 2018 [Adopted from 10]**

**Рисунок 1. Целевые диапазоны АД на лечении в рекомендациях ESC/ESH 2018 г. [адаптировано из 10]**

**Table 3. Effects of intensive blood pressure lowering: data from meta-analyses of randomized clinical trials**

**Таблица 3. Эффекты интенсивного контроля АД: данные мета-анализов РКИ**

Публикация	Количество РКИ, популяция	Исходы ОР (95%ДИ)	Вывод
Bundy J. et al. [39]	42, n=144220	Большие ССЗ – 0,71 (0,60-0,83) Общая смертность – 0,73 (0,58-0,93)	Более интенсивное снижение САД значительно снижает риск ССЗ и общей смертности
Xie X. et al. [40]	19, n=44989	Большие СС события (ИМ, инсульт, СН, СС смерть) – ↓ОР на 14% (4-22) Несосудистая и общая смертность – ↓ОР на 9% (-4-19) – p>0,05 Терминальная ХБП – ↓ОР на 10% (-6-23) Нежелательные явления – ОР 1,35 (0,93-1,97)	Более выраженный протективный эффект при интенсивном снижении АД
Bangalore S. et al. [41]	17, n=55163	Инсульт – 0,54 (0,29-1) ИМ – 0,68 (0,47-1) Общая смертность – 0,88 (0,52-1,5) СС смертность – 0,69 (0,29-1,6) СН – 0,48 (0,14-1,62) Серьезные нежелательные явления – 1,83 (1,05-3,2)	Достижение целевого САД<130 мм рт.ст. ассоциировано с оптимальным балансом между эффективностью и безопасностью
Verdecchia P. et al. [42]	18, n=53405	Инсульт – 0,802 (0,676-0,952) ИМ – 0,853 (0,760-0,957) СН – 0,754 (0,573-0,992) СС смертность – 0,816 (0,674-0,988) Общая смертность – 0,888 (0,772-1,021)	Значительные преимущества стратегии интенсивного снижения АД в отношении риска инсульта и ИМ
Thomopoulos C. et al. [43]	16 (n=52235) и 34 (n=138127)	Инсульт – 0,71 (0,60-0,84) Коронарные события – 0,80 (0,68-0,95) СС смертность – 0,79 (0,63-0,97) СН – 0,80 (0,49-1,31) Общая смертность – 0,83 (0,69-1,03)	Достижение АД<130/80 мм рт.ст. по сравнению с менее интенсивным лечением сопровождается значимым снижением риска инсульта, коронарных событий и СС смертности
Ettehad D. et al. [44]	123, n=613815	ИБС – 0,83 (0,78-0,88) Инсульт – 0,73 (0,68-0,77) СН – 0,72 (0,67-0,78) Все крупные СС события – 0,80 (0,77-0,83) Общая смертность – 0,87 (0,84-0,91)	Значимое снижение риска осложнений с каждым ↓ САД на 10 мм рт.ст. независимо от исходного уровня АД

РКИ - рандомизированные контролируемые исследования, АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, САД –sistолическое АД, СН – сердечная недостаточность, СС – сердечно-сосудистый, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХБП – хроническая болезнь почек, ОР – относительный риск

уровень САД, а нормальное значение ДАД не должно препятствовать назначению оптимального лечения для достижения целевого САД [10].

### Подходы к лечению артериальной гипертонии у пожилых

Одним из наиболее важных изменений в обоих документах стал подход к лечению АГ у пожилых пациентов, заключающийся в максимальном приближении к стратегии, применяющейся у молодых лиц (с более жестким подходом в американских рекомендациях) (табл. 1). Новые данные о протективных эффектах более низкого уровня АД в отношении когнитивных функций подчеркивают важность усиления АГТ и улучшения контроля АД у этой категории больных. Так, в мета-анализе, проведенном С. Thomopoulos с соавт. (96549 пациентов старше 65 лет, 114009 пациентов моложе 65 лет), показано, что снижение АД на 10/5 мм рт.ст. у пациентов старше 65 лет ассоциировалось со статистически значимым снижением риска

инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), СС и общей смертности. Причем назначение терапии пациентам старше 65 лет приводило к более выраженному снижению абсолютных значений риска всех исходов, за исключением сердечной недостаточности. Начало терапии при уровне САД 140-159 мм рт.ст. у пациентов старше 65 лет ассоциировалось со снижением относительного риска инсульта, больших СС событий (инсульт, ИБС, сердечная недостаточность), общей и СС смертности. Начало АГТ при аналогичном уровне АД у пациентов старше 60 лет ассоциировалось со снижением риска СС смерти на 45%, общей смертности – на 21%, риска больших СС событий – на 42% [53].

Существенное понижение целевого АД для пожилых пациентов обосновывается, в первую очередь, результатами дополнительного анализа исследования SPRINT среди пациентов старше 75 лет (2636 участников), который продемонстрировал, что жесткий контроль АД снижает риск первичной конечной точки

на 34% ( $p=0,001$ ), а риск смерти от любой причины – на 33% ( $p=0,009$ ) при отсутствии достоверных различий по риску артериальной гипотонии, падений, синкопе, электролитных нарушений и острой почечной недостаточности [46]. При этом жесткий контроль АД не приводил к изменению скорости ходьбы и ограничению подвижности. Эти результаты были подтверждены для хрупких пациентов и пациентов с исходно медленной скоростью ходьбы [47]. По результатам еще одного анализа четырех РКИ (10857 пациентов с АГ старше 65 лет), интенсивное снижение АД сопровождалось снижением риска больших СС событий на 29%, СС смертности – на 33% и сердечной недостаточности – на 37%. При этом в качестве потенциальных проблем рассматриваются необходимость использования большего количества препаратов и повышение частоты серьезных нежелательных явлений, почечной дисфункции, гипотонии, синкопе [54].

Таким образом, при лечении пожилых пациентов с АГ ограничением должен служить не возраст, а индивидуальная переносимость лечения или особенности течения заболевания у конкретного пациента [12]. Ориентировка не на паспортный, а на биологический возраст – одна из отличительных особенностей рекомендаций 2017-2018 гг.

### Рекомендации ACC/AHA 2017 г. и рекомендации ESC/ESH 2018 г.: ключевые различия

Несмотря на многие схожие черты, по некоторым вопросам рекомендации занимают разные позиции (табл. 4). Наиболее очевидным различием, безусловно, является подход к классификации уровней АД и, соответственно, диагностике АГ и ее разделения по степеням.

Согласно европейским рекомендациям, АГ следует диагностировать при повышении АД  $\geq 140$  и/или 90 мм рт.ст. – уровень, при котором всем пациентам рекомендуется назначать антигипертензивные препараты. Рекомендации ACC/AHA определяют АГ как повышение АД  $\geq 130$  и/или 80 мм рт.ст., что основывается на интерпретации риска и эффектах лечения. Результатом этих несоответствий стали различия в подходе к лечению пациентов с АД 130-139/80-89 мм рт.ст. (то есть с высоким нормальным АД по рекомендациям ESC/ESH и с АГ 1-й степени по рекомендациям ACC/AHA). Оба документа обозначают необходимость активных нефармакологических вмешательств в этой группе больных, при этом в американских рекомендациях АГ следует назначать всем пациентам с высоким 10-летним риском «атеросклеротических» ССЗ, т.е. почти 30% пациентов с данными значениями АД. В европейских рекомендациях можно рассмотреть начало терапии пациентам с очень высоким СС риском, т.е.

чаще всего – при наличии установленного ССЗ (особенно ИБС) [9,10].

Еще в 1993 г. в исследовании MRFIT (347978 взрослых, наблюдение 11,6 лет) было показано, что при САД 130-139 мм рт.ст. (по сравнению с САД  $< 130$  мм рт.ст.) происходит удвоение риска ИБС и инсульта, а риск смерти от ИБС увеличивается на 20% [55]. Увеличение СС риска от нормального АД к (пред)гипертонии продемонстрировано сразу в нескольких метаанализах (табл. 5) [56-59].

В целом новая классификация АД, предложенная американскими обществами, привела к увеличению диагностирования АГ почти на 50%, причем наиболее заметно – у лиц 20-44 лет: количество мужчин с АГ 1-й степени увеличилось втрое, женщин – вдвое. Кроме того, решение американских экспертов изменить подход к диагностике и классификации АГ и основывать лечение АГ 1-й степени на величине СС риска может иметь значение для пожилых, многие из которых попадут в категорию раннего начала медикаментозной терапии. В европейском документе пороговые значения АД для начала АГ у пожилых остаются более высокими, несмотря на их существенное понижение в целом [9-10].

Важно отметить, что европейские рекомендации, в отличие от американских, выделяют нижнюю границу безопасности снижения АД при лечении АГ (120 и 70 мм рт.ст.), что обусловлено результатами *post hoc* анализа исследований TRANSCEND и ONTARGET, в котором был продемонстрирован нелинейный характер ассоциаций между величиной АД и исходами: риск первичной конечной точки при САД  $< 120$  и ДАД  $< 70$  мм рт.ст. мм рт.ст. был сопоставим с риском при САД  $> 140$  мм рт.ст. и ДАД  $> 80$  мм рт.ст. [36,60]. Следует отметить, что популяция данных исследований была преимущественно представлена пациентами высокого СС риска, что отличает ее от классической популяции пациентов с АГ. Можно предположить, что в общей популяции пациентов с АГ нет необходимости в коррекции лечения при уровне САД  $< 120$  мм рт.ст. и ДАД  $< 70$  мм рт.ст. при его хорошей переносимости. Рекомендуется мониторинг клинико-лабораторных показателей не реже 1 раза в 3-6 мес [11].

Еще одним важным отличием стали целевые значения АД у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП):  $< 140/90$  мм рт.ст. в европейских рекомендациях с индивидуальным подходом по дальнейшему снижению в зависимости от переносимости и почечной функции (САД не ниже 130 мм рт.ст.) и  $< 130/80$  мм рт.ст. – в американских. Понижение целевого значения АД для таких пациентов основывается главным образом на результатах исследования SPRINT [45] и его дополнительного анализа по подгруппам, продемонстрировавшим, что интенсивный контроль

**Table 4. Key differences of ESC/ESH 2018 and ACC/AHA 2017 hypertension guidelines [adopted from 9,10]**

**Таблица 4. Различия рекомендаций ESC-ESH (2018) и ACC/AHA (2017) [адаптировано из 9,10]**

Позиция	ESC/ESH 2018	ACC/AHA 2017
Классификация АД	Классификация уровней АД и степеней АГ не изменилась по сравнению с 2013 г.	Изменение классификации АД, изменение уровней САД/ДАД для диагностики АГ
Нижняя граница целевого АД	САД не ниже 120 мм рт.ст., ДАД не ниже 70 мм рт.ст.	Не указана
Роль поражения органов-мишеней в определении риска	Акцент на выявление ПОМ, в том числе и при оценке глобального СС риска	Подробно не рассматривается
Пороговый уровень АД для начала терапии	≥140/90 мм рт.ст. у большинства. Зависит от возраста (старше/моложе 80 лет)	≥130/80 мм рт.ст. для всех кроме отдельных категорий (≥140/90 мм рт.ст. если нет ССЗ или 10-летний риск АССЗ<10%, а также при вторичной профилактике инсульта). Нет коррекции по возрасту
Подходы к лечению пациентов с САД 130-139 и ДАД 85-89 мм рт.ст.	Начало терапии при АД ≥130/85 мм рт.ст. в группе очень высокого риска с ССЗ (особенно ИБС)	Начало терапии при АД ≥130/80 мм рт.ст. у большинства больных
Стартовая терапия (моно – против комбинированной)	Двойная АГТ на старте у большинства больных	Двойная АГТ пациентам с АГ 2 стадии и средним АД на 20/10 мм рт.ст. выше целевого
Основные классы препаратов для лечения	5 основных классов (иАПФ, БРА, диуретики, БКК, ББ)	4 основных класса (иАПФ, БРА, диуретики, БКК)
Роль фиксированных комбинаций	Акцент на использование фиксированных комбинаций на всех этапах терапии	Комбинированная терапия может назначаться в виде отдельных препаратов или в виде фиксированных комбинаций
Режим скрининга АГ	Интервал оценки от 5 лет (оптимальное АД) до 1 года (высокое нормальное АД)	Интервал оценки от 1 года (АД<120/80 мм рт.ст.) до 3-6 мес (повышенное АД и АГ 1 степени)
Ведение пациентов с ХБП	Целевое АД 130-139/70-79 мм рт.ст.	Целевое АД<130/80 мм рт.ст.
Выделение в классе III позиций «вред» и «нет пользы»	Не выделяют	Выделяют

АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертония, АГТ – антигипертензивная терапия, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ББ – бета-блокаторы, БКК – блокатор кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ДАД – диастолическое АД, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ПОМ – поражение органов-мишеней, РАС – ренин-ангиотензиновая система, САД – sistолическое АД, СС – сердечно-сосудистый, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ХБП – хроническая болезнь почек

**Table 5. Associations between blood pressure and a risk of unfavorable outcomes\* [adopted from 56-59]**

**Таблица 5. Ассоциации между уровнем АД и риском неблагоприятных исходов\* [адаптировано из 56-59]**

Исход*	САД/ДАД (мм рт.ст.)		
	<120/80	120-129/80-84	130-139/85-89
СС смерть	Контроль	1,24 (1,10-1,39)	1,56 (1,36-1,76)
Инсульт	Контроль	1,35 (1,10-1,66)	1,95 (1,69-2,24)
ИБС	Контроль	1,11 (0,87-1,42)	1,33 (0,96-1,83)
ИМ	Контроль	1,43 (1,10-1,86)	1,99 (1,59-2,50)

\*Популяции с предгипертонией

ДАД – диастолическое АД, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, САД – sistолическое АД, СС – сердечно-сосудистый

АД у пациентов с ХБП приводит к снижению риска СС событий, но не обладает ренопротективным эффектом. При этом было показано, что интенсивное снижение АД чаще ассоциировалось со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более чем на 30%, у пациентов без анамнеза патологии почек. Дополнительный анализ по подгруппам подтвердил повышение риска новых случаев ХБП и альбуминурии у пациентов без почечного анамнеза (табл. 6) [61], однако эти риски перевешивались эффектами в отношении СС и общей смертности [62].

## **Заключение**

Таким образом, не совпадая по некоторым вопросам, рекомендации ESC/ESH (2018 г.) и ACC/AHA (2017 г.) по многим позициям представляют собой разную трактовку результатов одних и тех же исследований и мета-анализов с учетом региональных факторов, особенностей регулирования и возможностей реализации основных принципов. Нет сомнений в необходимости снижения повышенного АД и параллельной глобальной оценке и коррекции СС риска. Одной из главных целей рекомендаций 2017 и

**Table 6. Outcomes in SPRINT trial according to the presence of CKD [adopted from 61,62]**

**Таблица 6. Исходы в исследовании SPRINT в зависимости от наличия ХБП [адаптировано из 61,62]**

Параметр	Пациенты без ХБП (n=6662)		Пациенты с ХБП (n=2646)	
	ОР (95% ДИ) интенсивная терапия против стандартной	Динамика абсолютного риска через 3 года	ОР (95% ДИ) интенсивная терапия против стандартной	Динамика абсолютного риска через 3 года
Первичная КТ	0,67 (0,54-0,84)	-1,8	0,81 (0,63-1,05)	
Смерть от любой причины	0,74 (0,55-0,98)	-0,9	0,72 (0,53-0,99)	
Первичная КТ или смерть	0,71 (0,59-0,86)	-2,2	0,82 (0,66-1,02)	
Новые случаи альбуминурии	0,82 (0,64-1,05)	-1,2		
Новые случаи ХБП	3,54 (2,50-5,02)	2,6		

ДИ – доверительный интервал, КТ – конечная точка, ОР – относительный риск, ХБП – хроническая болезнь почек

2018 гг. является привлечение внимания к проблеме АГ и СС риска у молодых. Безусловно, внедрение некоторых позиций в реальную клиническую практику будет представлять сложности как для врачей, так и для пациентов. Необходимо переориентирование врачей на работу в команде, применение стратегий повышения приверженности больных к лечению и активное вовлечение пациентов в процесс лечения [12]. Рекомендации, несомненно, облегчают работу практического врача, подсказывая стандартные алгоритмы

лечения. Однако наилучших результатов можно достичь только индивидуальным подходом к лечению пациентов, а не просто снижением миллиметров ртутного столба.

**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. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2224-60. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet.* 2017;389(10064):37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
3. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A. et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):1-25. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052
4. GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1659-724. doi:10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
5. Gaziano T.A., Bitton A., Anand S., Weinstein M.C. The global cost of nonoptimal blood pressure. *J Hypertens.* 2009;27(7):1472-7. doi:10.1097/HJH.0b013e32832a9ba3.
6. Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A. et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECD. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014;13(4):4-14 (In Russ.) [Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шаланова С. А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14]. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
7. Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltnov I.E. et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003-2010 federal monitoring. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011;10(1):9-13 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011;10(1):9-13].
8. Noncommunicable Diseases Global Monitoring Framework: Indicator Definitions and Specifications [cited by Feb 12, 2019]. Available from: [https://www.who.int/nmh/ncd-tools/indicators/GMF\\_Indicator\\_Definitions\\_FinalNOV2014.pdf?ua=1](https://www.who.int/nmh/ncd-tools/indicators/GMF_Indicator_Definitions_FinalNOV2014.pdf?ua=1).
9. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066.
10. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0b013e3282ff8864.
11. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(12):131-42 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Меморандум экспертов Российской кардиологической общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. Российский Кардиологический Журнал. 2018;(12):131-42]. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142.
12. Whelton P.K., Williams B. The 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension and 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guidelines: more similar than different. *JAMA.* 2018;320(17):1749-50. doi:10.1001/jama.2018.16755.
13. Bakris G., Sorrentino M. Perspective on the new blood-pressure guidelines. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3008-9. doi:10.1093/euroheartj/ehy280
14. Goff D.C. Jr, Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73. doi:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
15. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2014;384(9943):591-8. doi:10.1016/S0140-6736(14)61212-5.
16. Lüscher T.F. What is a normal blood pressure? *Eur Heart J.* 2018;39(24):2233-40. doi:10.1093/euroheartj/ehy330.
17. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels--overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32(12):2296-304. doi:10.1097/HJH.0000000000000379.
18. Brunström M., Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(1):28-36. doi:10.1001/jamainternmed.2017.6015.
19. Sundstrom J., Arima H., Jackson R. et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):184-91. doi:10.7326/M14-0773.
20. Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M. et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1685-97. doi:10.1056/NEJMoa060838.
21. Lüders S., Schrader J., Berger J. et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens.* 2008;26(7):1487-96. doi:10.1097/HJH.0b013e3282ff8864.

22. Fuchs S., Poli-de-Figueiredo C., Figueiredo Neto J. et al. Effectiveness of Chlorthalidone Plus Amiloride for the Prevention of Hypertension: The PREVER-Prevention Randomized Clinical Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e004248. doi:10.1161/JAHA.116.004248.
23. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009;122(3):290-300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
24. MacDonald T.M., Williams B., Webb D.J. et al. Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):pii: e006986. doi:10.1161/JAHA.117.006986.
25. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010;55(2):399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
26. Xu W., Goldberg S.I., Shubina M., Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2015;350:h158. doi:10.1136/bmj.h158.
27. Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaffman S.R. et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension.* 2012;59(6):1124-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167.
28. Jung O., Gechter J.L., Wunder C. et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens.* 2013;31(4):766-74. doi:10.1097/HJH.0b013e32835e2286.
29. Conn V.S., Ruppar T.M., Chase J.A. et al. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(12):94. doi:10.1007/s11906-015-0606-5.
30. Corrao G., Parodi A., Zambon A. et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens.* 2010;28(7):1584-90. doi:10.1097/HJH.0b013e328339f9fa.
31. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34(10):1921-32. doi:10.1097/HJH.0000000000001052.
32. Lonn E.M., Bosch J., López-Jaramillo P. et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2009-20. doi:10.1056/NEJMoa1600175.
33. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32(12):2285-95. doi:10.1097/HJH.0000000000000378.
34. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure – meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34(3):373-84. doi:10.1097/HJH.0000000000000848.
35. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33(7):1321-41. doi:10.1097/HJH.0000000000000614.
36. Böhm M., Schumacher H., Teo K.K. et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet.* 2017;389(10085):2226-37. doi:10.1016/S0140-6736(17)30754-7.
37. Kjeldsen S.E., Berge E., Bangalore S. et al. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE trial. *Blood Press.* 2016;25(2):83-92. doi:10.3109/08037051.2015.1106750.
38. Mancia G., Kjeldsen S.E., Zappe D.H. et al. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur Heart J.* 2016;37(12):955-64. doi:10.1093/euheartj/ehv633.
39. Bundy J.D., Li C., Stuchlik P. et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2(7):775-81. doi:10.1001/jamacardio.2017.1421.
40. Xie X., Atkins E., Lv J. et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10017):435-43. doi:10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
41. Bangalore S., Toklu B., Gómez E. et al. Optimal systolic blood pressure target after SPRINT: insights from a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2017;130(6):707-19.e8. doi:10.1016/j.amjmed.2017.01.004.
42. Verdecchia P., Angeli F., Gentile G., Reboldi G. More versus less intensive blood pressure-lowering strategy: cumulative evidence and trial sequential analysis. *Hypertension.* 2016;68(3):642-53. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07608.
43. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34(4):613-22. doi:10.1097/HJH.0000000000000881.
44. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
45. SPRINT Research Group, Wright J.T. Jr, Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
46. Williamson J.D., Supiano M.A., Applegate W.B. et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged  $\geq$ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(24):2673-82. doi:10.1001/jama.2016.7050.
47. Odden M.C., Peralta C.A., Berlowitz D.R. et al. Effect of intensive blood pressure control on gait speed and mobility limitation in adults 75 years or older: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177(4):500-7. doi:10.1001/jamainternmed.2016.9104.
48. Johnson K.C., Whelton P.K., Cushman W.C. et al. Blood pressure measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension.* 2018;71(5):848-57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10479.
49. Kjeldsen S.E., Lund-Johansen P., Nilsson P.M., Mancia G. Unattended blood pressure measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension.* 2016;67:808-12. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07257.
50. Kjeldsen S.E., Mancia G. Unobserved automated office blood pressure measurement in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT): systolic blood pressure treatment target remains below 140 mmHg. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2(2):79-80. doi:10.1093/ejhcvp/pvw002.
51. Gorburin V.M. Problems of Evaluating Blood Pressure Measurement in Modern Clinical Trials (the case of SPRINT Study Results). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(1):122-30. (In Russ.) [Горбуров В.М. Проблемы оценки результатов измерения артериального давления в современных клинических исследованиях (на примере исследования SPRINT). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(1):122-30]. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-122-130.
52. Vidal-Petiot E., Elbez Y., Lüscher T.F. et al. The 2018 ESC-ESH guidelines for the management of arterial hypertension leave clinicians facing a dilemma in half of the patients. *Eur Heart J.* 2018;39(45):4040-1. doi:10.1093/euheartj/ehy495.
53. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 13 - benefits and adverse events in older and younger patients with hypertension: overview, meta-analyses and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2018;36(8):1622-36. doi:10.1097/HJH.0000000000001787.
54. Bavishi C., Bangalore S., Messerli F.H. Outcomes of intensive blood pressure lowering in older hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(5):486-93. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.077.
55. Stamler J., Stamler R., Neaton J.D. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med.* 1993;153(5):598-615.
56. Guo X., Zhang X., Guo L. et al. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(6):703-16. doi:10.1007/s11906-013-0403-y.
57. Huang Y., Cai X., Zhang J. et al. Prehypertension and Incidence of ESRD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):76-83. doi:10.1053/j.ajkd.2013.07.024.
58. Lee M., Saver J.L., Chang B. et al. Presence of baseline prehypertension and risk of incident stroke: a meta-analysis. *Neurology.* 2011;77(14):1330-7. doi:10.1212/WNL.0b013e3182315234.
59. Shen L., Ma H., Xiang M.X., Wang J.A. Meta-analysis of cohort studies of baseline prehypertension and risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2013;112(2):266-71. doi:10.1016/j.jamcard.2013.03.023.
60. Böhm M., Schumacher H., Teo K.K. et al. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120-140 mmHg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3105-14. doi:10.1093/euheartj/ehy287.
61. Beddhu S., Rocco M.V., Toto R. et al. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Control on Kidney and Cardiovascular Outcomes in Persons Without Kidney Disease: A Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2017;167(6):375-83. doi:10.7326/M16-2966.
62. Cheung A.K., Rahman M., Reboussin D.M. et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2812-23. doi:10.1681/ASN.20170202148.

**About the Authors:**

**Zhanna D. Kobalava** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine with the Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after V.S. Moiseev, Institute of Medicine, RUDN University  
**Elena A. Troitskaya** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with the Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after V.S. Moiseev, Institute of Medicine, RUDN University  
**Eteri L. Kolesnik** – MD, PhD, Assistant, Chair of Internal Medicine with the Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after V.S. Moiseev, Institute of Medicine, RUDN University

**Сведения об авторах:**

**Кобалава Жанна Давидовна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, Медицинский институт, РУДН  
**Троицкая Елена Алексеевна** – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, Медицинский институт, РУДН  
**Колесник Этери Ладовна** – к.м.н., ассистент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, Медицинский институт, РУДН

# Предсердные тахикардии и трепетание предсердий: основы диагностики и современные возможности терапии

Юрий Андреевич Бунин, Софья Владимировна Миклишанская\*,

Елена Александровна Золозова, Виктория Васильевна Чигинева

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Статья посвящена описанию всех видов предсердных тахиаритмий, включая неадекватную синусовую тахикардию, которой, как правило, уделяют недостаточно внимания в отечественной литературе, синоатриальную узловую реципрокную тахикардию, очаговую и многоочаговую предсердную тахикардию, трепетание и фибрилляцию предсердий. Приведены электрофизиологические механизмы развития и электрокардиографические критерии диагностики данных нарушений ритма сердца. В статье обсуждается современный взгляд на стратегию и тактику купирующей и профилактической терапии у больных с основными видами предсердных тахикардий и трепетанием предсердий. В частности, отмечается, что прогноз при неадекватной синусовой тахикардии, как правило, благоприятный, и поэтому медикаментозное лечение при ней направлено на уменьшение симптомов, а при их отсутствии не является необходимым. Большое внимание уделено медикаментозному и интервенционному лечению трепетания предсердий. Подчеркивается, что катетерной аблации истмус-зависимого трепетания предсердий в большинстве случаев отдается предпочтение перед длительной фармакотерапией. Однако при продолжительном наблюдении (более 3 лет) почти у 1/3 больных могут развиться пароксизмы фибрилляции предсердий. В то же время в большинстве случаев катетерная аблация атипичного трепетания предсердий существенно менее эффективна. Также обсуждаются показания и побочные эффекты катетерной аблации синусового узла. Авторы дают критический анализ традиционных подходов к лечению предсердных тахиаритмий и разбирают новые рекомендации по ведению данных больных, представленные в Европе и США. На основании этих рекомендаций даны четкие алгоритмы по тактике ведения пациентов с предсердными тахиаритмиями. Подчеркивается необходимость профилактики тромбоэмбolicких осложнений при некоторых видах предсердных тахиаритмий.

**Ключевые слова:** синусовая тахикардия, неадекватная синусовая тахикардия, синоатриальная узловая реципрокная тахикардия, очаговая предсердная тахикардия, многоочаговая предсердная тахикардия, трепетание предсердий.

**Для цитирования:** Бунин Ю.А., Миклишанская С.В., Золозова Е.А., Чигинева В.В. Предсердные тахикардии и трепетание предсердий: основы диагностики и современные возможности терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):115-124. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-115-124

## Atrial Tachyarrhythmias and Atrial Flutter: the Basics of Diagnostics and Modern Opportunities of Therapy

Yuri A. Bunin, Sofya A. Miklishanskaya\*, Elena A. Zolozova, Victoria V. Chigineva

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

The article is devoted to the description of all types of atrial tachyarrhythmias, including inappropriate sinus tachycardia, which, as a rule, is not paid enough attention in the domestic literature, sinoatrial node reentrant tachycardia, focal and multifocal atrial tachycardia, atrial flutter, and atrial fibrillation. The electrophysiological mechanisms of development and electrocardiographic criteria for the diagnosis of these cardiac rhythm disturbances are presented. Along with this, the article discusses the modern view of the strategy and tactics of pharmacological cardioversion and preventive therapy in patients with the main types of atrial tachyarrhythmias and atrial flutter. It is noted that the prognosis for inappropriate sinus tachycardia, as a rule, is favorable, and therefore, aim of treatment is to reduce the symptoms, and in their absence medical treatment is not necessary. Much attention is paid to drug and interventional treatment of atrial flutter. It is emphasized that catheter ablation of isthmus-dependent atrial flutter in most cases is preferred over long-term pharmacotherapy. However, in prolonged observation (more than 3 years), nearly 1/3 of patients may develop paroxysmal atrial fibrillation. At the same time, catheter ablation of atypical atrial flutter is, in most cases, substantially less effective. The indications and side effects of catheter ablation of the sinus node are also discussed. The authors provide a critical analysis of traditional approaches to the treatment of atrial tachyarrhythmias and analyze new recommendations for the management of these patients presented in Europe and the USA. Based on these recommendations, clear algorithms for the management of patients with atrial tachyarrhythmias are given. The need to prevent thromboembolic complications in some types of atrial tachyarrhythmias is emphasized.

**Keywords:** sinus tachycardia, inappropriate sinus tachycardia, sinoatrial node reentrant tachycardia, focal and multifocal atrial tachycardia, atrial flutter.

**For citation:** Bunin Y.A., Miklishanskaya S.A., Zolozova E.A., Chigineva V.V. Atrial Tachyarrhythmias and Atrial Flutter: the Basics of Diagnostics and Modern Opportunities of Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):115-124. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-115-124

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kvant83@list.ru

Received / Поступила: 05.11.2018

Accepted / Принята в печать: 07.11.2018

Предсердные тахикардии, объединенные по принципу места их образования, являются разновидностью наджелудочковых тахикардий и включают в себя такие разнообразные нарушения ритма сердца, как синусовая и неадекватная синусовая тахикардии, синоатриальная узловая реципрокная синусовая тахикардия, очаговая и многоочаговая предсердные тахикардии. Кроме того, трепетание предсердий (ТП), являющееся по своей сути macro re-entry предсердной тахикардией, также может быть включено в эту группу аритмий. Несмотря на то, что по распространенности и клиническому значению они уступают фибрилляции предсердий (ФП), особенности их диагностики и современной медикаментозной и немедикаментозной терапии представляют определенные трудности, а их значение важно для врачей различных специальностей.

Неадекватная синусовая тахикардия является малоизученным видом нарушения ритма сердца. Ее медикаментозное лечение, так же, как и других предсердных тахикардий, в большинстве случаев основывается только на небольших неконтролируемых исследованиях. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что ТП встречается приблизительно в 10-15 раз реже, чем ФП, а оценка эффективности ее фармакотерапии различными антиаритмическими препаратами затруднена из-за того, что в большинстве исследований включались больные, имеющие одновременно ТП и ФП. Однако общее впечатление таково, что лечение ТП антиаритмическими препаратами существенно труднее и менее эффективно, чем ФП.

### **Синусовая тахикардия**

Классификация предсердных тахикардий, одним из вариантов которой является синусовая, представлена в табл. 1. По современным представлениям у здоровых взрослых людей частота синусового ритма колеблется от 50 до 100 в мин [1], а синусовая тахикардия определяется как состояние, при котором ча-

**Table 1. Classification of atrial tachycardias (adapted from [2])**

**Таблица 1. Классификация предсердных тахикардий (адаптировано из [2])**

<b>1. СИНУСОВАЯ ТАХИКАРДИЯ</b>
• Физиологическая синусовая тахикардия
• Неадекватная синусовая тахикардия
• Синоатриальная узловая реципрокная тахикардия
<b>2. ЭКТОПИЧЕСКИЕ ПРЕДСЕРДНЫЕ ТАХИКАРДИИ</b>
• Очаговая предсердная тахикардия
• Многоочаговая предсердная тахикардия
• Трепетание предсердий (macrore-entrant предсердная тахикардия)

стота синусового ритма превышает 100 в мин. У детей, как правило, частота сердечных сокращений больше как в покое, так и при физической нагрузке. В большинстве случаев синусовая тахикардия начинается постепенно, и постепенно заканчивается; на ЭКГ зубцы Р имеют морфологию, характерную для нормального синусового ритма: положительные в отведениях I, II, aVF, отрицательные в отведении aVR и двухфазные в отведении V<sub>1</sub>. Синусовая тахикардия относится к физиологической, когда является ответом на физическую активность, эмоциональный стресс или связана с цеплым рядом патологических состояний: лихорадка, дегидратация, анемия, сердечная недостаточность, тиреотоксикоз и т.д. В ряде случаев ее появление может быть следствием приема веществ, содержащих кофеин, стимуляторы бета-адренергических рецепторов, а также употребления ряда наркотиков (амфетамин, кокаин). Физиологическая синусовая тахикардия прекращается при ликвидации причин, лежащих в основе ее развития. В редких случаях (у больных с выраженной симптоматикой) как временная мера могут применяться бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил или дилтиазем).

### **Неадекватная синусовая тахикардия**

Неадекватная синусовая тахикардия (НСТ; синдром неадекватной синусовой тахикардии – СНСТ) определяется как синусовая тахикардия ( $> 100/\text{мин}$ ) в покое и в среднем  $> 90/\text{мин}$  при суточном мониторировании ЭКГ [1]. Кроме того, она не соответствует уровню физического или эмоционального стресса, влиянию патологических факторов, а также фармакологических препаратов. Основные причины развития НСТ остаются недостаточно изученными и, вероятно, являются многофакторными, включая нарушение нейро-гуморальной регуляции (вегетативная дисфункция с преобладанием симпато-адреналового влияния) или увеличение собственной автоматической активности, в том числе, возможно, связанной с органическим поражением пейсмекерных клеток синусового узла [3]. Неадекватная синусовая тахикардия является довольно устойчивой, диагностируется преимущественно у молодых женщин, но может встречаться у мужчин и в различных возрастных группах. Исследований по изучению прогноза по ней мало, но в подавляющем большинстве случаев он расценивается как благоприятный, так как аритмия крайне редко ассоциируется с развитием кардиомиопатии, индуцируемой тахикардией [4].

НСТ может иметь бессимптомное течение, а при наличии жалоб основной из них является ощущение учащенного сердцебиения в покое или при минимальной физической нагрузке. Реже пациентов с НСТ бес-

покоят одышка, головокружение, предобморочные состояния. Так как НСТ диагностируется методом исключения других причин ее развития, следует скрупулезно выяснить анамнез заболевания, провести тщательное физикальное обследование и, как правило, ряд лабораторных (клинический анализ крови, определение уровня глюкозы в плазме крови, гормонов щитовидной железы и др.) и инструментальных методов исследования (повторная стандартная ЭКГ, длительное мониторирование ЭКГ по Холтеру и др.). Проба с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле может быть полезной для документирования неадекватного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на минимальную физическую нагрузку. Эхокардиография входит в перечень обязательных исследований при подозрении на НСТ (исключение или подтверждение поражения клапанного аппарата или мышцы сердца). Электрофизиологическое исследование проводится редко для дифференциальной диагностики НСТ с другими наджелудочковыми тахикардиями (НЖТ), в частности, с синоатриальной узловой реципрокной тахикардией (САУРТ). Неадекватная синусовая тахикардия, в отличие от САУРТ, не индуцируется и не купируется электрокардиостимуляцией (ЭКС). Эксперты Европейской ассоциации нарушений ритма сердца (EHRA) [2] подчеркивают необходимость дифференциальной диагностики НСТ с синдромом постуральной ортостатической тахикардии.

В связи с тем, что прогноз при НСТ, как правило, благоприятный, лечение направлено на уменьшение симптомов, а при их отсутствии не является необходимым [5]. До применения медикаментов целесообразно дать рекомендации по изменению образа жизни: физические тренировки, ограничение или прекращение приема веществ, вызывающих тахикардию и др. Вопреки существовавшему ранее мнению эксперты EHRA [2] и Американской коллегии кардиологов/Американского общества сердца/Общества ритма сердца (ACC/AHA/HRS) [5] считают, что у больных с НСТ терапия бета-адреноблокаторами и недигидропиридиновыми антагонистами кальция часто бывает неэффективна, или имеет побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы при назначении их в адекватных дозах, поэтому они должны использоваться как препараты второго ряда.

В качестве основного препарата для лечения симптомной НСТ рекомендуется ивабрадин [2,5], являющийся ингибитором  $I_f$ -каналов, отвечающих за автоматическую активность синусового узла. Он не влияет на внутрипредсердную, атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость, сократительную функцию миокарда и уровень артериального давления (АД). В рандомизированном двойном слепом пла-

цеобо-контролируемом исследовании [6] около 75% симптомов, связанных с НСТ, были устранены в группе ивабрадина за довольно короткое время. В другом исследовании [7] ивабрадин урежал ЧСС в покое подобно метопрололу, но был более эффективен в уменьшении симптомов при физической нагрузке и лучше переносился. Однако в связи с этим мы не можем не указать на результаты исследования SIGNIFY [8], в котором было показано статистически значимое увеличение случаев развития фибрилляции предсердий (ФП) по сравнению с плацебо (5,3% и 3,8%;  $p<0,001$ ) при длительном ( $>2$  лет) применении ивабрадина в дозе 20 мг/сут у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В ряде случаев при симптомной НСТ, рефрактерной к монотерапии, допустима комбинация бета-адреноблокатора или недигидропиридинового антагониста кальция с ивабрадином, которая требует повышенного внимания к возможному развитию выраженной синусовой брадикардии.

Катетерная аблация (КА) для модификации синусового узла не является рутинной процедурой и рекомендуется только больным с НСТ и выраженной симптоматикой, рефрактерной к медикаментозной терапии. Непосредственная эффективность процедуры составляет 76-100% [5]. В то же время в течение нескольких мес НСТ может рецидивировать у 27-30% больных [2,9]. Осложнения КА встречаются в 8-14% случаев: тампонада сердца, повреждение диафрагмального нерва, дисфункция синусового узла, требующая имплантации ЭКС, развитие предсердных тахикардий.

### **Синоатриальная узловая реципрокная тахикардия**

САУРТ является своеобразным вариантом очаговой предсердной тахикардии (ОПРТ), развивающимся по механизму micro-re-entry в области синусового (СА) узла, а также, возможно, с участием ближайших к нему участков правого предсердия. В отличие от НСТ сама аритмия и ассоциированные с ней клинические симптомы носят пароксизмальный характер. Приступы нарушения ритма сердца, как правило, короткие, а частота предсердного и желудочкового ритмов варьирует от 100 до 180/мин (чаще не превышает 150/мин). На ЭКГ полярность и морфология зубца Р, расположенного перед комплексом QRS, подобны или очень похожи на те, которые регистрируются во время синусового ритма. САУРТ хорошо индуцируется и успешно купируется ЭКС, а развитие атриовентрикулярной блокады не приводит к прекращению приступа аритмии. Важным электрокардиографическим признаком, отличающим синоатриальное узловое re-entry от синусовой тахикардии и НСТ, является удлинение интервала PR при учащении ритма (при синусовой та-

хикардии и НСТ он не изменяется или укорачивается). Так как даже при квалифицированном анализе стандартной ЭКГ ошибки в диагностике САУРТ достигают 30-50%, она может быть подтверждена с помощью внутрисердечного электрофизиологического исследования [10]. Проведение его целесообразно только у больных с частыми и плохо переносимыми пароксизмами НЖТ неясного механизма развития для уточнения диагноза и подбора адекватной антиаритмической терапии [2].

Рекомендации по лечению САУРТ основаны, в основном, на клиническом опыте и данных небольших работ, потому что до настоящего времени крупных контролируемых исследований по ее медикаментозной терапии не проводилось. Предполагается, что тактика кардиоверсии САУРТ должна быть аналогична проводимой при атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии:

- 1) вагусные приемы (проба Вальсальвы, массаж каротидного синуса);
- 2) если они неэффективны, внутривенно вводятся антиаритмики: аденоzin (АТФ) или недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем); может быть эффективно внутривенное введение бета-адреноблокаторов, дигоксина, амиодарона;
- 3) при нестабильной гемодинамике (тяжелые ангинозные боли, значительное снижение АД, сердечная астма или отек легких) проводится экстренная электроимпульсная терапия (ЭИТ);
- 4) пароксизмы САУРТ можно купировать ЭКС.

По мнению экспертов EHRA [2] для профилактики симптомной САУРТ в первую очередь надо использовать верапамил, дилтиазем, а не бета-адреноблокаторы (менее эффективны и чаще дают побочные реакции). Возможно применение дигоксина, антиаритмиков IC (пропафенон, флекаинид) и III (амиодарон, сotalол) классов. Назначение ивабрадина малоэффективно [11]. Катетерная абляция – рекомендуемый метод лечения с хорошим длительным прогнозом [2,12], однако ее проведение требует высокой квалификации, так как возможно нарушение функции синусового узла.

### **Очаговая предсердная тахикардия**

Устойчивая (продолжительность более 30 с) ОПРТ диагностируется только у 3-17% больных с НЖТ, которым проводилось электрофизиологическое исследование с последующей катетерной абляцией (КА) [13,14]. В последние годы отмечается, что в Европе и США данная аритмия у взрослых стала встречаться еще реже, потому что ее КА проводится уже в юношеском возрасте [5]. ОПРТ у больных пожилого и старческого возраста диагностируется чаще, по нашим дан-

ным – около 25% среди всех наджелудочных тахикардий. Электрофизиологические механизмы развития ОПРТ включают нарушение автоматизма, триггерную активность и microre-entry. Источником данной аритмии являются различные участки правого и левого предсердия (crista terminalis, свободные стенки правого и левого предсердий, области трикуспидального и митрального колец, коронарный синус, легочные вены, ушко правого и левого предсердия и т.д.). По некоторым данным ОПРТ чаще исходит из правого предсердия [15]. Возможности стандартной ЭКГ для выявления источника аритмии ограничены, особенно, когда имеется органическое поражение предсердий или в анамнезе была КА. Точное определение очага аритмии необходимо только для проведения КА и выполняется с помощью внутрисердечного электрофизиологического исследования с эндокардиальным картированием предсердий [2, 5].

Частота предсердных сокращений во время пароксизма тахикардии колеблется от 100 до 250/мин (чаще 140-180/мин). Электрокардиографическими критериями диагностики ОПРТ являются: наличие зубца P, отличающегося по своей форме от синусового, расположенного перед комплексом QRS, и продолжительность интервала PR меньше продолжительности интервала RP. Пароксизмальная ОПРТ иногда постепенно увеличивает свою частоту («warm-up-разогрев») и постепенно замедляет ее («cool-down-охлаждение»), что более характерно для «автоматической» природы тахикардии [5]. Кроме того, «автоматическая» ОПРТ имеет тенденцию к переходу в хроническую форму (постоянную или непрерывно рецидивирующую) [2,5]. Очаговая предсердная тахикардия у взрослых в большинстве случаев диагностируется при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, дилатационная кардиомиопатия и др.), которые и определяют их прогноз. Смертность при них при отсутствии другой патологии, кроме нарушения ритма сердца, очень низкая, тем не менее, надо иметь в виду, что хроническое течение ОПРТ может вызывать кардиомиопатию и сердечную недостаточность (кардиомиопатия, индуцированная тахикардией).

В рекомендациях ACC/AHA/HRS [5] совершенно четко отмечается, что до настоящего времени, как и при САУРТ, нет крупных рандомизированных клинических исследований по фармакотерапии ОПРТ. Большинство данных, лежащих в основе рекомендаций по ее медикаментозному лечению, базируются на маленьких обсервационных исследованиях, включавших в себя больных, неоднородных как по возрасту (в том числе детей и подростков), так и по виду наджелудочных тахикардий. Поэтому практически все рекомендации по неотложной терапии и профилактике ОПРТ

имеют низкий уровень доказательства – «С» (согласованное мнение экспертов).

Асимптомные (малосимптомные) непродолжительные пароксизмы ОПРТ не требуют лечения. Вагусные приемы, как правило, не купируют ОПРТ. Синхронизированная КА (энергия первого разряда монофазного импульса 100 Дж) является методом выбора ее купирования у больных с выраженным нарушением гемодинамики. Однако в случаях автоматического механизма развития аритмии ЭИТ может быть неэффективна [2,16]. Нецелесообразно применять ЭИТ для купирования ОПРТ с частыми, но самостоятельно прекращающимися пароксизмами аритмии, за исключением случаев, требующих неотложного вмешательства. ЭКС также не купирует автоматическую ОПРТ, но с ее помощью прекращается аритмия, развивающаяся по механизму *re-entry* и, вероятно, триггерной активности. Внутривенное введение бета-блокаторов, верапамила и дилтиазема в 30-50% случаев купирует ОПРТ или замедляет частоту желудочковых сокращений [17]. Мы поддерживаем мнение EHRA [2], что данные препараты не имеют достаточной доказательной базы, чтобы их в/в введение отнести к I классу показаний при купировании ОПРТ, как это делают эксперты ACC/AHA/HRS [5]. Применение аденозина (внутривенно быстро) эффективно в неотложной терапии ОПРТ, развивающейся не по механизму *re-entry*. Появление на фоне его введения транзиторной атриовентрикулярной блокады, не прекращающей предсердную тахикардию, помогает провести дифференциальный диагноз между ОПРТ, атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией (АВУРТ) и атриовентрикулярной реципрокной тахикардией (АВРТ) с участием дополнительных путей предсердно-желудочкового проведения [18]. Для фармакологической кардиоверсии очаговой предсердной тахикардии применяются антиаритмики IC и III классов, эффект которых не зависит от механизма развития аритмии. Внутривенное введение пропафенона и флекаинида рекомендуется больным без структурных изменений миокарда и ИБС [2]. С другой стороны, использование амиодарона для купирования ОПРТ или замедления желудочкового ритма целесообразно для больных со сниженной сократительной функцией миокарда и не противопоказано при любых формах ИБС. В Европе и США для фармакологической кардиоверсии очаговой предсердной тахикардии применяется антиаритмик III класса ибутилид (не зарегистрирован в России).

Несмотря на то, что эффективность бета-адреноблокаторов, верапамила и дилтиазема, как и других антиаритмиков, в профилактике ОПРТ у взрослых изучена недостаточно, они, по мнению экспертов ESC [2] и ACC/AHA/HRS [5], могут рекомендоваться как

одни из основных препаратов для предупреждения приступов данной аритмии, так как важным преимуществом их перед другими антиаритмическими препаратами является низкий риск побочных реакций. Предполагается, что достаточно хорошим эффектом в профилактике ОПРТ обладают препараты IC класса (пропафенон и флекаинид) [19], а сочетание их с бетаадреноблокаторами и недигидропиридиновыми антагонистами кальция может увеличить эффективность и безопасность лечения. Ряд небольших исследований подтвердил эффективность длительного перорального приема амиодарона и сotalола в удержании синусового ритма при ОПРТ. В связи с тем, что хроническая ОПРТ с трудом поддается профилактической антиаритмической терапии, необходимо ее немедикаментозное лечение (катетерная абляция), а при его неэффективности или отказе больного от инвазивного вмешательства надо проводить урежение частоты желудочковых сокращений с помощью бета-адреноблокаторов, верапамила и дилтиазема, в том числе, в комбинации с дигоксином.

За последние 15-20 лет проведено довольно большое количество нерандомизированных исследований и регистров по изучению эффективности КА в лечении ОПРТ. По некоторым данным в специализированных центрах эффективность ее непосредственно после вмешательства составляет от 75% до 100%, осложнения – от менее 1% до 2%, а отдаленные рецидивы – 4-27% [14,21]. Учитывая высокую эффективность и небольшое количество осложнений, в отличие от предыдущих лет КА в настоящее время рекомендуется как альтернатива фармакотерапии ОПРТ, а не как метод, используемый при неэффективности медикаментозного лечения.

### **Многоочаговая предсердная тахикардия**

Многоочаговая предсердная тахикардия (МОПРТ) – довольно редкое нарушение ритма сердца, которое имеет специфические критерии диагностики и особенности фармакотерапии. Заболевание, как правило, выявляется у пожилых людей с хроническими заболеваниями легких (часто – хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ) и сердечно-сосудистой системы (ИБС, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и др.). Описаны случаи развития МОПРТ при острой пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, опухоли легких, сепсисе [5]. Большая смертность, отмечаемая при МОПРТ (до 35-60%), объясняется наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, а не самой наджелудочковой аритмии.

Предполагается, что наиболее вероятным электрофизиологическим механизмом ее развития является триггерная активность [5], но возможно, что появление МОПРТ связано с нарушением автоматизма в

предсердиях. Некоторые клиницисты отмечают, что она может трансформироваться в ФП или ТП. Электрокардиографические критерии МОПРТ включают в себя присутствие не менее трех зубцов Р различной формы в одном отведении ЭКГ; нерегулярность интервалов PR, PP и RR; наличие изолинии между зубцами Р. Надо иметь в виду, что при МОПРТ часто развивается атриовентрикулярная блокада второй степени, приводящая к еще более выраженной нерегулярности желудочкового ритма, требующей дифференциальной диагностики с ФП. В отличие от ФП при МОПРТ на ЭКГ видны зубцы Р изменяющейся формы, и изолиния между ними.

Признается, что в основе терапии МОПРТ, прежде всего, должно быть лечение основного заболевания, коррекция его осложнений (борьба с инфекцией при обострении хронического заболевания легких, нормализация электролитных нарушений, лечение декомпенсированной сердечной недостаточности и др.), а также упорядочение применения симпатомиметиков и производных метилксантина [2,5]. Лечение МОПРТ антиаритмическими препаратами представляет значительные трудности. Современные рекомендации указывают на то, что, как и ранее, наибольшую клиническую доказательную базу в купировании, профилактике или урежении частоты желудочковых сокращений имеют бета-адреноблокаторы (отмечается эффективность метопролола) и недигидропиридиновые antagonists кальция (верапамил, дилтиазем) [2,5,22]. Есть данные о положительном влиянии на течение аритмии амиодарона и антиаритмиков IC класса (пропафенон, флекаинид) как у взрослых, так и детей [23]. ЭИТ и локальная предсердная КА не эффективны при многоочаговой предсердной тахикардии. В случае тяжелого течения нарушения ритма сердца и отсутствия эффекта от фармакотерапии некоторые авторы предлагали КА атриовентрикулярного соединения с имплантацией ЭКС [24].

## Трепетание предсердий

Электрокардиографическая характеристика ТП («пилообразная» конфигурация предсердных волн F в нижних отведениях ЭКГ) и его дифференциальная диагностика с ФП впервые описаны в 1911 г. W. Jolly и W. Ritchie, T. Lewis с коллегами в 1913 г. первыми выдвинули предположение, что механизм развития данной аритмии связан с циркуляцией волн возбуждения в правом предсердии [25]. По сравнению с ФП ТП выявляется значительно реже (около 0,09% в общей популяции) и на 80% чаще у мужчин, чем у женщин [2]. Среди госпитализированных больных его диагностируют в 0,4-1,8% случаев. Очень часто (более чем у 50% больных) ТП сочетается с ФП [2,5]. Факторы риска развития ТП подобны таковым у больных

с ФП: артериальная гипертензия, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, поражение митрального и триkuspidального клапанов сердца, чрезмерное употребление алкоголя, пожилой возраст и др. Кроме того, ТП может быть следствием операции на сердце и антиаритмической терапии ФП, в первую очередь, когда для ее лечения используются пропафенон, флекаинид или амиодарон [5,26]. Предполагается, что в ряде случаев ТП имеет генетическую природу. Тяжесть его клинических проявлений определяется частотой желудочковых сокращений, состоянием систолической и диастолической функций миокарда, а также наличием или отсутствием поражения коронарного русла. ТП приводит к увеличению риска развития тромбоэмбологических осложнений и, прежде всего, ишемического инсульта, но реже (на 20-30%), чем ФП [2]. Современные исследования с использованием транспищеводной эхокардиографии показывают, что при ТП, как и у больных с ФП, в подавляющем большинстве случаев тромб образуется в ушке левого предсердия.

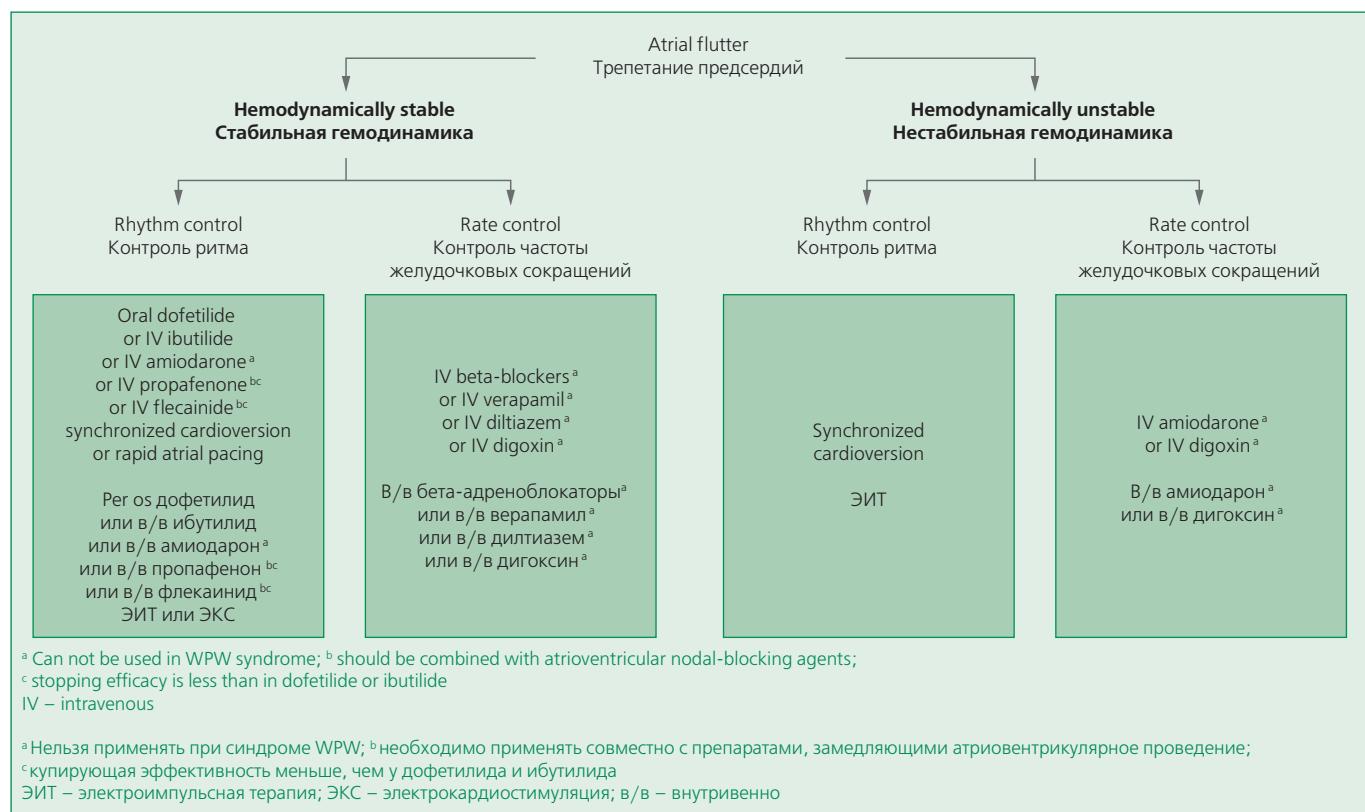
Выделяют два основных варианта трепетания предсердий, которые фактически являются предсердной тахикардией, развивающейся по механизму macroentry в правом предсердии. В обоих случаях циркуляция волны возбуждения проходит через кавотрикуспидальный перешеек – область замедленного проведения, расположенный в нижней части правого предсердия между устьем нижней полой вены и трикуспидальным клапаном. Поэтому оба варианта называют кавотрикуспидальным истмус-зависимым ТП (КТИ – зависимое ТП). «Типичное» ТП, диагностируемое более чем у 2/3 больных, характеризуется наличием на ЭКГ в отведениях II, III, aVF «пилообразных» (выраженная отрицательная фаза) волн F, и преимущественно положительных волн F в отведении V<sub>1</sub>, частота которых составляет 240-350/мин. При «типичном» ТП распространение импульса в правом предсердии происходит против часовой стрелки: снизу-вверх по межпредсердной перегородке и сверху-вниз по его свободной стенке. Для «реверсивно-типичного» ТП свойственна регистрация на ЭКГ положительных волн F в нижних отведениях и отрицательных – в отведении V<sub>1</sub>, а распространение импульса происходит в противоположном направлении – по часовой стрелке: снизу-вверх по свободной стенке правого предсердия и сверху-вниз по межпредсердной перегородке. Неистмус-зависимое ТП (атипичное ТП) может развиваться как в правом, так и в левом предсердиях. Оно чаще диагностируется при поражении предсердий, связанном с хирургическим вмешательством или КА, но может выявляться у больных с различными заболеваниями сердца или даже

носить идиопатический характер [27]. Истмус-зависимое и не истмус-зависимое ТП могут быть у одного и того же больного. За ТП иногда принимается ФП с хорошо выраженным волнами фибрилляции [5]. Довольно часто вариабельность атрио-вентрикулярного (АВ) проведения при ТП сопровождается нерегулярностью желудочкового ритма при регулярном возбуждении предсердий. ТП с проведением 1:1 через атриовентрикулярный узел редко встречается без применения антиаритмических препаратов. Антиаритмики IA и IC классов при ТП, увеличивая проведение предсердных импульсов через АВ соединение и одновременно нарушая внутрижелудочковую проводимость, могут мимикрировать развитие желудочковой тахикардии (ЖТ).

Основными направлениями в лечении ТП являются урежение частоты желудочковых сокращений, купирование аритмии, профилактика ее рецидивов и тромбоэмболических осложнений (рис. 1 и 2). Достичь контроля над частотой желудочкового ритма при ТП труднее, чем у больных ФП. Однако этого можно добиться с помощью в/в или перорального применения бета-адреноблокаторов, верапамила, дилтиазема, сердечных гликозидов, а также при их пероральной комбинации (рис. 1 и 2). Необходимо иметь в виду, что урежение частоты желудочковых сокращений сердечными гликозидами наступает существенно позже,

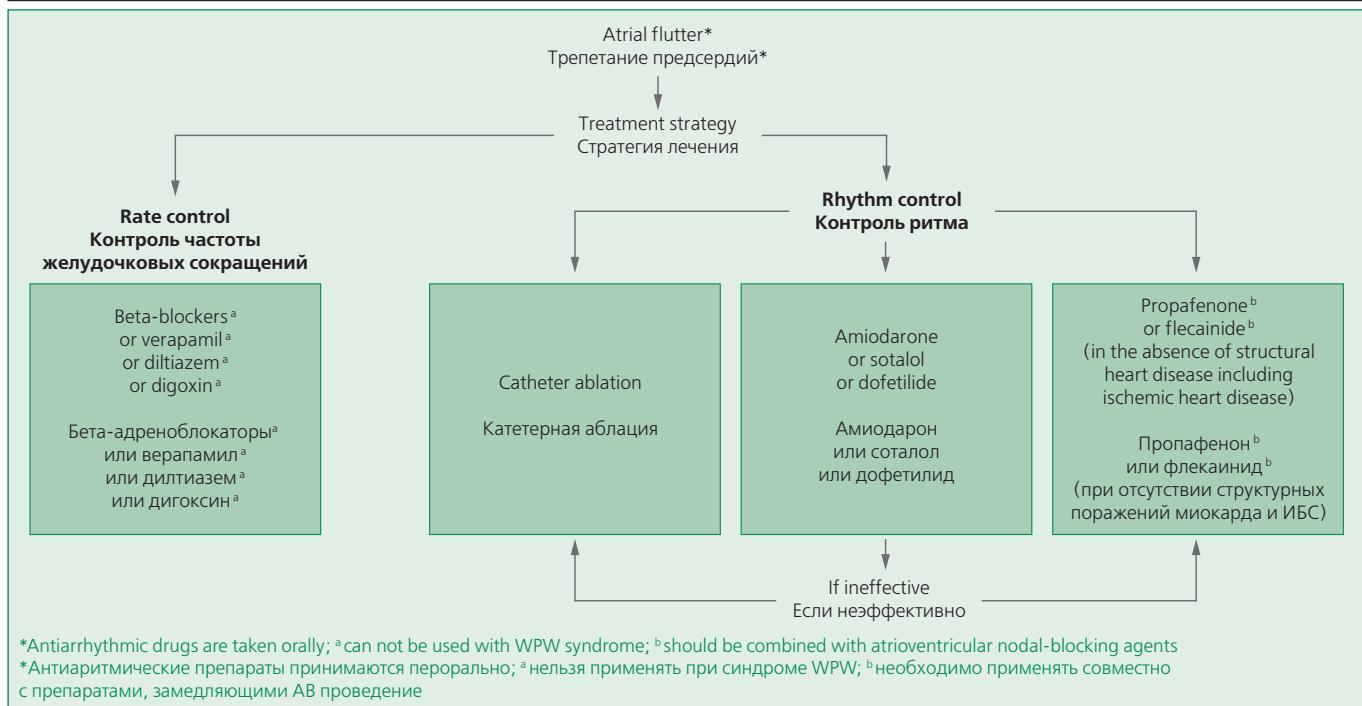
чем при использовании недигидропиридиновых антагонистов кальция и бета-адреноблокаторов. Кроме того, эффект от них менее устойчив, так как довольно быстро исчезает на фоне физической нагрузки. Верапамил и дилтиазем противопоказаны при систолической сердечной недостаточности с фракцией выброса левого желудочка <40% и, также, как бета-адреноблокаторы и сердечные гликозиды, больным с синдромом WPW. Внутривенное введение амиодарона может довольно быстро (в течение 30-60 мин) уредить частоту желудочковых сокращений (противопоказано при синдроме WPW) [28], его применение обосновано, в основном, у больных, имеющих противопоказания к другим препаратам, используемым с этой целью.

Трепетание предсердий с трудом поддается не только урежению, но и фармакологической кардиоверсии, поэтому при нем часто используют ЭИТ и ЭКС. Как видно из рис. 1, больным с нестабильной гемодинамикой, являющейся следствием развития аритмии (острая сердечная недостаточность, ангинозные боли, симптомная артериальная гипотензия), экстренно выполняется синхронизированная ЭИТ (мощность первого разряда монофазного импульса при осложненном течении ТП составляет 100 Дж, а в случае плановой кардиоверсии можно начинать с 50 Дж). Эксперты ACC/AHA/HRS [5] рекомендуют для фарма-



**Figure 1. Emergency treatment of atrial flutter (adapted from [2,5])**

Рисунок 1. Неотложная терапия трепетания предсердий (адаптировано из [2,5])



**Figure 2. Long-term management of atrial flutter (adapted from [2, 5])**

**Рисунок 2. Длительная терапия трепетания предсердий (адаптировано из [2,5])**

кологической кардиоверсии два антиаритмических препарата III класса – дофетилид и ибutilид (надо применять только в стационаре с мониторированием ЭКГ из-за высокого риска аритмогенных эффектов). В Европе допускают возможность в/в введения пропафенона, флекаинида, амиодарона, указывая на то, что они менее эффективны, чем дофетилид и ибutilид [2,28]. Эффективность ЭКС в купировании типичного трепетания предсердий составляет более 60% [5], она особенно актуальна, когда проведение ЭИТ противопоказано (дигиталисная интоксикация, гипокалиемия, невозможность применения наркоза). Антитромботическая терапия при фармакологической и электрической кардиоверсии трепетания предсердий проводится по тем же принципам, как и у больных с ФП.

На рис. 2 представлен алгоритм длительной терапии ТП. Катетерной абляции КТИ-зависимого трепетания предсердий (класс I, уровень доказательства В) [5] в большинстве случаев отдается предпочтение перед длительной фармакотерапией, потому что нанесение повреждения между кольцом триkuspidального клапана и местом впадения нижней полой вены прерывает развитие macro-re-entry в правом предсердии более чем в 90% случаев [29]. Однако при длительном наблюдении (3-5 лет) у 10-40% больных развиваются пароксизмы ФП, особенно часто это отмечается при наличии ФП до абляции и дилатации левого предсердия. Поэтому коррекция факторов риска ее развития рекомендуется и после инвазивного вмешательства, а

лечение ФП проводится антиаритмическими препаратами с учетом основной сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний. КА атипичного ТП имеет не столь предсказуемые результаты, и она, как правило, существенно менее эффективна, чем при КТИ-зависимом ТП (высокая частота рецидивов аритмии) [30]. Успех вмешательства у данных больных определяется точностью картирования и выявления «критического» участка, который должен подвергнуться КА. Вероятно, в связи с этим при атипичном ТП рекомендуется переходить к КА только после неэффективности антиаритмических препаратов, и она реже может быть методом выбора [5].

Анализ нескольких исследований, включавших больных с ТП, показал, что частота тромбоэмболических осложнений у них составляет в среднем 3% в год [31]. Как ACC/AHA/HRS [5], так и EHRA [2] предлагают проводить профилактику тромбоэмболических осложнений при ТП с учетом тех же факторов риска, какие используются для ФП (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc). Высокий риск кровотечений, определяемый по шкале HAS-BLED ( $\geq 3$  баллов), не является основанием для отказа от антикоагулянтной терапии, но требует более тщательного наблюдения за больным и коррекции обратимых факторов риска (плохо контролируемое АД, лабильные показатели МНО, использование нестероидных противовоспалительных препаратов и т.д.).

У больных с симптомным, рецидивирующим ТП, которым не планируется КА, проводится антиаритмическая терапия: «частота-контроль» – назначение пре-

паратов, влияющих на проводимость в АВ узле, но без купирования приступов аритмии, или «ритм-контроль» – фармакологическая кардиоверсия или ЭИТ с последующей профилактической антиаритмической терапией. Несмотря на то, что у больных с ТП, в отличие от больных с ФП, не сравнивались эти тактики лечения, они рекомендуются для клинического применения. В обоих случаях обязательным является проведение по показаниям антитромботической терапии варфарином или прямыми оральными антикоагулянтами. Так как в большинстве исследований не проводилась раздельная оценка эффективности антиаритмических препаратов в удержании синусового ритма при ФП и ТП, данных об их практической значимости при ТП мало.

Дофетилид (не зарегистрирован в Российской Федерации), вероятно, наиболее эффективный антиаритмический препарат из используемых для предупреждения рецидивов ТП, но лечение им надо начинать в стационаре для проведения динамического контроля за продолжительностью интервала QT (QT корригированный не должен превышать 500 мс) и состоянием функции почек. Лечение ТП амиодароном рекомендуется (класс IIa, уровень доказательства В), но должно проводиться с учетом хорошо изученных и нередко встречающихся побочных эффектов [5]. При назначении сotalола (класс IIa, уровень доказательства В) контролируется продолжительность интервала QT, и его применение противопоказано при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин [5]. Как видно из рис. 2, профилактика пароксизмов ТП пропафеноном и флекаинидом (класс IIb, уровень доказательства В) должна сопровождаться назначением препаратов, замедляющих проведение по АВ соединению (бета-адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем, дигоксин), чтобы избежать предсердно-желудочкового проведения 1:1. Как известно, антиаритмики IC класса против-

вопоказаны больным с сердечной недостаточностью и ИБС. Кроме того, необходимо учитывать, что при лечении амиодароном, пропафеноном и флекаинидом возможна трансформация ФП в ТП у 11-20% больных [2, 5]. В нашем исследовании по фармакотерапии ФП ее переход в ТП произошел у 13% больных, принимавших амиодарон, и у 22% больных, леченых отечественным антиаритмиком IC класса этацизином [32]. КА типичного ТП может быть рекомендована больным, у которых оно стало ведущим нарушением ритма сердца на фоне лечения амиодароном и антиаритмическими препаратами IC класса (класс IIa, уровень доказательства В) [5].

## Заключение

Таким образом, несмотря на недостаточную изученность эффективности антиаритмиков различных классов в фармакологической кардиоверсии и профилактической терапии предсердных тахикардий, в настоящее время имеется ряд вполне обоснованных рекомендаций по дифференцированному применению бета-адреноблокаторов, недигидропиридиновых антагонистов кальция и антиаритмических препаратов IC и III классов для их лечения. В то же время можно констатировать, что большое значение в лечении некоторых из них придается катетерной аблации, являющейся у больных с ОПРТ и, особенно, с ТП, альтернативой фармакотерапии, которой во многих клинических ситуациях отдается предпочтение перед длительной медикаментозной терапией.

**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. Olshansky B., Sullivan R.M. Inappropriate sinus tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:793-801. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.074.
2. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Europace.* 2017;19:465-511. doi:10.1093/europace/euw301.
3. Still A.M., Raatikainen P., Ylitalo A. et al. Prevalence, characteristics and natural course of inappropriate sinus tachycardia. *Europace.* 2005;7:104-12. doi:10.1016/j.eucp.2004.12.007.
4. Sette A., Martino A., Lioy E. et al. Efficacy of ivabradine in a case of inappropriate sinus tachycardia and ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:815-7. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01699.x.
5. 2015 ACC/AHA/HRS guidelines for the management adult patients with supraventricular tachycardia. *Circulation.* 2015;133:e506-74. doi:10.1161/CIR.0000000000000311.
6. Cappato R., Castelvecchio S., Ricci C. et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled doubleblind crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1323-9. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.031.
7. Ptaszynski P., Kaczmarek K., Ruta J. et al. Metoprolol succinate vs ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. *Europace.* 2013;15:116-21. doi:10.1093/europace/eus204.
8. Fox K., Ford J., Sted P.G. et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:1091-9. doi:10.1056/NEJMoa1406430.
9. Frankel D.S., Lin D., Anastasio N. et al. Frequent additional tachyarrhythmias in patients with inappropriate sinus tachycardia undergoing sinus node modification: an important cause of symptom recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:835-9. doi:10.1111/j.1540-8167.2012.02297.x.
10. Saoudi N., Cosio F., Waldo A. et al. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases. *Eur Heart J.* 2001;22:1162-82. doi:10.1053/euhj.2001.2658.
11. Yusuf S., Camm A.J. Sinus tachyarrhythmias and specific bradycardic agents: a marriage made in heaven? *Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2003;8:89-105. doi:10.1177/107424840300800202.
12. Sanders W.E., Sorrentino R.A., Greenfield R.A. et al. Catheter ablation of sinoatrial node reentrant tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:926-34. doi.org/10.1016/0735-1079(94)90639-4.
13. Steinbus G., Hoffmann E. "True" atrial tachycardia. *Eur Heart J.* 1998;19(Suppl E):E10-2, E48-9.
14. de Loma-Orsorio F., Diaz-Infante E. et al. Spanish catheter ablation registry. 12th official Report. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66:983-92. doi:10.1016/j.rec.2013.08.002.
15. Walters T.E., Kistler P.M., Kalman J.M. Radiofrequency ablation for atrial tachycardia and atrial flutter. *Heart Lung Circ.* 2012;21:386-94. doi:10.1016/j.hlc.2012.02.001.
16. Roth A., Elkayam J., Shapira J. et al. Effectiveness of prehospital synchronous direct-current cardioversion for supraventricular tachyarrhythmias causing unstable hemodynamic states. *Am J Cardiol.* 2003;91:489-91. doi:10.1016/S0002-9149(02)03257-5.
17. Lim S.H., Anantharaman V., Teo W.S., Chan Y.H. Slow infusion of calcium channel blockers compared with intravenous adenosine in the emergency treatment of supraventricular tachycardia. *Resuscitation.* 2009;80:523-8. doi:10.1016/j.resuscitation.2009.01.017.

18. Marowitz S.M., Stein K.M., Mittal S. et al. Differential effects of adenosine on focal and macroreentrant atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:489-502. doi:10.1111/j.1540-8167.1999.tb00705.x.
19. Heush A., Kramer H.H., Krogmann O.N. et al. Clinical experience with propafenone for cardiac arrhythmias in the young. *Eur Heart J.* 1994;15:1050-6.
20. Kang K.T., Etheridge S.P., Kantoch M.J. et al. Current management of focal atrial tachycardia in children: a multicenter experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:664-70. doi:10.1161/CIRCEP.113.001423.
21. Roberts-Thomson K.C., Kistler P.M., Haqqani H.M. et al. Focal atrial tachycardias arising from the right atrial appendage: electrocardiographic and electrophysiologic characteristics and radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:367-72. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00754.x.
22. Hazard P.B., Burnett C.R. Treatment of multifocal atrial tachycardia with metoprolol. *Crit Care Med.* 1987;15:20-5.
23. Reimer A., Paul T., Kallfelz H.C. Efficacy and safety of intravenous and oral propafenone in pediatric cardiac dysrhythmia. *Am J Cardiol.* 1991;68:741-4. doi:10.1016/0002-9149(91)90646-3.
24. Roberts-Thomson K.C., Kistler P.M., Kalman J.M. Atrial tachycardia: mechanisms, diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol.* 2005;30(10):529-73. doi:10.1016/j.cpcardiol.2005.06.004.
25. Kastor J.A. *Arrhythmias*. Philadelphia: W.B. Saunders company; 1994.
26. Reithmann C., Hoffmann E., Spitzlberger G. et al. Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2000;21:565-72.
27. Satomi K., Chun K.R.J., Tilz R. et al. Catheter ablation of multiple unstable macroreentrant tachycardia within the right atrium free wall in patients without previous cardiac surgery. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:24-31. doi:10.1161/CIRCEP.109.879015.
28. 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.
29. Bastani H., Drea N., Insulander P. et al. Cryothermal vs. radiofrequency ablation as atrial flutter therapy: a randomized comparison. *Europace.* 2013;15:420-8. doi:10.1093/europace/eus261.
30. Miyazaki S., Shah A.J., Hocini M. et al. Recurrent spontaneous clinical perimital atrial tachycardia in the context of atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm.* 2015;12:104-10. doi:10.1016/j.hrthm.2014.09.055.
31. Ghali W.A., Wasil B.I., Brant R. et al. Atrial flutter and the risk of thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2005;118:101-7. doi:10.1016/j.amjmed.2004.06.048.
32. Bunin Yu.A., Fedyakina L.F. Combined prophylactic antiarrhythmic therapy of atrial fibrillation and flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2006;6:35-45 (In Russ.) [Бунин Ю.А., Федякина Л.Ф. Комбинированная профилактическая антиаритмическая терапия фибрилляции и трепетания предсердий. *Российский Кардиологический Журнал.* 2006;6:35-45].

*About the Authors:*

- Yuri A. Bunin** – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
- Sofya A. Miklishanskaya** – MD, PhD, Assistant, 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
- Victoria V. Chigineva** – 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
- Золозова Елена Александровна** – к.м.н., доцент, кафедра кардиологии, РМАНПО
- Чигинева Виктория Васильевна** – к.м.н., доцент, кафедра кардиологии, РМАНПО

# Артериальная гипертензия и головокружение: существует ли взаимосвязь?

Владимир Анатольевич Парфенов<sup>1</sup>, Татьяна Максимовна Остроумова<sup>1</sup>,  
Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2\*</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> ОСП РГНКЦ Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Одной из самых частых жалоб больных артериальной гипертензией (АГ) является жалоба на головокружение. Под головокружением понимают множество разнообразных субъективных ощущений, которые пациенты определяют как «головокружение» – ощущение неустойчивости при ходьбе, иллюзия вращения окружающих предметов, приближающегося обморока, невозможность сосредоточиться, «туман» в голове. Специалисты разделяют головокружение на системное (истинное, вертиго) и несистемное. Причиной истинного головокружения в большинстве случаев являются заболевания внутреннего уха (болезнь Меньера, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), вестибулярный нейронит. Самой распространенной формой головокружения считается психогенное головокружение. В подавляющем большинстве случаев АГ не является причиной головокружения. Наиболее частая причина вестибулярного (системного) головокружения у больных АГ, как и в популяции в целом – это ДППГ, а наиболее частая причина несистемного головокружения – психогенное головокружение. Из других причин головокружений у пациентов с АГ следует иметь в виду слишком быстрое и/или избыточное снижение артериального давления, нарушения ритма и проводимости, ортостатическую гипотензию (особенно, у больных пожилого и старческого возраста при наличии сопутствующего сахарного диабета).

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, головокружение, вертиго.

**Для цитирования:** Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и головокружение: существует ли взаимосвязь? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):125-129. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-125-129

## Hypertension and Dizziness: is there a Relation?

Vladimir A. Parfenov<sup>1</sup>, Tatiana M. Ostroumova<sup>1</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>

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

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

One of the most frequent complaints of patients with hypertension (HT) is dizziness. Dizziness is understood as a variety of subjective sensations that patients define as “dizziness” – a sense of instability when walking, the illusion of rotation of surrounding objects, the feeling of approaching fainting, the inability to concentrate, and “fog” in the head. Experts share the systemic dizziness (vertigo) and non-systemic. The causes of vertigo in most cases are diseases of the inner ear (Meniere's disease, benign paroxysmal positional vertigo [BPPV], vestibular neuronitis. The most common form of dizziness is psychogenic dizziness. In the vast majority of cases, HT is not the cause of dizziness. The most common cause of vestibular (systemic) dizziness in patients with HT, as in the general population, is BPPV, and the most common cause of non-systemic dizziness is psychogenic dizziness. Among other causes of dizziness in patients with HT should be kept in mind too fast and/or intensive lowering of blood pressure, rhythm and conduction disorders, orthostatic hypotension (especially in elderly and senile patients in the presence of concomitant diabetes).

**Keywords:** arterial hypertension, dizziness, vertigo.

**For citation:** Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D. Hypertension and Dizziness: is there a Relation? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):125-129. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-125-129

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

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем во всем мире и, в частности, в России. Это обусловлено как высокой распространенностью данного заболевания в популяции, так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний – инсульта и инфаркта миокарда, главным образом определяющих высокую смертность во многих странах [1]. Распространенность АГ значительно выше у лиц пожилого и старческого возраста,

однако у лиц молодого и среднего возраста она также очень высока [1]. Так, по данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в котором изучались представительные выборки населения России в возрасте 25-64 лет, распространенность АГ у лиц данной возрастной группы составила 44% [2]. К 2025 г. прогнозируется увеличение количества пациентов с АГ на 15-20%, таким образом оно составит около 1,5 млн человек в мире [3].

## Головокружение

Одной из самых частых жалоб у пациентов с АГ является жалоба на головокружение [4]. Однако при детальном расспросе можно столкнуться с множеством

Received / Поступила: 11.02.2019

Accepted / Принята в печать: 12.02.2019

разнообразных субъективных ощущений, которые пациенты определяют как «головокружение» – ощущение неустойчивости при ходьбе, иллюзия вращения окружающих предметов, приближающегося обморока, невозможность сосредоточиться, «туман» в голове. Именно это разнообразие ощущений пациента, выраженное словом «головокружение», и обуславливает большое количество диагностических ошибок, и, следовательно, неправильное лечение.

Обычно специалисты разделяют головокружение на системное (истинное, вертиго) и несистемное [5]. Истинное или системное головокружение – иллюзия вращения предметов вокруг пациента или самого пациента вокруг своей оси [5]. Системным головокружением в большинстве случаев сопровождаются заболевания вестибулярной системы [5]. Несистемное головокружение чаще всего возникает при предобмороночных (липотимических) состояниях, нарушениях походки и равновесия, а также при различных психических расстройствах [5].

Считается, что в большинстве случаев вестибулярное головокружение обусловлено поражением периферического вестибулярного аппарата [6]. Согласно имеющимся литературным данным причиной истинного головокружения в большинстве случаев являются заболевания внутреннего уха (болезнь Меньера, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), вестибулярный нейронит) [5]. Хотелось бы обратить особое внимание на ДППГ, проявляющееся приступами системного позиционного головокружения [5,6]. К сожалению, это заболевание недостаточно широко известно врачам общей практики, терапевтам, кардиологам, поэтому, несмотря на большую распространенность, его относительно редко диагностируют. ДППГ проявляется внезапным приступом вестибулярного головокружения (со всеми характерными для него симптомами), возникающего только при изменении положения головы и тела [6,7], длительность ДППГ колеблется в широких пределах (от нескольких часов до нескольких месяцев) [6,8]. Развитие ДППГ объясняют образованием отолитов на куполе (купулолитиаз) или в каналах (каналолитиаз) лабиринта [6-8]. Очень часто незнание данного заболевания оборачивается ошибочной диагностикой инсульта в вертебро-базилярном бассейне.

Однако самой распространенной формой головокружения, особенно в практике врача амбулаторно-поликлинического звена, считается психогенное головокружение [5]. Оно может быть первичным, в таком случае отсутствуют какие-либо признаки повреждения вестибулярной системы [5,9], а может развиться у пациента, страдающего вестибулярным головокружением.

В случае первичного несистемного головокружения оно развивается в структуре некоторых неврозов и

психозов [5]. Описание ощущений, которое предъявляет пациент, не похоже ни на одну из известных форм головокружений, в большинстве случаев оно продолжается непрерывно (а не приступообразно) в течение недель и месяцев [5].

### **Дифференциальная диагностика головокружения при артериальной гипертонии**

Как показывают данные соответствующих исследований, в подавляющем большинстве случаев АГ не является причиной головокружения [10]. Наиболее частая причина вестибулярного (системного) головокружения у больных АГ, как и в популяции в целом – это ДППГ, а наиболее частая причина несистемного головокружения – психогенное головокружение [10]. Из других причин головокружений у пациентов с АГ необходимо упомянуть слишком быстрое и/или избыточное снижение артериального давления (АД), нарушения ритма и проводимости, ортостатическую гипотензию (особенно у больных пожилого и старческого возраста при наличии сопутствующего сахарного диабета).

Следует подчеркнуть, что дифференциальная диагностика головокружения при АГ требует тщательного и детального анализа жалоб пациента и анамнеза. В связи с этим особого внимания заслуживают результаты исследования [10], которое было специально посвящено данной проблеме. Из 106 пациентов 30-65 лет, страдающих АГ (длительность заболевания –  $13,67 \pm 7,9$  года), 60 человек (56,6%) предъявляли жалобы на головокружение, которое в большинстве случаев ранее расценивалось как одно из проявлений хронической цереброваскулярной недостаточности. Было показано, что в подавляющем большинстве случаев головокружение у этих пациентов не было связано с АГ. Из 60 пациентов с головокружением у 10% диагностировано доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, у 5% – вестибулярный нейронит, у 1,6% – болезнь Меньера, у 1,6% – невринома слухового нерва, у 1,6% – вестибулярная мигрень, у 1,6% – синдром слабости синусового узла. В остальных случаях (78%) головокружение возникло на фоне эмоциональных нарушений, таких как генерализованное тревожное, ипохондрическое и паническое расстройство, а также различные виды соматоформных расстройств. Следовательно, у большинства пациентов с АГ и головокружением данный симптом имел психогенную природу. Ни у кого из пациентов не было обнаружено взаимосвязи головокружения с эпизодами повышения АД.

В.А. Парфенов и соавт. [11] обследовали 103 больных среднего возраста (от 40 до 59 лет, средний возраст –  $53,6 \pm 0,8$  лет), с эссенциальной АГ II стадии

1-2 степени, ранее не получавших медикаментозной антигипертензивной терапии (средняя длительность АГ –  $2,9 \pm 5,7$  года) и 50 практически здоровых людей (средний возраст  $51,5 \pm 1,0$  лет) – контрольная группа. Жалобу на головокружение при активном расспросе предъявляли 11,6% пациентов. Из них у одного пациента диагностировано ДППГ, у одного пациента – болезнь Меньера, у остальных обнаружены признаки эмоциональных нарушений. У здоровых лиц даже при активном расспросе жалобы на головокружение не предъявил никто.

Следует помнить о том, что у пациентов с АГ жалобы на головокружение также могут быть нежелательной побочной реакцией антигипертензивных препаратов вследствие слишком быстрого и/или избыточного снижения АД [12].

Жалоба на головокружение является одной из самых частых на приеме у врачей разных специальностей и в популяции в целом. Жалобы на головокружение предъявляют 20-48% пациентов в общей популяции, причем, частота увеличивается в старших возрастных группах [13-15]. В эпидемиологическом исследовании A. Bisdorff и соавт. [15], в которое были включены 2987 человек с жалобами на истинное головокружение, ощущение «пустоты в голове» и ощущение нестабильности, рассмотрен вопрос о частоте встречаемости подобных жалоб в разных возрастных категориях. Так, кратковременные эпизоды, сопровождавшиеся одной из перечисленных жалоб, возникали у 15% женщин и 29% мужчин в возрасте 40-49 и у 14% женщин и 34% мужчин в возрасте 50-59 лет.

В Российской Федерации специально проведена скрининг-программа «ГЛОБУС» («Определение распространенности Головокружения на амбулаторном приеме и оценки Схем терапии») [16], целью которой, в том числе, было определение распространенности головокружения на амбулаторном приеме. В программе участвовали 606 врачей разных специальностей (в основном, терапевты – 62% и неврологи – 37%) из 59 регионов Российской Федерации. В программу были включены 6065 больных с жалобами на головокружение. Анкетирование врачей выявило, что ежедневная доля пациентов с жалобами на головокружение составляет 25%. Из них в 77,7% случаев присутствовал диагноз АГ, а в 31,7% – дисциркуляторная энцефалопатия. Среди специалистов, к которым лечащий врач (терапевт) чаще всего направлял больных с головокружением на консультацию, лидировали неврологи, офтальмологи и отоларингологи.

Согласно исследованию М.В. Замерграда, в которое были включены 590 пациентов, обратившихся к неврологу с жалобой на головокружение (средний возраст  $49,4 \pm 14,6$  лет, 70,5% женщины), частота си-

стемного головокружения в возрасте 40-59 лет составила 76,3%, несистемного – 23,7%, тогда как у лиц более старших возрастных групп она возрастала до 80% и 66,7%, соответственно [17]. Вероятно, такая высокая частота системного головокружения обусловлена особенностью включения пациентов в исследование (пациенты, обратившиеся к неврологу с жалобой на головокружение). Такие больные быстрее обращаются к врачу, поскольку симптоматика системного головокружения пугает пациента значительно больше, чем несистемного, заставляя предполагать у себя опасное для жизни заболевание, прежде всего, инсульт или опухоль головного мозга. Кроме того, в некоторых случаях, системное и несистемное головокружение сочетались у одного пациента, и исследователи относили такого больного в группу системного головокружения [17].

Из 590 пациентов в возрасте 16-90 лет, обратившихся на амбулаторный прием к неврологу с жалобами на головокружение, заболевания периферического отдела вестибулярного анализатора установлены как причина головокружения более чем у половины (65,9%) пациентов [17]. При этом чаще всего встречались доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (33,9%), болезнь Меньера (20%) и вестибулярный нейронит (8,1%). Второй по частоте причиной головокружения (21,4%) была постуральная фобическая неустойчивость, в развитии которой основную роль играют психогенные факторы. И лишь у 10,9% пациентов выявлено поражение центральной нервной системы (мигрень, дисциркуляторная энцефалопатия на фоне АГ и сахарного диабета), что соответствует эпидемиологическим данным. Представленность указанных патологических состояний мало зависела от возраста пациентов. Несколько иная картина наблюдается при несистемном головокружении: в молодом и среднем возрасте преобладают психогенные нарушения, тогда как в пожилом возрасте – хроническая цереброваскулярная патология (20%) и мультисенсорная недостаточность (20%) [4,10].

Небольшое количество проведенных исследований были направлены на изучение связи АГ и вестибулярного головокружения, они проводились, в основном, у пожилых пациентов. Так, в исследовании L.L. de Moraes Marchiori и соавт. [18] частота выявления вестибулярного головокружения не различалась у пожилых пациентов с наличием и отсутствием АГ. В иракском исследовании изучалась связь ДППГ с различными факторами риска у 402 пациентов старше 18 лет с жалобами на головокружение, у 26,1% из них обнаружено ДППГ [19]. Результаты этого исследования противоречивы. С одной стороны, не было выявлено статистически значимых различий по частоте встречаемости АГ между пациентами с наличием

и отсутствием ДППГ [26,7% и 18,5%, соответственно,  $p=0,076$ ; относительный риск (ОР) 1,60, доверительный интервал (ДИ) 0,95-2,69], однако метод логистической регрессии все-таки выявил взаимосвязь между наличием АГ и ДППГ (ОР=2,12; 95%ДИ 1,1-4,47;  $p=0,04$ , В-коэффициент 0,753). При этом в другом исследовании, в которое было включено 308 человек (154 пациента с АГ, средний возраст  $57,4\pm1,3$  лет, и 154 пациента без АГ, средний возраст  $40,49\pm1,38$  лет), вестибулярное головокружение было статистически значимо ассоциировано с наличием АГ: у 72,96% пациентов с вестибулярным головокружением имелся диагноз АГ, в то время как у пациентов без головокружения АГ встречалась лишь у 9,82% [20].

Особый интерес представляют результаты многоцентрового обсервационного исследования A. De Stefano и соавт. [21], в котором изучалась связь рецидивов ДППГ и различными сопутствующими заболеваниями у 1902 пожилых пациентов (средний возраст  $72,9\pm6,14$  лет, 62,7% женщины, 15,2% страдали АГ). Авторы выявили, что у пациентов с АГ выше риск рецидива ДППГ (ОР 2,66;  $p=0,0001$ ), при этом у пациентов с ДППГ и АГ увеличивался риск развития как единичного рецидива ДППГ (ОР 2,39;  $p=0,0001$ ), так и риска развития повторных рецидивов (более 1 рецидива – ОР 3,20;  $p=0,0001$ ). Вероятно, АГ обуславливает сосудистые нарушения лабиринта (спазм, ремоделирование или тромбоз сосудов мелкого калибра), а также нарушения микроциркуляции, что является провоцирующим фактором развития рецидивов ДППГ. Также интересны результаты исследования J.C. Warninghoff и соавт. [22], которые обнаружили, что у пациентов с болезнью Меньера АГ встречалась чаще, чем у пациентов с другими причинами вестибулярного головокружения.

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о том, что, хотя жалоба на головокружение

и является одной из наиболее частых у пациентов с АГ, особенно, пожилого возраста, она не связана с эпизодами повышения АД. Наиболее частой причиной системного головокружения у больных АГ, также как и в популяции, является ДППГ, а несистемного – различные тревожно-депрессивные расстройства. Во всех исследованиях, посвященных данному вопросу, контингент пациентов с АГ был достаточно разнороден: включали пациентов разных возрастных групп, в основном, пожилого и старческого возраста, с множеством сопутствующих заболеваний, с большой длительностью АГ, большинство пациентов получали медикаментозную антигипертензивную терапию.

## **Заключение**

Выявление истинных причин головокружения у пациентов с АГ является сложной задачей, решение которой диктует необходимость мультидисциплинарного подхода, включающего в себя совместное обследование, и ведение такого пациента врачами разных специальностей (кардиологами, неврологами, оториноларингологами, психиатрами). Необходимо создание специального диагностического алгоритма, включающего подробное клиническое обследование, и, при необходимости, специальное инструментальное. Это позволит избежать необоснованного назначения диагностических методов и установить причину одного из самых частых симптомов во врачебной практике и назначить больному специфические методы лечения головокружения, что в результате будет способствовать повышению приверженности пациента к антигипертензивной терапии.

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

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

## **References / Литература**

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al; Authors / Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
2. Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A. et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECD. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4-14. (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14]. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
3. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217-23. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
4. Tolmacheva V.A. Causes of vertigo. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2010;2(4):18-24. (In Russ.) [Толмачева В.А. Причины головокружения. Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. 2010;2(4):18-23.]. doi:10.14412/2074-2711-2010-111.
5. Zamergrad M.V. Basic problems in the diagnosis and treatment of vestibular vertigo. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2010;2(3):17-21. (In Russ.) [Замерград М.В. Основные проблемы диагностики и лечения вестибулярного головокружения. Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика 2010;2(3):17-21]. doi:10.14412/2074-2711-2010-95.
6. Bestuzheva N.V., Parfenov V.A., Zamergrad M.V. Benign paroxysmal positional vertigo in a female with arterial hypertension and meningioma. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(4):100-4. (In Russ.) [Бестужева Н.В., Парфенов В.А., Замерград М.В. Добропачественное пароксизмальное позиционное головокружение у пациентки с артериальной гипертензией и менингиомой. Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(4):100-4].
7. Hamann K.F. Benign paroxysmal positioning vertigo: a disease explainable by inner ear mechanics. *J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2006;68(6):329-33. doi:10.1159/000095285.
8. Hornibrook J. Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV): History, Pathophysiology, Office Treatment and Future Directions. *Int J Otolaryngol.* 2011;2011:835671. doi:10.1155/2011/835671
9. Jacob R.G., Furman J.M. Psychiatric consequences of vestibular dysfunction. *Curr Opin Neurol.* 2001;14 (1):41-6.
10. Tolmacheva V.A., Parfenov V.A. Causes of dizziness in patients with arterial hypertension and its treatment. *Vrach.* 2007;(4):49-53. (In Russ.) [Толмачева В.А., Парфенов В.А. Причины головокружения у пациентов с артериальной гипертензией и его лечение. Врач. 2007;(4):49-53].

11. Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Pavleyva E.E. Features of the clinical picture in patients of middle age with essential hypertension. *Tharapeutic Archive*. 2018;90(9):15-26. (In Russ.) [Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Павлеева Е.Е. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Терапевтический Архив*. 2018;90(9):15-26. doi:10.26442/terarkh20189091526.]
12. Chimirri S, Aiello R, Mazzitello C, et al. Vertigo/dizziness as a Drugs' adverse reaction *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(Suppl 1):S104-9. doi:10.4103/0976-500X.120969.
13. Neuhauser H.K., Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol*. 2009;29(5):473-81. doi:10.1055/s-0029-1241043.
14. Neuhauser H.K., Radtke A., von Brevern M. et al. Burden of Dizziness and Vertigo in the Community. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2118-24. doi:10.1001/archinte.168.19.2118.
15. Bisdorff A., Bosser G., Gueguen R., Perrin P. The Epidemiology of Vertigo, Dizziness, and Unsteadiness and Its Links to Co-Morbidities. *Front Neurol*. 2013;4:1-7. doi:10.3389/fneur.2013.00029.
16. Putilina M.V., Baranova O.A. The results of the multicenter observational program "GLOBUS" on the study of the prevalence of vertigo and treatment schemes in outpatient clinics. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii Imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(5):33-8. (In Russ.) [Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС» (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). *Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;114(5):33-38.]
17. Zamergard M.V. Age aspects of vertigo. *The Neurological Journal*. 2014;19(3):21-8 (In Russ.) [Замергад М.В. Возрастные аспекты головокружения. *Неврологический Журнал*. 2014;19(3):21-8.]
18. de Moraes Marchiori L.L., Melo J.J., de Figueiredo Possette F.L., Correa A.L. Comparison of Frequency of Vertigo in Elderly with And without Arterial Hypertension. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2010;14(4):456-60. (In Portuguese) [de Moraes Marchiori L.L., Melo J.J., de Figueiredo Possette F.L., Correa A.L. Comparação da Frequência de Queixa de Vertigem no Idoso Com e Sem Hipertensão Arterial. *Intl Arch Otorhinolaryngol*. 2010;14(4):456-60.]
19. Al-Asadi J.N., Al-Lami Q.A. Prevalence and Risk Factors of Benign Paroxysmal Positional Vertigo among Patients with Dizziness in Basrah, Iraq. *British Journal of Medicine & Medical Research*. 2015;7(9):754-61. doi:10.9734/BJMMR/2015/16542.
20. Goswami A., Sultana S., Urooj S. Socio-demographic study of hypertension and its risk factors *The Pharma Innovation Journal*. 2017;6(12):368-72.
21. De Stefanis A., Dispenza F., Suarez H. et al. A multicenter observational study on the role of comorbidities in the recurrent episodes of benign paroxysmal positional vertigo. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(1):31-6. doi:10.1016/j.anl.2013.07.007.
22. Warninghoff J.C., Bayer O., Ferrari U., Straube A. Co-morbidities of vertiginous diseases. *BMC Neurology*. 2009;9:29. doi:10.1186/1471-2377-9-29.

*About the Authors:*

**Vladimir A. Parfenov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University

**Tatiana M. Ostroumova** – MD, Post-Graduate Student, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University

**Olga D. Ostroumova** – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University; Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University

*Сведения об авторах:*

**Парфенов Владимир Анатольевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, Сеченовский Университет

**Остроумова Татьяна Максимовна** – аспирант, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, лечебный факультет, Сеченовский Университет

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет; зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения

Оксана Васильевна Цыганкова<sup>1,2</sup>, Татьяна Ивановна Батлук<sup>1\*</sup>,  
Людмила Дмитриевна Латынцева<sup>1</sup>, Дмитрий Юрьевич Платонов<sup>3</sup>,  
Надир Мигдатович Ахмеджанов<sup>4</sup>

1 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

2 Новосибирский государственный медицинский университет  
Россия, 630091, Новосибирск, ул. Красный проспект, 52

3 Тверской государственный медицинский университет  
Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4

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

В статье представлено современное положение российской и зарубежной нормативно-правовой базы в области «off-label» назначений. Описаны существующие проблемы этого специфического раздела медикаментозной терапии и возможные пути их решения. К сожалению, в российском законодательстве имеется некоторый пробел относительно назначения лекарственных препаратов «вне инструкции». Исходя из клинических реалий, в ряде случаев назначение лекарственных средств (ЛС) «off-label» может быть оправдано клиническим состоянием больного, отсутствием альтернативных разрешенных лекарств наряду с наличием опубликованных научных данных, создающих предпосылки эффективности такого подхода.

Прибегая к назначению ЛС «вне инструкции», как к вынужденной мере, врач обязательно должен представить аргументированное обоснование этого назначения в медицинской документации, заключение консилиума (с участием профильных специалистов и клинического фармаколога) или врачебной комиссии (с участием представителя администрации), а также письменное информированное согласие пациента или его законного представителя. Эта информация должна активно доноситься до врачей в целях повышения их правовой грамотности и предотвращения возможных негативных и юридических последствий.

**Ключевые слова:** off-label use, юридические аспекты, медицинские аспекты.

**Для цитирования:** Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д., Платонов Д.Ю., Ахмеджанов Н.М. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):130-134. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134

### Legal and Medical Aspects of Off-Label Medication Use. Point of View

Oksana V. Tsygankova<sup>1,2</sup>, Tatiana I. Batluk<sup>1\*</sup>, Ludmila D. Latyntseva<sup>1</sup>, Dmitry Y. Platonov<sup>3</sup>, Nadir M. Akhmedzhanov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. B. Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University. Krasny prospect 52, Novosibirsk, 630091 Russia

<sup>3</sup> Tver State Medical University. Sovetskaya ul. 4, Tver, 170100 Russia

<sup>4</sup> National Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The current state of the Russian and foreign regulatory framework for off-label prescription of medicines is presented in the article. The existing problems of this specific drug therapy and possible solutions are described. Unfortunately, there are some gaps in the Russian legislation regarding the off-label medication use. Based on the clinical reality, in some cases, the “off-label” drugs prescription can be justified by the clinical condition of the patient, the lack of alternative approved drugs, and the availability of published scientific data that create the prerequisites for the effectiveness of this approach. When off-label drug prescribing as a forced measure, the doctor must provide a rationale for this prescription in the medical documentation, the conclusion of the consultation (with the participation of relevant specialists and the clinical pharmacologist) or the medical commission (with the participation of the administration representative), and the written informed consent of the patient or his legal representative. This information should be actively communicated to doctors in order to increase their legal literacy and prevent possible negative and legal consequences.

**Keywords:** off-label use, legal aspects, medical aspects.

**For citation:** Tsygankova O.V., Batluk T.I., Latyntseva L.D., Platonov D.Y., Akhmedzhanov N.M. Legal and Medical Aspects of Off-Label Medication Use. Point of View. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):130-134. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134

Received / Поступила: 22.10.2018

Accepted / Принята в печать: 16.11.2018

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

**«Ни одна специальность не приносит порой  
столько моральных переживаний, как врачебная»**  
А.П. Чехов

## Введение

В практической медицинской деятельности не редки нестандартные клинические ситуации, когда врач, зная о потенциально высокой клинической эффективности надлежащим образом зарегистрированного на территории Российской Федерации лекарственного препарата, принимает решение о его назначении пациенту «вне инструкции». Такую ситуацию в средствах массовой информации все чаще называют «off-label use». В настоящее время как в России, так и в Европе из-за растущей тенденции подобных назначений эта проблема приобрела особую актуальность, порождая множество этических и правовых вопросов [1]. По понятным причинам специальный статистический анализ подобных ситуаций в медицинских организациях не осуществляется [2].

По классификации «off-label» назначения подразделяются на 1) использование противопоказанного лекарственного средства (ЛС); 2) назначение препарата по новым, не зарегистрированным и не указанным в инструкции показаниям; 3) использование для другой категории пациентов (дети, беременные); 4) назначение нерациональных лекарственных комбинаций; 5) выбор другого режима дозирования, пути введения [3].

## «Off-label» назначения лекарственных средств в практике

Наиболее часто «off-label» подход практикуется, если дело касается детей, беременных, орфанных, онкологических заболеваний, патологий нервной системы, пациентов с ВИЧ/СПИД, что диктуется тяжестью заболевания, отсутствием клинических исследований на этих категориях пациентов, а, зачастую, из-за недостаточного знакомства врача с инструкцией [4-6]. В 2016 г. А.Р. Титова и соавт. опубликовали данные российского исследования «off-label» назначений в педиатрической практике в 2012 и 2015 гг. Обнаружено, что ЛС, ассоциированные с развитием серьезных осложнений фармакотерапии, рекомендовались с нарушением официальных инструкций в 58,7% в 2012 г. и в 47,5% в 2015 г. [7].

В Бразилии в отделении интенсивной терапии у 220 новорожденных медикаменты вне инструкции применялись в 96,4% случаев [8]. В педиатрической практике Европы подобные рекомендации имели место в диапазоне от 53 до 76% [9,10]. Авторы ретроспективного исследования в Корее также сообщают, что большому количеству детей до сих пор назначаются препараты вне инструкций, хотя отмечают эф-

фективность такого подхода, достигающую 88% [11]. Обращает на себя внимание неоднородная статистика о репортированных нежелательных реакциях «off-label» терапии, хотя этот вопрос остается спорным [12]. Так, М.М. Saiyed и соавт. опубликовали данные о значительном увеличении риска побочных эффектов (отношение рисков 1,28; 95% доверительный интервал 0,43-3,78;  $p=0,002$ ) [13]. Напротив, частота побочных реакций в большом многоцентровом проспективном исследовании педиатрических отделений составила 36,7% для «off-label use» против 63,3% для препаратов, назначаемых согласно утвержденной инструкции [14], что можно объяснить весьма взвешенным подходом врача к рекомендациям такого рода. Г.В. Кутехова и соавт. в своей аналитической работе приводят структуру назначений ЛС «вне инструкции» у детей: на долю препаратов, не разрешенных к применению в детском возрасте, приходился 41% рекомендаций, использование ЛС в дозах, отличных от указанных в инструкции к препарату – 20,6%, нерациональный путь введения или неправильное приготовление растворов препаратов имели место в 20,6%, применение ЛС по незарегистрированным показаниям – в 17,3%, применение ЛС при наличии противопоказаний – в 0,5% случаев [15].

Неоднородность описанных выше данных, высокая частота назначений ЛС в режиме «off-label», в том числе, в педиатрии и у других «уязвимых» категорий пациентов свидетельствуют об общемировом характере проблемы. В выводах своих работ подавляющее большинство авторов акцентирует внимание на необходимости дополнительных исследований препаратов для детей, оценки эффективности и безопасности новых режимов дозирования, путей введения как одной из приоритетных целей деятельности для фармакологических компаний.

Аналогичная ситуация сложилась в отношении беременных женщин, особенно, при наличии экстрагенитальной патологии. Ряд официальных документов и клинических рекомендаций сообщают о серьезных пробелах знаний в этой области. В 2018 г. Российское кардиологическое общество опубликовало актуальную версию рекомендаций по ведению беременных пациенток с сердечно-сосудистой патологией, где указано, что при развитии острого коронарного синдрома у женщины, вынашивающей ребенка, «из медикаментозной терапии возможно использование нитратов (нитроглицерин – риск категории В, изосорбид динитрат – риск категории С) с тщательным титрованием дозировки для исключения артериальной гипотензии и снижения маточно-плацентарного кровотока» [16].

А. Roth и соавт. описывают опыт применения статинов у беременных женщин с острым инфарктом миокарда, но не рекомендуют их использовать ру-

тинно [17]. При анализе баз данных 46 штатов США, где анализировались назначения статинов в течение первых 90 дней гестации, был сделан вывод об отсутствии значимого тератогенного эффекта, однако авторы указывают на необходимость дальнейшей оценки подобной терапии [18]. В данном контексте статины являются лишь одним из многочисленных примеров. В целом существует острая потребность во включении беременных женщин в клинические исследования, а профессиональные сообщества в области акушерства и гинекологии могут сыграть важную роль в этом переходе [19].

В фундамент врачебной деятельности заложены принципы персонификации подхода и индивидуальной ответственности за принятые клинические решения. Однако развитие правового государства и системы оценки качества оказания медицинской помощи, основанной на позициях эффективности и безопасности, а также наличие регламентирующих документов способствовали введению принципов стандартизации, в том числе, в аспекте применения ЛС [2,20].

### **Законодательные основы «off-label» терапии**

В России действует база данных нежелательных реакций «АИС Росздравнадзор» для регистрации сведений о различных осложнениях вследствие применения ЛС с нарушением предписаний инструкции. Соответствующие приказы Министерства здравоохранения предписывают врачам всех специальностей информировать о побочном и неблагоприятном действии ЛС, но в полной мере, в том числе, из-за отсутствия заинтересованности обеих сторон эти приказы не заработали. Так, за 3 года было подано всего 2375 сообщений о нежелательных реакциях на ЛС у детей, в 16,8% случаев сообщалось о развитии осложнений при применении ЛС с нарушением инструкций. В данном аспекте весьма любопытен опыт зарубежных стран.

В феврале 2017 г. по поручению Европейской комиссии был представлен доклад «Исследование применения лекарственных препаратов off-label в Европейском союзе» [21], составленный экспертами Европейского альянса общественного здоровья (European public health alliance – EPHA) и Национального института общественного здоровья и окружающей среды (Нидерланды). Подготовка к нему включала в себя анализ источников литературы, интервью со специалистами здравоохранения, представителями пациентских организаций, телефонные опросы, очные беседы и в finale – экспертные обсуждения. Во взрослой практике, согласно 23 исследованиям, проведенным в стационарах 6 государств – членов Евро-

пейского союза, диапазон «off-label» назначений составил от 7 до 95%, а в 13 амбулаторных исследованиях (также данные 6 государств) – от 6 до 72% [22].

Назначая дженерики, врачи шаблонно переносят на них показания и пути введения оригинального препарата, забывая, что инструкции к ним, как правило, полностью не совпадают, а, значит, подобная практика является тем же назначением ЛС «off-label». В таких случаях проверяющие инстанции обычно смотрят на назначение «сквозь пальцы». Другое дело, если речь идет о подобном применении дорогостоящего инновационного медикамента. Так, резонансное общественное звучание эта проблема получила в Германии, когда с 2003 г. больничные кассы (структуры обязательного медицинского страхования) отказались оплачивать дорогостоящие онкологические лекарства, назначенные «вне инструкции». Начались бурные дискуссии между врачебным сообществом и страховщиками, а лечащие врачи оказались в центре судебных разбирательств [20].

Результатом этого прецедента стало предложение по надлежащей практике применения лекарственных препаратов вне инструкции – Good Off-Label Use Practices (GOLUP), сформулированное в Декларации, консенсусный текст которой был опубликован для дальнейшего обсуждения в 2015 г. [23]. Составила Декларацию экспертная группа при European Medicines Agency (EMA), созданная для этой цели, и в июне 2016 г. декларацию подписали уже более 30 европейских профессиональных ассоциаций и пациентских объединений, среди них – Board European Brain Council, European Federation of Neurological Associations, European Multiple Sclerosis Platform, European Medical Association, European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs, European Alliance for Access to Safe Medicines и другие [22].

Наиболее четко отработана система фармацевтического права и назначения лекарственных средств «вне инструкции» в Германии. В 2007 г. врачебное сообщество совместно с представителями производителей ЛС в лице Союза производителей инновационных ЛС – VFA (German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies) выработали критерии такого назначения. Как сказано во вступлении, эти критерии должны применяться чрезвычайно ответственно и непременно кумулятивно. Согласно этому документу одним из основных условий назначения ЛС «вне инструкции» является наличие у пациента тяжелого (угрожающего жизни или серьезно на длительное время нарушающего качество жизни) заболевания. По мнению FDA критериями отнесения заболевания к подобной категории являются «смертельный исход, угроза жизни, необходимость длительного пребывания в больнице, непреходящий ущерб здоровью, не-

трудоспособность, затруднения и нарушение повседневной жизни, врожденные аномалии и дефекты, создающие постоянную угрозу здоровью» [20]. Необходимо отметить, что в США назначение ЛС вне предписаний инструкции не является противозаконным, существует законодательно утвержденный перечень документов об «off-label» применении лекарств, в который входят фармакопея, формуляры и другие источники [24].

На сегодняшний день в Российской Федерации (РФ) существуют очевидные пробелы в законодательной базе в отношении использования ЛС «вне инструкции». Однако можно констатировать, что, вопреки распространенному общественному мнению, законодательство не содержит прямого запрета на подобную практику. Так, Федеральный закон №61 «Об обращении ЛС» от 2010 г. не содержит четких норм права, регулирующих данный вопрос. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005 №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» (зарегистрирован в Минюсте РФ 02.09.2005 №6972) регламентирует возможность использования незарегистрированных ЛС (unlicensed medicine), ввозимых в РФ для лечения пациентов по жизненным показаниям, в соответствии с решением квалифицированного медицинского консилиума федеральной специализированной медицинской организации и при наличии информированного согласия пациента/его законного представителя. Правда, в приказе ничего не сказано о применении зарегистрированных ЛС вне инструкции, но образ действий в отношении незарегистрированных ЛС, вероятно, может быть образцом и для рассматриваемой нами практики «off-label use» [20].

На практике медицинские учреждения используют несколько упрощенный механизм назначения препаратов «off-label», утвержденный внутренними приказами. В этом случае врач, считающий, что интересы пациента требуют назначения ЛС «вне инструкции», должен представить письменное аргументированное обоснование этого назначения в истории болезни или амбулаторной карте, из чего убедительно следует, что это настоятельная необходимость, и разрешенная альтернатива отсутствует. Кроме того, необходимо заключение консилиума (с участием профильных специалистов и клинического фармаколога) или врачебной комиссии (с участием представителя администрации), а также письменное информированное согласие пациента или его законного представителя [25].

Летом 2017 г. Министерство здравоохранения РФ предложило к открытому общественному обсуждению проект приказа «О внесении изменений в порядок на-

значения и выписывания лекарственных препаратов, утвержденный приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. №254н»; планировалось, что нормативный акт вступит в законодательную силу уже осенью 2018 г. Такую инициативу Минздрава, безусловно, следует приветствовать, дабы унифицировать «off-label use» как весьма актуальный фрагмент правового регулирования в сфере обращения ЛС [22].

Составители проекта приказа пошли по пути предшественников и предложили в качестве одного из критериев для применения ЛС «off-label» «назначение и выписывание ЛС по жизненным показаниям, отличным от показаний для применения, содержащихся в инструкции...». Большие вопросы вызывает содержательная наполненность термина «жизненные показания», поскольку приказ №494 не дает разъяснения по этому вопросу. Лишь в отношении ЛС, «находящихся на рассмотрении» и предназначенных для лечения несовершеннолетних, поясняется, что речь идет о применении «при непосредственной угрозе жизни». В действующих нормативных документах нам не удалось отыскать конкретизацию значения данного термина. Но представляется, что значение, которое в него вкладывается, чересчур узкое, а более соответствует запросам практического здравоохранения определение FDA, приведенное выше.

## **Заключение**

Таким образом, востребованность применения ЛС «off-label» возникает не только у больных специализированных федеральных центров, и не только в ургентных ситуациях. Назначения такого рода сегодня регулируются действующим законодательством нечетко, и при возникновении конфликтных ситуаций врачу будет намного труднее оправдать такие назначения по сравнению с теми, которые согласуются с утвержденными показаниями по применению. По мнению С.Ю. Марцевича и соавт. в ряде областей медицины, где проведение рандомизированных контролируемых исследований невозможно, а врач, несмотря на это, вынужден назначать лекарственный препарат «off-label», для оценки отдаленного прогноза такого лечения необходимо проводить наблюдательные исследования (медицинские регистры), данные которых могут служить аргументом для решения профессиональных и юридически-правовых вопросов [26].

**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. Dooms M., Killick J. Off-label use of medicines: The need for good practice guidelines. *The International Journal of Risk and Safety in Medicine*. 2017;29(1-2):17-23. doi:10.3233/JRS-170737.
2. Zhuchkov M.V., Zakharova S.S., Shilin R.R. et al. Legal and medical aspects of «off-label» use of drugs in dermatology. *Consilium Medicum*. 2017;4(Suppl. Dermatology):14-6. (In Russ.) [Жучков М.В., Захарова С.С., Шилин Р.Р. и др. Правовые и медицинские аспекты использования лекарственных препаратов «off-label» в дерматовенерологии. *Consilium Medicum*. 2017;4 (Приложение Дерматология):14-6].
3. Somova M.N., Batishcheva G.A. Legal aspects of prescribing off-label. *The Journal of Theoretical and Applied Medical Research*. 2016;19(3):139-43. (In Russ.) [Сомова М.Н., Батищева Г.А. Правовые аспекты назначения лекарственных препаратов off-label. *Прикладные Информационные Аспекты Медицины*. 2016;19(3):139-43].
4. Frattarelli D.A., Galinkin J.L., Green T.P. et al. Off-label use of drugs in children. *American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Pediatrics*. 2014;133(3):563-7. doi:10.1542/peds.2013-4060.
5. Sayied M.M., Ong P.S., Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2017;42(3):251-8. doi:10.1111/jcpt.12507.
6. Kwon J.H., Kim M.J., Bruera S. et al. Off-Label Medication Use in the Inpatient Palliative Care Unit. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2017;54(1):46-54. doi:10.1016/j.jpainsympman.2017.03.014.
7. Titova A.R., Asetskaya I.L., Polivanov V.A., Zyryanov S.K. The Russian study of «off-label» drug use in pediatric practice: 2015 vs 2012. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2016;4:54-62. (In Russ.) [Титова А.Р., Асетская И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Российское исследование «off-label» назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год. Качественная Клиническая Практика. 2016;4:54-62].
8. Costa HTML, Costa TX, Martins R.R., Oliveira A.G. Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204427. doi:10.1371/journal.pone.0204427.
9. Densi A., Salemi C., Fanos V., Cuzzolin L. Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharm World Sci*. 2010;32(2):120-4. doi:10.1371/journal.pone.0204427.
10. Kieran E.A., O'Callaghan N., O'Donnell C.P. Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta Paediatr*. 2014;103(4):e139-42. doi:10.1111/apa.12541.
11. Lee J.H., Byon H.J., Choi S. et al. Safety and Efficacy of Off-label and Unlicensed Medicines in Children. *J Korean Med Sci*. 2018;33(37):e227. doi:10.3346/jkms.2018.33.e227.
12. Titova A.R., Asetskaya I.L., Zyryanov S.K., Polivanov V.A. Off-Label Drug Use in Pediatric Practice: Unsolved Problems. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(3):304-8. (In Russ.) [Титова А.Р., Асетская И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы. *Педиатрическая Фармакология*. 2015;12(3):304-8]. doi:10.15690/pf.v12i3.1355.
13. Sayied M.M., Lalwani T., Rana D. Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital. *Int J Risk Saf Med*. 2015;27(1):45-53. doi:10.3233/JRS-150642.
14. Pratico A.D., Longo L., Mansueto S. et al. Off-Label Use of Drugs and Adverse Drug Reactions in Pediatric Units: A Prospective, Multicenter Study. *Curr Drug Saf*. 2018;13(3):200-7. doi:10.2174/1574886313666180619120406.
15. Kutekhova G.V., Lepakhin V.K., Romanov B.K. Detection of violations in prescribing medicines (off-label prescriptions) in pediatric patients. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2012;3:23-7 (In Russ.) [Кутехова Г.В., Лепахин В.К., Романов Б.К. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике. *Ведомости НЦЭСМП*. 2012;3:23-7].
16. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines (New revision: July, 2018). *Russ J Cardiol*. 2018;23(7):156-200 (In Russ.) [Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации (Новая редакция: июль 2018 года). *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;23(7):156-200]. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-156-200.
17. Roth A., Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(3):171-80. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.049.
18. Bateman B.T., Hernandez-Diaz S., Fischer M.A. et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ*. 2015;350(1):h1035. doi:10.1136/bmj.h1035.
19. White A. Accelerating the paradigm shift toward inclusion of pregnant women in drug research: Ethical and regulatory considerations. *Semin Perinatol*. 2015;39(7):537-40. doi:10.1053/j.semperi.2015.08.008.
20. Volskaya E. "Off-label use" - limitations and opportunities. *Remedium*. 2008;(8):6-9. (In Russ.) [Вольская Е. Назначения вне инструкции - пределы и возможности. *Ремедиум*. 2008;(8):6-9].
21. Weda M., Hoebert J., Verloet M. Study on off-label use of medicinal products in the European Union 2017. [cited by Oct 18, 2018] Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017\\_02\\_28\\_final\\_study\\_report\\_on\\_off-label\\_use\\_.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf).
22. Volskaya E. Narrow limits of freedom: off label use of medicinal products. *Remedium*. 2017;(7-8):6-10. (In Russ.) [Вольская Е. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции *Ремедиум*. 2017;(7-8):6-10]. doi:10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10].
23. Dooms M. Declaration on Good Off-Label Use Practice. [cited by Oct 18, 2018] Available from: <http://www.braincouncil.eu/golup/wp-content/uploads/2015/05/GOLUP-declaration.pdf>.
24. Pereverzev A.P., Lepahin V.K. A modern view of the problem of drugs «off-label use». *Meditinskii Sovet*. 2013;(4):110-9 (In Russ.) [Переверзев А.П., Лепахин В.К. Современный взгляд на проблему применения ЛС с нарушением предписаний инструкции. *Медицинский совет*. 2013;(4):110-9]. doi:10.21518/2079-701X-2013-4-110-119.
25. Beskaravajnaya T. The Ministry of Health intends to regulate the use of medicines off label. [cited by Oct 18, 2018] Available from: <https://medvestnik.ru/content/news/Minzdrav-nameren-uregulirovat-primenenie-lekarstv-off-label.html> [Бескаравайная Т. Минздрав намерен урегулировать применение лекарств off label. [цитировано 18.10.2018] Доступно на: <https://medvestnik.ru/content/news/Minzdrav-nameren-uregulirovat-primenenie-lekarstv-off-label.html>]
26. 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.Н., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):667-74]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674.

### About the Authors:

**Oksana V. Tsygankova** – MD, PhD, Professor, Chair of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; Senior Researcher, Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

**Tatiana I. Batluk** – MD, Post-Graduate Student, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

**Ludmila D. Latyntseva** – MD, PhD, Head of Therapeutic Department; Senior Researcher, Emergency Cardiology Laboratory, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

**Dmitry Y. Platonov** – MD, PhD, Head of Chair of Internal Medicine, Tver State Medical University

**Nadir M. Akhmedzhanov** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Preventive Medicine

### Сведения об авторах:

**Цыганкова Оксана Васильевна** – д.м.н., профессор, кафедра неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский ГМУ; с.н.с., лаборатория клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦИГ СО РАН

**Батлук Татьяна Ивановна** – аспирант, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦИГ СО РАН

**Латынцева Людмила Дмитриевна** – к.м.н., зав. терапевтическим отделением клиники; с.н.с., лаборатория неотложной кардиологии, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦИГ СО РАН

**Платонов Дмитрий Юрьевич** – д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней, факультет дополнительного профессионального образования и ординатуры, Тверской ГМУ

**Ахмеджанов Надир Мигдатович** – к.м.н., в.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ПМ

## Отчет о работе редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2018 году

Received / Поступила: 19.02.2019

Accepted / Принята в печать: 19.02.2019

В 2018 г. в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» было опубликовано 119 статей (в публикации 24 статей редакцией было отказано). Опубликованы 43 статьи с данными оригинальных исследований (6 из них были опубликованы на русском и английском языках), 14 статей были посвящены профилактической кардиологии и общественному здоровью, 9 – смежным проблемам кардиологии, в 10 статьях авторы поделились с читателями своим клиническим опытом, страницы общества доказательной медицины представили 7 статей, рубрика «инновационная кардиология» – 5 работ, 23 работы, отражающие точку зрения на отдельные проблемы кардиологии, 8 статей, посвященных актуальным вопросам клинической фармакологии.

В 2018 г. опубликованы 7 статей, посвященных нашим знаменитым юбилярам – Ю.Н Беленкову, А.В. Говорину, А.Д. Дееву, Ю.П. Никитину, И.А Латфуллину, М.М. Лукьяннову, а также информационные статьи, в том числе – о важных научных мероприятиях, новости Европейского конгресса кардиологов, комментарии по актуальной проблеме в кардиологии, письмо в редакцию.

«География» авторов журнала в 2018 г. охватывала самые разные города Российской Федерации (Брянск, Волгоград, Ижевск, Иркутск, Казань, Кемерово, Курск, Краснодар, Красноярск, Москва, Мурманск, Новокузнецк, Новосибирск, Омск, Орел, Оренбург, Пенза, Пермь, Ростов-на Дону, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Тверь, Томск, Тула, Уфа, Хабаровск, Челябинск, Чита, Ярославль), страны СНГ (Молдавия), зарубежные страны – Великобритания, Норвегия (совместно с российскими авторами), Египет и Иран. Среднее время от поступления статьи до принятия в печать составило 22 дня, до публикации – 63 дня.

Редакция журнала выражает свою искреннюю признательность рецензентам за профессиональные комментарии и справедливые замечания к рецензированным статьям, которые, несомненно, повышают качество опубликованных материалов. В 2018 г. рецензентами статей были: Акашева Дарига Уайдинична (к.м.н.), Аушева Аза Камбулатовна (к.м.н.), Ахмеджанов Надир Мигдатович (к.м.н.), Баланова Юлия Андреевна (к.м.н.), Благодатских Светлана Владимировна (к.х.н.), Воронина Виктория Петровна (к.м.н.), Гиляревский Сергей Руджерович (д.м.н., профессор), Горбунов Владимир Михайлович (д.м.н., профессор), Горшков Александр Юрьевич (к.м.н.), Гуманова Надежда Георгиевна (к.б.н.), Давтян Карапет Воваевич (д.м.н.), Данилов Николай Михайлович (к.м.н.), Деев Александр Дмитриевич (к.ф-м.н.), Дмитриева Надежда Анатольевна (к.м.н.), Ершова Александра Игоревна

(к.м.н.), Игнатьева Виктория Игоревна, Ипатов Петр Васильевич (д.м.н., профессор), Исайкина Олеся Юрьевна (к.м.н.), Ким Ирина Витальевна (к.м.н.), Константинова Екатерина Владимировна (д.м.н.), Концевая Анна Васильевна (д.м.н.), Кравченко Михаил Андреевич (к.м.н.), Кукушкин Сергей Кузьмич (к.м.н.), Лукина Юлия Владимировна (к.м.н.), Лукьянов Михаил Михайлович (к.м.н.), Марданян Гайк Ваникович (к.м.н.), Мареев Юрий Вячеславович (к.м.н.), Марцевич Сергей Юрьевич (д.м.н., профессор), Мешков Алексей Николаевич (к.м.н.), Мясников Роман Петрович (к.м.н.), Напалков Дмитрий Александрович (д.м.н., профессор), Патрикеев Александр Викторович (к.м.н.), Руденко Борис Александрович (д.м.н.) Сафарян Ануш Сергеевна (к.м.н.), Смоленский Андрей Вадимович (д.м.н., профессор), Смирнова Марина Игоревна (к.м.н.), Ткачева Ольга Николаевна (д.м.н., профессор), Толпигина Светлана Николаевна (д.м.н.), Федорова Елена Юрьевна (к.м.н.), Федорович Андрей Александрович (к.м.н.), Харлап Мария Сергеевна (к.м.н.), Явелов Игорь Семенович (д.м.н.).

Полный перечень опубликованных статей представлен в № 6 за 2018 г., стр. 963-966. Со всеми публикациями журнала в свободном доступе можно ознакомиться на официальном сайте журнала [www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com) и сайте научной электронной библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

С января 2018 г. наш журнал регулярно индексируется в библиографической базе данных научных изданий Scopus, при этом в базе присутствуют статьи из выпусков журнала с 2012 г. За 2017 г. индекс цитирования журнала в Scopus (SiteScore) составил 0,49, что является хорошим показателем для начального этапа индексирования. Двухлетний импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) за 2017 г. составил 1,199, пятилетний – 1,033.

К сожалению, прошедший год принес и невосполнимые потери – ушли из жизни профессора Николай Алексеевич Мухин, Ирина Ивановна Чукаева и Павел Яковлевич Довгалевский – известные ученые и клиницисты, педагоги.

В 2018 году произошло обновление внешнего вида журнала и официального сайта.

Редакция журнала благодарит всех авторов статей за интересные и актуальные работы и выражает надежду на дальнейшее плодотворное сотрудничество, а также приглашает к совместной работе новых авторов.

Бутина Екатерина Кронидовна,  
ответственный секретарь редакции журнала  
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)

Российское кардиологическое общество (РКО)

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Союз реабилитологов России (СРР)

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

Приволжский исследовательский медицинский университет

Министерство здравоохранения Нижегородской области

## **ХIII РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ»**

21-22 мая 2019 г., Нижний Новгород

### **ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО**

#### **Уважаемые коллеги!**

Приглашаем Вас принять участие в объединенной XIII Российской научно-практической конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», которая состоится 21-22 мая 2019 г. в Нижнем Новгороде.

#### **Основная тематика конференции**

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России
- Лечение и реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии
- Медикаментозная терапия в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях
- Патофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных
- Методы диагностики и контроля в реабилитации

#### **Правила оформления тезисов размещены на сайтах [www.rosokr.ru](http://www.rosokr.ru) и [nzs-nn.ru](http://nzs-nn.ru)**

1. Тезисы принимаются оргкомитетом до 15 марта 2019 г.
2. Подача тезисов осуществляется только в электронном виде на E-mail: [ERodzinskaya@gnicpm.ru](mailto:ERodzinskaya@gnicpm.ru) (Родзинская Елена Михайловна, обязательно следует указать адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес)

Заявки на выступления направлять до 10 февраля 2019 г. по адресу оргкомитета: д.м.н, профессору Бубновой Марине Геннадьевне [MBubnova@gnicpm.ru](mailto:MBubnova@gnicpm.ru), д.м.н., профессору Тарловской Екатерине Иосифовне [etarlovskaya@mail.ru](mailto:etarlovskaya@mail.ru), д.м.н. Боровковой Наталье Юрьевне [borovkov-nn@mail.ru](mailto:borovkov-nn@mail.ru).

Участникам конференции выдается сертификат НМО с образовательными кредитами.

Адрес оргкомитета: 101990 Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3. ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Минздрава РФ, тел./факс: +7(495) 624-01-15, E-mail: [MBubnova@gnicpm.ru](mailto:MBubnova@gnicpm.ru) (проф. М.Г. Бубнова).

Информация о конференции размещена на сайте РосОКР и РКО ([www.rosokr.ru](http://www.rosokr.ru) и [nzs-nn.ru](http://nzs-nn.ru)).



## Руда Михаил Яковлевич (13.02.1940 – 10.02.2019)

Ушел из жизни выдающийся советский и российский кардиолог, клиницист, ученый с мировым именем, всемирно признанный авторитет в области неотложной кардиологии, профессор Михаил Яковлевич Руда.

Михаил Яковлевич Руда родился 13 февраля 1940 г. в Москве, в семье врача. В 1963 г. М.Я. Руда окончил 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова и поступил в клиническую ординатуру Института терапии АМН СССР, после завершения которой продолжил работать в Институте терапии (впоследствии переименованном в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР; Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР; Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ; ныне – Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ) первоначально в качестве врача, затем младшего и старшего научного сотрудника, заведующего отделением, и, в течение многих лет, фактически до последних дней жизни – руководителем отдела неотложной кардиологии.

Наследие Михаила Яковлевича огромно, бесценно и многогранно. М.Я. Руда является автором, организатором и исполнителем целого ряда важнейших исследований и достижений в области неотложной кардиологии: еще совсем молодым специалистом он участвовал в создании первого в мире кардиомонитора,

который позволял контролировать не только ритм сердца, но и динамику сегмента ST на ЭКГ. Вместе с академиком РАН Е.И. Чазовым М.Я. Руда стоял у истоков зарождения и создания специализированного отделения для лечения больных острым инфарктом миокарда с палатой интенсивного наблюдения, последующей разработки и внедрения системы поэтапного лечения больных острым инфарктом миокарда. М.Я. Руда принимал активное участие в первых курсах ВОЗ, посвященных принципам работы созданных палат интенсивного наблюдения для коронарных больных и новых подходов к лечению инфаркта миокарда, осложненного опасными для жизни аритмиями и кардиогенным шоком. М.Я. Руда является одним из авторов успешного внутрикоронарного введения тромболитика (фибринолизина) больному с инфарктом миокарда, что в 1975 г. было выполнено впервые в мире и признано важнейшим вкладом отечественной медицины в мировую кардиологию.

М.Я. Руда одним из первых в СССР и РФ исследовал и внедрял в клиническую практику новые технологии для лечения тяжелых осложнений острого инфаркта миокарда – отека легких и кардиогенного шока, про-

водил изучение нарушений проводимости сердца с разработкой прогноза и тактики лечения при различных вариантах поперечных внутрисердечных блокад при остром инфаркте миокарда. М.Я. Рудой предложены и доказаны преимущества введения тромболитиков при инфаркте миокарда на догоспитальном этапе; исследованы и внедрены в клиническую практику такие отечественные препараты, как проуракиназа, блокатор гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов монафрам и др. За исследование эффективности антиаритмического препарата нибентан М.Я. Руда в составе коллектива авторов был удостоен Государственной премии РФ.

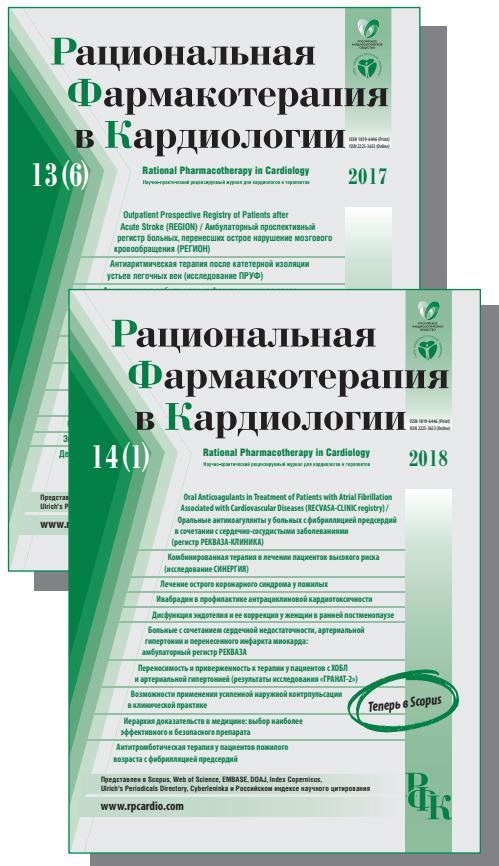
Не существует ни одного раздела неотложной кардиологии, в которой бы Михаил Яковлевич не оставил свой след, и перечень его приоритетов и достижений можно было бы продолжать бесконечно долго.

М.Я. Руда – автор более 400 научных работ и монографий, под его руководством защищено 7 докторских и 32 кандидатских диссертации.

На протяжении последних лет значительное время и силы М.Я. Руда отдавал Обществу специалистов по неотложной кардиологии, являясь председателем правления и почетным президентом Общества, главным редактором журнала «Неотложная кардиология». Под его руководством подготовлены современные Национальные рекомендации по острому коронарному синдрому, многократно проводились обучающие школы по неотложным состояниям в кардиологии для кардиологов и врачей общей практики. По книгам и лекциям Михаила Яковлевича училось и воспитывалось не одно поколение студентов, врачей и кардиологов.

Михаил Яковлевич относился к созвездию отечественных ученых мирового масштаба, являлся профессионалом высочайшего уровня, обладал глубокой и всесторонней эрудицией – его мнение и авторитет как клинициста и ученого имели колossalное значение и вес в мировом кардиологическом сообществе, у коллег и пациентов.

Память о Михаиле Яковлевиче Руде навсегда останется в сердцах друзей, коллег и близких.



## Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал  
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»  
на первое полугодие 2019 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 первое полугодие 2019 г.  
750 руб.**

## **ВНИМАНИЕ !**

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ  
включена в подписную цену.

## Извещение

Форма № 1124  
ООО "Столичная Издательская Компания"

(наименование получателя платежа)

ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

40702810105000004309

в (номер счета получателя платежа)  
**ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)**  
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745

БИК 044525745

## подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата \_\_\_\_\_ Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_ коп.

**Плательщик (подпись)**

## Кассир

ООО "Столичная Издательская Компания"

(наименование получателя платежа)

ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)

## Кассир

## Квитанция

Kacsup



Столичная Издательская Компания

## ПОДПИСКА НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2019 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на первое полугодие 2019 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
  - по почте: 107076 Москва, Стромынка, д. 19, корпус 2, этаж 1, помещение IVБ, комн. 30.  
ООО «Столичная Издательская Компания»;
  - по электронной почте (сканированные копии документов): [rpc@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru)

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: [rpc@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru)

### Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№

(номер лицевого счета (код) плательщика)

### Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№

(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этом листе должна быть информация о том, что подписка оформляется на полугодие.

Анкета читателя	
Фамилия	.....
Имя	.....
Отчество	.....
Почтовый индекс	.....
Адрес доставки (подробно)	.....

**РПК**

Контактный телефон с кодом города  Индивидуальный  Для предприятий и организаций

Вид подписки:  Вид подписки:



# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–26 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, д. 2  
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

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





*Качество – постоянный принцип компании KRKA<sup>3</sup>*  
*Вальсакор – валсартан, которому можно доверять!<sup>1,2</sup>*

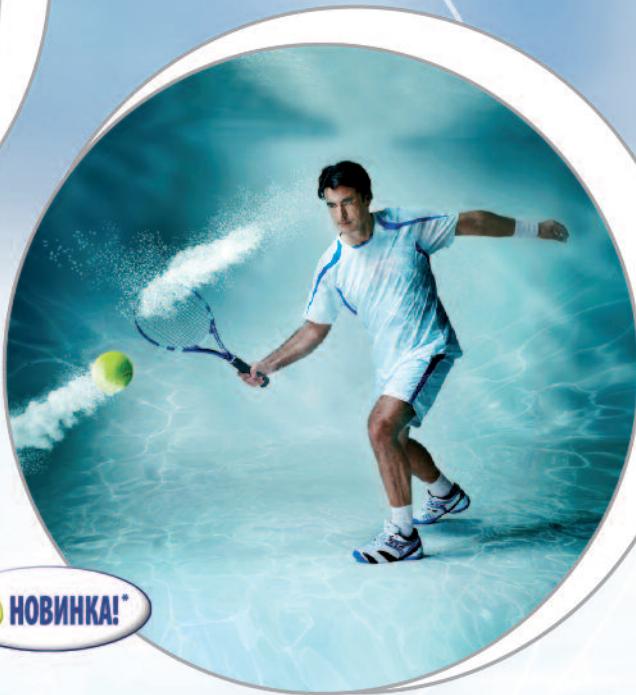


**Вальсакор®**

таблетки валсартана  
80 мг и 160 мг №30, №90, 320 мг №30

**Вальсакор® Н\*\***

таблетки валсартана/гидрохлоротиазида  
80/12,5 мг и 160/12,5 мг №30, №90, 160/25 мг №30



**Вамлосет®**

таблетки амлодипина/валсартана  
5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг №30, №90

**Ко-Вамлосет**

амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид  
5/160/12,5, 10/160/12,5, 10/160/25 мг №30

**НОВИНКА!\***

## Победа в нашем сердце!

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

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

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

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

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

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

\* В линейке препаратов торговой марки KRKA.

\*\* Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160

**Источники информации:** 1. Государственный реестр лекарственных средств МЗ РФ [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru). 2. Электронный сервис Росздравнадзора по поиску изъятых из обращения лекарственных средств [www.roszdravnadzor.ru/services/lsearch](http://www.roszdravnadzor.ru/services/lsearch). 3. Data on file, Krka, d.d., Novo mesto, Slovenia, 2018.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

**Заказчик размещения рекламы ООО «KRKA ФАРМА»**

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

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

# 26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

## ЧЕЛОВЕК и ЛЕКАРСТВО

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



Первичная медицинская помощь

НМО – врачам общей практики

Переподготовка терапевтов

8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12

Секретариат конгресса [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru). Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

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

РЕКЛАМА

- Не содержит никотин – вещество, формирующее зависимость<sup>1</sup>
- Обладает **УНИКАЛЬНЫМ ДВОЙНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**: ослабляет «симптомы отмены» никотина и снижает удовольствие от курения<sup>1</sup>
- Имеет высокие показатели **ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ**, в том числе разрешен к применению у пациентов с сердечно-сосудистой и легочной патологией<sup>2-5</sup> и у пациентов старше 65 лет<sup>1</sup>



Упаковка – «СТАРТ»  
11 таблеток x 0,5 мг, 14 таблеток x 1 мг



8  
НЕДЕЛЬ  
2-й этап



2  
НЕДЕЛИ  
3-й этап

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ

**ЧАМПИКС®**

достигает

**88%**

при соблюдении  
ПОЛНОГО КУРСА ПРИЕМА<sup>6</sup>

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЧАМПИКС®

**Торговое название:** Чампикс®. **Международное непатентованное название:** варениклин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** никотиновая зависимость у взрослых. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата, возраст до 18 лет, беременность и период лактации, терминальная стадия почечной недостаточности. **Способ применения и дозы:** вероятность успешной терапии препарата для прекращения курения повышается у пациентов, мотивированных на отказ от курения, которым предоставляются дополнительная консультативная помощь и поддержка. Рекомендуемая доза препарата составляет 1 мг 2 раза в сутки с титрацией дозы по следующей схеме: 1-3 день – 0,5 мг 1 раз в сутки, 4-7 дней – 0,5 мг 2 раза в сутки, с 8-го дня – 1 мг 2 раза в сутки. **Побочные эффекты:** у пациентов, получающих варениклин в рекомендуемой дозе 1 мг 2 раза в сутки после начального титрования, чаще всего встречалась тошнота (28,6%). Она в большинстве случаев появлялась в начале лечения, была лекто или умеренно выраженной и редко требовала прекращения терапии. **Особые указания:** отмена Чампикс® после завершения лечения у 3% пациентов сопровождалась повышением раздражительности, тягой к курению, депрессией и/или бессонницей. Пациентам следует предупредить о таких осложнениях и обсудить возможность снижения дозы. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Более подробную информацию** см. в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 07.08.2015.

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

ООО «Пфайзер Инновации»,  
Российская Федерация, 123112 Москва,  
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).  
Тел.: +7 495 287 5000. Факс: +7 495 287 5300.