

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

16(3)

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology**

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

**2020**



**Влияние размера и количества стентов  
на систолическую функцию левого желудочка**

**Дисфункция эндотелия и диастолическая сердечная  
недостаточность при гипертонической болезни**

**Новый вариант мутации при семейной  
некомпактной кардиомиопатии**

**Инфекционный эндокардит при болезни Уиппла**

**Тромбоз механического клапана сердца:  
трудности диагностики**

**Антикоагулянты и костный метаболизм**

**Экономический ущерб от артериальной гипертонии  
в Российской Федерации**

**Ангиогенез у пациентов с хронической сердечной недостаточностью**

**Ишемическая болезнь сердца с высоким риском осложнений**

**Новый алгоритм обследования при хроническом  
коронарном синдроме**

**Лекарственные взаимодействия при фармакотерапии  
пациентов с COVID-19**

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



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

**РФК**



# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

Эта болезнь может коснуться каждой семьи.

Каждую минуту в России погибает один пациент с ХСН, и смертность от нее примерно в 10 раз выше смертности от инфаркта миокарда<sup>1,2</sup>.

Сегодня наиболее эффективный подход, позволяющий взять под контроль ХСН, состоит в сочетании медицинского лечения и активного участия самого пациента в изменении своего образа жизни<sup>3</sup>.

Помогите своим пациентам и их членам семьи узнать больше о заболевании. Это поможет снизить проявление симптомов сердечной недостаточности и замедлить прогрессирование заболевания.



## МОЛОДЫСЕРДЦЕМ.РФ

Источники:

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10.18087 / cardio. 2475

2. <http://med-info.ru/content/view/6032>

3. [https://www.heartfailurematters.org/ru\\_RU/Что-можете-сделать-вы%3F/RU-What-can-you-do](https://www.heartfailurematters.org/ru_RU/Что-можете-сделать-вы%3F/RU-What-can-you-do)

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. 1328225/LCZ/All/0420/1



**В ретроспективном когортном исследовании ARISTOPHANES Эликвис® продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность по сравнению с Ксарелто® и Прадакса®<sup>1</sup>**



**Эффективность и безопасность Эликвис®: реальная клиническая практика подтверждает результаты рандомизированных клинических исследований<sup>1,5</sup>**

#### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®. Мин. апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг и 5 мг апиксабана. Показания к применению: — профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; — профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; — лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное или клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения, существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутрисосудистые или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (энксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимость центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие: Частыми нежелательными реакциями были кровотечения (носовое, желудочно-кишечное, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияние в ткани глазного яблока), кровоизлияние, гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченной таблетке сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик — возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана — 2,5 мг два раза в сутки. Не применявшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагулянтного эффекта возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подпадает под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подпадает под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 12 до 38 дней, коленного сустава — от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции.

1. Lip et al. Stroke. 2018 Dec; 49(12): 2933–44. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто®. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса®. 5. Granger C.B. et al. N Engl J Med. 2011; 365: 983–92. НФП — неклапанная фибрилляция предсердий.

цение, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияние в ткани глазного яблока), кровоизлияние, гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченной таблетке сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик — возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана — 2,5 мг два раза в сутки. Не применявшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагулянтного эффекта возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подпадает под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подпадает под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 12 до 38 дней, коленного сустава — от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции.

\* Прямых сравнительных РКИ между НОАК не проводилось, прямое сравнение может быть некорректным. Ограничения исследования ARISTOPHANES определены как общие для ретроспективных наблюдательных исследований без данных. С полным их содержанием этих ограничений можно ознакомиться в тексте оригинальной статьи. Товарный знак Ксарелто® принадлежит компании «БAYER». Товарный знак Прадакса® принадлежит компании «Берингер Ингельхайм».



# Регулярное применение Калия и Магния способствует повышению результативности терапии:

♥ **ИБС и ХСН** <sup>1-6</sup>  
(в составе комплексной терапии)  
Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 24.12.2012 г. №1554н.  
Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 01.06.2015 г. №405ан

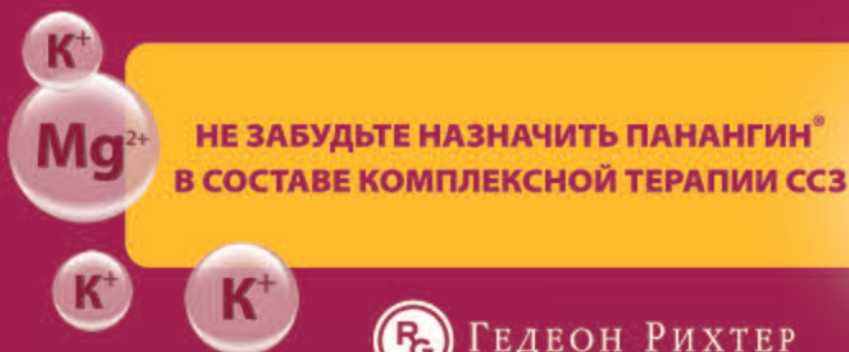
♥ **Нарушений сердечного ритма** <sup>7-8</sup>  
(особенно в случае использования  
сердечных гликозидов)  
Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 9.11.2012 г. №710н.  
Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 28.12.2012 г. №1622н

♥ **Артериальной гипертензии** <sup>9-14</sup>  
(особенно в случае использования  
петлевых и тиазидных диуретиков)  
Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 9.11.2012 г. №708н



**Панангин® Форте**

- **УДВОЕННАЯ ДОЗИРОВКА** -  
316 мг Калия и 280 мг Магния
- **УДОБСТВО ПРИЕМА** -  
1 таблетка 3 раза в день
- **ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ** -  
соблюдение пациентом рекомендаций врача



 **ГЕДЕОН РИХТЕР**  
Здоровье — наша миссия

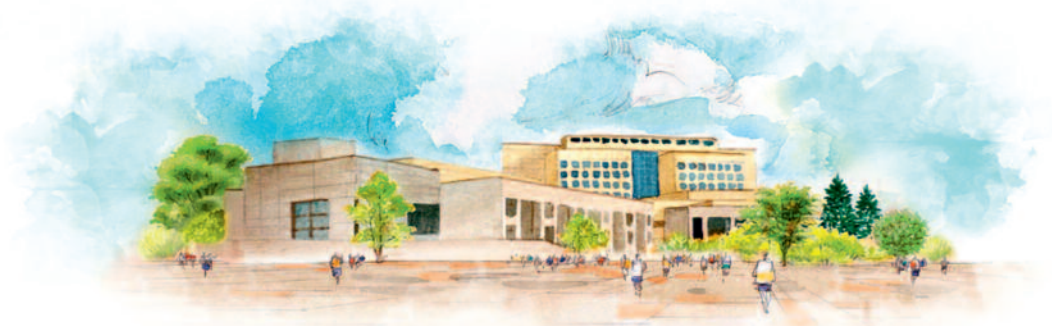


1. CIRCULATION. 2000 NOV 7;102(19):2353-8; 2. XU FENGMEI JIA JIZHEN YANG SUHONG. EFFECT OF PANANGIN ON LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE. JOURNAL OF KAIFENG MEDICAL COLLEGE VOL.19 NO. 3, 2000; 3. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6; 4. ZHANG XING-PING. CLINICAL OBSERVATION OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE IN THE TREATMENT OF ANGINA PECTORIS OF CORONARY HEART DISEASE. CHONGQING MEDICAL JOURNAL, JANUARY 2003, VOL. 32, ISSUE; 5. WANG HUIQING, WEI QIDA. PANANGIN'S EFFECT ON UNSTABLE ANGINA PECTORIS. JOURNAL OF TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY 1999 VOL. 5 NO. 3; 6. THERAPEUTIC EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE ON HEART FAILURE TIAN GUOPING, YAN XIBIN, JOURNAL OF HENGYANG MEDICAL COLLEGE VOL. 28 NO. 4 JULY 2000; 7. JACC VOL. 29, NO. 5 APRIL 1997:1028-34; 8. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6; 9. ЯНКОВСКАЯ Л.В. РИСК РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ДЕФИЦИТЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ: АКЦЕНТ НА МАГНИЙ И КАЛИЙ // МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОБЗОРЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА И ЗДОРОВЬЕ. 2015. №6 (18). С. 23-36; 10. BR MED J (CLIN RES ED). 1983 JUN 11;286(6381):1847-9; 11. TIAN GUO-PING. EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM AND ASPARTATE ON INSULIN RESISTANCE IN HYPERTENSION. CHINESE JOURNAL OF ARTERIOSCLEROSIS, 2000, VOL. 8 NO. 4: 1007-3949 (2000)-04-0353-03; 12. EFFICACY COMPARISON STUDY OF EFFECTS OF PANANGIN AND NIFEDIPINE ON ESSENTIAL HYPERTENSION, MED J NAT DEFENDING FORCES IN NORTH CHINA, AUG. 2003, VOL. 15, NO. 4; 13. J INTERN MED. 1994 AUG;236(2):189-95; 14. СЫЧЁВА Ю.А., "РОЛЬ КОРРЕКЦИИ ДИСБАЛАНСА МАКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ" УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПБГМУ ИМ. И.П. ПАВЛОВА, VOL. 19, NO. 3, 2012, PP. 62-66. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. РУ в РФ П N013093/02 от 13.08.2007 г.





Ежегодная Всероссийская  
научно-практическая конференция  
**«Кардиология на марше!»**  
и 60-я сессия, посвященные  
75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии»  
Минздрава России



**9-11**  
сентября  
**2020**  
Москва

На Конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики различных методов лечения сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний.

В мероприятии примут участие известные отечественные специалисты и ведущие мировые эксперты в области кардиологии и смежных дисциплин.

Конференция проводится при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Российского кардиологического общества, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского научного медицинского общества терапевтов.





- Способствует восстановлению клеток сердца<sup>1, 2</sup>
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%<sup>1, 3</sup>
- Хорошо переносится при длительной терапии<sup>1, 4, 5</sup>

\* У випадок поєдиноків збірних команд (з чоловічої або жіночої команди) збірні команди з чоловіків і жінок.



# ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

**ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА**

[illegible]

\*Tous les renseignements présentés dans cette brochure ne constituent ni recommandation, ni conseil.  
 0471-27-28-29 ou, alternativement, 0471-27-28-29



ООО «Зеленая Лаборатория», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Metropol»», тел.: (495) 258-42-80, [www.abbott-russia.ru](http://www.abbott-russia.ru)



# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское  
кардиологическое общество

Национальный медицинский  
исследовательский центр  
терапии и профилактической  
медицины

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

## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2020; т.16, №3 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2020; v.16, N 3

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

Соучредители – ФГБУ «НМИЦ ТПМ» 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 за 2018 г. – 1,147

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

### Адрес редакции:

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

### Editorial office address:

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

### Отпечатано:

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



Столичная  
Издательская  
Компания

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

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

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

### Дизайн, верстка Design, desktop publishing

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

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

NEICON (лаборатория Elpub) NEICON (Elpub lab)

На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 июня 2020 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2020

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2020

### Главный редактор

Бойцов С.А.

### Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

### Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Оганов Р.Г.

Шальнова С. А.

### Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Oganov R.G.

Shalnova S.A.

### Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

### Executive Editor

Butina E.K.

### Выпускающий редактор

Лишута А. С.

### Managing Editor

Lishuta A. S.

### Редакционная коллегия

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Дошчистин В. Л. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Лукьянов М. М. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Напалков Д.А. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Ткачева О. Н. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

### Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Gorbunov V.M (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Loukianov M. M. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Napalkov D.A. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

### Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван 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)

Цинамдзгвршвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

### Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

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)

Lopatyn Yu. M. (Volgograd, Russia)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk, Russia)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk, Russia)

Oleynikov V. E. (Penza, Russia)

Perova N. V. (Moscow)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod, Russia)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

Shalaev S. V. (Tyumen, Russia)

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Влияние размера и количества стентов на улучшение систолической функции левого желудочка после планового чрескожного коронарного вмешательства в краткосрочном периоде**

Мостафа Ш., Санад У., Шавки М., Магди М., Элькешк Э. ....342

**Проспективное инициативное одностороннее открытое пострегистративное сравнительное исследование лабораторной эффективности различных форм ацетилсалициловой кислоты в кардиопротективной дозе с различным составом вспомогательных веществ: результаты исследования СФАЙРОС**

Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И., Золин Д.А., Казей В.И. ....348

**Возможности контурного анализа пульсовой волны в диагностике раннего сосудистого старения**

Туктаров А.М., Филиппов А.Е., Обрезан А.А., Куколь Л.В. ....356

**Эффективность триметазидина и сулодексида у больных с микроваскулярной стенокардией**

Болдуева С.А., Леонова И.А., Захарова О.В. ....363

**Взаимосвязь дисфункции эндотелия с развитием диастолической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью**

Калинкина Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В., Горбунов В.В. ....370

**Динамика сосудистой жесткости и эндотелиальной функции при комбинированном лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса**

Ахильгова З.М., Алмазова И.И., Габитова Н.Х., Котаева Е.А., Автандилов А.Г. ....377

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

**Новый вариант нуклеотидной последовательности в гене MYH7 у пациентов с семейной формой некомпактной кардиомиопатии с доброкачественным течением**

Мясников Р.П., Куликова О.В., Мешков А.Н., Киселева А.В., Шумарина А.О., Корецкий С.Н., Жарикова А.А., Дивашук М.Г., Харлап М.С., Сердюк С.Е., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Бойцов С.А., Драпкина О.М. ....383

**Инфекционный эндокардит при болезни Уиппла (Whipple's disease). Клинический случай**

Иванова Н.В., Зимина В.Ю., Битакова Ф.И., Гришкин Ю.Н., Сайганов С.А. ....392

**Тромбоз механического клапана сердца: трудности диагностики на примере клинического случая с летальным исходом**

Новоселова А.А., Якушин С.С. ....399

### СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

**Клинические и патофизиологические аспекты влияния антикоагулянтов на костную ткань**

Остроумова О.Д., Голобородова И.В. ....404

### ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

**Экономический ущерб от артериальной гипертонии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации**

Баланова Ю.А., Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Муканеева Д.К., Худяков М.Б., Драпкина О.М. ....415

## CONTENTS

### ORIGINAL STUDIES

**The Short-Term Effect of Stent Size and Number on Left Ventricular Systolic Function Improvement After Elective Percutaneous Coronary Intervention**

Mostafa S., Sanad O., Shawky M., Magdy M., Elkeshk E. ....342

**A Prospective, Initiative, Single-Center Open Post-Registration Comparative Study of Laboratory Efficacy of Various Forms of Acetylsalicylic Acid in a Cardioprotective Dose with Different Composition of Excipients: Results of the SFAIROS Study**

Lomakin N.V., Buryachkovskaya L.I., Zolin D.A., Kazey V.I. ....348

**Possibilities of Pulse Wave Contour Analysis in Diagnostics of Early Vascular Aging**

Tuktarov A.M., Filippov A.E., Obrezan A.A., Kukol L.V. ....356

**Efficacy of Trimetazidine and Sulodexide in Patients with Microvascular Angina**

Boldueva S.A., Leonova I.V., Zakharova O.A. ....363

**The Relationship of Endothelial Dysfunction with the Development of Diastolic Heart Failure in Patients with Hypertension**

Kalinkina T.V., Lareva N. V., Chistyakova M. V., Gorbunov V.V. ....370

**Dynamics of Vascular Stiffness and Endothelial Function in Combination Therapy of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction**

Akhilgova Z.M., Almazova I.I., Gabitova N.K., Kotaeva E.A., Avtandilov A.G. ....377

### NOTES FROM PRACTICE

**New Variant of MYH7 Gene Nucleotide Sequence in Familial Non-Compaction Cardiomyopathy with Benign Course**

Myasnikov R.P., Kulikova O.V., Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Shumarina A.O., Koretskiy S.N., Zharikova A.A., Divashuk M.G., Kharlap M.S., Serduk S.E., Mershina E.A., Sinitsyn V.E., Boytsov S.A., Drapkina O.M. ....383

**A Case of Whipple's Disease Related Infectious Endocarditis**

Ivanova N.V., Zimina V.Y., Bitakova F.I., Grishkin Y.N., Saiganov S.A. ....392

**Thrombosis of Prosthetic Cardiac Valve: Difficulties of Diagnostics on the Example of a Clinical Case with Lethal Outcome**

Novoselova A.A., Yakushin S.S. ....399

### ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

**Clinical and Pathophysiological Aspects of the Effect of Anticoagulants on Bone Tissue**

Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. ....404

### PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

**Economic Burden of Hypertension in the Russian Federation**

Balanova Y.A., Kontsevaya A.V., Myrзаматова A.O., Mukaneeva D.K., Khudyakov M.B., Drapkina O.M. ....415



# **ДИРОТОН® ПЛЮС** индапамид + лизиноприл

- Контроль артериального давления<sup>1</sup>
- Уменьшение гипертрофии левого желудочка<sup>1</sup>
- Оптимальный уровень безопасности<sup>1</sup>



## Зона комфортного давления

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА **ДИРОТОН® ПЛЮС**

**Торговое наименование:** Диротон® Плюс.

**Группировочное наименование:** индапамид + лизиноприл. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + АПФ ингибитор). Код АТХ: C09BA03. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением, 1,5 мг + 5 мг, 1,5 мг + 10 мг, 1,5 мг + 20 мг. По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4, 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Показания к применению:** Эссенциальная артериальная гипертензия (пациенты, которым требуется комбинированная терапия).

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ, повышенная чувствительность к индапамиду или другим производным сульфонамида, повышенная чувствительность к вспомогательным веществам препарата, ангионевротический отёк в анамнезе, включая отёк Квинке, связанный с применением ингибиторов АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отёк, тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), печеночная энцефалопатия или тяжёлые нарушения функции печени, гипокалиемия, одновременное применение препарата Диротон® Плюс и препаратов, содержащих алискирен, пациентами с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), беременность или грудное вскармливание, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), непереносимость лактозы, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы.

**Способ применения и дозы:** Внутрь. Препарат Диротон® Плюс можно принимать независимо от приема пищи. Препарат Диротон® Плюс назначается взрослым пациентам, у которых достигнут адекватный контроль артериальной гипертензии на фоне приема лизиноприла и индапамида, которые пациент принимает одновременно в тех же дозах, что и в комбинированном препарате. Рекомендованная доза составляет 1 капсулу в сутки, предпочтительно утром, в одно и то же время каждый день. Максимальная суточная доза – 1 капсула.

**Побочные действия, ожидающиеся при одновременном применении индапамида и лизиноприла:** макулопапулезная сыпь; геморрагический васкулит; головокружение, головная боль, утомляемость, диарея, сухой кашель и тошнота; выраженное снижение АД; нарушение функции почек. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в инструкции по применению препарата.

**Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности:** 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

1. <http://grls.rosminzdrav.ru> дата доступа 12.09.2019

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Диротон® Плюс





# ЕЩЁ 736 МАМИНЫХ ИСТОРИЙ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

## Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к терапии АСК у пациентов с хронической ИБС способствует:

↓ **26%**

снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта\*<sup>1</sup>

↓ **23%**

снижению риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС\*<sup>1</sup>

↓ **44%**

снижению риска инсульта\*<sup>1</sup>

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений\*<sup>1</sup>



Ацетилсалициловая кислота  
75–100 мг 1 раз/день



Ксарелто®  
2,5 мг 2 раза/день

**КСАРЕЛТО®.** Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагидопиридинами - клопидогрелом или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (Эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс 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; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин).

У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 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 кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор\*, диарея, рвота\*, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, эритема, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях\*, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию\*), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови)\*, лихорадка\*, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемия и кровотечение из ран), гематома.

\*наблюдалось преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.  
\*наблюдалось при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.  
**Регистрационный номер:** ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

\*По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС, в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

\*Фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы. ИБС – ишемическая болезнь сердца.  
1. Connolly S.J., Ezekowitz J.W., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

PP-XAR-RU-0359-1

АО «БАЙЕР». 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. [www.pharma.bayer.ru](http://www.pharma.bayer.ru)

**Ксарелто®**  
РИВАРОКСАБАН



К вопросу о качестве диспансеризации: диагностическая значимость опросного метода выявления вероятности кардио-церебральных симптомов Калинина А.М., Антонов К.А., Горный Б.Э., Дубовой И.И., Драпкина О.М. ....	424
--	-----

## СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Основные сердечно-сосудистые осложнения и показатели смертности в течение первых полутора лет после перенесенного острого инфаркта миокарда: данные проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П., Калайджян Е.П., Каспарова Э.А., Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Евдаков В.А. ....	432
--	-----

## ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Ангиогенез у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фокус на эндотелиальный фактор роста сосудов, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета Шепель Р.Н., Драпкина О.М. ....	439
---	-----

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Лечение артериальной гипертензии: есть ли место для персонализации подхода в рамках современных рекомендаций? Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. ....	449
--	-----

Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 2) Сафарян А.С., Саргсян В.Д., Небиеридзе Д.В. ....	457
---	-----

Ишемическая болезнь сердца с высоким риском осложнений: как идентифицировать таких пациентов и выбирать тактику ведения? Канорский С.Г. ....	465
---	-----

Новый диагностический алгоритм при обследовании больных с подозрением на хронический коронарный синдром: вопросы остаются? Сумин А.Н. ....	474
---	-----

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Лекарственные взаимодействия и побочные эффекты совместного назначения хлорохина/гидроксихлорохина и азитромицина: к вопросу рациональной фармакотерапии пациентов с COVID-19 противомаларийными препаратами Гайсенюк О.В. ....	481
--	-----

Возможности фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в церебропротекции: фокус на комбинацию амлодипина и рамиприла Кочетков А.И., Батюкина С.В., Остроумова О.Д., Назранова М.Ю., Буторов В.Н. ....	487
--	-----

Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике нарушений сердечного ритма Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. ....	498
--	-----

Подписка на журнал .....	503
--------------------------	-----

On the Quality of Medical Examination: Diagnostic Significance of the Survey Method for Detecting the Probability of Cardio-Cerebral Symptoms Kalinina A.M., Antonov K.A., Gornyi B.E., Dubovoj I.I., Drapkina O.M. ....	424
--	-----

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

The Main Cardiovascular Complications and Mortality Rates During the First One and a Half Years after Acute Myocardial Infarction: Data from the Prospective Outpatient Registry PROFILE-IM Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Sichinava D.P., Kalaydzhyan E.P., Kasparova E.A., Zagrebelnyy A.V., Lukina Y.V., Evdakov V.A. ....	432
--	-----

## INNOVATIVE CARDIOLOGY

Angiogenesis in Patients with Chronic Heart Failure: Focus on Endothelial Vascular Growth Factor, Pentraxin-3 and Transforming Growth Factor Beta Shepel R.M., Drapkina O.M. ....	439
--	-----

## POINT OF VIEW

Treatment of Hypertension: Is There a Place for Personalization of the Approach in Modern Recommendations? Podzolkov V.I., Bragina A.E., Rodionova Y.N. ....	449
---	-----

The Role of Magnesium in the Development of Cardiovascular Diseases and the Possibility of their Prevention and Correction with Magnesium Preparations (Part 2) Safaryan A.S., Sargsyan V.D., Nebieridze D.V. ....	457
---	-----

Coronary Artery Disease with a High Risk of Complications: How to Identify Such Patients and Choose Management Tactics? Kanorski S.G. ....	465
---	-----

A New Diagnostic Algorithm for Examining Patients with Suspected Chronic Coronary Syndrome: Questions Remain? Sumin A.N. ....	474
--	-----

## CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Drug Interactions and Side Effects of Co-administration of Chloroquine/Hydroxychloroquine and Azithromycin: on the Issue of Rational Pharmacotherapy of Patients with COVID-19 with Antimalarial Drugs Gaisenyuk O.V. ....	481
---	-----

The Possibilities of Single-Pill Combinations of Antihypertensive Drugs in Cerebroprotection: Focus on the Combination of Amlodipine with Ramipril Kochetkov A.I., Batyukina S.V., Ostroumova O.D., Nazranova M.Yu., Butorov V.N. ....	487
--	-----

The Value of Omega-3 Fatty Acids in the Prevention of Heart Rhythm Disorders Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. ....	498
---	-----

Subscription to the journal .....	503
-----------------------------------	-----

## Влияние размера и количества стентов на улучшение систолической функции левого желудочка после планового чрескожного коронарного вмешательства в краткосрочном периоде

Шайма Мостафа\*, Усама Санад, Махмуд Шавки, Мохамед Магди, Эман Элькешк

Университет Бенха. Арабская Республика Египет, 13511, Провинция Калубия, Бенха, Ул. Фарид Нада

Зависимость улучшения систолической функции левого желудочка от размера и количества стентов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с использованием стентов с лекарственным покрытием не вполне ясна.

**Цель.** Изучить влияние размера и количества стентов на улучшение систолической функции левого желудочка после ЧКВ в краткосрочном периоде.

**Материал и методы.** Исследование включало 150 взрослых пациентов, перенесших плановое стентирование передней нисходящей артерии (ПНА) с использованием стентов с лекарственным покрытием. Пациенты были обследованы до ЧКВ и затем через 1 и 3 мес после ЧКВ с применением спекл-трекинг эхокардиографии.

**Результаты.** До реваскуляризации фракция выброса левого желудочка в среднем составляла  $51,2\% \pm 5,7$ , глобальный продольный пиковый систолический стрейн (ГППСС) –  $-9,29 \pm 0,94\%$ . Спустя 1 мес после ЧКВ показатель ГППСС значительно улучшился и в среднем составлял  $-14,05 \pm 1,72\%$  ( $p < 0,001$ ), спустя 3 мес было зафиксировано еще более значимое улучшение ГППСС – до  $-18,61 \pm 3,02\%$  ( $p < 0,001$ ). У 53 пациентов (35,3%) было отмечено восстановление ГППСС до нормальных значений. Предикторами отсутствия улучшения ГППСС через 3 мес были: сахарный диабет ( $p = 0,007$ ), курение ( $p = 0,01$ ), дислипидемия ( $p = 0,001$ ), а также длина стента ( $p = 0,001$ ) и количество стентов ( $p = 0,04$ ). Была выявлена значимая отрицательная связь между длиной стента и улучшением ГППСС через 1 и 3 мес ( $p = 0,007$  и  $p < 0,001$ , соответственно). Также имела место значимая отрицательная связь между количеством стентов и улучшением ГППСС через 1 и 3 мес ( $p = 0,002$  и  $p = 0,004$ , соответственно). Значимая корреляция между диаметром стента и изменением показателя продольного стрейна отсутствовала как через 1 мес, так и через 3 мес ( $p = 0,924$  и  $p = 0,435$ , соответственно).

**Заключение.** Количество и длина имплантированных стентов оказывали влияние на улучшение систолической функции левого желудочка, в то время как зависимость между диаметром стента и восстановлением функции левого желудочка отсутствовала.

**Ключевые слова:** длина стента, диаметр стента, плановое ЧКВ, спекл-трекинг эхокардиография.

**Для цитирования:** Мостафа Ш., Санад У., Шавки М., Магди М., Элькешк Э. Влияние размера и количества стентов на улучшение систолической функции левого желудочка после планового чрескожного коронарного вмешательства в краткосрочном периоде. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):342-347. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-03

### The Short-Term Effect of Stent Size and Number on Left Ventricular Systolic Function Improvement After Elective Percutaneous Coronary Intervention

Shiamaa Mostafa\*, Osama Sanad, Mahmoud Shawky, Mohamed Magdy, Eman Elkeshek

Benha University, Fareed Nada Street, Benha, Qalubia Governorate, 13511 Arab Republic of Egypt

**Background.** The effect of stent size and number on left ventricular systolic function improvement after percutaneous coronary intervention (PCI) using drug eluting stent is not clear enough.

**Aim.** To study short-term effect of stent size and number on left ventricular systolic function improvement after elective PCI.

**Material and methods.** The study included 150 adult patients with electively stented left anterior descending artery lesion with drug-eluting stent. Patients were examined before PCI and 1 and 3 months after PCI using speckle tracking echocardiography.

**Results.** Before revascularization, mean left ventricular ejection fraction was  $51.2\% \pm 5.7$ , mean global longitudinal peak systolic strain (GLPSS) –  $-9.29 \pm 0.94\%$ . One month after PCI, mean GLPSS improved significantly to  $-14.05 \pm 1.72\%$  ( $p < 0.001$ ), 3 months after PCI, even more significant improvement in the GLPSS up to  $-18.61 \pm 3.02\%$  ( $p < 0.001$ ) was recorded. After 3 months, 53 patients (35.3%) showed recovery to normal GLPSS. The predictors of non-improvement of GLPSS after 3 months were: diabetes mellitus ( $p = 0.007$ ), smoking ( $p = 0.01$ ), dyslipidemia ( $p = 0.001$ ), stent length ( $p = 0.001$ ), and a number of stents ( $p = 0.04$ ). There was strong negative correlation between stent length and improvement of the GLPSS in 1 month ( $p = 0.007$ ) and in 3 months ( $p < 0.001$ ). Also there was strong negative correlation between number of stents and improvement in 1 month ( $p = 0.002$ ) and in 3 months ( $p = 0.004$ ), but the correlation between stent diameter and improvement of the GLPSS was significant neither in 1 month nor in 3 months ( $p = 0.924$  and  $p = 0.435$ , respectively).

**Conclusion.** Number and length of stents implanted were predictors to improvement of systolic function, while stent diameter doesn't affect left ventricular recovery.

**Keywords:** stent length, stent diameter, elective PCI, speckle tracking echocardiography.

The full English version of the article is available on the journal website: [www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com)

**For citation:** Mostafa S., Sanad O., Shawky M., Magdy M., Elkeshek E. The Short-Term Effect of Stent Size and Number on Left Ventricular Systolic Function Improvement After Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):342-347. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-03

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

Received/Поступила: 09.10.2019

Accepted/Принята в печать: 09.12.2019



## Введение

Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) является основным предиктором долгосрочной выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца. Оценка локальной и глобальной субклинической систолической дисфункции ЛЖ может играть важную роль в выявлении зон миокарда со сниженной перфузией [1].

Улучшение перфузии миокарда и систолической функции ЛЖ является целью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). За последние несколько лет методики ЧКВ пережили существенную эволюцию, доступность коронарных стентов и блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов кардинально повлияла на ранние и поздние клинические исходы, ассоциированные с ЧКВ [2].

Возможность коррекции протяженных стенозов коронарных артерий (КА) при помощи ЧКВ в настоящее время становится особенно важной с учетом увеличения частоты протяженных и множественных повреждений коронарных артерий в стареющей популяции. Коррекция протяженного стеноза одиночным длинным стентом является предпочтительной стратегией ЧКВ. Использование голо-металлических стентов при коррекции протяженных стенозов КА ассоциируется с неблагоприятными исходами, при этом зависимость краткосрочных и долгосрочных клинических исходов от протяженности стеноза в случае использования стентов с лекарственным покрытием (СЛП) в настоящее время не вполне ясна [3].

Как влияет количество и размер стентов на восстановление функции левого желудочка после ЧКВ с использованием СЛП? В настоящее время четкий ответ на этот вопрос отсутствует.

**Цель исследования.** Оценить влияние размера стента (длина и диаметр) и количества стентов на улучшение систолической функции ЛЖ в краткосрочном периоде после планового стентирования передней нисходящей артерии (ПНА) стентом с лекарственным покрытием при помощи спекл-трекинг (speckle tracking) эхокардиографии.

## Материал и методы

**Дизайн исследования.** Одноцентровое проспективное наблюдательное исследование, которое проводилось в кардиологическом отделении Университетской больницы г. Бенхи в период с ноября 2017 г. по октябрь 2018 г.

**Критерии включения.** Взрослые пациенты обоих полов, перенесшие плановое стентирование ПНА стентом с лекарственным покрытием. Пациенты обследовались до ЧКВ и затем через 1 и 3 мес спустя с использованием спекл-трекинг эхокардиографии.

**Критерии исключения.** Пациенты с блокадами ножек пучка Гиса, предшествовавшими ЧКВ или шунтирующими операциями на коронарных артериях, с несинусовым ритмом, ревматической болезнью сердца, протезированными клапанами, а также пациенты с осложненным или неудачным ЧКВ, с выраженными дегенеративными изменениями, предшествовавшим инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, и пациенты, «выпавшие» из наблюдения.

Исследование было одобрено местным Этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Проводился сбор анамнеза с указанием возраста, пола и факторов риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, наследственность, отягощенная по раннему развитию ишемической болезни сердца [ИБС]).

Из лабораторных показателей оценивались липидный профиль, уровень глюкозы натощак и через 2 ч после приема пищи.

### Трансторакальная эхокардиография (ЭХО-КГ).

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Vivid 7 с использованием мультисекторного датчика. Проводилась цифровая запись всех изображений с последующим количественным анализом показателей и оценкой внутрилабораторной воспроизводимости измерений. Рассчитывалась средняя величина за три последовательных сердечных цикла при синусовом ритме.

При проведении традиционного эхокардиографического исследования получали двухмерное изображение в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии. Глобальную систолическую функцию ЛЖ оценивали путем измерения конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ из апикальной позиции по модифицированному методу Симпсона [4].

**Спекл-трекинг (Speckle tracking) ЭХО-КГ.** На высоте выдоха и при частоте кадров > 70 кадров/сек в апикальных 4-х, 2-х камерной позициях, а также в позиции по длинной оси ЛЖ получали изображение трех последовательных сердечных циклов. Далее в режиме off-line проводился 2D-спекл-трекинг анализ серошальных изображений ЛЖ, полученных в этих проекциях. Граница эндокарда обводилась вручную в конце систолы, и при помощи программного обеспечения автоматически отслеживалась «зона интереса» в миокарде ЛЖ. После оптимизации «зон интереса» программное обеспечение автоматически генерировало кривые деформации (strain) для различных сегментов миокарда. В верхушечной 4-х камерной позиции продольная деформация оценивалась для базального, среднего, верхушечного нижне-септальных сегментов; базального, среднего, верхушечного передне-латеральных сегментов. В вер-

хушечной 2-х камерной позиции продольная деформация оценивалась для базального, среднего, верхушечного нижних сегментов; базального, среднего, верхушечного передних сегментов. В верхушечной позиции по длинной оси продольная деформация оценивалась для базального, среднего, верхушечного ниже-латеральных сегментов; базального, среднего, верхушечного передне-септальных сегментов. Показатель глобального продольного пикового систолического стрейна (ГППСС) рассчитывался как среднее деформации во всех 17 сегментах. Известно, что у здорового человека величина глобального продольного стрейна составляет около -20%. Соответственно, чем ниже этого значения абсолютная величина деформации, тем вероятнее, что имеет место отклонение от нормы [4].

**Коронарная ангиография.** Коронароангиография по методике Джудкина проводилась всем пациентам. Все изображения оценивались опытным оператором, поражение коронарных артерий считалось значимым при сужении просвета более, чем на 70%. Учитывались следующие данные:

- Место имплантации стента в ПНА. Первая диагональная ветвь служила границей между проксимальной и средней третями ПНА. Таким образом, участок артерии до места отхождения первой диагональной ветви расценивался как проксимальная треть ПНА, сегмент артерии сразу ниже отхождения первой диагональной ветви – как средняя треть ПНА и дистальный сегмент ПНА – как терминальная треть артерии.
- Длина, диаметр и количество стентов.
- Степень кровотока по классификации TIMI (TIMI-flow) дистальнее места имплантации стента.

**Статистический анализ** проводился с использованием программы SPSS, версия 25 (IBM, Armonk, Нью-Йорк, США). Для количественных показателей рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение. Качественные данные обобщались как числа и процентные соотношения. Изображения сегментов, полученные при спекл-трекинг эхокардиографии и тканевой доплер-эхокардиографии в разное время, сравнивались с использованием метода ANOVA. Был проведен ретроспективный анализ (post hoc analysis), данные были адаптированы с использованием поправки Бонферрони для множественных сравнений. Проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона для оценки связи между длиной стента, диаметром стента и изменениями в показателях спекл-трекинг и тканевой доплер-ЭХО-КГ спустя 1 и 3 мес. Значения коэффициента корреляции  $r$  варьировали от -1 до +1. Значение «-1» указывало на сильную отрицательную связь, значение «+1» – на сильную положительную связь, в то время как

значение «0» указывало на отсутствие корреляции. Для прогнозирования величины продольного систолического стрейна через 3 мес использовался множественный линейный регрессионный анализ. Для предикторов рассчитывался регрессионный коэффициент ( $B$ ) с 95% доверительным интервалом. Все значения  $p$  были двусторонними. При значениях  $p$  менее 0,05 различия считались статистически значимыми.

## Результаты

Одноцентровое проспективное исследование проводилось в кардиологическом отделении Университетской клиники г. Бенхи в период с октября 2017 г. по июнь 2018 г. Из 265 пациентов, первоначально включенных в исследование, только 150 отвечали критериям включения (у 11 пациентов имелись поражения коронарных артерий помимо ПНА, 23 человека ранее перенесли реваскуляризацию, 44 пациентам требовалась реваскуляризация правой коронарной артерии или левой огибающей артерии, у 15 пациентов был несинусовый ритм, 22 пациента выпали из исследования).

Из этих 150 пациентов 100 (66,7%) были мужчинами (средний возраст  $53 \pm 9$  лет), 65 пациентов (43,3%) страдали сахарным диабетом, 76 (50,7%) имели артериальную гипертензию, 80 (53,3%) курили в настоящее время и 15 (10%) курили в прошлом, у 89 пациентов (59,3%) была дислипидемия и 53 (35,3%) имели отягощенную наследственность по раннему развитию ИБС.

До реваскуляризации конечно-систолический объем ЛЖ в среднем составлял  $43,2 \pm 12,8$  мл, конечно-диастолический объем ЛЖ –  $88,3 \pm 21,6$  мл, фракция выброса ЛЖ в среднем составляла  $51,2 \pm 5,7\%$ , ГППСС –  $-9,29 \pm 0,94\%$ .

У всех пациентов были использованы стенты с лекарственным покрытием, 132 пациентам (88%) был имплантирован один стент, 18 пациентам (12%) – два стента. У 15 пациентов (10%) была стентирована дистальная треть ПНА, у 100 пациентов (66,7%) – средняя треть, и у 35 пациентов (23,3%) – проксимальная треть ПНА. Средняя длина стента составила  $29,9 \pm 10$  мм, средний диаметр стента –  $3,16 \pm 0,4$  мм.

Спустя 1 мес после ЧКВ средний ГППСС значительно улучшился: с  $-9,29 \pm 0,94\%$  до  $-14,05 \pm 1,72\%$  ( $p < 0,001$ ), спустя 3 мес отмечалось дальнейшее улучшение показателя, который в среднем составил  $-18,61 \pm 3,02\%$  ( $p < 0,001$ ). У 53 пациентов (35,3%) спустя 3 мес продольный систолический стрейн восстановился до нормальных значений. На рис.1 продемонстрированы результаты спекл-трекинг эхокардиографии до ЧКВ на ПНА и 3 мес спустя.



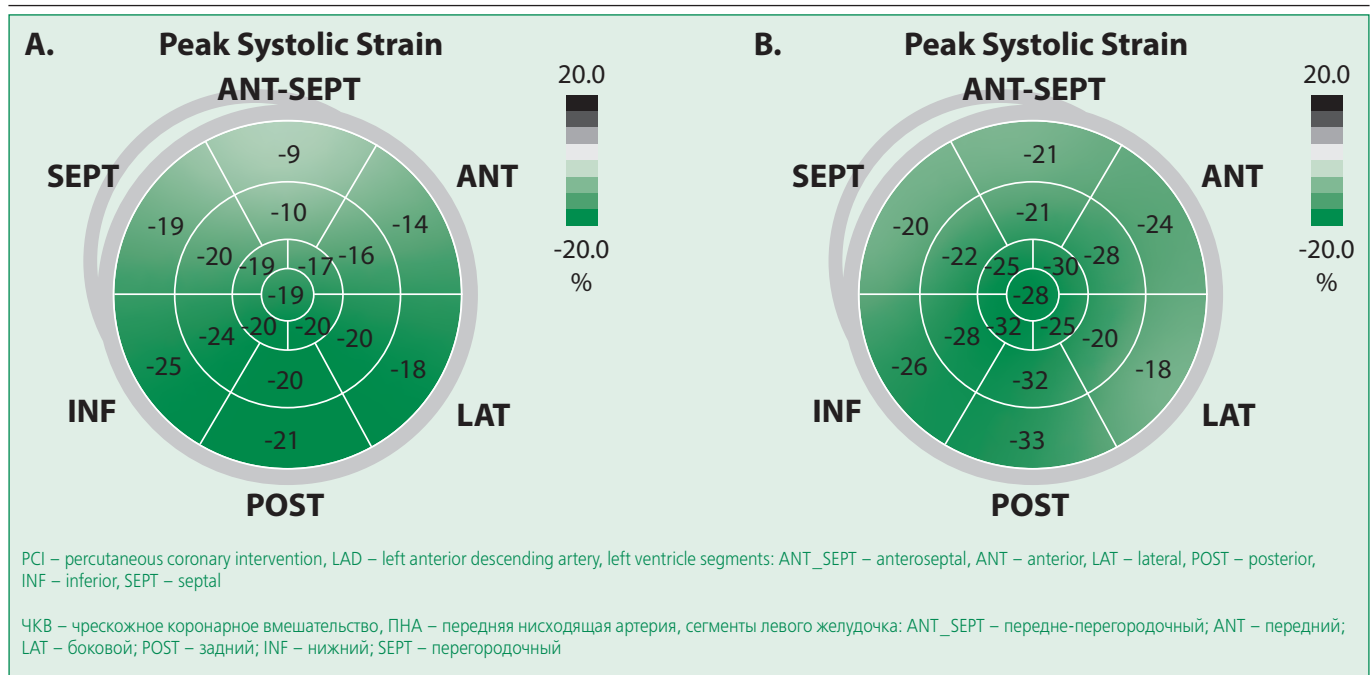


Figure 1. Speckle tracking echocardiography before PCI on the LAD (A) and 3 months after PCI (B) in 50-year-old smoking male patient with a lesion of 1.1.0 according to A. Medina classification

Рисунок 1. Результаты спекл-трекинг эхокардиографии до ЧКВ на ПНА (A) и 3 мес спустя (B) у 50-летнего курящего мужчины с поражением 1.1.0 по классификации A. Medina

При помощи множественного линейного регрессионного анализа были определены следующие предикторы отсутствия улучшения продольного стрейна спустя 3 мес: сахарный диабет ( $p=0,007$ ), курение ( $p=0,01$ ), дислипидемия ( $p=0,001$ ), длина стента ( $p=0,001$ ) и количество стентов ( $p=0,04$ ).

Была выявлена сильная отрицательная связь между длиной стента и улучшением продольного систолического стрейна спустя 1 и 3 мес ( $r=0,218$ ,  $p=0,007$  и  $r=0,359$ ,  $p<0,001$ , соответственно). Также имела место сильная отрицательная связь между количеством стентов и улучшением ГППСС через 1 и 3 мес ( $r=0,247$ ,  $p=0,002$  и  $r=0,232$ ,  $p=0,004$ , соответственно). Однако корреляция между диаметром стента и улучшением ГППСС не достигала статистической значимости ни спустя 1 мес, ни спустя 3 мес ( $r=0,008$ ,  $p=0,924$  и  $r=0,064$ ,  $p=0,435$ , соответственно).

## Обсуждение

Почему размер стента имеет значение? По мнению De E. Benedetti и P. Urban [5] длина и диаметр стента оказывают существенное влияние как на краткосрочный результат стентирования, так и на частоту развития осложнений в долгосрочном периоде. Известно, что стенты большего размера индуцируют более выраженную травму сосуда, что приводит к большей гиперплазии интимы, более частым краевой диссекции и разрыву коронарной артерии и, соответственно, к большему количеству осложнений.

В отношении голометаллических стентов известно, что чем больше длина и меньше диаметр, тем выше риск тромбоза стента и рестеноза. Что касается СЛП, этот вопрос в настоящее время не вполне ясен.

Для оценки систолической функции левого желудочка мы использовали спекл-трекинг эхокардиографию – недавно разработанную методику точной количественной оценки функции миокарда. Путем анализа движения спеклов в двухмерном ультразвуковом изображении эта методика позволяет объективно проанализировать деформацию миокарда с количественной оценкой утолщения, укорочения и ротации волокон миокарда в динамике независимо от угла сканирования и без использования метода Допплера [6].

Данное исследование включало 150 пациентов обоих полов, госпитализированных в Университетскую больницу г. Бенхи в период с ноября 2017 г. по октябрь 2018 г. Пациентам проводилась традиционная и спекл-трекинг эхокардиография до ЧКВ, 1 мес и 3 мес после ЧКВ.

По нашим данным имело место значительное улучшение показателя глобального продольного систолического стрейна через 1 и 3 мес ( $p<0,001$ ), у 35,3% включенных в исследование пациентов этот показатель восстановился до нормальных значений.

Мы обнаружили статистически значимую отрицательную корреляцию между длиной и количеством стентов и улучшением показателя глобального про-

дольного стрейна, при этом значимая корреляция с диаметром стента отсутствовала.

В литературе отсутствуют четкие данные по оптимальному времени оценки восстановления систолической функции ЛЖ после планового стентирования, что может быть объяснено различиями в методиках, используемых для такой оценки (традиционная ЭХО-КГ или спекл-трекинг ЭХО-КГ). По данным G. Magdy с соавт. [7] спустя 24 ч после процедуры значимого улучшения продольного стрейна не было, однако оно фиксировалось спустя 3 мес ( $p=0,001$ ). G. Holly с соавт. [8], изучавшие изменения в различных эхокардиографических параметрах у 40 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, перенесших ЧКВ, напротив, указывают на значительное улучшение показателя ГППСС как через 48 ч, так и спустя 6 нед после ЧКВ ( $p<0,001$ ), что означает существенное повышение систолической функции левого желудочка. Они делают вывод, что визуализация деформации миокарда может выявить улучшение систолической функции ЛЖ у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, перенесших ЧКВ, уже через 48 ч после вмешательства.

Длина стента является важным предиктором восстановления систолической функции ЛЖ после планового ЧКВ, также использование более длинных стентов ассоциируется с увеличением частоты тяжелых нежелательных кардиальных событий (major adverse cardiac events, MACE). Так, Sandeep с соавт. [9], изучавшие влияние длины стента на клинические исходы у пациентов с ИБС, обнаружили, что общее количество тяжелых нежелательных кардиальных событий было значительно выше у пациентов, длина установленного стента у которых превышала 32 мм по сравнению с группами пациентов, длина стента у которых составляла 29-32 мм и 24-28 мм ( $p=0,045$ ). Длина стента являлась основным предиктором неблагоприятных событий после ЧКВ.

M. Agirbasli с соавт. [10], напротив, не выявили корреляции между длиной стента и изменениями систолической функции ЛЖ ( $p=0,369$ ), что может быть

объяснено относительно небольшой длиной стентов, которые использовались в их работе, в среднем  $17,4\pm 6$  мм. Однако авторы обнаружили существенное увеличение фракции выброса ЛЖ при использовании стентов диаметром более 3 мм при стентировании ПНА по сравнению со стентами  $\leq 3$  мм ( $p=0,041$ ).

Многие исследования, включающие пациентов с имплантированными СЛП, делают фокус на изучение влияния локальной гиперплазии интимы на долгосрочный прогноз, в том числе, у различных групп пациентов, в частности – при сахарном диабете. При этом в литературе имеется ограниченное количество данных о краткосрочных исходах ЧКВ, оцененных с использованием спекл-трекинг эхокардиографии, что являлось целью нашего исследования.

## **Заключение**

При стентировании ПНА стентами с лекарственным покрытием длина и количество стентов являлись предикторами улучшения систолической функции левого желудочка: чем короче стент и чем меньше количество имплантированных стентов, тем выше вероятность улучшения систолической функции ЛЖ, в то время как диаметр стента не оказывал существенного влияния на ее восстановление.

**Ограничения исследования.** Исследование было одноцентровым и с коротким периодом наблюдения; включались пациенты только с изолированным поражением ПНА, и ни в одном случае ЧКВ не было комплексным или осложненным; все пациенты до ЧКВ имели нормальную фракцию выброса ЛЖ по данным традиционного ЭХО-КГ, поэтому наше исследование было сфокусировано на оценке восстановления показателей деформации миокарда ЛЖ.

**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. Čelutkienė J., Plymen C.M., Flachskampf F.A., et al. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1615-1633. DOI:10.1002/ehf.1330.
2. Rihal C.S., Naidu S.S., Givertz M.M., et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencionista; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(19):2140-1. DOI:10.1016/j.jacc.2015.02.043.
3. Adnan Y., Noor L., Dar M.H., et al. Impact of stent length and diameter on Short-term clinical outcomes of drug eluting stents in patients with stable coronary artery disease. *Pak J Med Sci.* 2017 Jul-Aug;33(4):959-962. DOI:10.12669/pjms.334.13068.
4. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. DOI:10.1016/j.echo.2014.10.003.
5. De Benedetti E., Urban P. Coronary stenting: why size matters. *Heart.* 2007;93(12):1500-1. DOI: 10.1136/hrt.2006.113860
6. Cameli M., Mondillo S., Galderisi M., et al. Speckle tracking echocardiography: a practical guide. *G Ital Cardiol (Rome).* 2017 Apr;18(4):253-269. DOI: 10.1714/2683.27469.
7. Magdy G., Sadaka M., Elzawawy T., Elmaghraby A. Effect of elective percutaneous coronary intervention of left anterior descending coronary artery on regional myocardial function using strain imaging. *Egypt Heart J.* 2018;70(2):83-88. DOI:10.1016/j.ehj.2017.12.003.
8. Geyer H., Caracciolo G., Abe H., et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(4):351-69. DOI:10.1016/j.echo.2010.02.015.
9. Sandeep, Patted S.V., Halkatti P., Modi R. Effect of Stent Length on Clinical Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. *Indian Journal of Science and Technology.* 2015; 8(4):329-36.
10. Agirbasli M., Guler N. Recovery of left ventricular systolic function after left anterior descending coronary artery stenting. *J Interv Cardiol.* 2005;18(2):83-8. DOI:10.1111/j.1540-8183.2005.00382.x

### About the Authors:

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

**Osama Sanad** – MD, Cardiovascular Department, Faculty of Medicine, Benha University

**Mahmoud Shawky** – MD, Cardiovascular Department, Faculty of Medicine, Benha University

**Mohamed Magdy** – MSc, Cardiovascular Department, Faculty of Medicine, Benha University

**Eman Elkeshk** – MD, Cardiovascular Department, Faculty of Medicine, Benha University

### Сведения об авторах:

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

**Усама Санад** – кафедра кардиологии, медицинский факультет, Университет Бенха

**Махмуд Шавки** – кафедра кардиологии, медицинский факультет, Университет Бенха

**Мохамед Магди** – д.м.н., кафедра кардиологии, медицинский факультет, Университет Бенха

**Эман Элькешк** – кафедра кардиологии, медицинский факультет, Университет Бенха

# Проспективное инициативное одноцентровое открытое пострегистрационное сравнительное исследование лабораторной эффективности различных форм ацетилсалициловой кислоты в кардиопротективной дозе с различным составом вспомогательных веществ: результаты исследования СФАЙРОС

Никита Валерьевич Ломакин<sup>1</sup>, Людмила Ивановна Бурячковская<sup>2\*</sup>,  
Денис Анатольевич Золин<sup>1</sup>, Василий Игоревич Казей<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ  
Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

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

<sup>3</sup> ООО «ЭКЗАКТЭ ЛАБС». Россия, 117246, Москва, Научный проезд, 20 стр. 2

**Цель.** Сравнить кинетику растворения *in vitro*, некоторые фармакодинамические и фармакокинетические показатели буферных дженерических препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) в кардиопротективных дозах [АСК 75 мг+Mg(OH)<sub>2</sub> 15,2 мг], отличающихся разным составом вспомогательных веществ, с референсным лекарственным средством.

**Материал и методы.** В одноцентровое открытое пострегистрационное сравнительное нерандомизированное исследование последовательно были включены 75 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имевшие показания к монотерапии АСК. Больные были разделены на 3 группы по 25 человек для получения одного из трех изучаемых препаратов АСК 75 мг+Mg(OH)<sub>2</sub> 15,2 мг Кардиомагнил® (препарат сравнения; группа 1), Тромбитал® (группа 2) и Фазостабил® (группа 3). Проведено исследование кинетики растворения изучаемых препаратов *in vitro* в условиях pH 1,2. Также в сравниваемых группах изучена агрегация тромбоцитов в ответ на арахидоновую кислоту, концентрация салициловой кислоты и уровень тромбосана В<sub>2</sub> в сыворотке крови.

**Результаты.** Кинетика растворения изучаемых препаратов показала, что усредненный профиль высвобождения АСК к 30-й минуте из Кардиомагнил® оказался выше, чем соответствующие значения для Тромбитал® и Фазостабил® (95,7%, 84,8%, 76,5% соответственно). Фактор подобия ( $f_2$ ) высвобождения АСК из Тромбитал® составил 39,3 и для Фазостабил® – 34,2. Показатель  $f_2 < 50$  свидетельствует о неэквивалентном высвобождении АСК при сопоставлении с препаратом сравнения. Через 2 ч после приема первой дозы препарата уровень салициловой кислоты в крови больных группы 1 составил  $2657,3 \pm 648,4$  нг/мл, в группе 2 –  $2637,0 \pm 740,0$  нг/мл ( $p=0,03$ ), а в группе 3 соответствовал  $2632,1 \pm 666,0$  нг/мл ( $p=0,002$ ). Через 3 суток агрегация тромбоцитов больных снижалась, и в группах 1, 2 и 3 соответствовала 7,6%, 32,2% ( $p=0,000$ ) и 16,3% ( $p=0,009$ ). К 7-м суткам исследования различия в отношении дезагрегационного эффекта между группами сохранялись (7,9%, 9,1% и 20,5% соответственно;  $p=0,04$  для последнего). Уровень тромбосана В<sub>2</sub> к 3-м суткам приема снижался по сравнению с показателями до приема препаратов в группе 1 до 15,5%, группе 2 до 21,1%, а в группе 3 до 20,0% ( $p=0,05$  для обоих). К 7 суткам тенденция сохранялась.

**Заключение.** Несмотря на одинаковую действующую субстанцию, кинетика растворения, фармакодинамические и фармакокинетические показатели изучаемых препаратов статистически значимо различались в пользу препарата сравнения.

**Ключевые слова:** антитромбоцитарная терапия, ацетилсалициловая кислота, ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика, лабораторная эффективность.

**Для цитирования:** Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И., Золин Д.А., Казей В.И. Проспективное инициативное одноцентровое открытое пострегистрационное сравнительное исследование лабораторной эффективности различных форм ацетилсалициловой кислоты в кардиопротективной дозе с различным составом вспомогательных веществ: результаты исследования СФАЙРОС. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):348-355. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-06

## A Prospective, Initiative, Single-Center Open Post-Registration Comparative Study of Laboratory Efficacy of Various Forms of Acetylsalicylic Acid in a Cardioprotective Dose with Different Composition of Excipients: Results of the SFAIROS Study

Nikita V. Lomakin<sup>1</sup>, Lyudmila I. Buryachkovskaya<sup>2\*</sup>, Denis A. Zolin<sup>1</sup>, Vasily I. Kazey<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Central Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation  
Marshala Tymoshenko ul. 15, Moscow, Russia 121359

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

<sup>3</sup> LLC "EXAKTE LABS". Nauchnij pr. 20-2, Moscow, 117246 Russia

**Aim.** To compare the kinetics of dissolution (*in vitro*) and some pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of branded generic preparations of acetylsalicylic acid (ASA) in buffered form in cardioprotective doses [ASA 75 mg+Mg(OH)<sub>2</sub> 15.2 mg], which differ in the composition of excipients, with a reference drug.

**Material and methods.** Patients with cardiovascular diseases who had indications for ASA monotherapy ( $n=75$ ) were included in a one-center open post-registration comparative non-randomized study. Patients were divided into 3 groups for treatment with one of the three studied drugs: Cardiomagnyl® (comparison drug; group 1;  $n=25$ ), Trombital® (group 2;  $n=25$ ) and Fazostabil® (group 3;  $n=25$ ). A study of the kinetics of dissolution of the studied drugs



*in vitro* under conditions of pH 1.2 has been performed. Also, platelet aggregation in response to arachidonic acid, the concentration of salicylic acid and the level of serum thromboxane B<sub>2</sub> were studied in the compared groups.

**Results.** The average release profile of ASA by the 30th minute from Cardiomagnyl® was higher than for Trombital® and Fazostabil® (95.7%, 84.8%, 76.5% respectively). The similarity factor ( $f_2$ ) of ASA release for Trombital® was 39.3, and for Fazostabil® – 34.2. An index of  $f_2 < 50$  indicates a nonequivalent release of ASA compared with the reference drug. The serum level of salicylic acid 2 hours after taking the first dose of the drug in patients of group 1 was  $2657.3 \pm 648.4$  ng/ml, in group 2 –  $2637.0 \pm 740.0$  ng/ml ( $p=0.03$ ) and in group 3 it was  $2632.1 \pm 666.0$  ng/ml ( $p=0.002$ ). The platelet aggregation after 3 days decreased and in groups 1, 2 and 3 were respectively 7.6%, 32.2% ( $p=0.000$ ) and 16.3% ( $p=0.009$ ). Differences in the disaggregation effect between the groups persisted by the 7th day of the study (7.9%, 9.1% and 20.5% respectively;  $p=0.04$  for the latter). The thromboxane B<sub>2</sub> level by the 3rd day of administration decreased compared to the initial level in group 1 to 15.5%, in group 2 to 21.1% and in group 3 to 20.0% ( $p=0.05$  for both). The trend persisted by the 7th day.

**Conclusion.** The pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of the studied drugs differed statistically significantly with the advantage for the comparison drug despite the same active substance.

**Keywords:** antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, coronary heart disease, secondary prevention, laboratory efficacy.

**For citation:** Lomakin N.V., Buryachkovskaya L.I., Zolin D.A., Kazey V.I. A Prospective, Initiative, Single-Center Open Post-Registration Comparative Study of Laboratory Efficacy of Various Forms of Acetylsalicylic Acid in a Cardioprotective Dose with Different Composition of Excipients: Results of the SFAIROS Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):348-355. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-06

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

Received/Поступила: 19.05.2020

Accepted/Принята в печать: 08.06.2020

В последние годы все чаще используются воспроизведенные или дженерические препараты (дженерики). Дженерики считаются эквивалентными оригинальному препарату, если имеют одинаковую активную субстанцию, форму выпуска и при схожих медицинских показаниях являются биоэквивалентными по отношению к референсному или оригинальному препарату. Вместе с тем исследования последних лет показывают, что наличие биоэквивалентности не всегда подтверждает терапевтическую эквивалентность. Ряд исследований из разных областей медицины демонстрируют развитие побочных эффектов или клинической неэффективности при переключении пациентов с оригинального на дженерический препарат [1-7].

Одним из возможных объяснений такого феномена может быть разный состав вспомогательных веществ в дженерическом и оригинальном препаратах [8]. Различная характеристика вспомогательных веществ при одинаковой активной фармацевтической субстанции может влиять на гастроинтестинальный транзит препарата, абсорбцию, растворимость и стабильность активной субстанции. Эти положения закреплены в руководящем документе по биоэквивалентности Европейского медицинского агентства (ЕМА) [9].

Одним из самых часто назначаемых и отпускаемых препаратов в мире и России является ацетилсалициловая кислота (АСК). Исследование О. Filho с соавт., проведенное в Бразилии, продемонстрировало, что проблема качества препаратов существует в разных странах мира и также касается воспроизведенных вариантов АСК. Сравнительный анализ оригинального АСК и двух дженерических препаратов, произведенных в этой стране, показал их несоответствие по про-

филю растворимости и содержанию активного вещества по отношению к референсному препарату [10]. Сегодня значительную долю рынка занимает АСК, использующаяся в низких дозах для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Защита этих больных от развития тромботических событий налагает особую ответственность за соблюдение требований к качеству производимых препаратов. При большом разнообразии форм выпуска АСК в реальной клинической практике используются «простая» или «непокрытая» форма и содержащая в своем составе антацидное средство буферная форма, по сути, близкая к «простой», так как покрыта легко растворимой пленочной оболочкой, а также кишечнорастворимая форма, или энтерик. Исследования последних лет показали, что применение простых и буферных форм АСК обеспечивает максимальную эффективность препарата в связи с его высокой биодоступностью. С другой стороны, применение кишечнорастворимых форм АСК приводит к снижению биодоступности [11-18]. Эти положения нашли отражения в клинических рекомендациях [19].

Один из самых продаваемых в Российской Федерации препаратов АСК – буферная форма Кардиомагнил® (АСК 75/150 мг+15,2 мг Mg(OH)<sub>2</sub>; «Такеда» ГмБХ, Германия/ООО «Такеда Фармасьютикалс» Россия). В последние несколько лет на отечественный рынок были выведены сразу несколько препаратов, содержащих АСК 75 мг+15,2 мг Mg(OH)<sub>2</sub>. К ним относятся Фазостабил® (ООО «Озон») и Тромбитал® (ОАО «Фарм-стандарт-Лексредства»). При одинаковой заявленной активной фармацевтической субстанции препараты имеют разный состав вспомогательных веществ.

Целью нашего исследования явилось лабораторное сравнение эффективности желудочнорастворимых форм АСК препаратов Кардиомагнил®, Фазостабил® и Тромбитал® у взрослых пациентов, имеющих показания к их приему с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Нами была выдвинута научная гипотеза, согласно которой исследуемые препараты в связи с разным составом вспомогательных веществ и различной технологией производства могут обладать различной лабораторной эффективностью.

## Материал и методы

В нерандомизированное исследование на протяжении 1,5 лет включались все последовательно поступавшие в стационар пациенты с показанием к приему кардиопротективных доз АСК и не получавшие препарат на протяжении не менее 30 дней до даты госпитализации. Исследование проведено в Центральной клинической больнице с поликлиникой Управления делами (УД) Президента РФ. Отбор больных проводился согласно критериям включения и исключения, представленным в табл. 1.

Исследование является пострегистрационным, неинтервенционным. Это означает, что все процедуры исследования в части использования фармакотерапии укладываются в рутинную клиническую практику. В соответствии с заявленными критериями пациенты, имеющие показания к приему кардиопротективных доз АСК, по усмотрению лечащего врача получали

один из трех доступных на момент исследования препаратов АСК: Кардиомагнил®, «Такеда» ГмБХ, Германия/ООО «Такеда Фармасьютикалс» Россия, АСК 75 мг+15,2 мг  $Mg(OH)_2$  – группа 1; Фазостабил®, ООО «Озон», Россия, АСК 75 мг+15,2 мг  $Mg(OH)_2$  – группа 2; Тромбитал®, ООО «Фармстандарт-Лексредства», Россия, АСК 75 мг+15,2 мг  $Mg(OH)_2$  – группа 3. Способ применения и режим дозирования препарата соответствовали информации, представленной в утвержденных инструкциях по медицинскому применению. Вся сопутствующая терапия назначалась и корректировалась по усмотрению лечащего врача.

В соответствии с дизайном в исследование включались пациенты, которые начинали прием АСК не позднее 24 ч с момента поступления в стационар. В итоге сформировано три группы больных в зависимости от разновидности принимаемого препарата АСК. Перед приемом первой дозы и через 1 ч, 2 ч, 4 ч, 72 ч и на 7-ые сутки исследования производился забор крови (рис. 1).

Всем пациентам во всех выбранных лабораторных точках производилось определение уровней тромбосана  $B_2$  в крови, функциональной активности тромбоцитов и концентрации салициловой кислоты в крови. Кроме этого, было проведено подисследование *in vitro* кинетики растворения изучаемых препаратов.

Определение уровня тромбосана  $B_2$  и функциональной активности тромбоцитов производилось в локальной лаборатории Центральной клинической больницы с поликлиникой УД Президента РФ. Уровень тромбосана  $B_2$  определяли в сыворотке крови больных с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов ELISA kit ADI-900-002 в соответствии с инструкцией, предложенной производителем. Функциональная активность тромбоцитов оценивалась в обогащенной тромбоцитами плазме, выделенной путем центрифугирования цельной крови при 170 g в течение 15 мин, по степени изменения светопропускания образца при образовании тромбоцитарных агрегатов. В качестве индуктора агрегации использовали 1,5 мкМ арахидоновой кислоты. Исследование проводили на автоматическом двухканальном лазерном компьютеризированном агрегометре модели АЛАТ-2 (НПФ «Биола», Россия) с применением программы AGGR, версия 4.0. Данные представлены в процентном отношении агрегации на фоне приема препарата по сравнению с показателем до его приема (точка 0), значение которого принято за 100%. Определение концентрации салициловой кислоты с использованием методики масспектрометрии и исследование кинетики растворения изучаемых препаратов производилось в сертифицированной для этих исследований лаборатории ООО «Экзактэ Лабс», Москва. Извлечение салициловой кислоты из плазмы

**Table 1. Inclusion and exclusion criteria for study patients**  
**Таблица 1. Критерии включения и исключения больных в исследование**

Критерии включения
• Возраст > 18 лет;
• Отсутствие проводимой в течение предшествующих 30 суток дезагрегантной терапии
• Наличие показаний к приёму АСК: <ul style="list-style-type: none"> <li>а) Высокое значение суммарного кардиоваскулярного риска на основании шкалы оценки SCORE, при котором польза от приема АСК превышает возможные риски;</li> <li>б) Диагностированная ишемическая болезнь сердца стабильного течения с показаниями к приему АСК;</li> <li>в) Баллонная ангиопластика или стентирование коронарных артерий в сроки более 12 мес;</li> <li>г) Острый коронарный синдром в сроки более 12 мес;</li> </ul>
• Отсутствие противопоказаний для приема дезагрегантных препаратов
Критерии исключения
• Беременные, кормящие или планирующие беременность женщины
• Участие в других клинических исследованиях во время проведения данного исследования
АСК – ацетилсалициловая кислота



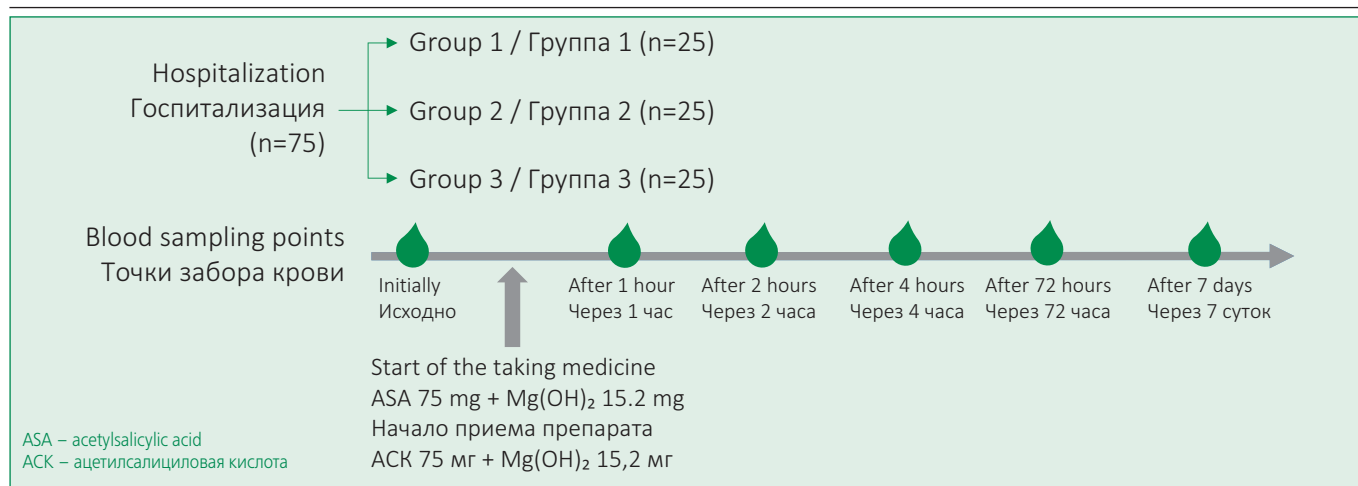


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

крови проводили посредством осаждения охлажденным и подкисленным ацетонитрилом. Концентрацию салициловой кислоты определяли с помощью валидированного ВЭЖХ-МС/МС метода с применением внутреннего стандарта. Детекция осуществлялась при ионизации в электроспрее в режиме MRM с регистрацией отрицательных ионов на хромато-масс-спектрометре Shimadzu 8040. Для проведения исследования сравнительной кинетики растворения препаратов АСК использовался тестер растворения Erweka DT 820, режим «лопастная мешалка», концентрацию АСК определяли на хроматографе Agilent 1100 с УФ-детекцией. Образцы лекарственных средств помещали в буферный раствор с  $\text{pH}=1,2$ , имитирующий кислую среду желудка, вращение лопаток тестера составляло 50 об/мин, температура  $37^{\circ}\text{C}$ . Образцы буферного раствора для определения концентрации АСК отбирали через 5, 10, 15, 20 и 30 мин после начала эксперимента.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (в редакции 2008 г.), правилами Надлежащей клинической практики, принятыми на Международной конференции по гармонизации технических требований, предъявляемых к фармацевтическим продуктам для применения у человека (ICH GCP), национальным стандартом о Надлежащей клинической практике (ГОСТ Р 52379-2005), протокол одобрен локальным этическим комитетом Центральной клинической больницы с поликлиникой УД Президента РФ [20].

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.) с использованием как стандартных методов описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), так и известных критериев значимости (t-критерий Стьюдента, Фи-

шера, Манна-Уитни и т.д.) методом параметрической статистики, т.к. число пациентов и правильность распределения это позволяли. Статистически значимыми считались различия при  $p<0,05$ . Данные представлены в виде  $M\pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение.

## Результаты

Всего в исследование включено 75 пациентов (по 25 человек в каждой группе). Средний возраст больных составил  $73,1\pm 3,5$  лет. Статистических различий по возрастно-половому составу и антропометрическим показателям между группами не было. Проведенный анализ анамнеза больных по наличию артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, сахарного диабета, атеросклероза коронарных и периферических артерий не выявил статистически значимых межгрупповых различий (табл. 2).

Кинетика растворения изучаемых препаратов показала, что усредненный профиль высвобождения АСК из лекарственного препарата Кардиомагнил® оказался выше, чем соответствующие значения для двух других препаратов (рис. 2).

Усредненные значения высвобождения АСК и значение фактора подобия  $f_2$  для исследуемых лекарственных препаратов представлены в табл. 3. В среде буферного раствора с  $\text{pH} 1,2$  высвобождение АСК из лекарственных препаратов Тромбитал® и Фазостабил® оказалось неэквивалентным высвобождению АСК из лекарственного препарата Кардиомагнил®, что следует из расчетов факторов подобия ( $f_2$ ), который составил менее 50. Следует отметить, что расчет фактора подобия между препаратами Тромбитал® и Фазостабил® показал, что высвобождение АСК из них эквивалентно между собой, так как  $f_2$  составил 64,5, что соответствует значению выше 50.

Table 2. Comparative characteristics of the studied patients

Таблица 2. Сравнительная характеристика включенных в исследование больных

Параметр	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)	Группа 3 (n=25)	p
Возраст, лет	73,1±3,5	71,3±3,1	74,6±3,6	0,44
Мужчины, n (%)	72	58	62	0,69
Рост, см	171,8±7,8	169,4±8,4	169,2±8,6	0,52
Масса тела, кг	78,4±17,2	81,6±16,6	80,1±16,8	0,49
Артериальная гипертензия, %	96	100	93	0,12
Ишемическая болезнь сердца, %	96	80	88	0,06
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	52	28	32	0,65
Сахарный диабет, %	36	32	20	0,55
Курение, %	4	0	4	0,99
Атеросклероз коронарных артерий, %	88	88	88	0,98
Атеросклероз периферических артерий, %	16	16	16	0,79

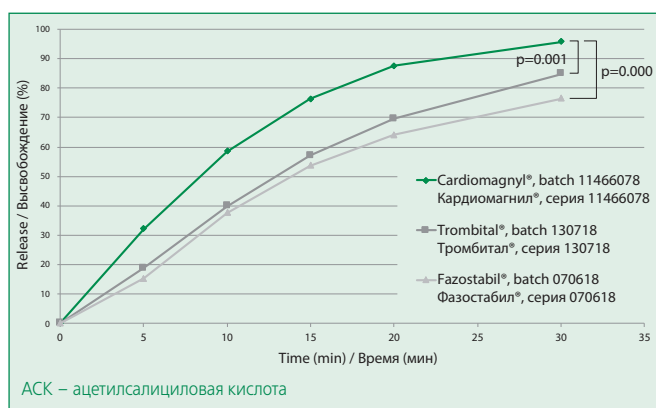


Figure 2. Averaged release profiles of acetylsalicylic acid from studied drugs (pH 1.2 buffer solution)

Рисунок 2. Усредненные профили высвобождения АСК из изучаемых лекарственных препаратов (буферный раствор pH 1,2)

Анализ лабораторных данных групп пациентов, получавших разные исследуемые препараты, показал, что есть различия в содержании салициловой кислоты в крови после приема первой дозы лекарства. Среднее значение концентрации салициловой кислоты через 2 ч после приема первой дозы препарата Кардиомагнил® составило 2657,3 нг/мл. Значение концентрации салициловой кислоты для препаратов Фазостабил® и Тромбитал® оказались ниже и составили 2632,1 нг/мл и 2637,0 нг/мл соответственно. Различия в концентрациях салициловой кислоты каждого из препаратов по сравнению с препаратом Кардиомагнил® статистически значимы ( $p=0,002$ ;  $p=0,03$  соответственно). Через 4 ч после приема первой дозы изучаемых препаратов повышенное содержание салициловой кислоты после приема Кардиомагнил® сохранялось по сравнению с препаратами Фазостабил® и Тромбитал® (1629,8 нг/мл, 1609,5 нг/мл, 1424,6 нг/мл соответственно; рис. 3).

Table 3. Averaged release values of acetylsalicylic acid (in %) and the similarity factor  $f_2$  for the studied drugs of acetylsalicylic acid (pH 1.2 buffer solution)

Таблица 3. Усредненные значения высвобождения ацетилсалициловой кислоты (в %) и значение фактора подобия  $f_2$  для изучаемых лекарственных препаратов АСК (буферный раствор pH 1,2)

Время (мин)	Кардиомагнил®	Тромбитал®	Фазостабил®
5	32,2±7,2	18,8±3,5	15,3±3,0
10	58,4±8,6	39,9±7,4	37,7±3,1
15	76,3±6,9	57,0±9,3	53,7±4,7
20	87,5±5,6	69,6±9,5	64,1±5,7
30	95,7±3,3	84,8±7,7	76,5±7,1
n	5	5	5
$f_2$		39,3	34,2

АСК – ацетилсалициловая кислота, n – число анализируемых проб;  
 $f_2$  – значение фактора подобия

Через 3 суток приема препаратов АСК агрегация тромбоцитов больных снижалась. Отмечен статистически значимо более выраженный дезагрегационный эффект препарата Кардиомагнил® в сравнении с препаратами Фазостабил® и Тромбитал® (7,6%, 32,2% и 16,3% соответственно). К 7-м суткам исследования различия в отношении дезагрегационного эффекта между препаратами Кардиомагнил®, Фазостабил® и Тромбитал® сохранялись (7,9%, 9,1% и 20,5% соответственно). Отмечен более выраженный дезагрегационный эффект препарата Кардиомагнил® в сравнении с Тромбитал® (рис. 4).

Лабораторная картина динамики изменения уровня тромбосана  $B_2$  на фоне приема препаратов в исследуемых группах сходна с данными по агрегации тромбоцитов. К 3-м суткам исследования отмечено



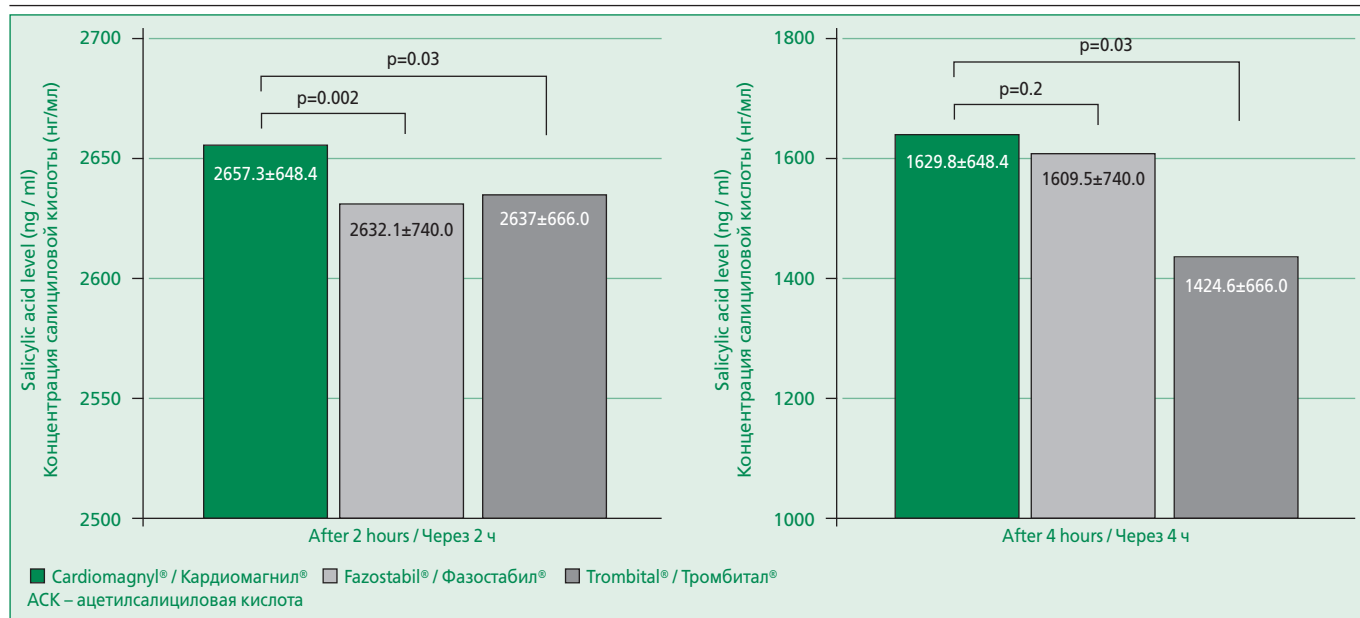


Figure 3. The average concentration of salicylic acid in the blood 2 hours and 4 hours after taking the studied preparations of acetylsalicylic acid

Рисунок 3. Средние значения концентрации салициловой кислоты в крови через 2 ч и 4 ч после приема изучаемых препаратов АСК

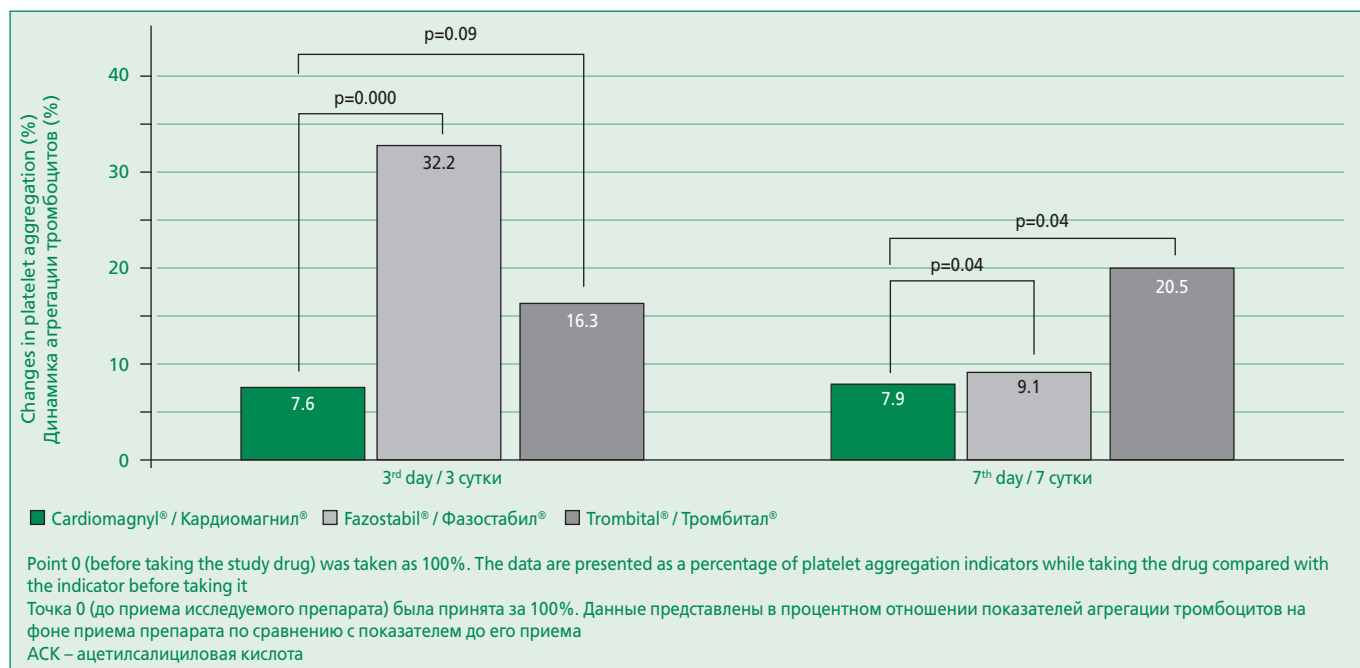


Figure 4. Changes in platelet aggregation induced by 1.5 μm arachidonic acid on the 3rd and 7th day of the study in the administration groups of the studied acetylsalicylic acid preparations

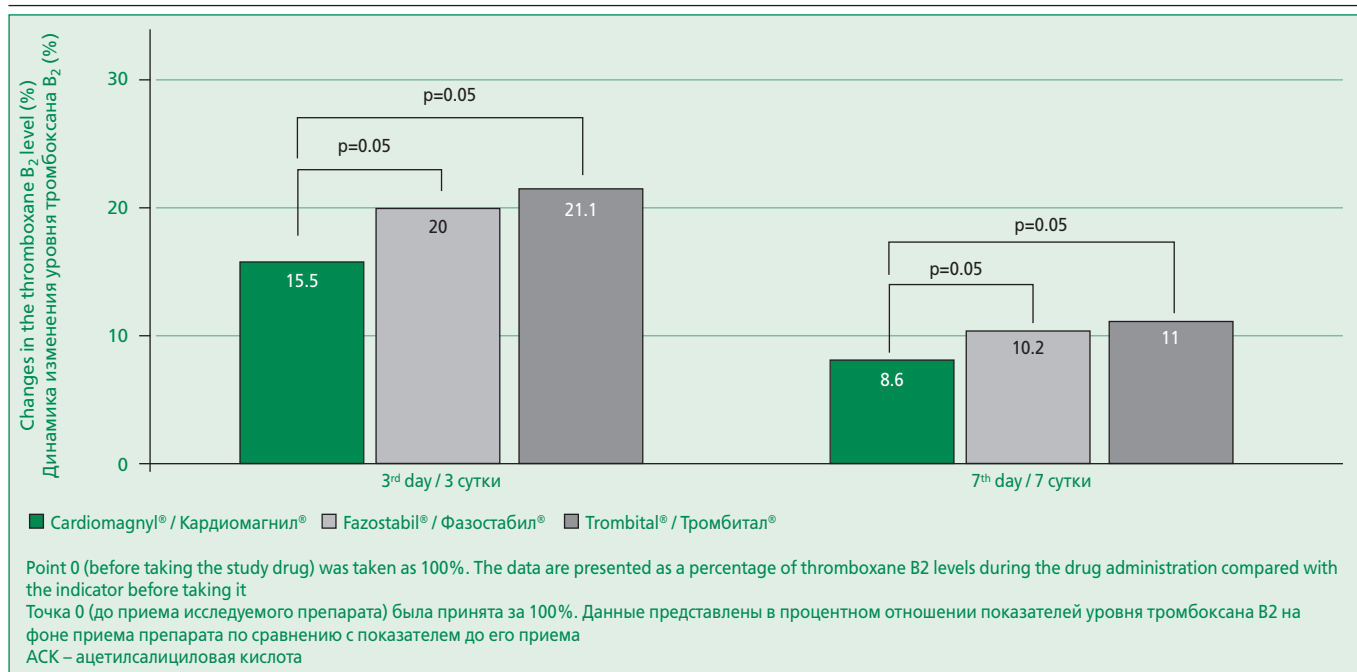
Рисунок 4. Динамика изменения агрегации тромбоцитов, индуцированной 1,5 мкМ арахидоновой кислотой, на 3-й и 7-й день исследования в группах приема изучаемых препаратов АСК

статистически значимо более выраженное снижение уровня тромбоксана В<sub>2</sub> при использовании препарата Кардиомагнил® по сравнению с остальными препаратами. К 7-м суткам исследования тромбоксан В<sub>2</sub> снижался во всех группах наблюдения до сходных величин. Однако следует отметить сохранение тенденции к его более низким значениям на фоне Кардиомагнил®

по сравнению с другими изучаемыми препаратами, хотя в общем оно было статистически незначимым (рис. 5).

### Обсуждение

Дженерические препараты широко используются во многих странах мира, что оправдывается более низ-



**Figure 5. Changes in the level of thromboxane B<sub>2</sub> on the 3rd and 7th day of the study in the administration groups of the studied preparations of acetylsalicylic acid (decrease in % compared to point 0)**

**Рисунок 5. Динамика изменения уровня тромбосана В<sub>2</sub> на 3-и и 7-е сутки исследования в группах приема изучаемых препаратов АСК (снижение в % по сравнению с точкой 0)**

кой ценой по сравнению с оригинальными лекарственными средствами. Однако сохраняется обеспокоенность относительно применения таких средств из-за отсутствия достаточной информации об их лабораторной и терапевтической эквивалентности [21,22]. Необходимость получения этой информации связана с тем, что при замене оригинального препарата на воспроизведенный необходимо быть уверенным в том, что больной получит лечение, которое будет характеризоваться сходной эффективностью. Хотя в отношении большинства дженерических препаратов заявлено, что они содержат сходный активный ингредиент, различия в составе вспомогательных веществ могут влиять на высвобождение действующего начала и его поступление в кровоток [23,24], поэтому в мире широко проводятся сравнительные исследования различных параметров лабораторной эффективности препаратов с одинаковой активной субстанцией, но с разными параметрами вспомогательных веществ и состава оболочки [25,26].

В выполненном нами сравнительном исследовании препаратов Кардиомагнил®, Фазостабил® и Тромбитал® выявлено, что первый уже через 5 мин показывает превосходство в способности к растворению в кислой среде, имитирующей условия желудочного сока. Это может быть связано с составом и весом вспомогательных веществ. Так, например, для препарата Фазостабил® вес вспомогательных веществ в 4 раза превышает вес таковых в препарате Кардиомагнил®, а оболочки

– в 5 раз. Всасывание АСК в кровь из желудочно-растворимых форм препарата происходит уже через 30 мин после приема лекарства, однако АСК присутствует в кровотоке не более 12-15 мин, осуществляя свое воздействие на тромбоциты и эндотелий сосудистой стенки, после чего происходит ее быстрый гидролиз под действием эстераз крови до салициловой кислоты [27]. Салициловая кислота может сохраняться в крови до 12-14 ч, поэтому именно по ее определению судят о вероятном поступлении АСК в кровь. В нашем исследовании концентрация салициловой кислоты через 2 ч после приема первой дозы желудочно-растворимого препарата АСК Кардиомагнил® была статистически значимо выше в сравнении с изучаемыми воспроизведенными препаратами, что свидетельствует о его более высокой биодоступности.

Препарат Кардиомагнил® на 3 сутки статистически значимо в большей степени подавляет синтез тромбосана В<sub>2</sub> и проявляет дезагрегационную активность, которую другие препараты не в полной мере достигают только к 7 дню, что может быть особенно важным в таких острых ситуациях, как острый коронарный синдром, когда на самых ранних этапах лечения необходима активная антитромбоцитарная терапия. Полученные результаты дают основание полагать, что состав вспомогательных веществ, технология производства, а, возможно, и особенности самой активной субстанции могут оказывать влияние на лабораторную эффективность препаратов. В итоге это может отразиться



на терапевтической эффективности, что требует подтверждения и проведения сравнительных клинических исследований.

## Заключение

Препарат Кардиомагнил® продемонстрировал более высокую способность к высвобождению АСК по сравнению с остальными двумя препаратами, для которых показатель высвобождения оказался неэквивалентным указанному препарату. Последнее доказано на основании расчета фактора подобия ( $f_2$ ). Концентрация салициловой кислоты через 2 ч после приема первой дозы препарата Кардиомагнил® оказалась ста-

тистически значимо выше в сравнении с другими изучаемыми препаратами. Препарат Кардиомагнил® к 3-м суткам приема привел к статистически значимо большему снижению функциональной активности тромбоцитов и уровня тромбосана  $B_2$  по сравнению с остальными препаратами.

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

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Stada, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Jain K.K. Investigation and management of loss of efficacy of an antiepileptic medication using carbamazepine as an example. *J R Soc Med.* 1993;86(3):133-6. PMID: PMC1293899.
2. Privitera M.D. Generic Antiepileptic Drugs: Current Controversies and Future Directions. *Epilepsy Currents.* 2008;8(5):11-17. DOI:10.1111/j.1535-7511.2008.00261.x.
3. Ringe J.D., Möller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int.* 2009;30:213-21. DOI:10.1007/s00296-009-0940-5.
4. Kanis J.A., Reginster J., Kaufman J., et al. A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23:213-21. DOI:10.1007/s00198-011-1796-6.
5. Diez-Perez A., Adachi J.D., Agnusdei D., et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23:2769-74. DOI:10.1007/s00198-012-2093-8.
6. De Vuono A., Scicchitano F., Palleria C., et al. Lack of efficacy during the switch from brand to generic allopurinol. *J Forensic Leg Med.* 2013;20:540-2. DOI:10.1016/j.jflm.2013.02.007.
7. De Vuono A., Palleria C., Scicchitano F., et al. Skin rash during treatment with generic itraconazole. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014;5(2):158-160. doi:10.4103/0976-500X.130086.
8. Versantvoort C.H., Maliepaard M., Lekkerkerker F. Generics: what is the role of registration authorities. *Neth J Med.* 2008;66(2):62-66. PMID: 18292608.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalence. London: European Medicines Agency (2010) [cited by Feb 01, 2020]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1fin.pdf>.
10. Filho O., Melor E. Quality assessment of samples of generic and similar aspirin tablets (500 mg) marketed in Brazil. *Rev Bras Farm.* 2013;94(1):35-40.
11. Kiselev A.R., Akhobekov A.A., Schwartz V.A. Acetylsalicylic acid preparations in patients with cardiovascular diseases: important aspects of efficacy and safety. *Russian Medical Journal.* 2014;22(23):1670-2 (In Russ.) [Киселев А.Р., Ахобеков А.А., Шварц В.А. Препараты ацетилсалициловой кислоты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: важные аспекты эффективности и безопасности. *Русский Медицинский Журнал.* 2014;22(23):1670-2].
12. Lomakin N.V., Rusanova A.V., Buryachkovskaya L.I., et al. Comparison of the antiplatelet efficacy of various forms of acetylsalicylic acid. *Heart: A Journal for Practitioners.* 2014;13(4):206-15 (In Russ.) [Ломакин Н.В., Русанова А.В., Бурячковская Л.И., и др. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2014;13(4):206-15].
13. Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Rusanova A.V., Vershinina M.G. Resistance to acetylsalicylic acid: causes and effect. *Heart: A Journal for Practitioners.* 2016;15(5):379-88 (In Russ.) [Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Русанова А.В., Вершинина М.Г. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: причины и следствие. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016;15(5):379-88]. DOI:10.18087/rhj.2016.5.2261.
14. Bhatt D.L., Grosser T., Dong J.F., et al. Enteric coating and aspirin nonresponsiveness in patients with type 2 diabetes mellitus. *JACC.* 2017;69(6):603-12. DOI:10.1016/j.jacc.2016.11.050.
15. Grosser T., Fries S., Lawson J.A., et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation.* 2013;127(3):377-85. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283.
16. Karha J., Rajagopal V., Kottke-Marchant K., et al. Lack of effect of enteric coating on aspirin-induced inhibition of platelet aggregation in healthy volunteers. *Amer Heart J.* 2006;151(5):976.e7-976.e11. DOI:10.1016/j.ahj.2006.02.017.
17. Leonards J.R., Levy G. Absorption and metabolism of aspirin administered in enteric-coated tablets. *JAMA.* 1965;193(2):99-104. DOI:10.1001/jama.1965.03090020013004.
18. Bland J.H. Absorption of Enteric-Coated Aspirin-Reply. *JAMA.* 1983;249(2):192-3. DOI:10.1001/jama.1983.03330260016012.
19. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. DOI:10.1093/eurheartj/ehv320.
20. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Off J Eur Communities.* 2001;L121:33-44.
21. Gohary O.M., Din K., Tahir H. Formulation of aspirin-magaldrate double-layer tablets: in vitro evaluation and cytoprotective activity in rats. *Bollettino Chimicofarmaceutico.* 1996;135(7):421-8. PMID: 9035555.
22. Abe T., Yanagihara Y., Uchino T., et al. Evaluation of the pharmaceutical characteristics of various enteric-coated aspirin tablets under different storage conditions. *Chem Pharm Bull.* 2014;62(7):617-26. DOI:10.1248/cpb.c13-00580.
23. Singh P., Kumar P., Prasad N. Formulation and evaluation of aspirin tablets by using different lubricants in combination for better kinetic drug release study by PCP. *Research Journal of Pharmacy and Technology.* 2017;10(9):2934-8. DOI:10.5958/0974-360X.2017.00519.4.
24. Gohary O.M., Kassas R.S. Stability studies of aspirin-magaldrate double layer tablets. *Pharmaceutica Acta Helveticae.* 2000;74(4):351-60. DOI:10.1016/S0031-6865(99)00045-X.
25. Campanella L., Miceli V., Tomassetti M., et al. Kinetic investigation and predictive model for the isothermal degradation time in two commercial acetylsalicylic acid-based pharmaceutical tablet formulations. *Thermochimica Acta.* 2011;526(1-2):151-6. DOI:10.1016/j.tca.2011.09.008.
26. Mylrea M., Robertson S., Haywood A., et al. Stability of dispersible aspirin tablets repacked into dosette boxes. *Journal of Pharmacy Practice and Research.* 2012;42(3):204-7. DOI:10.1002/j.2055-2335.2012.tb00171.x.
27. Patrono C., García Rodríguez L., Landolfi R., et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2005;353(22):2373-83. DOI: 10.1056/NEJMra052717.

### About the Authors:

**Nikita V. Lomakin** – MD, PhD, Head of Cardiac Resuscitation Department, Central Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation  
**Lyudmila I. Buryachkovskaya** – PhD (Biology), Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology  
**Denis A. Zolin** – MD, Doctor, Cardiac Resuscitation Department, Central Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation  
**Vasily I. Kazey** – PhD (Biology), Director, LLC "EXAKTE LABS"

### Сведения об авторах

**Ломакин Никита Валерьевич** – к.м.н., руководитель отделения кардиореанимации, ЦКБ с поликлиникой Управления делами Президента РФ  
**Бурячковская Людмила Ивановна** – д.б.н., в.н.с., Институт экспериментальной кардиологии, НМИЦ кардиологии  
**Золлин Денис Анатольевич** – врач, отделение кардиореанимации, ЦКБ с поликлиникой Управления делами Президента РФ  
**Казей Василий Игоревич** – к.б.н., директор ООО «ЭКЗАКТЭ ЛАБС»

# Возможности контурного анализа пульсовой волны в диагностике раннего сосудистого старения

Артур Марсович Туктаров<sup>1,2\*</sup>, Александр Евгеньевич Филиппов<sup>1,2</sup>,  
Андрей Андреевич Обрезан<sup>1</sup>, Лидия Владимировна Куколь<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет  
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

<sup>2</sup> ООО Международный медицинский центр «СОГАЗ»  
Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Малая Конюшенная, 8

**Цель.** Изучить возможности фотоплетизмографии (ФПГ) в оценке артериальной жесткости, артериального возраста и раннего сосудистого старения у здоровых и больных лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

**Материал и методы.** Материалом исследования послужили данные обследования крупных коллективов, проходивших диспансеризацию в группе клиник медицинского центра «СОГАЗ». Всего обследовано 783 мужчин в возрасте от 20 до 92 лет. Средний возраст составил  $48,2 \pm 10,32$  лет. В качестве специального метода исследования использовалась ФПГ, проводимая с помощью диагностического комплекса «АнгиоСкан-01». Оценивались показатели: индекс жесткости (SI), индекс отражения (RI), индекс аугментации (Alp75), возрастной индекс (AGI) и типы пульсовой волны (PV-type). Для определения сосудистого возраста (VA) строилось корреляционное поле зависимости AGI от возраста испытуемого, и затем по величине AGI рассчитывался VA.

**Результаты.** При анализе взаимосвязи показателей ФПГ наиболее сильная связь с паспортным возрастом была выявлена для показателя AGI ( $r=0,54$ ). Критериями раннего сосудистого старения (EVA-синдрома) считались значения AGI, выходящие за пределы 90-го перцентиля ( $n=65$ ), критериями «молодого сосудистого возраста» ( $n=87$ ) – значения AGI менее 10 перцентиля с коррекцией по возрасту. Сравнение этих двух альтернативных подгрупп (мужчин в возрасте от 40 до 59 лет) по параметрам артериальной жесткости показало значимые различия по показателям SI ( $8,2 \pm 0,99$  против  $7,6 \pm 0,89$ , соответственно;  $p=0,001$ ), Alp75 ( $-0,2 \pm 14,54$  против  $20,5 \pm 10,31$ , соответственно;  $p=0,0001$ ), PV-type. Частота выявления множественных факторов риска по результатам анкетирования и лабораторной диагностики у пациентов с EVA-синдромом была также значимо больше. Оценка вклада сосудистых факторов риска в сосудистое старение показала, что лидирующие позиции занимают артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, абдоминальное ожирение, гипергликемия и курение.

**Заключение.** ФПГ является простым, быстрым и информативным методом, позволяющим оценить параметры жесткости сосудистой стенки. Можно полагать, что ее использование в скрининговых обследованиях мужчин среднего возраста может помочь в выявлении пациентов, требующих наблюдения и интенсивной профилактики.

**Ключевые слова:** артериальная ригидность, сосудистый возраст, фотоплетизмография, раннее сосудистое старение.

**Для цитирования:** Туктаров А.М., Филиппов А.Е., Обрезан А.А., Куколь Л.В. Возможности контурного анализа пульсовой волны в диагностике раннего сосудистого старения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):356-362. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-15

## Possibilities of Pulse Wave Contour Analysis in Diagnostics of Early Vascular Aging

Arthur M. Tuktarov<sup>1,2\*</sup>, Alexander E. Filippov<sup>1,2</sup>, Andrey A. Obrezan<sup>1</sup>, Lidia V. Kukol'<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State University. Universitetskaya nab. 7/9, Saint Petersburg, 199034 Russia

<sup>2</sup> LLC International Medical Center "SOGAZ". Malaya Konyushennaya ul. 8, Saint Petersburg, 191186 Russia

**Aim.** To study the possibilities of photoplethysmography (PPG) in evaluation of arterial stiffness, arterial age and early vascular aging (EVA) in healthy individuals and patients with cardiovascular risk factors.

**Material and methods.** The material of the study was the data from a survey of large teams undergoing medical examination in a group of clinics of Medical Center "SOGAZ". A total of 783 men aged from 20 to 92 years were examined. The mean age was  $48.2 \pm 10.32$  years. PPG was used as a special research method, performed using the AngioScan-01 diagnostic complex. The following indicators were evaluated: stiffness index (SI), reflection index (RI), augmentation index (Alp75), age index (AGI) and pulse wave types (PV-type). For determining the vascular age (VA), correlation field of the dependence of AGI on the age of the subject was built, and then the VA was calculated by the value of the AGI.

**Results.** The greatest correlation with passport age was revealed for the AGI indicator ( $r=0.54$ ) at the first stage of the study. EVA-syndrome criteria were considered as values of the AGI, beyond the 90th percentile ( $n=65$ ), and the criteria for "young vascular age" ( $n=87$ ) were AGI values below 10 percentile with age correction. Comparison of these two alternative subgroups (in men aged from 40 to 59) in terms of arterial stiffness showed significant differences in SI ( $8.2 \pm 0.99$  vs  $7.6 \pm 0.89$ , respectively,  $p=0.001$ ), Alp75 ( $-0.2 \pm 14.54$  vs  $20.5 \pm 10.31$ , respectively,  $p=0.0001$ ), PV-type. The frequency of detection of multiple risk factors according to the results of questionnaires and laboratory diagnostics in patients with EVA-syndrome was also significantly higher. Assessment of the contribution of vascular risk factors to vascular aging showed that the leading positions are occupied by hypertension, hypertriglyceridemia, abdominal obesity, hyperglycemia, and smoking.

**Conclusion.** PPG is a simple, fast, and informative method that allows to evaluate the parameters of the vascular wall stiffness. It can be assumed that its use in screening examinations of middle-aged men can help in identifying patients requiring observation and intensive prevention.

**Keywords:** arterial stiffness, vascular age, photoplethysmography, early vascular aging.

**For citation:** Tuktarov A.M., Filippov A.E., Obrezan A.A., Kukol' L.V. Possibilities of Pulse Wave Contour Analysis in Diagnostics of Early Vascular Aging. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):356-362. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-15

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

Received/Поступила: 27.02.2020

Accepted/Принята в печать: 09.04.2020



От сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирают 17,9 млн человек ежегодно, что составляет 31% всех случаев смерти в мире. По прогнозам экспертов количество смертей от ССЗ в мире возрастет за счет увеличения смертности среди мужского населения планеты с 18,1 млн в 2010 г. до 24,2 млн в 2030 г. [1].

Существующие методы оценки сердечно-сосудистого риска, основанные на оценке хронологического возраста и классических факторов риска, имеют ряд ограничений и часто приводят к недооценке риска в популяции, особенно – среди пациентов среднего возраста. Как следствие, группа пациентов, требующая агрессивной коррекции факторов риска, остается без необходимого лечения [2].

Изменения сосудов эластического типа (аорта, легочная артерия и отходящие от них крупные артерии) являются важным звеном патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Одной из значимых характеристик сосудов эластического типа является жесткость, которая определяет способность артериальной стенки к сопротивлению деформации. В ЕОК/ЕОАГ рекомендациях по лечению больных с артериальной гипертензией (АГ) 2013 и 2018 гг., Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2016 г.) повышенная жесткость артериального русла рассматривается как значимый фактор кардиоваскулярного риска [3-5].

Патоморфологическим субстратом жесткости артериального русла является артериосклероз, характеризующийся постепенным уменьшением в сосудистой стенке содержания эластина и повышением содержания коллагена [6]. Понимание процессов, происходящих в сосудистой стенке и ассоциированных со старением, привело к созданию новой концепции, получившей название «раннее сосудистое старение» или EVA-синдром (Early Vascular Aging), под которым подразумевают прогрессирующее изменение структуры и функции артерий преимущественно крупного и среднего калибра, приводящее к снижению сосудистого комплаенса и увеличению артериальной жесткости [7].

«Золотым стандартом» оценки артериальной жесткости является скорость распространения пульсовой волны (СПВ). Показатель обладает независимой прогностической значимостью, особенно у лиц среднего возраста [8-9]. Первичным критерием синдрома раннего сосудистого старения считается отклонение СПВ на 2 стандартных отклонения от средних значений, что соответствует значениям показателя в 90 и более перцентилей. К числу перспективных методов оценки артериальной ригидности относится фотоплетизмография (ФПГ) [10]. Контурный анализ скорости распространения пульсовой волны позволяет выделить ударную и отраженную волны, рассчитать значения давления в различных точках пульсовой волны, оценить

амплификацию и аугментацию давления, время распространения пульсовой волны; кроме того, данный метод дает возможность обнаружить систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда [11].

К достоинствам метода следует также отнести простоту выполнения теста (не требует специальных знаний от оператора), затраченное время (несколько минут) и высокая воспроизводимость, что чрезвычайно удобно при массовых скринингах. К числу очевидных достоинств следует отнести и алгоритм оценки, позволяющий, кроме прямых параметров артериальной жесткости, оценить артериальный возраст пациента [10]. Тем не менее, прогностическая значимость данных показателей в оценке артериального возраста окончательно не ясна, что и явилось посылком к настоящему исследованию.

**Цель исследования:** изучить возможности фотоплетизмографии в оценке артериальной жесткости, артериального возраста и «раннего сосудистого старения» у здоровых и больных лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

## Материал и методы

Материалом исследования послужили данные обследования крупных коллективов, проходивших диспансеризацию в группе клиник медицинского центра «СОГАЗ». Всего обследовано 783 мужчин в возрасте от 20 до 92 лет (средний возраст –  $48,2 \pm 10,32$  лет).

В анализ были включены 557 мужчин от 40 до 59 лет (71,1% от общей выборки). Из них 46% ( $n=256$ ) пациентов имели анамнез по АГ (40,9%,  $n=228$ ), ишемической болезни сердца (ИБС; 6,6%,  $n=37$ ) и ее эквивалентам (сахарный диабет [СД]; 2,1%,  $n=12$ ). Свободными от манифестной сердечно-сосудистой патологии были признаны 54% ( $n=301$ ) пациентов.

Пациенты с фибрилляцией предсердий, искусственным водителем ритма и частыми экстрасистолами не были включены в исследование. Можно отметить, что у 49,5% ( $n=276$ ) пациентов по результатам анкетирования отмечался низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний, у 36,1% ( $n=201$ ) – умеренный, а 14,4% ( $n=80$ ) пациентов имели высокий риск.

Обследование всех пациентов на этапе включения включало опрос (сбор жалоб, анамнеза) с целью выявления факторов риска и клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Определение весовых показателей (измерение роста и веса, расчет индекса массы тела (ИМТ)), объективное обследование, осмотры профильных врачей-специалистов, общеклинические исследования крови, мочи, рутинная биохимическая панель (глюкоза, креатинин, билирубин, аланиновая и аспарагиновая трансаминазы), липидограмма, ультразвуковое исследование сонных артерий.

В качестве специальных методов исследования применялись анкетирование с целью выявления факторов риска и контурный анализ СПВ методом ФПГ, который проводился с помощью диагностического комплекса «АнгиоСкан-01». Данное устройство содержит оптические сенсоры, работающие в ближней инфракрасной области, позволяющие регистрировать пульсовую волну объема.

С помощью контурного анализа ФПГ были получены следующие показатели: индекс жесткости (SI), индекс аугментации (AIp), индекс аугментации при частоте пульса (ЧП)=75 (AIp75), возрастной индекс (AGI), индекс отражения (RI), длительность пульсовой волны (PD), продолжительность систолы в процентах (ED), время до первого пика (T1), время до второго пика (T2), dTrp, тип кривой (A, B, C). Для определения расчетного показателя – сосудистого возраста (VA) автоматически строилось корреляционное поле зависимости возрастного индекса от возраста испытуемого, и затем по величине возрастного индекса рассчитывался возраст сосудистой системы.

Формализованная анкета по раннему выявлению риска сердечно-сосудистых заболеваний включала набор из 11 ранжированных в баллах признаков, позволяющих провести качественный учет выраженности больших факторов риска, физическую активность, пищевое поведение и приверженность к терапии.

Статистический анализ данных, полученных во время исследования, производили, применяя стандартные пакеты прикладных программ: Statistica 10 (Statsoft Inc., США). Методы описательной (дескриптивной) статистики представлены количественными показателями средних значений ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение (SD), 95% доверительного интервала для среднего арифметического, t-критерий Стьюдента использовался для проверки гипотезы о равенстве двух средних.

Предварительно все распределения количественных данных выборки были проверены на нормальность с помощью критерия хи-квадрат. Выводы базировались только на статистически значимых различиях. Достигнутый уровень значимости ( $p$ ) рассчитывался на всех этапах статистического анализа. Критерием статистической значимости полученных результатов считали величину, равную  $p < 0,05$ .

С целью определения наличия или отсутствия линейной (корреляционной) связи между двумя количественными признаками, а также для оценки ее тесноты и статистической значимости использовали метод параметрической статистики – коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ). Для определения степени детерминированности критериальной переменной и определения вклада отдельных независимых переменных в вариацию зависимой переменной применялся линейный регрессионный анализ.

## Результаты

На первом этапе исследования мы оценили взаимосвязь показателей ФПГ с паспортным возрастом. Представленные данные демонстрировали статистически значимую связь средней силы ( $p < 0,05$ ) возраста с типом пульсовой волны А ( $r = 0,42$ ) и С ( $r = -0,43$ ), индексом аугментации ( $r = 0,46$ ). Наибольшая взаимосвязь показателей пульсовой волны отмечалась для показателя «возрастной индекс» ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ), по которому строилось корреляционное поле зависимости от паспортного возраста и рассчитывался сосудистый возраст.

Точками отсечки для выделения EVA-синдрома и «молодого» сосудистого возраста по показателю «сосудистый возраст» (VA) были выбраны 2 стандартных отклонения от среднего значения. На рис. 1 представлена частота выявления EVA-синдрома (8,3%) и молодого (11,1%) артериального возраста в обследованной нами организованной популяции мужчин с шагом в 10 лет. Как следует из представленных данных, частота выявления пациентов с EVA-синдромом после 60 лет падает; частота выявления лиц с «молодым» сосудистым возрастом постепенно возрастает, а после 60 лет превышает частоту выявления пациентов с EVA-синдромом. По результатам обследования из генеральной выборки были выделены 2 сопоставимые по паспортному и альтернативные по сосудистому возрасту группы мужчин: 1-я группа «молодого» сосудистого возраста ( $n = 59$ ) и 2-я группа с ранним сосудистым старением ( $n = 49$ ). Паспортный возраст

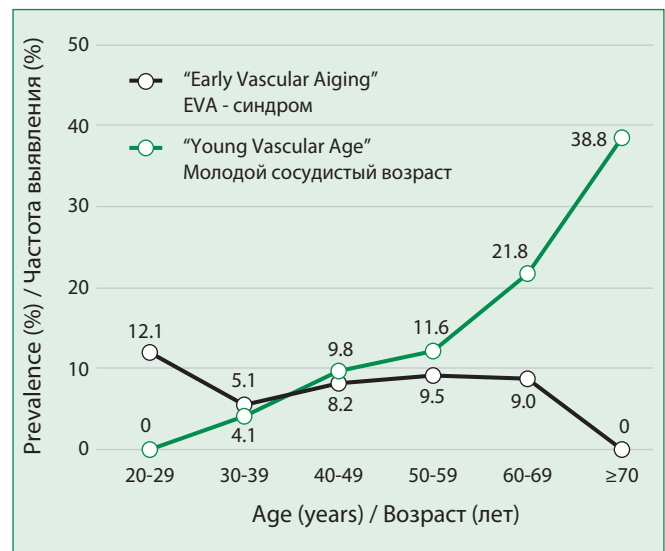


Figure 1. Distribution of the detection rate of “Early Vascular Aging” and “Young Vascular Age” in the examined individuals by age in a 10-year interval

Рисунок 1. Распределение частоты выявления EVA-синдрома и молодого сосудистого возраста среди обследованных лиц по возрасту в 10-летнем интервале

**Table 1. Comparison of arterial stiffness in alternative arterial age groups**

**Таблица 1. Сравнение показателей артериальной жесткости в альтернативных по артериальному возрасту группах**

Параметр	1 группа (n=59)	2 группа (n=49)	p
SI, м/сек	8,2±0,99	7,6±0,89	0,001
RI, %	39,5±17,36	57,2±15,03	0,0001
Alp75, %	-0,2±14,54	20,5±10,31	0,0001
VA, лет	29,1±6,81	68,8±7,18	0,0001
A wave, %	38,1±41,02	94,5±11,73	0,0001
C wave, %	49,8±39,94	0,7±2,73	0,0001

Alp75 – индекс аугментации при частоте пульса 75 уд/мин,  
 A wave – тип пульсовой волны А, C wave – тип пульсовой волны С,  
 RI – индекс отражения, SI – индекс жесткости, VA – сосудистый возраст

**Table 2. Clinical characteristics of alternative arterial age groups**

**Таблица 2. Клиническая характеристика альтернативных по артериальному возрасту групп**

Параметр	1 группа (n=59)	2 группа (n=49)	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,6±3,29	29,2±5,76	0,004
ОТ, см	92,2±8,91	101,1±12,98	0,0001
Креатинин, мкмоль/л	82,4±11,76	80,7±9,84	0,459
ТГ, ммоль/л	1,2±0,76	1,6±0,81	0,014
ОХС, ммоль/л	5,1±0,99	5,3±0,98	0,18
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,24	1,1±0,27	0,896
ЛПНП, ммоль/л	3,3±0,89	3,5±0,86	0,324
Индекс атерогенности, ед	3,5±0,86	3,8±1,09	0,178
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,3±0,78	5,8±1,52	0,044
Суммарный балл по данным анкеты, балл	16,8±5,53	22,0±6,04	0,0001

ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ОТ – окружность талии, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды

включенных в анализ мужчин составил от 40 до 60 лет, средний возраст – 49,8±5,32 лет и 48,7±4,9 лет, соответственно, в 1 и во 2 группах (p>0,05).

Оценка показателей, характеризующих упруго-эластические свойства артериального русла показала значимые различия между двумя группами для индекса жесткости, индекса аугментации, индекса отражения, возрастного индекса и волн типа А и С. Тип волны А, характерный для лиц пожилого возраста, демонстрировало 94% пациентов с EVA-синдромом, тогда как в группе молодого сосудистого возраста – только 38% (p<0,01). Тип волны С, характерный для лиц молодого возраста, в группе пациентов с EVA-синдромом практически не регистрировался. При одинаковом паспортном возрасте средняя его разница с сосудистым составляла ±20 лет соответственно (табл. 1).

Оценка факторов риска (ФР) ССЗ показала значимые различия между двумя альтернативными группами по избыточной массе тела, окружности талии, уровню риска ССЗ по данным анкетирования, уровню триглицеридов (ТГ) и глюкозы (табл. 2). В 1-й группе значимо реже встречались такие ФР, как курение (16,9% против 53,1%, p<0,05), ожирение (16,9% против 42,8%, p<0,05), отсутствие физической активности (42,4% против 59,2%, p<0,05), АГ (39% против 59,2%, p<0,05). Сахарный диабет был зарегистрирован только во 2-й группе. Группы не имели статически значимых отличий по отягощенной наследственности по ССЗ (35,6% против 36,7%, p>0,05) и индексу стресса (64% против 75,5%, p>0,05).

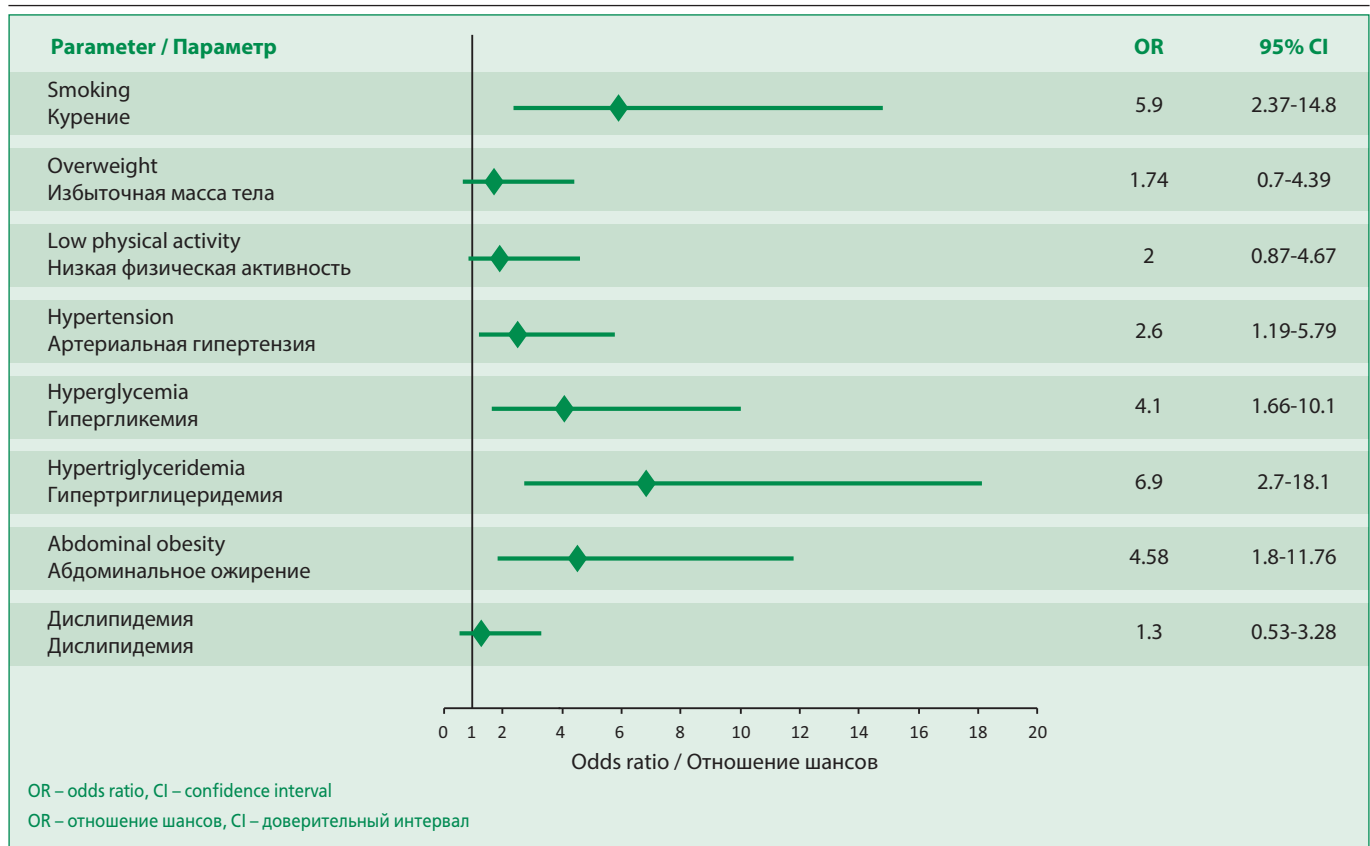
При анализе взаимосвязи показателей артериальной ригидности с ФР были выявлены корреляционные связи средней силы с наличием или отсутствием у пациентов АГ, достаточным или недостаточным антигипертензивным контролем, а также сопутствующими ФР: ИМТ, индекс массы миокарда, наличием атеросклеротических бляшек в бассейне сонных артерий и диастолической дисфункцией левого желудочка сердца (r=0,3-0,42; p<0,05).

Оценка вклада факторов риска в сосудистое старение показала (рис. 2), что лидирующие позиции занимали гипертриглицеридемия и статус курения (отношение шансов – 6,9 и 5,9, соответственно). Значимый вклад вносили такие факторы как абдоминальное ожирение, АГ и гипергликемия (эти факторы являются ключевыми составляющими метаболического синдрома, который часто обозначается в литературе как синдром Reaven). СД был выявлен у 6% пациентов с EVA-синдромом и ни у одного из группы с «молодым» сосудистым возрастом. Низкая физическая активность и дислипидемия (по уровню липопротеинов низкой плотности) также были значимыми.

## Обсуждение

Снижение сердечно-сосудистого риска является основной целью терапии [3]. Последние исследования показывают, что пациенты плохо воспринимают значения рисков, указанные в процентах. Это приводит к недооценке своего состояния и ложному успокоению при низком уровне риска [12]. С целью упрощения понимания пациентами состояния своего здоровья и повышения приверженности пациентов к терапии была предложена концепция «сосудистого возраста». Под этим термином понимают хронологический возраст «идеального» пациента с таким же уровнем сердечно-сосудистого риска, как и у обследуемого, но при отсутствии у него модифицируемых факторов риска [2]. В результате абстрактная величина трансформируется в более простой для понимания параметр, что позволяет лучше донести до пациента не-





**Figure 2. Assessment of the contribution of modifiable risk factors to early vascular (arterial) aging**  
**Рисунок 2. Оценка вклада модифицируемых факторов риска в раннее сосудистое (артериальное) старение**

обходимость лечения и улучшает приверженность к терапии [13].

Тем не менее, алгоритмы оценки риска, в основном, базирующиеся на анализе хронологического возраста и классических факторов риска, имеют ограничения в точной интерпретации данных пациента и могут недооценивать субъектов, к которым должна быть применена агрессивная модификация факторов риска. Возраст сосудов возможно определить неинвазивно: путем измерения наличия дисфункции эндотелия, СПВ, центрального аортального давления, толщины комплекса интима-медиа. Данные параметры можно оценивать, как «тканевые маркеры» поражения сосудов, которые могут быть более чувствительными, чем «циркулирующие маркеры» (например, высокочувствительный С-реактивный белок, гипергликемия, дислипидемия), и показать лучшие дополнительные результаты прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений в сочетании с классическими факторами риска.

Жесткость крупных артерий долгое время считалась важным фактором, определяющим пульсовое давление. Однако только в последние десятилетия, благодаря накоплению данных крупных и разнообразных эпидемиологических исследований заболеваемости и смертности, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, она стала независимым предиктором

сердечно-сосудистого риска. Это вызвало значительный интерес к исследованиям, связанным с собственными причинно-следственными и связанными с ней факторами, ответственными за изменение механических свойств артериальной стенки, с целью выявления конкретных путей, которые могут быть исследованы для предотвращения или реверса артериальной жесткости [12].

В концепции сосудистого старения артериальная жесткость отражает совокупное влияние факторов риска с течением времени, а возраст – процесс старения сам по себе и продолжительность действия негативных факторов. Из этого следует, что повышение артериальной жесткости позволяет оценить истинное повреждение стенки артерии, в отличие от классических факторов риска [14]. Актуальность концепции оценки сосудистого старения поддерживается разработкой большого количества новых гаджетов для измерения гемодинамики и артериальной жесткости и развитием различных методик расчета сосудистого возраста.

Поскольку для точной оценки СПВ аорты требуется инвазивное вмешательство или магнитная резонансная томография, для аппроксимации параметра используются суррогатные методики. Недавние исследования подчеркнули потенциальную важность информации, полученной с помощью ФПГ [10].

## **Артериальная ригидность и сердечно-сосудистые факторы риска**

**Возраст.** Известно, что наименьшую роль в эластических свойствах артериальной стенки играет интима. Медиа в большей степени определяет артериальную жесткость и способствует изменению состояния сосуда в течение сердечного цикла, а также, как в последнее время было отмечено, адвентиция артериального сосуда. Основные составляющие медики (эластины, коллаген, мукополисахариды, гладкомышечные клетки) имеют определенную архитектуру, которая различается в зависимости от локализации сосуда. Соотношение эластина и коллагена является фиксированным показателем для сосудов одного типа и обратно пропорционально удаленности от сердца. С возрастом это соотношение может изменяться, так как происходит постепенная фрагментация и деградация эластических волокон, а также отложение большого количества коллагена, эти изменения служат основой для повышения сосудистой ригидности [15].

Повышение жесткости крупных артерий, по-видимому, является неизбежным следствием нормального процесса старения, и, следовательно, возраст является наиболее важным фактором, определяющим жесткость артерий. Положительная связь между возрастом и жесткостью артерий была подтверждена в большом количестве исследований с использованием различных методов [16]. Тогда как крупные центральные артерии с возрастом постепенно уплотняются, эластические свойства меньших мышечных артерий мало изменяются. В нашем исследовании возрастной индекс (AGI) – показатель, отражающий соотношение различных компонентов пульсовой волны, демонстрировал наилучшую корреляцию с возрастом ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ). Сходные данные были представлены K.S. Hong [10].

**Артериальная гипертензия (АГ).** Артериальная жесткость – важный прогностический фактор в развитии АГ. Артериальная жесткость, а также показатель отражения пульсовой волны – ключевые составляющие повышенного центрального аортального систолического давления, которое может приводить к сердечно-сосудистым событиям независимо от уровня периферического артериального давления [17]. Несмотря на то, что повышение жесткости артерий является возрастным процессом, оно также заметно ускоряется при наличии гипертензии [18]. В нашем исследовании АГ регистрировалась в 2,6 раза чаще, чем у альтернативной по сосудистому возрасту группы мужчин среднего возраста.

**Курение** является установленным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Острое усиливающее воздействие курения сигарет было продемонстрировано как у некурящих, так и у курильщиков, пассивное курение также было связано с увеличением жесткости

аорты [19]. Аналогичные результаты были получены и в нашем исследовании: статус курильщика имели 98% из группы с EVA-синдромом против трети пациентов альтернативной группы. Исследований, которые напрямую оценивали, снижает ли отказ от курения жесткость крупных эластических артерий, в доступной литературе нам не встретилось. Тем не менее, поскольку прекращение курения снижает пульсовое давление у гипертоников, разумно ожидать, что прекращение курения улучшит эластичность крупных сосудов [20].

**Метаболический синдром** тесно связан с АГ и сахарным диабетом 2 типа. Следовательно, неудивительно, что метаболический синдром также связан с увеличением ускорения пульсовой волны с возрастом. Существует ряд исследований, посвященных взаимосвязи уровня триглицеридов с артериальной жесткостью. Повышенный уровень триглицеридов снижает способность липопротеинов высокой плотности переносить сложные эфиры холестерина [21], снижая антиатерогенный эффект, и стимулирует высвобождение и экспрессию эндотелиальных медиаторов *in vitro*, таких как эндотелин-1, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции. Гипертриглицеридемия может дополнительно усиливать экспрессию молекул межклеточной адгезии, увеличивать образование пенистых клеток и повышать деформацию гладкой мускулатуры сосудов [22]. Следовательно, высокий уровень триглицеридов может способствовать раннему развитию атеросклероза и увеличению ригидности артериального русла. В 2016 г. были представлены результаты проспективного исследования ( $n=1447$ ), в котором было показано, что высокий уровень триглицеридов является независимым предиктором увеличения СПВ [23], что согласуется и с нашими данными.

В последние годы было продемонстрировано, что люди с ожирением предрасположены к увеличению артериальной жесткости независимо от уровня АД, этнической принадлежности и возраста [24]. Наши результаты также демонстрировали значимый вклад избыточной массы тела в развитие раннего сосудистого старения: у пациентов с абдоминальным ожирением – основным критерием метаболического синдрома, отношение шансов было трехкратным.

**Физическая активность.** Благоприятное влияние физической активности на здоровье сердечно-сосудистой системы неоспоримо. Защита от сердечно-сосудистых заболеваний, обеспечиваемая физической активностью, по-видимому, обеспечивается изменением сердечно-сосудистых факторов риска, таких как кровяное давление, липидный профиль и масса тела. Возрастная жесткость крупных артерий менее выражена у тех, кто выполняет регулярные упражнения на выносливость [25]. По нашим данным низкая физическая активность была также значимо связана с частотой

выявления EVA-синдрома (отношение шансов = 2,0,  $p < 0,05$ ).

## Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать заключение, что ФПГ является простым, быстрым и информативным методом, позволяющим оценить параметры жесткости сосудистой стенки. Можно полагать, что ее использование в скрининговых об-

следованиях мужчин среднего возраста может помочь в выявлении пациентов, требующих наблюдения и интенсивной профилактики.

**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. 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.
2. Troitskaya E.A., Velmakin S.V., Kobalava Z.D. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. *Arterial Hypertension.* 2017;23(2):160-71 (In Russ.) [Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия.* 2017;23(2):160-71.]
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357. DOI:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
4. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
5. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(6):7-122 (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский Кардиологический Журнал.* 2018;(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
6. Tesaro M., Mauriello A., Rovella V., et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med.* 2017;281(5):471-82. DOI:10.1111/joim.12605.
7. Nilsson P.M. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):547-52. DOI:10.2147/vhrm.s1094.
8. Said M.A., Eppinger R.N., Lipsic E., et al. Relationship of Arterial Stiffness Index and Pulse Pressure With Cardiovascular Disease and Mortality. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2):e007621. DOI:10.1161/JAHA.117.007621
9. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Terentes-Prinzios D., et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2012;60(2):556-62. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194779.
10. Hong K.S., Park K.T., Ahn J.M. Aging Index using Photoplethysmography for a Healthcare Device: Comparison with Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity. *Healthc Inform Res.* 2015;21(1):30-4. DOI:10.4258/hir.2015.21.1.30.
11. Parfenov A.S. Rannaja diagnostika serdechno-sosudistykh zabolevanij s ispol'zovaniem apparatno-programmnogo kompleksa «Angioskan-01». *Poliklinika.* 2012;21:70-4 (In Russ.) [Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01». *Поликлиника.* 2012;21:70-4].
12. Soureti A., Hurling R., Murray P., et al. Evaluation of a cardiovascular disease risk assessment tool for the promotion of healthier lifestyles. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;1(5):519-23. DOI:10.1097/HJR.0b013e328337ccd3.
13. Łoboz-Rudnicka M., Jaroch J., Bociaga Z., et al. Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness. *Cardiol J.* 2013;20(4):394-401. DOI:10.5603/CJ.2013.0098.
14. Laurent S., Marais L., Boutouyrie P. The Noninvasive assessment of vascular aging. *Can J Cardiol.* 2016;32(5):669-79. DOI:10.1016/j.cjca.2016.01.039.
15. Cunha P.G., Olsen M.H. Chapter 24. Vascular Aging and Cardiovascular Disease. In: Nilsson P.M., Olsen M.H., Laurent S., eds. *Early Vascular Aging (EVA). New Directions in Cardiovascular Protection.* London, UK: Academic Press; 2015: 261-71. DOI:10.1016/B978-0-12-801387-8.00025-9.
16. Kawasaki T., Sasayama S., Yagi S., et al. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res.* 1987;21:678-87. DOI:10.1093/cvr/21.9.678.
17. Ecobici M., Stoicescu C. Arterial stiffness and hypertension - which comes first? *Maedica (Bu-char).* 2017;12(3):184-90.
18. Benetos A., Adamopoulos C., Bureau J.M., et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation.* 2002;105(10):1202-7. DOI:10.1161/hc1002.105135.
19. Doonan R., Hausvater A., Scallan C., et al. The effect of smoking on arterial stiffness. *Hypertens Res.* 2010;33(5):398-410. DOI:10.1038/hr.2010.25.
20. Oncken C.A., White W.B., Cooney J.L., et al. Impact of smoking cessation on ambulatory blood pressure and heart rate in postmenopausal women. *Am J Hypertens.* 2001;14(9):942-9. DOI:10.1016/S0895-7061(01)02147-1.
21. Miller M., Cannon C.P., Murphy S.A., et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(7):724-30. DOI:10.1016/j.jacc.2007.10.038.
22. Kawakami A., Osaka M., Tani M., et al. Apolipoprotein CIII links hyperlipidemia with vascular endothelial cell dysfunction. *Circulation.* 2008;118(7):731-42. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784785.
23. Wang X., Ye P., Cao R., et al. Triglycerides are a predictive factor for arterial stiffness: a community-based 4.8-year prospective study. *Lipids Health Dis.* 2016;15:97. DOI:10.1186/s12944-016-0266-8.
24. Safar M.E., Czernichow S., Blacher J. Obesity, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk. *JASN.* 2006;17(4):109-11. DOI:10.1681/ASN.2005121321.
25. Paffenbarger R.S. Jr, Jung D.L., Leung R.W., Hyde R.T. Physical activity and hypertension: an epidemiological view. *Ann Med.* 1991;23:319-27. DOI:10.3109/07853899109148067.

### About the Authors:

**Arthur M. Tuktarov** – MD, Resident, Chair of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Therapist, International Medical Center “SOGAZ”

**Alexander E. Filippov** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Head of Center for Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders, International Medical Center “SOGAZ”

**Andrey A. Obrezan** – Resident, Chair of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University

**Lidia V. Kukol'** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University

### Сведения об авторах:

**Туктаров Артур Марсович** – ординатор, кафедра госпитальной терапии, медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет; врач-терапевт, Международный медицинский центр «СОГАЗ»

**Филиппов Александр Евгеньевич** – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии, медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет; руководитель центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, Международный медицинский центр «СОГАЗ»

**Обрезан Андрей Андреевич** – ординатор, кафедра госпитальной терапии, медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет

**Куколь Лидия Владимировна** – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии, медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет



# Эффективность триметазидина и сулодексида у больных с микроваскулярной стенокардией

Светлана Афанасьевна Болдуева, Ирина Анатольевна Леонова,  
Ольга Владимировна Захарова\*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова  
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике микроваскулярной стенокардии (МВС), эффективная патогенетическая терапия заболевания не разработана.

**Цель.** Изучить влияние триметазидина и сулодексида в составе медикаментозной терапии на клинические проявления, переносимость физических нагрузок, качество жизни, перфузию миокарда и эндотелиальную функцию у больных МВС.

**Материал и методы.** Обследовано 90 пациентов с МВС, сформированы 3 группы. Первая (контрольная;  $n=30$ ) получала стандартную антиангинальную терапию. Вторая группа (лекарственного воздействия;  $n=30$ ) получала стандартную терапию и сулодексид по 1 ампуле 600 лекарственных единиц (ЛЕ) внутримышечно 10 дней, затем по 1 капсуле 250 ЛЕ 2 р/сут. Третья группа (лекарственного воздействия;  $n=30$ ) получала стандартную терапию и дополнительно триметазидин МВ 35 мг 2 р/сут. Исходно и через 3 мес после начала лечения пациентам повторно были выполнены клиническая оценка функционального класса стенокардии, характера болевого синдрома и качества жизни с помощью Сизтлского опросника, нагрузочный (тредмил) тест, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с пробами (холодовая и тест с аденозинтрифосфатом натрия), периферическая артериальная тонометрия (ПАТ).

**Результаты.** Через 3 мес улучшение клинической картины, качества жизни и показателей стресс-теста наблюдалось только среди пациентов групп лекарственного воздействия, наиболее выраженные в группе 3. У данной группы больных отмечалось статистически значимое увеличение миокардиального кровотока (с  $86,2 \pm 29,7$  до  $129,5 \pm 41,0$  мл/100г/мин,  $p < 0,05$  для передней межжелудочковой артерии; с  $93,3 \pm 30,5$  до  $131,7 \pm 32,7$  мл/100г/мин,  $p < 0,05$  для огибающей артерии; с  $91,3 \pm 30,4$  до  $135,9 \pm 41,1$  мл/100г/мин,  $p < 0,05$  для правой коронарной артерии), коронарного резерва по данным ПЭТ, а также улучшение эндотелиальной функции: повышение коронарного резерва эндотелий-зависимой вазодилатации и индекса реактивной гиперемии по данным ПАТ (с  $1,44 \pm 0,14$  до  $1,73 \pm 0,18$ ;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** У пациентов с МВС, помимо стандартной антиангинальной терапии получавших триметазидин, отмечалось улучшение клинической картины, качества жизни, перфузии миокарда и функции эндотелия.

**Ключевые слова:** микроваскулярная стенокардия, диагностика, лечение, триметазидин, сулодексид.

**Для цитирования:** Болдуева С.А., Леонова И.А., Захарова О.В. Эффективность триметазидина и сулодексида у больных с микроваскулярной стенокардией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):363-369. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-12

## Efficacy of Trimetazidine and Sulodexide in Patients with Microvascular Angina

Svetlana A. Boldueva, Irina A. Leonova, Olga V. Zakharova\*

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Kirochnaya ul. 41, St-Petersburg, 191015 Russia

**Background.** Despite the progress in the diagnostics of microvascular angina (MA) there is no effective pathogenetic therapy.

**Aim.** To study the effect of trimetazidine and sulodexide as a part of drug therapy on clinical manifestations, exercise tolerance, quality of life, myocardial perfusion and endothelial function in patients with MA.

**Material and methods.** Patients with MA ( $n=90$ ) were included into the study and randomized into 3 groups. Patients of the first group (control;  $n=30$ ) received standard antianginal therapy. The second group (treatment group;  $n=30$ ) received standard therapy and sulodexide (1 ampoule of 600 IU intramuscularly for 10 days, then 1 capsule of 250 IU, 2 times a day). Patients of the third group (treatment group;  $n=30$ ) received standard therapy and trimetazidine with modified release 35 mg 2 times a day. Evaluation of angina symptoms and quality of life by the Seattle Questionnaire, stress (treadmill) test, positron emission tomography (baseline, adenosine test, cold-pressor test), peripheral arterial tonometry were performed at baseline and 3 months after starting treatment.

**Results.** After 3 months of treatment a significant improvement in symptoms, quality of life and results of stress-test were observed only among patients of treatment groups, most pronounced in the 3rd group. Patients of this group showed an increase in myocardial blood flow  $> 25\%$  according to positron emission tomography (from  $86.2 \pm 29.7$  to  $129.5 \pm 41.0$  ml/100g/min,  $p < 0.05$  for anterior interventricular artery; from  $93.3 \pm 30.5$  to  $131.7 \pm 32.7$  ml/100g/min,  $p < 0.05$  for circumflex artery; from  $91.3 \pm 30.4$  to  $135.9 \pm 41.1$  ml/100g/min,  $p < 0.05$  for right coronary artery) and a significant increase in coronary reserve, as well as an improvement in endothelial function: an increase in coronary reserve of endothelium-dependent vasodilation, an increase in the reactive hyperemia index according to peripheral arterial tonometry (from  $1.44 \pm 0.14$  to  $1.73 \pm 0.18$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Improvement of the clinical picture, quality of life, myocardial perfusion, and endothelial function was observed among microvascular angina patients who were treated with standard antianginal therapy and trimetazidine.

**Keywords:** microvascular angina, treatment, diagnostics, trimetazidine, sulodexide.

**For citation:** Boldueva S.A., Leonova I.A., Zakharova O.V., Efficacy of Trimetazidine and Sulodexide in Patients with Microvascular Angina. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):363-369. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-12

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zakharova2007@inbox.ru

Received / Поступила: 05.11.2019

Accepted / Принята в печать: 07.11.2019

В настоящее время, несмотря на существование различных взглядов на патогенез микроваскулярной стенокардии (МВС), большинство авторов склоняется к тому, что в его основе лежат микроваскулярные нарушения, приводящие к истинной ишемии миокарда [1]. Медикаментозное лечение МВС включает стандартную терапию ишемической болезни сердца (ИБС): бета-адреноблокаторы, нитраты, антагонисты кальция, статины, дезагреганты, препараты второй линии (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента [АПФ], никорандил, ксантины, ивабрадин, ранолозин, заместительная гормональная терапия), немедикаментозные методы лечения (стимуляция спинного мозга, наружная контрпульсация, психотерапия) [2]. Однако указанные рекомендации не имеют надежного уровня доказанности, и основаны, преимущественно, на мнении экспертов, так как крупных клинических исследований, посвященных данной проблеме, не было. К сожалению, указанная терапия в большинстве случаев является недостаточно эффективной: больные повторно госпитализируются, их физическая активность ограничена, а качество жизни из-за постоянного болевого синдрома низкое [3]. Поэтому продолжается поиск других лекарственных средств, влияющих на различные механизмы МВС [4].

В связи с этим представляло интерес изучить эффективность при МВС таких препаратов, как триметазидин и сулодексид, первый из которых воздействует на ишемию миокарда, а второй – улучшает микроциркуляцию. Триметазидин хорошо изучен при ИБС вследствие атеросклероза коронарных артерий [5]. Исследований, посвященных изучению эффективности триметазидина у пациентов с МВС, крайне мало, и результаты их противоречивы [6-8]. Улучшение эндотелиальной функции при использовании сулодексида было доказано в экспериментальных и клинических работах у пациентов с сахарным диабетом и ожирением [9]. Доступных работ о положительном влиянии сулодексида на функцию эндотелия у больных с МВС не найдено.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния триметазидина и сулодексида, используемых в составе стандартной терапии, на клинические проявления, переносимость физических нагрузок, качество жизни, перфузию миокарда и эндотелиальную функцию у больных МВС.

## Материал и методы

В исследование было включено 90 больных, из них 17 (18,8%) мужчин и 73 (81,2%) – женщин, большинство из которых находилось в периоде постменопаузы (n=68; 75,6%). Возраст обследованных пациентов составлял от 48 до 73 лет (58,6±6,7 лет).

Критерии включения в исследование: болевой синдром в грудной клетке (ангинозно-подобные боли), отсутствие изменений в коронарных артериях при диагностической коронарной ангиографии, положительный стресс-тест (тредмил), нарушение перфузии миокарда и снижение коронарного резерва по результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) миокарда с пробами (холодовая проба, тест с аденозинтрифосфатом натрия [АТФ]), подписание добровольного информированного согласия.

Критерии исключения: сахарный диабет, артериальная гипертензия III степени, клапанные пороки сердца, гипертрофия левого желудочка любого генеза, кардиомиопатии, полная блокада левой ножки пучка Гиса, системные заболевания соединительной ткани, наличие мышечных мостиков по данным коронарной ангиографии.

Больные были рандомизированы методом конвертов на 3 группы. Первая группа пациентов (контрольная; n=30) получала оптимальную медикаментозную терапию (бета-адреноблокаторы/антагонисты кальция, статины, дезагреганты, по показаниям – нитраты). Вторая группа (группа лекарственного воздействия; n=30) получала оптимальную медикаментозную терапию и сулодексид по 1 ампуле 600 лекарственных единиц (ЛЕ) внутримышечно в течение 10 дней, затем – по 1 капсуле 250 ЛЕ 2 р/сут. Третья группа (группа лекарственного воздействия; n=30) получала оптимальную медикаментозную терапию и триметазидин 35 мг 2 р/сут. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, классу стенокардии (табл. 1). До начала лечения во всех группах был период «отмывки» (1 нед), в течение которого больные использовали только нитраты короткого действия «по требованию». Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Для оценки характера болевого синдрома и качества жизни пациентов использовался Сиэтлский опросник (SAQ) [10]. Стресс-тест проводился на тредмиле (Max Personal Marquette Electronics 8200 West Tower Avenue Milwaukee WI 53223 USA) с контролем электрокардиограммы (ЭКГ). Критерии прекращения теста с физической нагрузкой: регистрация на ЭКГ в двух смежных отведениях и более горизонтальной или коснисходящей депрессии сегмента ST 2,0 мм и более; появление ангинозного приступа, усиливающегося во время проведения теста и проходящего после прекращения физической нагрузки; повышение артериального давления (АД) более 220/120 мм рт.ст. или снижение более чем на 20% от исходного уровня.

ПЭТ миокарда с <sup>13</sup>N-аммоний выполнялась на аппарате «Ecat-Exact-47» «Siemens» в ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» профессором Д.В. Рыжковой [11]. Проводилось

**Table 1. Characteristics of the examined patients**

**Таблица 1. Характеристика обследованных больных**

Параметр	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	p
Мужчины, n (%)	7 (23,3)	4 (13,3)	6 (20)	p>0,05
Возраст, лет	57,3±6,4	58,4±5,8	58,4±6,5	p>0,05
Стенокардия II ФК, n (%)	11 (36,7)	15 (50)	12 (40)	p>0,05
Стенокардия III ФК, n (%)	19 (63,3)	15 (50)	18 (60)	p>0,05
Артериальная гипертензия I-II степени, n (%)	24 (80)	24 (80)	20 (66,6)	p>0,05
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	24 (80)	24 (80)	20 (66,6)	p>0,05

Данные представлены в виде М±σ, если не указано иное  
ФК – функциональный класс

**Table 2. Quality of life indicators according to the SAQ questionnaire during the study**

**Таблица 2. Показатели качества жизни по данным опросника SAQ за время исследования**

Шкала SAQ %	Исходно			Через 3 мес		
	1-ая группа	2-ая группа	3-я группа	1-ая группа	2-ая группа	3-я группа
PL	49,53±16,5	50,6±15,7	49,2±16,6	51,5±8,4	79,7±4,0*†	83,3±7,3*†
AS	52,5±12,9	61,0±12,1	50,0±14,0	68,2±16,7*	90,8±16,7*†	94,6±18,6*†
AF	57,7±4,8	52,5±8,0	55,5±6,5	72,1±14,7*	90,7±7,4*†	93,0±7,0*†
TS	66,4±8,8	73,2±12,5	76,4±13,3	73,2±14,1*	88,7±7,4*†	91,0±7,9*†
DP	51,4±15,8	47,3±15,0	49,2±15,4	62,3±10,0*	85,6±10,6*†	88,9±11,2*†

Данные представлены в виде М±σ  
\*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в группе 1  
PL (Physical Limitation) – шкала ограничения физических нагрузок, AS (Angina Stability) – шкала стабильности стенокардии, AF (Angina Frequency) – шкала частоты приступов стенокардии, TS (Treatment Satisfaction) – шкала удовлетворенности лечением, DP (Disease Perception) – шкала отношения к болезни

трансмиссионное и эмиссионное сканирование во время исследования. По протоколу «покой→холодовая проба→фармакологическая проба (АТФ)» выполнялось исследование перфузии миокарда. Данные оценивались «слепым методом».

Периферическая артериальная тонометрия (ПАТ) проводилась на приборе Endo-PAT2000 [12]. Автоматически вычислялся индекс реактивной гиперемии (RHI). Наличие эндотелиальной дисфункции при ПАТ определялось при RHI<1,67.

Через 3 мес наблюдения повторно была проведена клиническая оценка функционального класса (ФК) стенокардии напряжения и качества жизни с помощью SAQ, выполнены стресс-тест, ПАТ, ПЭТ с пробами.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Статистическая гипотеза о нормальности распределения показателей с интервальной шкалой измерения проверялась в каждой из групп сравнения с использованием критериев Лилиефорса и Шапиро-Уилка, а также с учетом описательных характеристик. В зависимости от вида распределения в качестве меры центральной тенденции использовалось среднее арифметическое значение показателя (М) или его медиана (Me), в качестве меры изменчивости – стандартное отклонение (σ),

или нижний (Q<sub>1</sub>) и верхний (Q<sub>3</sub>) квартили (данные представлены в виде М±σ или Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]). При этом сравнительный анализ выполнялся с помощью параметрических или непараметрических тестов. Сравнение 2-х независимых групп осуществляли с помощью критерия Стьюдента, или его непараметрического аналога – критерия Манна-Уитни, при сравнении показателей до и после лечения применяли параметрический одновыборочный критерий Стьюдента, или непараметрический критерий Вилкоксона. Для оценки межгрупповых различий в группах, число которых больше 2-х, использовали однофакторный дисперсионный анализ (параметрический – по Фишеру, или непараметрический – по Краскелу-Уоллису). Для оценки динамики исследуемых количественных показателей на фоне лечения рассчитывали величину d%, равную отношению абсолютного изменения показателя за исследуемый период к исходному значению показателя, умноженному на 100%. Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий) принимали равным 0,05.

## Результаты

Исходно во всех трех группах больные одинаково часто описывали ангинозные боли на уровне стенокардии напряжения II и III функциональный класс



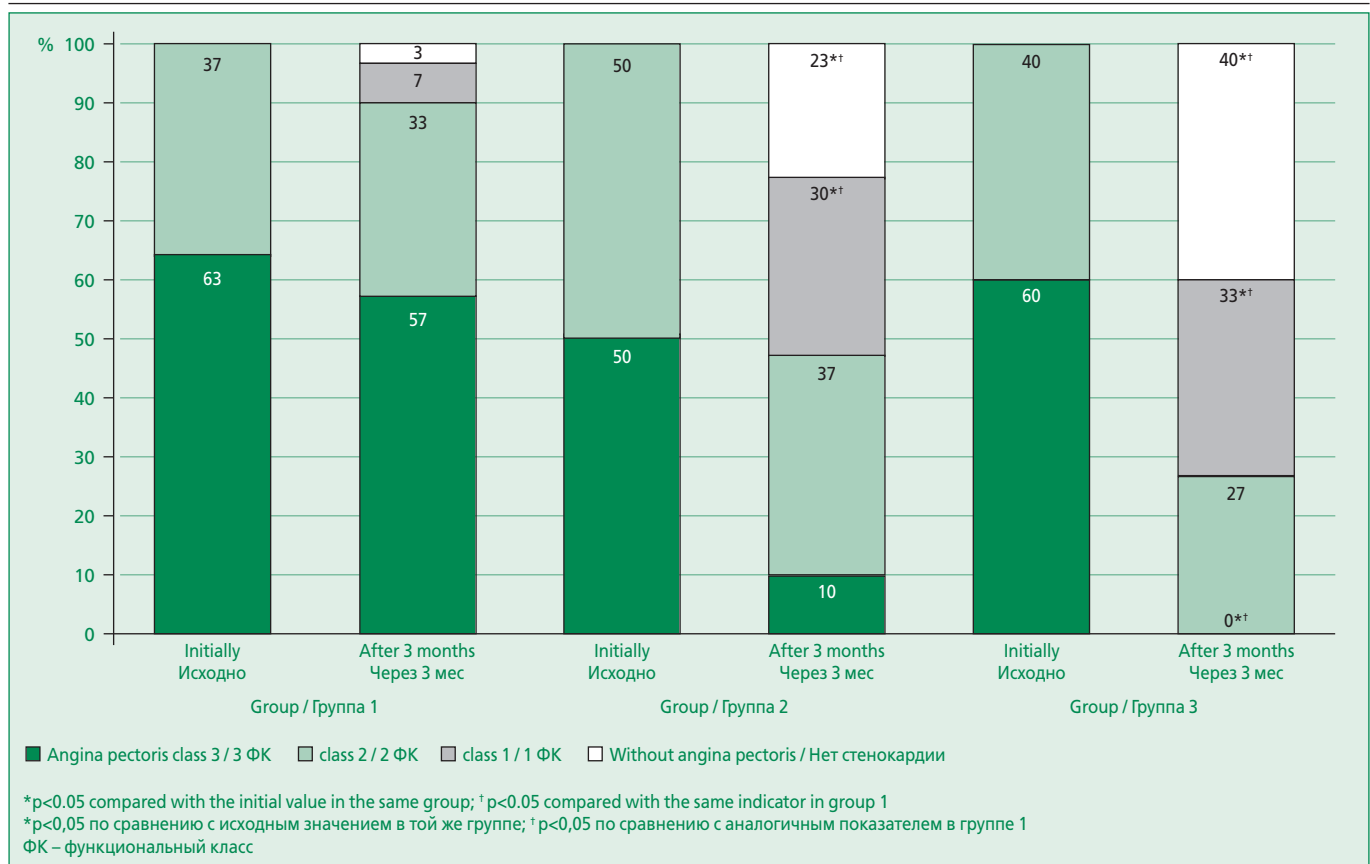


Figure 1. Change in the functional class of angina pectoris during follow-up

Рисунок 1. Динамика функционального класса стенокардии напряжения за время наблюдения

(ФК), стенокардия I и IV ФК не отмечена ни у одного обследованного пациента (табл. 1). Качество жизни, согласно данным опросника SAQ, до начала терапии было низким во всех трех группах (табл. 2).

Через 3 мес у большинства пациентов группы 3 отмечалось улучшение клинической картины, в группе 2 после лечения также произошли достаточно заметные, хотя и не столь выраженные изменения. У пациентов группы 1 улучшения клинической картины ИБС (частота и выраженность эпизодов стенокардии) не отмечалось. Только у двух больных (6,7%) уровень стенокардии снизился до I ФК, и лишь один больной (3,3%) описывал отсутствие ангинозных болей (рис. 1).

При сравнении данных опросника SAQ через 3 мес после лечения по всем трем группам оказалось, что наибольший прирост значений по шкалам ограничения физических нагрузок и стабильности стенокардии был отмечен в группе 3. По шкалам, отражающим отношение к болезни, удовлетворенность лечением, частоту приступов стенокардии прирост значений был примерно одинаковым у лиц групп 2 и 3. Наименьшим был прирост показателей по всем шкалам опросника у больных группы 1 (табл. 2).

Исходно у всех пациентов был положительный нагрузочный тест (критерий включения), через 3 мес терапии в контрольной группе стресс-тест был оценен

как положительный у 83,3% больных, в группе 2 – у 46,7%, а в группе 3 – только у 26,7% больных ( $p<0,05$ ).

До начала лечения у всех пациентов обследуемых групп по данным ПЭТ при выполнении теста с АТФ отмечался достаточный прирост суммарного миокардиального кровотока и нормальные значения резерва эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД), что свидетельствовало об отсутствии выраженных нарушений последней. В то же время исходно у всех пациентов в ответ на холодную стимуляцию отмечалось снижение или незначительное ( $<25\%$ ) нарастание коронарного кровотока по коронарным артериям, что отражало нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и являлось одним из критериев включения (табл. 3).

Поскольку исходно выраженных изменений ЭНВД у пациентов не было, после проведенного лечения повторно ПЭТ миокарда была выполнена только по протоколу «покой→холодовая проба», который позволяет оценить наличие и степень выраженности ЭЗВД.

У всех пациентов группы 3 наблюдалось увеличение миокардиального кровотока более чем на 25%. Статистически значимое увеличение коронарного кровотока при проведении холодной пробы на фоне лечения было заметно по всем трем артериям. Обра-

**Table 3. Change in myocardial blood flow during a cold test (positron emission tomography of the myocardium)**  
**Таблица 3. Динамика показателей миокардиального кровотока при холодовой пробе по данным позитронно-эмиссионной томографии миокарда**

Параметр	Исходно			Через 3 мес		
	1-ая группа (n=30)	2-ая группа (n=30)	3-я группа (n=30)	1-ая группа (n=17)	2-ая группа (n=22)	3-я группа (n=30)
<b>Показатели миокардиального кровотока (мл/100г/мин)</b>						
МК ПМЖА покой	96,6±24,0	92,9±25,5	91,9±24,7	-	-	-
МК ОВ покой	101,1±26,9	96,5±23,6	97,5±26,5	-	-	-
МК ПКА покой	100,3±28,0	95,6±28,8	97,5±27,5	-	-	-
МК ПМЖА холод	89,8±30,6	90,7±31,9	86,2±29,7	99,0±32,5**	76,8±21,0***	129,5±41,0†
МК ОВ холод	98,6±33,0	93,0±29,2	93,3±30,5	97,9±30,0***	85,4±23,6***	131,7±32,7†
МК ПКА холод	94,7±34,4	92,3±32,4	91,3±30,4	105,2±49,6*	83,3±17,5***	135,9±41,1†
<b>Показатели резерва эндотелий-зависимой вазодилатации, %</b>						
РЭЗВ ПМЖА	-2,1 [-28,6; 17,6]	5,8 [-19,8; 18,2]	-1,8 [-20,5; 17,6]	-3,3 [-20,5; 16,0]***	-12,9 [-24,7; -7,0]***	49,0 [30,9; 57,8]†
РЭЗВ ОВ	1,8 [-19,5; 19,3]	-1,2 [-18,5; 16,6]	-1,2 [-20,5; 17,4]	-7,4 [-15,3; 16,6]***	-9,9 [-20,7; 0,1]***	40,0 [27,7; 62,7]†
РЭЗВ ПКА	-8,5 [-20,0; 18,8]	-0,1 [-12,7; 13,1]	-8,5 [-20,0; 17,8]	-15,7 [-29,6; 18,5]***	-12,6 [-22,9; -6,7]**	39,0 [28,2; 62,4]†
Данные представлены в виде М±σ или Ме [25%;75%]						
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – по сравнению с группой 3; †p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе						
МК – миокардиальный кровоток, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ОВ – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, РЭЗВ – резерв эндотелий-зависимой вазодилатации						

щает на себя внимание значительное увеличение резерва ЭЗВД по всем коронарным артериям, особенно – по правой коронарной артерии (табл. 3).

В контрольной группе и группе 2 не отмечалось изменений удельного миокардиального кровотока: при проведении холодовой пробы наблюдалось его снижение или увеличение <25%, как и до лечения. Таким образом, у этих двух групп сохранялось нарушение ЭЗВД (табл. 3).

По данным ПАТ до начала лечения у всех пациентов трех групп индекс RHI был <1,67 (в группе 1 – 1,40±0,15, в группе 2 – 1,43±0,13, в группе 3 – 1,44±0,14), что свидетельствовало о наличии эндотелиальной дисфункции. После 3-х мес лечения у пациентов контрольной группы не отмечалось статистически значимого увеличения индекса RHI – 1,53±0,19 (p>0,05), эндотелиальная дисфункция выявлялась у всех пациентов. В группах лекарственного воздействия отмечалось значимое увеличение RHI, при этом в большей степени – у пациентов группы 3. Так, во второй группе индекс RHI стал выше пограничного значения (1,67) – у 56,7% больных (1,69±0,25; p<0,001), а в третьей группе – у 63,3% (1,73±0,18; p<0,001).

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что статистически значимое улучшение симптоматики и качества жизни, показателей стресс-теста, а также уменьшение степени выраженности эндотелиальной дисфункции по данным ПАТ наблюдалось только у пациентов двух групп воздействия, причем, среди лиц группы 3 эти изменения были наи-

более выражены. В это же время улучшение миокардиального кровотока и резерва ЭЗВД по данным ПЭТ было зарегистрировано только в группе 3.

## Обсуждение

Лечение больных с МВС, несмотря на многолетний опыт, до сих пор остается эмпирическим, так как крупных рандомизированных исследований, оценивающих эффективность терапии у данных пациентов, не проводилось, а в выполненных исследованиях не у всех пациентов подтверждались микроваскулярные нарушения, и при оценке эффективности тех или иных препаратов довольно редко оценивались динамика перфузии миокарда и коронарного резерва [13]. Поэтому в настоящем исследовании мы строго подошли к отбору больных с целью исключения пациентов с кардиалгиями и вторичной МВС, и проводили верификацию ишемии миокарда при стресс-тесте, оценку перфузии миокарда и микроваскулярной дисфункции при ПЭТ с диагностическими пробами.

В основе патогенеза МВС, как уже говорилось, лежит дисфункция микрососудов, приводящая к ишемии миокарда. Основной причиной микроваскулярных расстройств, как показывают результаты проведенных исследований, является эндотелиальная дисфункция [14]. При выборе лекарственных препаратов мы исходили из патогенетических механизмов заболевания. Поскольку в основе МВС лежат два основных механизма – микроваскулярная дисфункция и ишемия миокарда, нами были выбраны два ле-

карства, одно из которых улучшает микроциркуляцию – это сулодексид, а другое предупреждает развитие ишемии миокарда – триметазидин.

В 1999-2000 гг. было проведено 3 исследования, в которых изучалась эффективность триметазидина у пациентов с МВС, при этом были получены противоречивые результаты. В двух работах показана эффективность терапии триметазидином (снижение выраженности стенокардии и улучшение показателей нагрузочных тестов) [6,7], в третьей лечение не было успешным [8]. Сулодексид у пациентов с МВС ранее никогда не применялся.

Среди наших пациентов стандартная терапия оказалась недостаточно эффективной, что соответствует данным литературы [4]. Вместе с тем, ухудшения состояния у пациентов данной группы также не было. За время наблюдения не отмечено серьезных нежелательных событий, инфаркта миокарда, повторных госпитализаций. Пациенты отмечали улучшение самочувствия, вероятно, это было связано с тем, что они находились под наблюдением врача, что, безусловно, снижало уровень их невротизации.

Пациенты, получающие терапию с включением сулодексида, по сравнению с группой стандартной терапии значительно чаще отмечали улучшение качества жизни, снижение ФК стенокардии. У 16 человек (53,3%) в этой группе стресс-тест стал отрицательным, не выявлялась эндотелиальная дисфункция при ПАТ (индекс RHI  $1,72 \pm 0,24$  против  $1,66 \pm 0,21$ ;  $p < 0,05$ ) и отмечалось статистически незначимое улучшение резерва ЭЗВД по результатам ПЭТ. Однако на фоне терапии с включением сулодексида, как и в контрольной группе, не была достигнута главная цель – улучшение миокардиального кровотока. Таким образом, на фоне терапии с добавлением сулодексида уменьшилась степень микроваскулярных расстройств, но, по-видимому, не настолько, чтобы значимо улучшить перфузию миокарда.

По полученным в настоящем исследовании данным при лечении с добавлением триметазидина у большинства больных улучшалась клиническая картина, качество жизни и переносимость физических нагрузок, по-видимому, за счет антиишемического эффекта препарата, о чем свидетельствовало повышение перфузии миокарда по результатам ПЭТ. Однако, на наш взгляд, достигнутый положительный эффект при до-

бавлении триметазидина при МВС был связан и с другими механизмами. Так, в настоящем исследовании показано влияние лечения с добавлением триметазидина на эндотелиальную функцию, что подтверждается повышением резерва ЭЗВД по данным ПЭТ и значимым увеличением RHI по результатам ПАТ. Улучшение эндотелиальной функции у пациентов с классической ИБС на фоне терапии с добавлением триметазидина описано в нескольких исследованиях, а также в экспериментах на животных [15-18]. Эти свойства триметазидина объясняются различными механизмами: метаболическими эффектами препарата, снижением оксидативного стресса путем уменьшения образования кислородных радикалов и эндотелина-1, подавления скорости разрушения оксида азота, а также улучшением функции митохондрий (влияние на митохондриальную мегапору и уменьшение образования апоптотических белков), противовоспалительным действием. Аналогичных исследований у пациентов с МВС не проводилось, но вполне вероятно, эти эффекты имеют место и при данной патологии, что требует дальнейшего изучения.

## Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что и триметазидин, и сулодексид в составе стандартной терапии при МВС оказывают положительные клинические эффекты. Однако при использовании терапии с добавлением триметазидина улучшение качества жизни, клинической картины, перфузии миокарда и функции эндотелия было более выраженным. Вероятно, такая высокая терапевтическая эффективность терапии с включением триметазидина связана с ее комплексным воздействием на основные механизмы патогенеза МВС: микроваскулярные нарушения и ишемию миокарда. На наш взгляд, данный препарат должен использоваться в качестве базисной терапии при МВС наряду со стандартным лечением.

**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. Makarovic Z., Makarovic S., Bilic-Cucic I., et al. Nonobstructive coronary artery disease - clinical relevance, diagnosis, management and proposal of new pathophysiological classification. *Acta Clin Croat.* 2018;57(3):528-41. DOI: 10.20471/acc.2018.57.03.17.
2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296.
3. Lanza G.A., Crea F., Kaski J.C. Clinical outcomes in patients with primary stable microvascular angina: is the jury still out? *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019;5(4):283-91. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcz029.
4. Lanza G.A., Parrinello R., Figliozzi S. Management of microvascular angina pectoris. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(1):31-40. DOI: 10.1007/s40256-013-0052-1.
5. Marzilli M., Vinereanu D., Lopaschuk G., et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol.* 2019;293:39-44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.05.063.
6. Altintigbreve A., Yilmaz H., Nalbantgil I.I., Önder R. The Effect of Trimetazidine in the Treatment of Microvascular Angina. *Int J Angiol.* 1999;8:40-3. DOI: 10.1007/bf01616842.
7. Rogacka D., Guzik P., Wykretowicz A., et al. Effects of trimetazidine on clinical symptoms and tolerance of exercise of patients with syndrome X: a preliminary study. *Coron Artery Dis.* 2000;11:171-7. DOI: 10.1097/00019501-200003000-00012.



8. Leonardo F, Fragasso G, Rossetti E, et al. Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with syndrome X: effects on diastolic function and exercise tolerance. *Cardiologia (Rome, Italy)*. 1999;44:1065-9.
9. Weiss R, Niecstro R, Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. *Drugs*. 2007;67(18):2681-96. DOI:10.2165/00003495-200767180-00004.
10. Chan P.S., Jones P.G., Arnold S.A., Spertus J.A. Development and validation of a short version of the Seattle angina questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(5):640-7. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.000967.
11. Ryzhkova D.V., Kolesnichenko M.G., Boldueva S.A., et al. Study of the state of coronary hemodynamics by positron emission tomography in patients with cardiac X syndrome. *Sibirsky Medical Journal*. 2012;27(2):48-54 (In Russ.) [Рыжкова Д.В., Колесниченко М.Г., Болдуева С.А. и др. Изучение состояния коронарной гемодинамики методом позитронной эмиссионной томографии у пациентов с кардиальным синдромом X. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2012;27(2):48-54].
12. Lipunova A. S., Boldueva S.A., et al. The role of endothelial dysfunction in the genesis of cardiac syndrome X. *Preventive and Clinical Medicine*. 2013;1(46):38-42 (In Russ.) [Липунова А.С., Захарова О.В., Болдуева С.А. и др. Роль дисфункции эндотелия в генезе кардиального синдрома X. *Профилактическая и Клиническая Медицина*. 2013;46(1):38-42].
13. Boldueva S.A., Leonova I.A. Primary microvascular angina (cardiac syndrome X): clinical manifestations, prognosis, diagnosis, treatment. *Serdtsse*. 2016;15(5):307-19 (In Russ.) [Болдуева С.А., Леонова И.А. Первичная микроваскулярная стенокардия (кардиальный синдром X): клинические проявления, прогноз, диагностика, лечение. *Сердце*. 2016;15(5):307-19]. DOI:10.18087/rhj.2016.5.2199.
14. Boldueva S.A., Leonova I.A. Primary microvascular angina pectoris (cardiac syndrome X). Controversial and unresolved issues: terminology, definitions, pathogenetic mechanisms. *Serdtsse*. 2016;15(4):223-34 (In Russ.) [Болдуева С.А., Леонова И.А. Первичная микроваскулярная стенокардия (кардиальный синдром X). Спорные и нерешенные вопросы: терминология, дефиниции, патогенетические механизмы. *Сердце*. 2016;15(4):223-34]. DOI:10.18087/rhj.2016.4.2196.
15. Park K.H., Park W.J., Kim M.K., et al. Effects of trimetazidine on endothelial dysfunction after sheath injury of radial artery. *Am. J. Cardiol*. 2010;105:1723-27. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.01.351.
16. Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L., et al. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1102-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehm071.
17. Fadini G.P., Avogaro A. Potential manipulation of endothelial progenitor cells in diabetes and its complications. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2010;12(7):570-83. DOI:10.1111/j.1463-1326.2010.01210.x.
18. Ruixing Y., Wenwu L., Al-Ghazali R. Trimetazidine inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion. *Translational Research*. 2007;149(3):152-60. DOI:10.1016/j.trsl.2006.11.004.

*About the Authors:*

**Svetlana A. Boldueva** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Irina A. Leonova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Olga V. Zakharova** – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

*Сведения об авторах:*

**Болдуева Светлана Афанасьевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова  
**Леонова Ирина Анатольевна** – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова  
**Захарова Ольга Владимировна** – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

# Взаимосвязь дисфункции эндотелия и диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью

Татьяна Владимировна Калинкина\*, Наталья Викторовна Ларева, Марина Владимировна Чистякова, Владимир Владимирович Горбунов

Читинская государственная медицинская академия. Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39А

**Цель.** Изучить некоторые генетические предикторы развития диастолической дисфункции левого желудочка и признаки нарушения функции эндотелия во взаимосвязи с показателями деформации миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

**Материал и методы.** В исследование включено 74 больных (38 женщин и 36 мужчин) с артериальной гипертензией (АГ) 1-2 стадии, наблюдавшихся в кардиологическом отделении Дорожной клинической больницы на станции Чита II. Средний возраст больных составил  $32 \pm 9,4$  года. Циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК) определяли методом проточной цитофлуориметрии на аппарате BT 5000 с антителами к CD146+, CD45, также использовался ионный краситель 7AAD для выявления живых и мертвых клеток эндотелия. Определялось количество CD146+, CD45 клеток на 500000 клеток крови. Изучались изменения ЦЭК, отношение живые/мертвые ЦЭК. Данные обрабатывали с помощью программ CXP Cytometer и Kaluza. Проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) по стандартной методике, а также доплер-ЭхоКГ, тканевую доплер-ЭхоКГ. Проанализировано распределение частот аллелей и генотипов: 1 мутация гена NO-синтазы 3 NOS3-786 T>C; (C-786T) в отношении показателей деформации миокарда левого желудочка у пациентов с АГ 1-2 стадии в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции и в контрольной группе. Методом исследования мутаций генов послужила полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (PCR-rt), либо электрофорезом в агарозном геле на геномной ДНК лейкоцитов периферической крови.

**Результаты.** У пациентов с гипертонической болезнью развитие диастолической дисфункции усиливалось при носительстве генотипа NOS3-786 CC ( $p=0,012$ ,  $\chi^2=12,53$ ), нарушение эндотелиальной функции проявлялось увеличением количества циркулирующих эндотелиоцитов, и было взаимосвязано со снижением глобальной продольной деформации левого желудочка.

**Заключение.** Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью взаимосвязана с нарушением глобальной продольной деформации, причем в группе больных с диастолической дисфункцией эти изменения выражены значительно.

**Ключевые слова:** нарушение функции эндотелия, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, диастолическая дисфункция.

**Для цитирования:** Калинкина Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В., Горбунов В.В. Взаимосвязь дисфункции эндотелия и развития диастолической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):370-376. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-04

## The Relationship of Endothelial Dysfunction with the Development of Diastolic Heart Failure in Patients with Hypertension

Tatiana V. Kalinkina\*, Natalia V. Lareva, Marina V. Chistyakova, Vladimir V. Gorbunov

Chita State Medical Academy

Gorkogo ul. 39A, Chita, 672000 Russia

**Aim.** To identify genetic predictors of diastolic dysfunction and signs of endothelial dysfunction in relation to indicators of left ventricular myocardial deformity in patients with hypertension.

**Material and methods.** The study included 74 patients (38 women and 36 men) with hypertension 1-2 stages observed in the cardiology department of the Road clinical hospital at Chita II station. The mean age of patients was  $32 \pm 9.4$  years. Circulating endothelial cells (CEC) were determined by flow cytometry with BT 5000 device and antibodies to CD146+, CD45. Besides, 7AAD ion dye was used to detect living and dead endothelial cells. The number of CD146+, CD45 cells per 500000 blood cells was determined. Changes in CEC, Living/Dead CEC were studied. The data was processed using CXP Cytometer and Kaluza programs. The standard echocardiography, Doppler echocardiography and tissue Doppler echocardiography were used. Frequency distribution of alleles and genotypes: 1 mutation nitric oxide synthase 3 gene NOS3 -786 T>C; (C-786T) in relation to indicators of left ventricular myocardial deformity was analyzed in hypertensive patients with or without diastolic dysfunction as well as in the control group. Polymerase chain reaction with detection of amplification product in real time (RCR-rt) or electrophoresis in agarose gel on genomic DNA of peripheral blood leukocytes were used for studying gene mutations.

**Results.** Development of diastolic dysfunction in hypertensive patients enhanced with the carrier of the genotype NOS3 -786 CC ( $p=0.012$ ,  $\chi^2=12.53$ ), endothelial dysfunction was manifested by an increase in the number of circulating endotheliocytes and was associated with a decrease in global longitudinal deformation of the left ventricle.

**Conclusion.** Endothelial dysfunction in patients with hypertension is associated with a violation of global longitudinal deformation; and in patients with diastolic dysfunction these abnormalities are more pronounced than in patients without diastolic dysfunction.

**Keywords:** endothelial function, hypertension, myocardial hypertrophy, diastolic dysfunction.

**For citation:** Kalinkina T.V., Lareva N. V., Chistyakova M. V., Gorbunov V.V. The Relationship of Endothelial Dysfunction with the Development of Diastolic Heart Failure in Patients with Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):370-376. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-04

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

Received/Поступила: 09.10.2019

Accepted/Принята в печать: 09.12.2019

Эндотелий осуществляет ряд важнейших функций: модулирование тонуса сосудов, регуляцию транспорта растворенных веществ в клетки сосудистой стенки, рост этих клеток, формирование внеклеточного матрикса, защиту сосудов от возможного неблагоприятного действия циркулирующих клеток и субстанций, регуляцию хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение [1]. Эти функции эндотелий сосудов осуществляет путем синтеза и выделения ряда биологических активных соединений. Среди них наибольшее значение имеет оксид азота (NO), оказывающий различного рода биорегуляторные влияния на структуру и функции сосудов, а также клеток крови [2]. Вместе с тем NO обладает рядом свойств, имеющих важное значение для физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы, что объясняет большой интерес к этой молекуле с точки зрения развития дисфункции эндотелия – ведущего патогенетического фактора многих заболеваний сердца и сосудов.

В литературе также уделяется внимание качественному и количественному составу циркулирующих эндотелиальных клеток, который рассматривают как биомаркер (диагностический и прогностический) сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь – атеросклероза. Количество циркулирующих эндотелиоцитов отражает соотношение между процессами повреждения и восстановления сосудистой стенки [3].

Результаты экспериментальных и клинических исследований последних лет подтвердили концепцию о важной причинно-следственной взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и прогрессированием и/или развитием артериальной гипертензии (АГ) [4]. Уменьшение продукции NO в эндотелиальных клетках и их дисфункция при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, и, в частности, при АГ, может быть результатом торможения eNOS. Последнее сопровождается существенными изменениями сигнальных функций клеток эндотелия [5]. Торможение экспрессии и активности eNOS при гипертонической болезни, сопровождающееся ЭД, может вызвать ряд факторов: гипоксия, туморнекротизирующий фактор, интерлейкин 1 $\beta$ , липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), реактивные формы кислорода, снижение уровня кофакторов eNOS, эндогенные ингибиторы eNOS и др. В некоторых случаях может иметь место и генетическая природа снижения экспрессии eNOS, о чем свидетельствуют структурные изменения eNOS – гена у больных эссенциальной гипертензией [6], а также снижение синтеза NO в сосудах и их эндотелий-зависимой дилатации у подростков с первичной АГ задолго до начальных проявлений болезни [7]. Существуют подтверждения и того, что ЭД играет важную роль в развитии осложнений АГ. Так, показано,

что ЭД может способствовать развитию атеросклероза путем повышения агрегационных способностей моноцитов и тромбоцитов, модуляции гиперкоагуляции и нарушения окисления ЛПНП. Окисленные ЛПНП увеличивают тонус сосудов, их сократимость за счет подавления действия эндотелий-зависимых вазодилататоров и повышения экспрессии эндотелина, стимулируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, пролиферацию и инфильтрацию моноцитов в субэндотелии (с последующим превращением их в макрофаги), увеличивают выработку эндотелиальными клетками адгезивных молекул, хемотаксического белка, стимулируют агрегацию и прилипание к клеткам эндотелия лейкоцитов и тромбоцитов, образование последними тромбоцитарного фактора роста, повышают коагуляционную активность эндотелия, индуцируя выделение им тканевого фактора и подавляя фибринолиз; повышают образование реактивных форм кислорода, увеличивают апоптоз и пр. [8]. Помимо ростковых факторов, процессу ремоделирования способствует повышенное артериальное давление (АД): длительное воздействие повышенного АД на стенку сосудов приводит к ЭД, в результате чего возрастает тонус гладких мышц сосудов и запускается процесс сосудистого ремоделирования, одним из проявлений которого является утолщение мышечного слоя сосуда, и, соответственно, уменьшение диаметра просвета. Повышение сосудистого сопротивления – один из ключевых факторов становления и прогрессирования АГ. К настоящему времени имеются многочисленные подтверждения того, что ЭД может быть связана с первичным генетическим дефектом. Показано, что повышенный уровень фактора Виллебранда и ЭД встречались статистически значимо чаще у больных с DD генотипом ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), чем у пациентов с I/D генотипом [9]. Вместе с тем, накопленные к настоящему времени сведения несколько изменили эти представления. Одно из ведущих мест в патогенезе ЭД отводится оксиду азота, точнее, нарушению той функции, которую NO выполняет в здоровом эндотелии. Угнетение эндотелий-зависимого расслабления сосудов в значительной степени связано с абсолютным или относительным дефицитом эндотелиального NO, который проявляется снижением концентрации нитритов и нитратов в плазме крови и моче [10]. Дефицит NO при гипертензии может быть обусловлен снижением активности eNOS, разрушением или захватом NO свободными радикалами и/или ослаблением действия NO на гладкую мышцу. Стимулирование эндогенного синтеза NO при гипертензии в значительной степени нормализует эндотелий-зависимое расслабление и снижает АД [10]. Еще одна система, которая участвует в формировании АГ, и, возможно, ЭД – это ренин-ангиотензиноподобная



новая система (РААС). Установлено, что РААС занимает ключевую роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы и почек. Активация этой системы приводит к повышению АД за счет возрастания объема циркулирующей крови (ОЦК) и увеличения активности других вазоконстрикторных факторов. Выявляемая ЭД, в которой ведущее место принадлежит образующемуся пероксинитриду, продолжает поддерживаться другими патогенетическими эффектами ангиотензина II. Поэтому ранняя диагностика нарушения функции эндотелия будет способствовать выявлению группы пациентов, у которых наиболее велика вероятность последующего развития гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции (ДД).

В настоящее время большое внимание уделяется изучению изменения продольной деформации миокарда, в том числе, при АГ [11]. Глобальный продольный стрейн интересен с точки зрения раннего признака развития нарушения диастолической дисфункции левого желудочка, т.к. применявшиеся ранее методы тканевого доплер-исследования движения миокарда по систоло-диастолическим пикам Em, Am имеют ряд недостатков, в том числе – зависимость от угла сканирования изучаемого объекта [12]. Однако остается открытым вопрос о механизмах деформации миокарда левого желудочка при формировании нарушения диастолического расслабления у больных АГ.

**Цель исследования:** изучить некоторые генетические предикторы развития диастолической дисфункции левого желудочка и признаки нарушения функции эндотелия во взаимосвязи с показателями деформации миокарда левого желудочка у больных АГ.

## Материал и методы

Обследованы 74 больных АГ 1-2 стадии (38 женщин и 36 мужчин; возраст  $32 \pm 9,4$  года), наблюдающихся в кардиологическом отделении Дорожной клинической больницы станции Чита II. Диагноз верифицировался на основании тщательного анализа клинических данных, а также клинико-инструментальных исследований, включавших суточное мониторирование артериального давления (СМАД), ЭКГ по общепринятым методикам. Циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК) определяли методом проточной цитофлуориметрии на аппарате BT 5000 с антителами к CD146+, CD45, также использовался ионный краситель 7AAD для выявления живых и мертвых клеток эндотелия. Определялось количество CD146+, CD45 клеток на 500000 клеток крови. Изучались изменения общего количества ЦЭК, ЦЭК живые/мертвые (CEC Living/Dead). Данные обрабатывали с помощью программ CXP Cytometer и Kaluza.

Материалом для молекулярно-генетического исследования были 89 образцов ДНК. Методом иссле-

дования послужила полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (PCR-rt) либо электрофорезом в агарозном геле на геномной ДНК лейкоцитов периферической крови. В работе использованы стандартные наборы праймеров НПФ «Литех» – «SNP-экспресс». Изучали частоту генотипов синтазы окиси азота 3 в гене NOS3 -786 T>C; (C-786T).

Выполняли доплер-эхокардиографию по стандартной методике в положении больного на левом боку на аппарате «GE VIVID E95», мультимодальным (1,5-4,6 МГц) матричным датчиком M5S в режиме второй гармоники. Определяли конечный диастолический (КДР) и систолический размеры (КСР) левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗСЛЖ), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле «Cube», индекс ММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, рассчитывали относительную толщину стенок левого желудочка (ОТС ЛЖ). Объемные показатели левого желудочка и предсердия получали в В-режиме при обведении границ эндокарда в апикальных 4- и 2-камерных позициях в систолу и диастолу (метод дисков), индекс объема левого предсердия рассчитывали как отношение объема левого предсердия к площади поверхности тела [13]. Диастолическую функцию ЛЖ также оценивали с помощью импульсно-волнового режима доплеровской визуализации тканей, проводили из апикального доступа на уровне четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от медиального и латерального отделов фиброзного кольца митрального клапана, оценивали скорость Em, отношение E/Em [14]. Для получения максимальных значений скоростей при доплеровской визуализации тканей угол между направлением луча и продольным движением структур старались сделать минимальным. У всех пациентов оценивали диастолическую функцию ЛЖ в соответствии со старыми рекомендациями АОЭ/ЕОЭ-2009 и новыми АОЭ/ЕАССВ-2016. По рекомендациям АОЭ/ЕОЭ-2009 нормальной диастолической функцией ЛЖ считается, если скорость медиальной части фиброзного кольца митрального клапана в импульсном режиме доплеровской визуализации тканей  $Em \geq 8$  см/с, латеральная  $Em \geq 10$  см/с, индекс объема левого предсердия  $< 34$  мл/м<sup>2</sup>. Если у пациентов с гипертонической болезнью скорость медиальной части фиброзного кольца митрального клапана в импульсном режиме доплеровской визуализацией тканей  $Em < 8$  см/с, латеральная  $Em < 10$  см/с, индекс объема левого предсердия  $> 34$  мл/м<sup>2</sup> – то диагностировали ДД ЛЖ. В соответствии с рекомендациями АОЭ/ЕАССВ 2016 г. для суждения о наличии ДД ЛЖ оценивали отношение  $E/Em > 14$ , скорость медиальной части фиб-

розного кольца митрального клапана  $E_m < 7$  см/с, латерального  $E_m < 10$  см/с, индекс объема левого предсердия  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>, максимальная скорость трикуспидальной регургитации  $> 2,8$  м/с. Выявление 3 и более критериев расценивали как наличие ДД ЛЖ, при наличии 1 признака устанавливали нормальную диастолическую функцию ЛЖ, обнаружение 2 из перечисленных критериев расценивали как неопределенный результат.

Исследуемые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ДД ЛЖ: с нормальной (группа 1;  $n=43$ , 58%) или нарушенной диастолической функцией (группа 2;  $n=31$ , 42%). В контрольную группу (группа 3) вошли 35 здоровых лиц (12 женщин и 23 мужчины, средний возраст  $38 \pm 5,4$  год) без вредных привычек и признаков сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Соответствие наблюдаемого распределения количественных величин нормальному закону распределения оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Все количественные признаки в нашем исследовании были распределены ненормально, поэтому при сравнении показателей использовался критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде  $M \pm SD$  или  $Me [25\%; 75\%]$ . При парном сравнении частот генотипов и аллелей в исследуемых группах и контроле использовался критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Медиана возраста пациентов по группам составила 40,0 [38,1;43,8], 30,2 [28,9;34,5], 32,4 [31,1;32,8]

года, соответственно. Пациенты с АГ без нарушения ДД были старше больных АГ с ДД на 24,7% ( $p < 0,05$ ). При этом во 2 группе заболевание протекало дольше. Длительность АГ в 1 группе была 2,0 [1,1; 4,8], во 2 группе – 5,0 [3,0;5,0] лет.

В группе пациентов с АГ в сочетании с ДД ЛЖ наблюдается значительное повышение ЦЭК, при этом существенно увеличена доля мертвых ЦЭК. В то же время у пациентов с АГ и нормальной диастолой количество ЦЭК превышало таковое у лиц контрольной группы, но было на 64% меньше, чем у больных АГ (рис. 1).

Полученные данные согласуются с рядом исследований, посвященных дисфункции эндотелия при АГ [4,7,8]. Так, доказано увеличение количества ЦЭК при АГ по сравнению со здоровыми лицами [15]. Диастолическая дисфункция ЛЖ у коморбидных больных с сахарным диабетом и АГ формируется на фоне нарушения синтеза оксида азота. Нарушение адекватной продукции нитратов и нитритов ведет к увеличению сосудистого сопротивления, снижению аэробных процессов и накоплению недоокисленных продуктов в кардиомиоцитах [16]. Другая группа исследователей доказала улучшение нитроксидпродуцирующей функции эндотелия и показателей диастолической функции при адекватной антигипертензивной терапии у больных АГ [17]. Однако глубинные механизмы влияния дисфункции эндотелия во взаимосвязи с нарушением глобальной продольной деформации в формировании диастолической сердечной недостаточности ранее не изучались. Интересно понять, насколько взаимосвязаны процессы деформации миокарда и изменение нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, т.к. только адекватное кровоснабжение кардиомио-

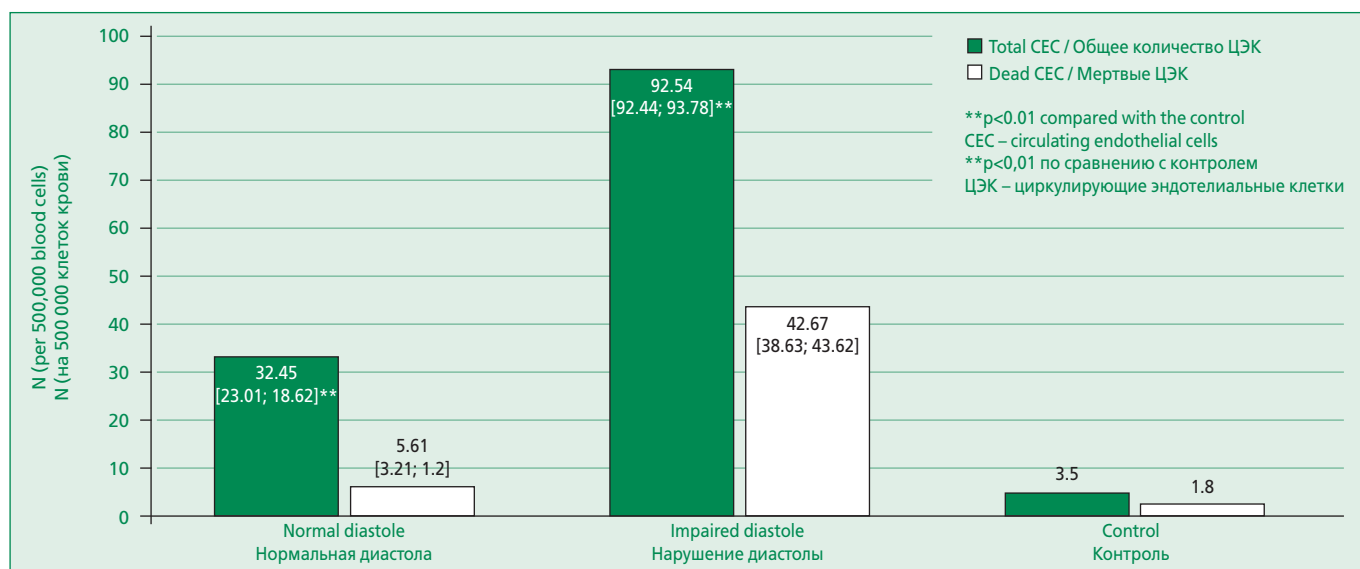


Figure 1. Distribution of circulating endotheliocytes

Рисунок 1. Распределение количества циркулирующих эндотелиоцитов

**Table 1. Distribution of alleles and genotypes of polymorphisms of nitric oxide synthase in hypertensive patients**

**Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов NO-синтазы у больных артериальной гипертензией**

Полиморфизм	Аллели	1 группа (n=43)	2 группа (n=31)	Контроль (n=35)	$\chi^2$	p
NOS3 -786 T>C	T/T	0,18 (n=8)	0,10 (n=3)	0,83 (n=29)	12,53	0,012
	T/C	0,56 (n=24)	0,40 (n=12)	0,12 (n=4)		
	C/C	0,26 (n=11)	0,50 (n=16)	0,05 (n=2)		

цитов позволяет поддерживать их максимальное сокращение [17]. Основываясь на результатах этих исследований, мы разделили больных в зависимости от наличия ДД ЛЖ (табл. 1), т.к. изменение сократимости миокарда сопровождается нарушением диастолы ЛЖ.

Были проанализированы распределения частот генотипов синтазы окиси азота 3 в гене NOS3 -786 T>C; (C-786T) у больных АГ 1-2 стадии и в контрольной группе. Распределение генотипов в контрольной группе проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Наблюдаемые частоты генов в контрольной группе полностью соответствовали ожидаемым, рассчитанным по уравнению Харди-Вайнберга ( $p=0,085$ ).

В группе больных АГ без ДД обнаружена тенденция к увеличению частоты мутации синтазы окиси азота 3 в гене NOS3 -786 CC ( $p=0,012$ ,  $\chi^2=12,83$ ) у больных АГ при наличии ДД.

В группе больных с сохранной и нарушенной диастолической функцией отмечалось увеличение скорости движения боковой стенки левого желудочка на 36,3% и на 34,2%, соответственно, по сравнению с контролем, однако данные не отличались в группах больных (табл. 2;  $p<0,05$ ). Вероятно, данные изме-

нения связаны с увеличением активности РААС и увеличением как сосудистого сопротивления, так и ЧСС у больных АГ [18].

Также имела место тенденция к увеличению скорости потока трикуспидальной регургитации в группе пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолической функции. У больных 2 группы данный показатель был выше на 10% ( $p>0,5$ ) по сравнению с пациентами без ДД, при этом скорость диастолического пика Em правого желудочка в группах не отличалась.

Также известно, что индекс массы миокарда увеличивается при прогрессировании АГ с последующим формированием гипертрофии ЛЖ [19]. В нашем исследовании при изучении ИММЛЖ у больных АГ наблюдалась тенденция к его увеличению с нарастанием стадии заболевания (у пациентов 2 группы данный показатель был выше на 7,2% по сравнению с 1 группой,  $p>0,5$ ).

Ввиду того, что вышеперечисленные параметры в обеих группах обследованных пациентов были практически сохранены, мы провели исследование глобальной продольной деформации миокарда (Avg) в зависимости от наличия ДД. Так, в группе пациентов с

**Table 2. Cardiodynamic parameters in hypertensive patients**

**Таблица 2. Кардиогемодинамические показатели у пациентов с артериальной гипертензией**

Параметр	1 группа (n=43)	2 группа (n=31)	3 группа (n=12)
E, см/с	0,80±0,18	0,54±0,43	0,71±0,27
A, см/с	0,60±0,27	0,55±0,37	0,58±0,23
E/A	1,2±0,46	1,06±0,25	1,46±0,31
Скорость фиброзного кольца МК на уровне межжелудочковой перегородки (Em), см/с	8,75±1,61*	7,22±1,52	13,62±1,85*
Скорость боковой стенки ЛЖ (Em), см/с	9,50±1,55*	10,44±3,47	15,87±2,15*
Конечный систолический размер ЛЖ, мм	40,87±6,48	40,22±4,94	36,87±1,96
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	53,50±9,08	51,44±3,67	47,25±3,95
Скорость потока трикуспидальной регургитации, м/с	242,41±21,71	261,12±5,07	220,33±15,48
Глобальная продольная деформация ЛЖ (Avg)	16,90±2,08*	12,96±1,62	21,89±0,64*
ЧСС, уд/мин	71,50±8,28	71,70±3,82	73,67±6,08
Em правого желудочка	14,42±0,50	13,50±1,21	13,81±0,46
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	94,21±31,30	101,25±20,40	81,30±8,78*
Давление наполнения ЛЖ (E/Em)	9,25±1,24	10,56±3,07	6,37±0,88*

\* $p<0,05$  по сравнению со 2-й группой  
ЛЖ – левый желудочек, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ



АГ в сочетании с ДД данный показатель был ниже на 22,8% чем у больных без нарушения диастолы ( $p < 0,05$ ). По сравнению с контролем в 1 и 2 группе наблюдалось снижение Avg на 23,3% и 40,7%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Наши данные согласуются с выводами О.А. Марсальской с соавт., которые проводили исследование деформации миокарда при АГ [19]. В настоящее время глобальная продольная деформация является ранним маркером нарушения диастолического расслабления миокарда ЛЖ у больных АГ [20].

Вероятно, ремоделирование с увеличением массы миокарда, причем, более выраженное в группе больных с ДД, возникает вследствие повышения АД. Известно, что при гипертрофии ЛЖ происходит деформация кардиомиоцитов, а также артериол, питающих миокард [19]. В результате мы наблюдали снижение скоростей на фиброзном кольце митрального клапана из-за увеличения жесткости миокарда межжелудочковой перегородки, стенок ЛЖ. Возможно, поэтому изменение глобальной продольной деформации ЛЖ явилось ранним признаком нарушения сократимости миокарда у больных АГ, особенно, в сочетании с нарушением диастолического расслабления.

В литературе нет данных о связи показателей глобальной продольной деформации с исследованием нитроксидпродуцирующей функции эндотелия. В связи с этим был проведен корреляционный анализ влияния нарушения эндотелиальной функции с вышеуказанными эхокардиографическими показателями. В процессе корреляционного анализа была вы-

явлена умеренная отрицательная связь между глобальной продольной деформацией ЛЖ и количеством мертвых ЦЭК ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ), что подтверждает мнение о роли нарушения функции эндотелия в развитии диастолического расслабления у пациентов с АГ. Также в пользу этой гипотезы говорит наличие умеренной отрицательной корреляционной взаимосвязи между давлением наполнения ЛЖ ( $E/E_m$ ) и общим количеством ЦЭК ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,05$ ).

## Заключение

У пациентов с гипертонической болезнью риск развития ДД ЛЖ увеличивается при носительстве генотипа *NOS3* -786 CC. Дисфункция эндотелия проявляется увеличением количества ЦЭК, при этом в группе больных с ДД этот показатель повышен в большей степени по сравнению с пациентами, не имевшими нарушений диастолического наполнения. Данные изменения взаимосвязаны со снижением глобального продольного стрейна миокарда ЛЖ у больных АГ, особенно – в сочетании с нарушением диастолы. Таким образом, с учетом вышеуказанных результатов, можно выделить группу больных АГ для профилактики развития сердечной недостаточности.

**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. Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chistyakova M.V. Modern methods of diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertension. *Trans-Baikal Medical Bulletin*. 2016;2:115-20 (In Russ.) [Калинкина Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В. Современные методы диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Забайкальский Медицинский Вестник*. 2016;2:115-20].
2. Karaseva N.V., Goncharova E.V. Indicators of myocardial diastolic function in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Siberian Medical Journal*. 2016;145(2):12-5 (In Russ.) [Карасева Н.В., Гончарова Е.В. Показатели диастолической функции миокарда у больных с синдромом обструктивного апноэ сна. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2016;145(2):12-5].
3. Sheter N.M., Omelyanenko M.G., Plekhanov V.G., et al. Effect of coronary stenting on left ventricular diastolic dysfunction in patients with stable angina pectoris. *International Journal of Interventional Cardiology*. 2011;24:130-1 (In Russ.) [Шетер Н.М., Омеляненко М.Г., Плеханов В.Г., и др. Влияние коронарного стентирования на диастолическую дисфункцию левого желудочка у больных со стабильной стенокардией. *Международный Журнал Интервенционной Кардиологии*. 2011;24:130-1]. DOI: 10.20534/ESR-16-11.12-97-102.
4. Magriñá-Mercado R.M., Ramírez-Rentería C., Almeida-Gutiérrez E., et al. Evaluation of endothelial function and diastolic function in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Cir Cir*. 2019;87(2):196-204. DOI: 10.24875/CIRU.18000520.
5. Koch N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I. Arterial hypertension: molecular genetic and pharmacological approaches. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2015;2:4-8 (In Russ.) [Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакологические подходы. *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. 2015;2:4-8].
6. Pakhomia N.S., Uryashev O.M. Polymorphism of some genes-candidates of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma with concomitant hypertensive disease. *Zemskii Vrach*. 2015;4:24-9 (In Russ.) [Пахомия Н.С., Уряшев О.М. Полиморфизм некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у больных бронхиальной астмой с сопутствующей гипертонической болезнью. *Земский Врач*. 2015;4:24-9].
7. Rodríguez-Portelles A., Rodríguez-Leyva D. Endothelial and left ventricular diastolic function in young adults exposed to tobacco. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97(10):1006-11. DOI:10.1139/cjpp-2019-0187.
8. Wunderlich T., Frey N., Kähler W., et al. Influence of hyperoxia on diastolic myocardial and arterial endothelial function. *Undersea Hyperb Med*. 2017;44(6):521-33. DOI:10.22462/11.12.2017.3.
9. Bogdanov D.V., Samyshkina N.E. Study polymorphisms of the renin-angiotensin system in hypertrophic cardiomyopathy and arterial hypertension. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2015;3:56-9 (In Russ.) [Богданов Д.В., Самышкина Н.Е. Исследование полиморфизмов ренин-ангиотензиновой системы при гипертрофической кардиомиопатии и артериальной гипертензии. *Вестник Уральской Медицинской Академической Науки*. 2015;3:56-9].
10. Zimnitskaya O.V., Petrova M.M. Features of endothelial dysfunction in essential hypertension. *Meditsinskii Alfavit*. 2019;3(1):29-33 (In Russ.) [Зимницкая О.В., Петрова М.М. Особенности эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни. *Медицинский Алфавит*. 2019;3(1):29-33].
11. Alekhin M.N. Problems and prospects of echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function. *Kardiologiya*. 2017;57(1):71-5 (In Russ.) [Алехин М.Н. Проблемы и перспективы эхокардиографической оценки диастолической функции левого желудочка сердца. *Кардиология*. 2017;57(1):71-5].
12. Alekhin M.N. Echocardiography value in patients with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2018;58(1):90-100 (In Russ.) [Алехин М.Н. Значение эхокардиографии у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2018;58(1):90-100].
13. Drapkina O.M., Gaburova A.N. Diastolic heart failure: mechanisms of development and prospects impact on them. *Heart Failure*. 2012;5(73):310-6 (In Russ.) [Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Диастолическая сердечная недостаточность: механизмы развития и перспективы воздействия на них. *Сердечная Недостаточность*. 2012;5(73):310-6].
14. Recommendations for the detection of subclinical lesions of target organs, CVD, CVB and CKD in patients with hypertension. *Cardiology Bulletin*. 2015;1:11 (In Russ.) [Рекомендации по выявлению субклинического поражения органов мишеней, ССЗ, ЦВБ и ХБП у пациентов с АГ. *Кардиологический Вестник*. 2015;1:11].
15. Bedirian R., Neves M.F., Oigman W., et al. Correlation between Diastolic Function and Endothelial Function in Patients with Type 2 Diabetes and Hypertension. *Open Cardiovasc Med J*. 2016;10:212-20. DOI:10.2174/1874192401610010212.

16. He L., Jiang Y., Su H., et al. Vascular Endothelial Function Assessed by Postischemic Diastolic Blood Pressure Is Associated with Acclimatization and Acute Mountain Sickness. *High Alt Med Biol.* 2016;17(1):11-5. DOI:10.1089/ham.2015.0070.
17. Ageev F.T. Diastolic heart failure: 10 years of Dating. *Heart Failure.* 2010;1(57):69-76 (In Russ.) [Агеев Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2010;1(57):69-76].
18. Posokhov I.N. Isolated systolic arterial hypertension of young people: clinical case. *Arterial Hypertension.* 2015;21(5):530-4 (In Russ.) [Посохов И.Н. Изолированная систолическая артериальная гипертензия молодых: клинический случай. *Артериальная Гипертензия.* 2015;21(5):530-4].
19. Marsalskaya O.A., Nikiforov V.S. Logitudinal deformation of the left ventricle and of the left atrium in workers of railway transport with arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2015;12(4):18-22 (In Russ.) [Марсальская О.А., Никифоров В.С. Деформация левого желудочка и левого предсердия у работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертензией. *Системные Гипертензии.* 2015;12(4):18-22].
20. Obrezan A. G., Baranov D.Z. Myocardial strain properties in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2019;59(8):88-96. (In Russ.) [Обрезан А.Г., Баранов Д.З. Деформация миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2019;59(8):88-96].

*Сведения об авторах:*

**Калинкина Татьяна Владимировна** – к.м.н., доцент,  
кафедра пропедевтики внутренних болезней, ЧГМА

**Ларева Наталья Викторовна** – д.м.н., профессор,  
зав. кафедрой терапии факультета повышения квалификации  
и профессиональной переподготовки, ЧГМА

**Чистякова Марина Владимировна** – д.м.н., профессор,  
кафедра функциональной и ультразвуковой диагностики, ЧГМА

**Горбунов Владимир Владимирович** – д.м.н., профессор,  
кафедра пропедевтики внутренних болезней, ЧГМА

*About the Authors:*

**Tatiana V. Kalinkina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair  
of Propedeutics of Internal Diseases, Chita State Medical Academy

**Natalia V. Lareva** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy,  
Chita State Medical Academy

**Marina V. Chistyakova** – MD, PhD, Professor, Chair of Functional  
and Ultrasonic Diagnostics, Chita State Medical Academy

**Vladimir V. Gorbunov** – MD, PhD, Professor, Chair of Propaedeutics  
of Internal Diseases, Chita State Medical Academy

# Динамика сосудистой жесткости и эндотелиальной функции при комбинированном лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Зарина Макшариповна Ахильгова<sup>1\*</sup>, Ильда Исмаиловна Алмазова<sup>1</sup>,  
Надежда Хасановна Габитова<sup>2</sup>, Елена Александровна Котаева<sup>3</sup>,  
Александр Георгиевич Автандилов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева  
Россия, 127411, Москва, ул. Лобненская, 10

<sup>3</sup> Городская клиническая больница им. С.П. Боткина  
Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

**Цель.** Оценить влияние комбинированной терапии (периндоприл, индапамид, амлодипин) на жесткость стенки сосудов и эндотелиальную функцию у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ).

**Материал и методы.** В нерандомизированном неконтролируемом исследовании приняли участие 33 пациента, которым проводилось комплексное обследование: тест с шестиминутной ходьбой для определения толерантности к физическим нагрузкам, эхокардиография, определение диаметра плечевой артерии с оценкой ее эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Также проводилась фотоплетизмография и компрессионная осциллометрия для оценки жесткостных характеристик сосудов разного калибра и определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Пациенты обследовались исходно и через 16 нед после назначения комбинированной терапии (периндоприл 10 мг/сут, индапамид 2,5 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут).

**Результаты.** За время наблюдения у всех пациентов улучшилась эндотелиальная функция: увеличилась ЭЗВД (с 8,5% до 11,4%;  $p=0,007$ ). Отмечено снижение общего периферического сопротивления (с 2591 до 2380 дин\*см<sup>-5</sup>;  $p=0,03$ ), уровня удельного периферического сопротивления (с 32,9 до 28,5 дин/с/см<sup>-5</sup>;  $p=0,0051$ ), индексов жесткости мелких резистивных сосудов: индекса жесткости сосудов (с  $10,2\pm 2,2$  до  $8,4\pm 2,5$  м/с;  $p<0,0001$ ) и индекса отражения пульсовой волны (с  $70,2\pm 13,5\%$  до  $61,9\pm 14,7\%$ ;  $p=0,0011$ ), а также сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (с  $9,2\pm 1,3$  до  $8,3\pm 1,1$ ;  $p=0,0003$ ), пульсового артериального давления (с  $71,31\pm 15,5$  до  $64,5\pm 12,9$  мм рт.ст.;  $p=0,0048$ ). Также отмечена тенденция к снижению скорости пульсовой волны (с 808 см/сек до 730 см/сек).

**Заключение.** Результаты проведенного исследования показали статистически значимое улучшение эластического компонента мелких резистивных и магистральных сосудов, восстановление функции эндотелия. Полученные результаты доказывают снижение характеристик жесткости сосудов на фоне комбинированного лечения. Это свидетельствует о том, что комбинация препаратов, имеющих разный механизм действия, улучшает не только состояние эндотелия и его функции, но и заметно снижает жесткость магистральных сосудов, восстанавливает микроциркуляторное обеспечение интерстиция миокарда и сосудистой стенки при СНсФВ и приводит к улучшению клинического статуса больных с данным синдромом.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, лечение, жесткость сосудистой стенки, эндотелиальная функция, микроциркуляция.

**Для цитирования:** Ахильгова З.М., Алмазова И.И., Габитова Н.Х., Котаева Е.А., Автандилов А.Г. Динамика сосудистой жесткости и эндотелиальной функции при комбинированном лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):377-382. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-05

## Dynamics of Vascular Stiffness and Endothelial Function in Combination Therapy of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Zarina M. Akhilogova<sup>1\*</sup>, Ilda I. Almazova<sup>1</sup>, Nadezhda K. Gabitova<sup>2</sup>, Elena A. Kotaeva<sup>3</sup>, Alexander G. Avtandilov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123993 Russia

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after V.V. Veresaev  
Lobnenskaya ul. 10, Moscow, 127411 Russia

<sup>3</sup> City Clinical Hospital named after S.P. Botkin  
Botkinskiy pr-d 5, Moscow, 125284 Russia

**Aim.** To assess the effect of combination therapy (perindopril, indapamide, amlodipine) on vascular stiffness and endothelial function in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

**Material and methods.** Patients with HFpEF ( $n=30$ ) were included in a nonrandomized, uncontrolled trial. All patients had a comprehensive examination: a six-minute walk test to determine exercise tolerance, echocardiography, determination of the diameter of the brachial artery with an assessment of its endothelium-dependent vasodilation (EDVD). Photoplethysmography and compression oscillometry were also carried out to assess the stiffness characteristics of vessels of various calibers and the determination of the cardio-ankle vascular index. Patients were examined initially and 16 weeks after the combination therapy order (perindopril 10 mg/day, indapamide 2.5 mg/day, amlodipine 5 mg/day).

**Results.** The data obtained during therapy shows improvement of the endothelial function for all patients: the initial EDVD was 8.5%, by the end of the observation period it increased to 11.4% ( $p=0.007$ ). A significant decrease in the systemic vascular resistance from 2591 dyn\*cm<sup>-5</sup> to 2380 dyn\*cm<sup>-5</sup> ( $p=0.03$ ) and in the level of specific peripheral resistance from 32.9 dyn/sec/cm<sup>-5</sup> to 28.5 dyn/sec/cm<sup>-5</sup> ( $p=0.0051$ ). The stiffness indices of small resistive vessels also decreased: vascular stiffness index from  $10.2\pm 2.2$  m/sec to  $8.4\pm 2.5$  m/sec ( $p<0.0001$ ) and pulse wave reflection index from  $70.2\pm 13.5\%$  to  $61.9\pm 14.7\%$  ( $p=0.0011$ ). Cardio-ankle vascular index (CAVI) initially amounted to  $9.2\pm 1.3$  and decreased by the end of the observation period during treatment to  $8.3\pm 1.1$  ( $p=0.0003$ ). The pulse blood pressure was significantly decrease from



71.31±15.5 mm Hg to 64.5±12.9 mm Hg ( $p=0.0048$ ) and there was a tendency to decrease in pulse wave velocity from 808 cm/sec to 730 cm/sec.

**Conclusion.** The results of the study showed a statistically significant improvement in the elastic component of small resistive and major vessels, the endothelial function. The obtained results prove a decrease in the stiffness characteristics of blood vessels during the combination therapy. This suggests that the combination of drugs with a different mechanism of action improves not only the state of the endothelium and its function, but also significantly reduces the stiffness of the great vessels, restores the microcirculatory support of the interstitium of the myocardium and vascular wall in patients with HFpEF and leads to an improvement in the clinical status of patients with this syndrome.

**Keywords:** heart failure with preserved ejection fraction, treatment, vascular wall stiffness, endothelial function, microcirculation.

**For citation:** Akhilogova Z.M., Almazova I.I., Gabitova N.K., Kotaeva E.A., Avtandilov A.G. Dynamics of Vascular Stiffness and Endothelial Function in Combination Therapy of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):377-382. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-05

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

Received/Поступила: 10.09.2019

Accepted/Принята в печать: 26.02.2020

На сегодняшний день проблема сердечной недостаточности (СН) является глобальной для здравоохранения, с учетом того, что ее распространенность прогрессивно растет. Число больных с СН составляет около 26 млн по всему миру, из которых 50% – пациенты с СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [1].

Известно, что главными факторами риска СНсФВ являются артериальная гипертензия (АГ) и возраст. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приводит к повышению синтеза ангиотензина II (АТ II), запуская ряд нежелательных эффектов (пролиферация и гипертрофия клеток миокарда и сосудистой стенки, секреция альдостерона, задержка натрия, увеличение синтеза коллагена, снижение образования NO, синтез эндотелина-1 и др.) [2].

В то же время некоторые коморбидные состояния, в том числе, ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек и анемия рассматриваются как факторы, ускоряющие в совокупности развитие СНсФВ, поскольку усиливают системное сосудистое воспаление [3]. Последнее рассматривается как один из главных механизмов, приводящий к развитию эндотелиальной дисфункции и повреждению эндотелия, учитывая, что в ряде экспериментальных работ был доказан эффект редификации (разрежения) микроциркуляторного русла: снижение плотности укладки капилляров на фоне повышенной адгезии тромбоцитов, а также оксидативного стресса, что было показано в работах S. Mohammed с соавт. [4] и F. Crea с соавт. [5].

Оксидативный стресс нарушает эндотелиальный гомеостаз, снижая биодоступность оксида азота (NO), что приводит к эндотелиальной дисфункции (ЭД) и повреждению эндотелия [6].

С другой стороны, на развитие СНсФВ напрямую влияют возраст и стаж АГ, которые, как факторы риска,

меняют метаболизм стромы миокарда и средней оболочки сосудистой стенки, приводя к повышению жесткости с накоплением внеклеточного матрикса, в котором миоциты миокарда и сосудистой стенки меняют свой фенотип на секретирующий коллаген миофибробласты [7].

С учетом множества факторов, влияющих на развитие СНсФВ, в 2018 г. В. Pieske предложил один из возможных консенсусов в плане диагностического подхода у пациентов с предполагаемым наличием СНсФВ. Согласно данному консенсусу определяющим этапом диагностики СНсФВ является проведение эхокардиографии (ЭХО-КГ) с выявлением критериев: максимальная скорость движения фиброзного кольца митрального клапана ( $e$ ) < 9 см/с, соотношение пика скорости раннего диастолического наполнения к показателю  $e$  ( $E/e$ ) > 13, индекс объема левого предсердия (ИОЛП) > 34 мл/м<sup>2</sup> и индекс массы миокарда (ИММ) > 115 г/м<sup>2</sup> у мужчин и > 95 г/м<sup>2</sup> у женщин [8]. Динамика указанных показателей на фоне лечения может свидетельствовать об эффективности проводимой терапии.

В проводимых ранее исследованиях по лечению СНсФВ блокаторами рецепторов ангиотензина II (I-PRESERVE, 2008 г.; CHARM, 2003 г.), ингибиторами ангиотензин превращающего фермента (АПФ) (PER-CHF), антагонистами альдостерона (TOPCAT, 2013 г.), диуретиками, ингибиторами неприлизина (PARAMOUNT), ингибиторами фосфодиэстеразы (RELAX) и ингибиторами эндотелина не приводило к улучшению конечных точек (число госпитализаций, смертность) [9-11], в связи с чем необходимость комбинированного лечения, направленного на различные звенья патогенеза СНсФВ, не вызывает сомнений.

**Цель исследования:** оценить влияние комбинированной терапии на жесткость стенки сосудов и эндотелиальную функцию у пациентов с СНсФВ.

## Материал и методы

Настоящее исследование проводилось на базе кардиологических отделений ГКБ имени В.В. Вересаева г. Москвы. В нерандомизированном неконтролируемом исследовании приняли участие 33 пациента (5 мужчин, 28 женщин) в возрасте от 51 до 82 лет с верифицированной СНсФВ и различными коморбидными заболеваниями.

Критерии включения: верифицированная СНсФВ, АГ со стажем более 10 лет и отсутствием достижения целевых уровней АД, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями не включения в исследование являлись: ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия), сосудистые события в анамнезе (инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация), нарушения ритма, требующие антиаритмической терапии, гемодинамически значимые пороки сердца, психические нарушения с неспособностью выполнения протокола исследования.

Протокол исследования был одобрен комитетом этики научных исследований Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

Всем пациентам назначалась фиксированная комбинация: периндоприл 10 мг, индапамид 2,5 мг и амлодипин 5 мг. Получаемая исходно гиполипидемическая терапия (все пациенты принимали статины), как и немедикаментозные мероприятия (питание, дозированные физические нагрузки) не менялись на протяжении исследования.

Исходно и через 16 нед после назначения комбинированной терапии всем пациентам проводилось обследование. Для определения толерантности к физическим нагрузкам выполнялся тест с шестиминутной ходьбой, по результатам которого определяли функциональный класс (ФК) СН: I ФК СН – преодоление в течение 6 мин дистанции от 426 до 550 м, II ФК СН – от 301 до 425 м, III – от 150 до 300 м, IV ФК СН ≤ 150 м.

С целью определения структурного и функционального состояния миокарда проводилось эхокардиографическое (ЭХО-КГ) исследование (Toshiba 690-Aplio XG, Япония) с расчетом линейных и объемных размеров левого предсердия (ЛП), оценки его фракции опорожнения, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), индекса массы миокарда (ИММ) и E/e.

Для оценки состояния периферической гемодинамики и реактивности сосудов проводилась фотоплетизмография на приборе PulseTrace («MicroMedical», Великобритания) с определением индекса отражения пульсовой волны (RI) и индекса жесткости (SI). Осциллометрическим методом с помощью аппарата АПКО-8-РИЦ-М (ООО «СИМТ» Россия) были рассчитаны параметры, характеризующие эластичность мелких

резистивных сосудов – общее периферическое сопротивление (ОПС), прекапиллярного русла – удельное периферическое сопротивление (УПС), скорость пульсовой волны (СПВ). Также артериальная жесткость оценивалась при помощи аппарата Vassera-1500 (Fukuda Denshi, Япония) с измерением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и индекса аугментации (AI), характеризующего эластические свойства стенки аорты.

Также оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии по методу, предложенному D. Celermajer. Проксимальнее изучаемого участка накладывали манжету сфигмоманометра и создавали давление на 50 мм рт.ст. выше исходного систолического давления пациента в течение 5 мин. Диаметр артерии измеряли в фазу диастолы через 30, 60 и 90 сек для определения его максимального расширения в ответ на реактивную гиперемию (РГ; пик РГ на 60 сек), которое использовалось для расчета ЭЗВД. Оценивали скоростные параметры:  $V_{\max}$  – пиковую систолическую скорость кровотока,  $V_{\text{ed}}$  – максимальную конечно-диастолическую скорость кровотока,  $V_{\text{m peak}}$  – усредненную по времени максимальную скорость кровотока,  $V_{\text{m mean}}$  – усредненную по времени среднюю скорость кровотока, и параметры, характеризующие периферическое сопротивление: PI – индекс пульсации и ResI – индекс резистентности. Вазодилатация на фоне РГ менее 10% оценивалась как патологическая, а вазоконстрикция – как парадоксальная.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Graph Pad Prism 6.0. При выборе метода брали во внимание нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Распределение считалось параметрическим при  $p > 0,05$ . Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25%; 75%]), либо в случае нормального характера их распределения – среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). При сравнении параметров, для которых гипотеза о нормальности не была отвергнута, использовался тест Шапиро-Уилка. Для обработки данных с распределением, отличающимся от нормального, применен непараметрический метод статистики – критерий Вилкоксона. Бинарные переменные указаны в виде абсолютных или относительных показателей. Для всех проведенных анализов различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При определении NT-proBNP его уровень в группе составлял от 230 пг/мл до 476 пг/мл.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients (n=33)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=33)

Параметр	Значение
Возраст, лет	66,5±7,9
Мужчины, n (%)	5 (15,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	33 (100)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	12 (36,4)
Ожирение, n (%)	27 (81,8)
Синдром ночного апноэ, n (%)	8 (24,2)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	33,1±3,9
Фракция выброса, %	61±2,6
Данные представлены в виде M±SD если не указано иное	
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких	

По данным ЭХО-КГ у всех пациентов ФВ ЛЖ была сохранной (61±2,6%), при этом ИММ колебался от 124 до 143 г/м<sup>2</sup>, индекс объема ЛП (ИОЛП) – 39,2±1,4 мл/м<sup>2</sup>, показатель E/e составлял 14,2±2,0.

Динамика артериального давления (АД), измеренного ручным тонометром (метод Н.С. Короткова), представлена в табл. 2. За время исследования отмечено улучшение клинического статуса больных в виде уменьшения выраженности симптомов СН

(одышки в покое и при физической нагрузке, отеков нижних конечностей, утомляемости, сниженной толерантности к нагрузке).

При проведении теста с шестиминутной ходьбой исходно средняя проходимая дистанция соответствовала II ФК СН, при обследовании через 16 нед от начала терапии отмечено статистически значимое повышение толерантности к физическим нагрузкам (табл. 2;  $p < 0,0001$ ).

За время исследования (16 нед) отмечено статистически значимое улучшение параметров эндотелиальной функции (табл. 2): ЭЗВД,  $V_{ed}$ , параметров периферического сопротивления (PI и ResI). При этом была отмечена тенденция к снижению  $V_{ed}$ ,  $V_{max}$  и к уменьшению  $V_m peak$ ,  $V_m mean$  ( $p > 0,05$ ).

Анализ полученных данных также показал статистически значимое снижение ОПС и уровня УПС (табл. 2), что может свидетельствовать об улучшении состояния микроциркуляторного кровообращения (артериолы, прекапилляры).

Также при оценке жесткости мелких резистивных сосудов при проведении фотоплетизмографии наблюдалось статистически значимое снижение индексов SI и RI (табл. 2). При измерении CAVI отмечено снижение исходно повышенного индекса и AI (табл. 2).

Известно, что одним из показателей жесткости, характеризующий крупные сосуды, является пульсовое

Table 2. The change in the studied indicators during the study

Таблица 2. Изменение изучаемых показателей за время исследования

Параметр	Исходно	Через 16 нед	p
Тест 6-минутной ходьбы, м	327±60	389±59	<0,0001
САД, мм рт.ст.	141,1 [127;153]	131 [114;150]	0,0019
ДАД, мм рт.ст.	84,22 [74;90]	77,19 [74;82]	0,0039
ПАД, мм рт.ст.	71,31±15,5	64,5±12,9	0,0048
SI, м/с	10,2±2,2	8,4±2,5	<0,0001
RI, %	70,2±13,5	61,9±14,7	0,0011
СПВ, см/сек	808 [699;849]	730,3 [613;839,8]	0,0993
ОПС, дин*см <sup>-5</sup>	2591 [2215;2928]	2380 [2117;2715]	0,03
УПС, дин/с/см <sup>-5</sup>	32,9 [27;36]	28,5 [26;34]	0,0051
CAVI	9,2±1,3	8,3±1,1	0,0003
AI	1,26 [1,09;1,47]	1,17 [0,96;1,25]	0,0008
ЭЗВД, %	8,5 [6,17;11,63]	11,4 [6,8;15,3]	0,0069
$V_{ed} A$ , см/сек	18,2 [3,225;26,5]	26,2 [19,93;33,1]	0,0069
PI	3,6 [2,18;5,32]	2,1 [0,7;3,3]	0,0038
ResI	0,64 [0,4;0,96]	0,5 [0,18 0,6]	0,0075
Данные представлены в виде M±SD или Me [25%;75%]			
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое АД, ПАД – пульсовое АД, ОПС – общее периферическое сопротивление, СПВ – скорость пульсовой волны, УПС – удельное периферическое сопротивление, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация, AI – индекса аугментации, CAVI – сердечно-лodyжечный сосудистый индекс, PI – индекс пульсации, ResI – индекс резистентности, RI – индекс отражения пульсовой волны, SI – индекс жесткости, $V_{ed}$ – максимальная конечно-диастолическая скорость кровотока			



АД (ПАД). На фоне проводимой терапии отмечалось статистически значимое снижение ПАД (табл. 2), а также тенденция к снижению СПВ.

## Обсуждение

За время 16-недельного наблюдения у всех пациентов отмечалось улучшение общего клинического статуса и повышение толерантности к физическим нагрузкам. Эти данные подтверждают результаты исследования G. Yip и соавт. При лечении пациентов с клиническими проявлениями СН и ФВ > 45% в течение года комбинацией блокатора рецепторов ангиотензина II с диуретиком (в первой группе) или ингибитора АПФ с диуретиком (во второй) отмечалось статистически значимое улучшение показателей качества жизни и переносимости физических нагрузок [11].

В нашей работе лечение фиксированной комбинацией ингибитора АПФ, антагониста кальция и тиазидоподобного диуретика дало возможность воздействовать одновременно на несколько звеньев патогенеза СНсФВ. Высокая афинность к тканевой РААС у периндоприла вызывает торможение деградации на неактивные компоненты брадикинина в тканях, что приводит к увеличению синтеза NO, простаглицлина и гиперполяризационного фактора эндотелия (EDHF). Эти явления способствуют расширению сосудов микроциркуляторного русла и стимуляции ангиогенеза [12]. Помимо «двойного» вазодилатирующего эффекта (блокирование прямого вазоконстрикторного действия ангиотензина II и активности симпатической нервной системы), ингибиторы АПФ уменьшают потребность миокарда в кислороде и ингибируют высвобождение альдостерона, тем самым снижая внутрисосудистый объем и преднагрузку. С другой стороны, амлодипин, как блокатор медленных кальциевых каналов, являясь мощным вазодилататором артериального русла и коронарных артерий, также обладает антиоксидантным действием [13]. За счет ингибирования трансмембранного перехода ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сердца и сосудов амлодипин расширяет периферические артериолы и снижает ОПС (постнагрузку). Тиазидоподобный диуретик – индапамид – наряду с его натрийуретическим эффектом и уменьшением чувствительности рецепторов к норадреналину приводит к снижению давления в малом круге кровообращения, оказывает протективное действие на стенку сосуда, снижая пролиферацию гладкомышечных клеток, уменьшает образование коллагена, фибронектина и приводит к повышенному синтезу простаглицлина (простаглицлина  $E_2$ ) [14].

На фоне комбинированной терапии показатели ЭЗВД у большинства пациентов выросли и достигли нормальных значений. Вместе с тем у больных с парадоксальной реакцией в виде вазоспазма в ответ на

пробу с РГ, что свидетельствует о более глубоком повреждении эндотелия, после 16-недельного курса комбинированного лечения наблюдалась тенденция к увеличению роста диаметра плечевой артерии в ответ на манжеточную пробу. Вероятно, указанные улучшения связаны с основным механизмом действия ингибитора АПФ (синтез брадикинина с эндотелий-протективным действием) и антагониста кальция.

Результаты проведенного исследования показали статистически значимое улучшение параметров центральной и периферической гемодинамики. Улучшился эластический компонент мелких резистивных сосудов, о чем свидетельствует статистически значимое снижение данных фотоплетизмографии – индексов отражения пульсовой волны RI и жесткости SI.

Также показано статистически значимое снижение жесткости сосудов мышечно-эластического типа по данным индексов CAVI и AI. Кроме этого, результаты свидетельствуют об изменении жесткости крупных проводящих сосудов эластического и мышечно-эластического типа, что подтверждается статистически значимым снижением ПАД и тенденцией к снижению СПВ.

В современной литературе имеется большое количество работ, подтверждающих положительное влияние препаратов, применяемых в настоящем исследовании, на параметры центральной и периферической гемодинамики, а также на артериальную жесткость (CAVI и AI, СПВ, ОПСС) при лечении пациентов с АГ. Однако нет данных о состоянии диастолической функции ЛЖ и наличия клинических признаков СН у больных, включенных в эти исследования [15–19].

Проведенные до 2016 г. крупные долгосрочные исследования по лечению СНсФВ оценивали влияние отдельных препаратов на конечные точки (смертность, число повторных госпитализаций) и не показали явного положительного эффекта. При этом не учитывались критерии классификации СН по ФВ ЛЖ в ESC 2016 г., и в исследованиях приняли участие пациенты с ФВ ЛЖ > 40–45% ближе по клиническому профилю к СН с низкой ФВ [8].

В настоящем исследовании показано статистически значимое позитивное влияние комбинированного лечения не только на клинические проявления СНсФВ, но и на интенсивность изменений в сосудистой стенке, что приобретает все большую важность и актуальность при ведении пациентов с СНсФВ [12].

## Заключение

Лечение СНсФВ, с учетом обсуждаемого в литературе патогенеза развития, должно быть комбинированным и, в первую очередь, направленным на улучшение микроциркуляторного обеспечения стромы миокарда и сосудистой стенки, что, возможно, при-

ведет к замедлению формирования жесткости миокарда и стенки сосудов и восстановлению желудочно-сосудистого взаимоотношения.

Данное исследование позволяет предположить, что использование указанной комбинации в виде сочетания ингибитора АПФ, антагониста кальция и диуретика с тиазидоподобным эффектом способствует торможению фиброза миокарда и сосудов, и что в процессе ведения таких больных может привести к улучшению их статуса, уменьшению клинических проявлений и замедлению артериолосклероза.

## References / Литература

1. Dunlay S. M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:591-602. DOI:10.1038/nrcardio.2017.65.
2. Levy B.I. How to Explain the Differences Between Renin Angiotensin System Modulators. *Am J Hypertens.* 2005;18(9 Pt 2):1345-1415. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.05.005.
3. Upadhyay B., Taffet G.E., Cheng C.P., Kitzman D.W. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly: Scope of the Problem. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;83:73-87. DOI:10.1016/j.jmcc.2015.02.025.
4. Mohammed S.F., Hussain S., Mirzoyev S.A., et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131(6):550-9. DOI:10.1161/circulationaha.114.009625.
5. Crea F., Merz N. B., Beltrame J. F., et al. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *Eur Heart J.* 2017;38(7):473-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehw461.
6. Gevaert A.B., Boen Jente R.A., et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review of Cardiac and Noncardiac Pathophysiology. *Front Physiol.* 2019;10:638. DOI:10.3389/fphys.2019.00638.
7. Kendall R.T., Feghali-Bostwick C.A. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Front Pharmacol.* 2014;5:123. DOI:10.3389/fphar.2014.00123.
8. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC 2016. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
9. Massie B.M., Carson P.E., M.D., McMurray J.J., et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2008;359:2456-67. DOI:10.1056/NEJMoa0805450.
10. Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-6.
11. Yip G., Wang M., Wang T., et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart.* 2008;94:573-80. DOI:10.1136/hrt.2007.117978.

### About the Authors:

**Zarina M. Akhilogova** – MD, Post-Graduated Student, Chair of Therapy and Teenage Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Ilda I. Almazova** – MD, PhD, Assistant, Chair of Therapy and Teenage Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Nadezhda Kh. Gabitova** – MD, PhD, Head of Cardiology Department №11, City Clinical Hospital named after V.V. Veresaev

**Elena A. Koteeva** – MD, PhD, Head of Cardiology Department №5, City Clinical Hospital named after S.P. Botkin

**Alexander G. Avtandilov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Teenage Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Ограничения исследования.** Ограничением исследования является небольшой объем выборки, который не позволяет точно оценить эффективность лечения независимо от пола.

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

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

12. Akhilogova Z.M., Kurkina M.V., Dzhiyeva Z.R., et al. Diagnosis and the debatable issues of the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiosomatics* 2018;4:32-37 (In Russ.) [Ахильгова З.М., Куркина М.В., Джиоева З.Р., и др. Диагностика и спорные вопросы лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиосоматика.* 2018; 4:32-37].
13. De Ciuceis C., Salvetti M., Paini A., et al. Comparison of lercanidipine plus hydrochlorothiazide vs. lercanidipine plus enalapril on micro and macrocirculation in patients with mild essential hypertension. *Intern Emerg Med.* 2017;12(7):963-74. DOI:10.1007/s11739-017-1696-7.
14. Ganado P., Ruiz E., M. Del Rio et al. Growth inhibitory activity of indapamide on vascular smooth muscle cells. *European Journal of Pharmacology.* 2001;428(1):19-27. DOI:10.1016/S0014-2999(01)01275-4.
15. Janić M., Lunder M., Šabović M. Arterial Stiffness and Cardiovascular Therapy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:621437. DOI:10.1155/2014/621437.
16. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
17. Ferguson J.M., Minas J., Siapantas S., et al. Effects of a fixed-dose ACE inhibitor-diuretic combination on ambulatory blood pressure and arterial properties in isolated systolic hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 2008;51(6):590-95. DOI: 10.1097/JFC.0b013e31817a8316.
18. Shahin Y., Khan J.A., Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis.* 2012;221(1):18-33. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005.
19. Kengne A.P., Czernichow S., Huxley R. et al. Blood pressure variables and cardiovascular risk: new findings from ADVANCE. *Hypertension.* 2009;54(2):399-404. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133041.

### Сведения об авторах:

**Ахильгова Зарина Макшариповна** – аспирант, кафедра терапии и подростковой медицины, РМАНПО

**Алмазова Ильдa Исмаиловна** – к.м.н., ассистент, кафедра терапии и подростковой медицины, РМАНПО

**Габитова Надежда Хасановна** – к.м.н., зав. 11-м кардиологическим отделением, ГКБ им. В.В. Вересаева

**Котева Елена Александровна** – к.м.н., зав. 5-м кардиологическим отделением, ГКБ им. С.П. Боткина

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

## Новый вариант нуклеотидной последовательности в гене *MYH7* у пациентов с семейной формой некомпактной кардиомиопатии с доброкачественным течением

Роман Петрович Мясников<sup>1</sup>, Ольга Викторовна Куликова<sup>1\*</sup>,  
Алексей Николаевич Мешков<sup>1</sup>, Анна Витальевна Киселева<sup>1</sup>,  
Анна Олеговна Шумарина<sup>1</sup>, Сергей Николаевич Корецкий<sup>1</sup>,  
Анастасия Александровна Жарикова<sup>1</sup>, Михаил Георгиевич Дивашук<sup>1,2</sup>,  
Мария Сергеевна Харлап<sup>1</sup>, Светлана Евгеньевна Сердюк<sup>1</sup>,  
Елена Александровна Мершина<sup>3</sup>, Валентин Евгеньевич Синицын<sup>3</sup>,  
Сергей Анатольевич Бойцов<sup>4</sup>, Оксана Михайловна Драпкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

<sup>2</sup> Курчатовский геномный центр, Всероссийский научно-исследовательский институт  
сельскохозяйственной биотехнологии. Россия, 127550, Москва, Тимирязевская ул., 42

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова  
Россия, 119192, Москва, Ломоносовский просп., 27

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии  
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка (НКЛЖ) – генетически детерминированная кардиомиопатия, для которой характерны различные варианты клинического течения. Семейные случаи НКЛЖ позволяют более детально изучить роль генетических факторов в патогенезе и прогнозе кардиомиопатии, а также определить особенности клинического течения.

**Цель.** Продемонстрировать случай семейной формы некомпактной кардиомиопатии со стабильным течением заболевания и оценить возможную связь найденной мутации с прогнозом заболевания.

**Материал и методы.** В исследование была включена семья с НКЛЖ. Пробанду с некомпактной кардиомиопатией и его родственникам 1 и 2 степени родства было проведено клинко-инструментальное обследование и экзомное секвенирование. НКЛЖ был диагностирован у пробанда и у отца пробанда. Диагноз НКЛЖ был установлен на основании эхокардиографических критериев и подтвержден при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ).

**Результаты.** В данной статье представлены результаты комплексного клинко-инструментального обследования семьи с НКЛЖ с выявленным новым вариантом в гене *MYH7*, отсутствием интрамиокардиального фиброза по данным МРТ сердца и благоприятным течением заболевания, как у отца пробанда, так и у самого пробанда. Проведен сравнительный анализ полученных данных с результатами последних крупных исследований и мета-анализов, посвященных изучению прогностических факторов у пациентов с НКЛЖ, с выявленными вариантами в гене *MYH7*.

**Заключение.** Выявленный в гене *MYH7* вариант *p.His1338Pro* может иметь отношение к развитию НКЛЖ с доброкачественным течением.

**Ключевые слова:** *MYH7*, экзомное секвенирование, некомпактная кардиомиопатия левого желудочка.

**Для цитирования:** Мясников Р.П., Куликова О.В., Мешков А.Н., Киселева А.В., Шумарина А.О., Корецкий С.Н., Жарикова А.А., Дивашук М.Г., Харлап М.С., Сердюк С.Е., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Новый вариант нуклеотидной последовательности в гене *MYH7* у пациентов с семейной формой некомпактной кардиомиопатии с доброкачественным течением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):383-391. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-01

### New Variant of *MYH7* Gene Nucleotide Sequence in Familial Non-Compaction Cardiomyopathy with Benign Course

Roman P. Myasnikov<sup>1</sup>, Olga V. Kulikova<sup>1\*</sup>, Alexey N. Meshkov<sup>1</sup>, Anna V. Kiseleva<sup>1</sup>, Anna O. Shumarina<sup>1</sup>, Sergey N. Koretskiy<sup>1</sup>, Anastasia A Zharikova<sup>1</sup>, Mikhail G. Divashuk<sup>1,2</sup>, Maria S. Kharlap<sup>1</sup>, Svetlana E. Serduk<sup>1</sup>, Elena A. Merшина<sup>3</sup>, Valentin E. Sinitsyn<sup>3</sup>, Sergey A. Boytsov<sup>4</sup>, Oxana M. Drapkina<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Kurchatov Genomics Center, All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology. Timiryazevskaya ul. 42, Moscow, 127550 Russia

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University. Lomonosovsky pr. 27 Moscow, 119192 Russia

<sup>4</sup> National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Left ventricular non-compaction (LVNC) is a genetically determined cardiomyopathy characterized by different variants of the clinical course. LVNC family cases allow to study in more details the role of genetic factors in cardiomyopathy pathogenesis and prognosis, as well as to determine clinical course features.

**Aim.** To demonstrate a case of LVNC familial form with a stable benign course and to assess the possible relationship of the detected mutation with the disease prognosis.

**Material and methods.** A family with LVNC was included in the study. The patient with LVNC and his 1st and 2nd degree of kinship relatives underwent clinical and instrumental examination and exome sequencing. LVNC was diagnosed in proband and proband's father. LVNC diagnosis was established basing on echo and magnetic resonance imaging (MRI) criteria.



**Results.** This article presents the results of a comprehensive clinical and instrumental examination of a family with LVNC with a new variant in the *MYH7* gene, the absence of intramyocardial fibrosis according to MRI of the heart and a favorable disease course, both in proband's father and proband himself. A comparative analysis of the data obtained with the results of recent large-scale studies and meta-analyses devoted to the study of prognostic factors in patients with LVNC, with identified variants in the *MYH7* gene.

**Conclusions.** The variant of *p.His1338Pro* identified in the *MYH7* gene may be associated with the development of LVNC with a benign course.

**Keywords:** *MYH7*, exomic sequencing, left ventricular non-compaction.

The full English version of the article is available on the journal website: [www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com)

**For citation:** Myasnikov R.P., Kulikova O.V., Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Shumarina A.O., Koretskiy S.N., Zharikova A.A., Divashuk M.G., Kharlap M.S., Serduk S.E., Merschina E.A., Sinitsyn V.E., Boytsov S.A., Drapkina O.M. New Variant of *MYH7* Gene Nucleotide Sequence in Familial Non-Compaction Cardiomyopathy with Benign Course. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):383-391. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-01

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): [olgakulikova2014@mail.ru](mailto:olgakulikova2014@mail.ru)

Received/Поступила: 20.11.2019

Accepted/Принята в печать: 16.01.2020

## Введение

Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка (НКЛЖ) – это гетерогенное заболевание, для которого характерно наличие двухслойной структуры миокарда. Эндокард представляет собой губчатую структуру с множественными выростами и межтрабекулярными пространствами, сообщающимися с полостью левого желудочка (ЛЖ) и не имеющими коронарного кровоснабжения. Для этого заболевания характерно наличие злокачественных аритмий, тромбоэмболических событий и дисфункции ЛЖ. Учитывая наследственный характер заболевания, большой интерес представляет выявление семейных форм некомпактного миокарда. Семейная форма НКЛЖ описана примерно в 26-64% от всех случаев некомпактной кардиомиопатии [1,2]. При этом фенотипическое проявление кардиомиопатии и клиническая картина в одной семье могут быть абсолютно разными. В связи с этим большой интерес представляет изучение вариантов клинического течения семейных форм НКЛЖ, а также выявление генетически детерминированных форм для определения прогноза бессимптомных пациентов.

Целью данной работы было проанализировать и оценить возможную связь найденной мутации с прогнозом и течением заболевания в случае семейной формы некомпактной кардиомиопатии.

## Материал и методы

В исследование была включена семья с НКЛЖ. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Дизайн исследования был одобрен Этическим комитетом НМИЦ ТПМ Минздрава России. Всем участникам было проведено клинко-инструментальное обследование по протоколу, описанному нами ранее в схожей работе [3]. Диагноз НКЛЖ был установлен на основании эхокардиографических критериев

некомпактного миокарда [4] и был подтвержден на основании критериев магнитной резонансной томографии (МРТ) [5,6]. Критерий А. Jaccquier и соавт. [5]: соотношение массы некомпактного слоя к общей массе миокарда 20% и более свидетельствует о наличии НКЛЖ. Критерий S. Petersen и соавт. [6]: соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда более 2,3 предполагает диагноз НКЛЖ.

Выделение ДНК проводили с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрацию ДНК определяли на флуориметре Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Секвенирование следующего поколения было проведено на приборе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США). Библиотеки ампликонов были приготовлены на приборе Ion Chef System (Thermo Fisher Scientific, США) с помощью кастомной панели, разработанной в программе Ion AmpliSeq Designer (Thermo Fisher Scientific, США). Панель включала 137 генов, для которых ранее по литературным данным была показана ассоциация с некомпактной и другими типами кардиомиопатий (*ABCC9*, *ACADVL*, *ACTA1*, *ACTC1*, *ACTN2*, *AGK*, *AGL*, *AGPAT2*, *ALMS1*, *AMPD1*, *ANK2*, *ANKRD1*, *BAG3*, *CACNA1C*, *CALR3*, *CASQ2*, *CAV3*, *COQ2*, *COX15*, *COX6B1*, *CRYAB*, *CSRP3*, *CTF1*, *CTNNA3*, *DES*, *DMD*, *DMPK*, *DNAJC19*, *DNM1L*, *DOLK*, *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *DTNA*, *EMD*, *EYA4*, *FBN2*, *FHL1*, *FHL2*, *FHOD3*, *FKTN*, *FLNC*, *FOXD4*, *GATA4*, *GATA6*, *GATAD1*, *GJA5*, *GLA*, *GLB1*, *HADHB*, *HCCS*, *HCN4*, *HFE*, *HRAS*, *ILK*, *JPH2*, *JUP*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNJ8*, *KCNQ1*, *LAMA4*, *LAMP2*, *LDB3*, *LMNA*, *MEF2A*, *MIB1*, *MRPL3*, *MRPS22*, *MTOR*, *MURC*, *MYBPC3*, *MYH6*, *MYH7*, *MYH7B*, *MYL2*, *MYL3*, *MYLK2*, *MYOM1*, *MYOT*, *MYOZ2*, *MYPN*, *NEBL*, *NEXN*, *NKX2-5*, *NNT*, *NOTCH1*, *PDLIM3*, *PHKA1*, *PKP2*, *PLEC*, *PLEKHM2*, *PLN*, *PMP22*, *PRDM16*, *PRKAG2*, *PSEN1*, *PSEN2*, *PTPN11*, *RAF1*, *RBM20*, *RYR2*, *SCN1B*, *SCN5A*, *SCO2*, *SDHA*, *SDHD*, *SGCD*, *SHOC2*, *SIX1*, *SLC25A3*, *SLC25A4*, *SURF1*,

SYNE1, SYNE2, TAZ, TBX1, TBX20, TBX5, TCAP, TGFB3, TMEM43, TMEM70, TMPO, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TNNT3, TPM1, TRIM63, TSFM, TTN, TTR, TXNRD2, VCL). Все этапы секвенирования проводились согласно протоколам производителей. В результате секвенирования и биоинформатического анализа были получены файлы в форматах .fastq и .vcf. Для клинической интерпретации отбирались генетические варианты, имеющие частоты в базе данных gnomAD < 0,5%. Оценка патогенности вариантов проводилась в соответствии с рекомендациями ACMG/AMP (2015 г.) [7]. Подтверждение найденных вариантов было выполнено методом секвенирования по Сэнгеру.

Были подобраны праймеры, фланкирующие участки с найденным полиморфизмом в нуклеотидных последовательностях: F\_CTGAATGGCGTCCGTCTCAT и R\_AGGCCAAGGGATGATGTTGA (размер продукта полимеразной цепной реакции [ПЦР] 273 пн). Постановку ПЦР осуществляли в 20 мкл смеси, где содержалось по 0,2 мМ каждого нуклеотида, 1×буфер для ПЦР, 20 нг ДНК-матрицы, 10 нг каждого праймера, 2,5 U ДНК-полимеразы. Амплификацию проводили на амплификаторе GeneAmp PCR System 9700 (Thermo Fisher Scientific, США) при следующих параметрах: 95°C – 300 с; 30 циклов: 95°C – 30 с, 62°C – 30 с, 72°C – 30 с; 72°C – 600 с. Перед проведением реакции по Сэнгеру была выполнена очистка полученных ампликонов с использованием коммерческого реактива ExoSAP-IT (Affymetrix, США) по протоколу фирмы-производителя. Нуклеотидная последователь-

ность продуктов ПЦР определялась с помощью набора реактивов ABI PRISM® BigDye™ Terminator v.3.1 с последующим анализом продуктов реакции на автоматическом секвенаторе ДНК Applied Biosystem 3500 DNA Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США).

## Результаты

В качестве демонстрации представляем результаты клинического, инструментального и молекулярно-генетического обследования семьи с НКЛЖ (рис. 1).

**Пробанд** – пациент 32 лет астеничного телосложения (рост 186 см, вес 65 кг). С 8-ми месячного возраста наблюдался у кардиолога из-за желудочковой экстрасистолии (ЖЭС), развившейся после перенесенного гнойного отита, по поводу чего назначались препараты калия и магния, амиодарон с некоторым положительным эффектом. В 1999 г. проходил обследование в клинике детских болезней им И.М. Сеченова в связи с ухудшением состояния после перенесенной острой респираторной инфекции. По данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) выявлен пролапс митрального клапана (МК) 6 мм, умеренное снижение насосной и сократительной функции сердца, объемная перегрузка ЛЖ. На электрокардиограмме (ЭКГ) синусовая тахикардия с наджелудочковой экстрасистолией (НЖЭС) по типу бигеминии. На основании проведенного обследования был поставлен диагноз «инфекционно-аллергический миокардит», назначена терапия ателололом 25 мг/сут и плаквенилом 200 мг/сут в течение 2 мес. В дальнейшем пациент чувствовал себя удовлетворительно, препараты не принимал. С 2009 г. наблюдалось ухудшение состояния в виде увеличения экстрасистолии. По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) регистрировался синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) 62/мин, максимальной ЧСС 131/мин, НЖЭС 25000/сут, пробежки наджелудочковой тахикардии – 240/сут (самая длительная пробежка из 42 комплексов в ночное время). Был назначен биспролол с положительным эффектом. Находился на диспансерном наблюдении по месту жительства. В 2013 г. при выполнении ЭХО-КГ выявлена повышенная трабекулярность ЛЖ с признаками некомпактного миокарда: пролапс МК 1 степени, фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 46%, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ – 4,5 см. С 2013 г. пациент постоянно принимал лозартан 25 мг/сут и биспролол 2,5 мг/сут.

В апреле 2016 г. проходил обследование в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины. В анализах крови все показатели в пределах нормальных значений. По данным ХМ-ЭКГ (на фоне приема биспролола 2,5 мг/сут) регистрировался синусовый ритм с ЧСС 47-76-

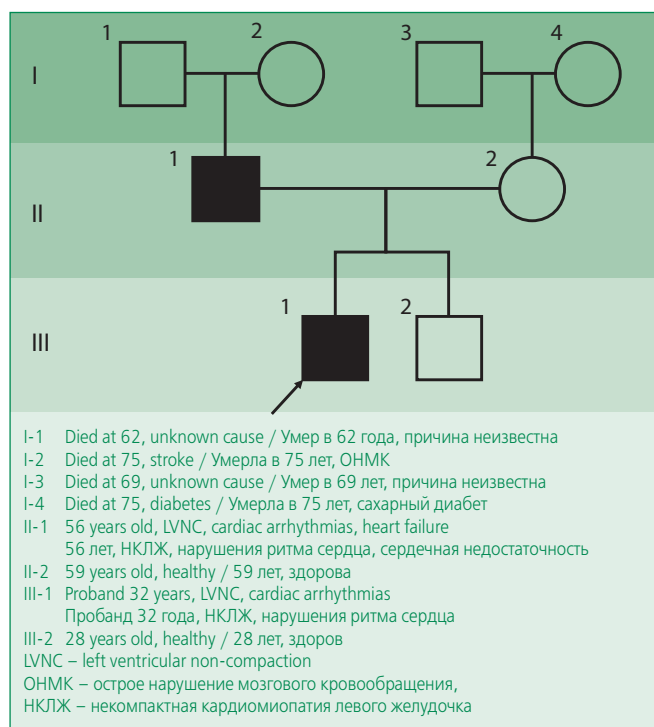
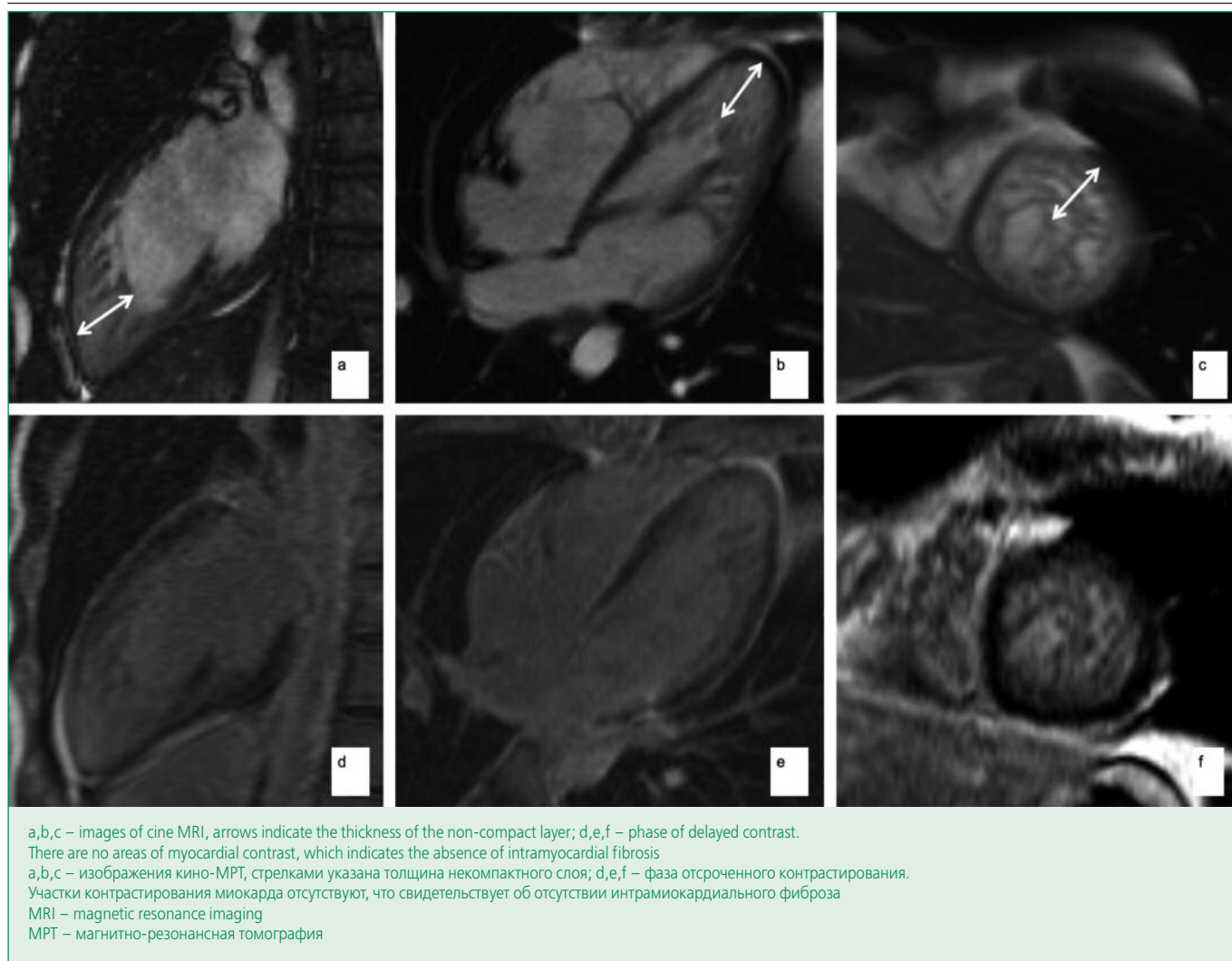


Figure 1. Genealogy of proband

Рисунок 1. Родословная пробанда

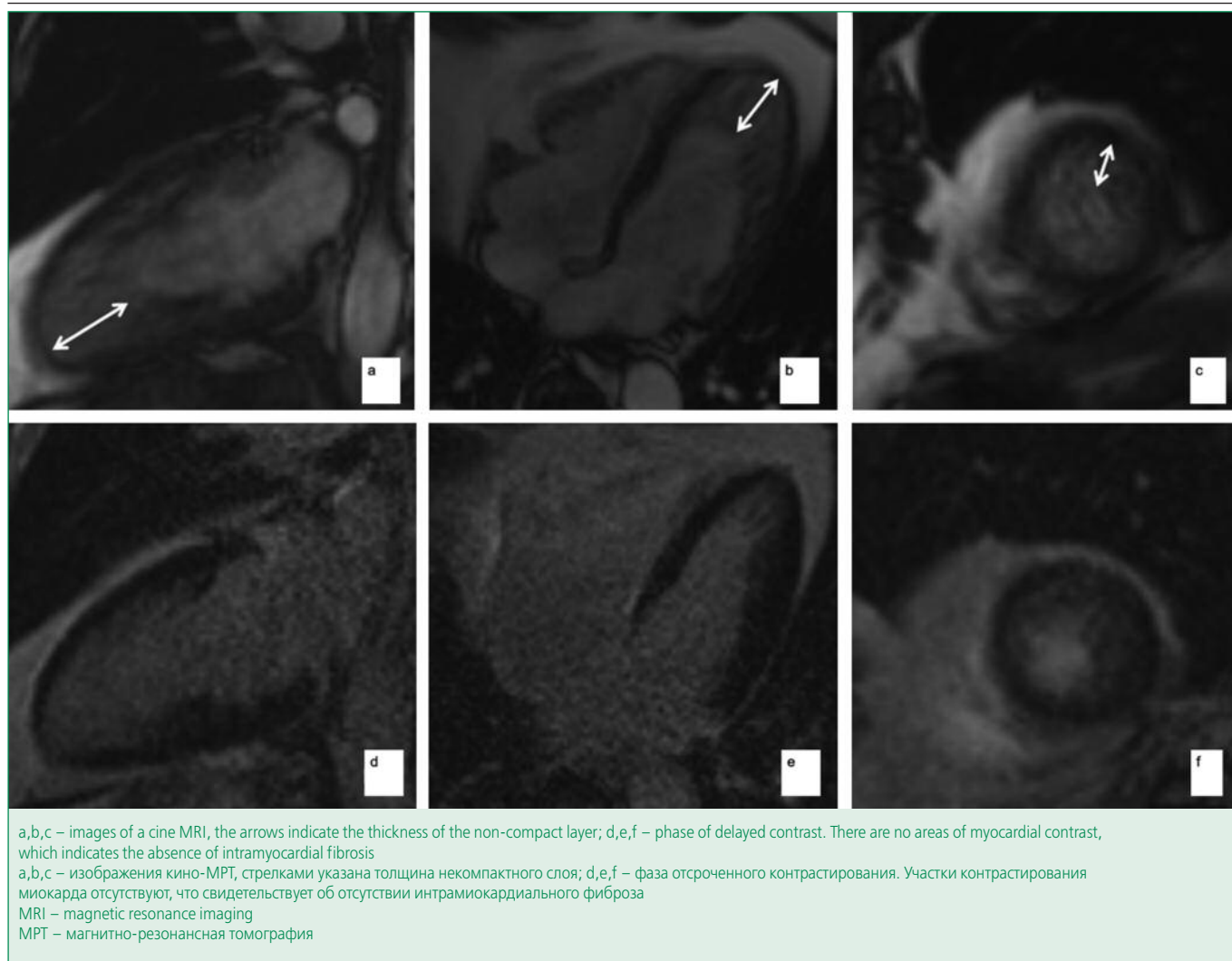


**Figure 2. Cardiac MRI of proband**  
**Рисунок 2. МРТ сердца пробанда**

125/мин., ЖЭС – 17/сут, НЖЭС – 129/сут, паузы не зарегистрированы. По данным ЭХО-КГ: КДР – 5,1 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 0,8 см, ФВ – 43%, аневризма межпредсердной перегородки. Выявлены признаки некомпактного миокарда ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), толщина миокарда в области верхушки и боковой стенки до 2,1 см (1,4 см за счет некомпактной части). По данным МРТ сердца с контрастированием, выполненного на базе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (рис. 2): МР-картина некомпактной кардиопатии ПЖ и ЛЖ, соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда – 4:1-8:1; масса некомпактного миокарда составляет 36,8% от массы компактного миокарда; КДР ЛЖ – 6 см, ФВ – 49%.

**Отец пробанда** (возраст 57 лет) – нормального телосложения (рост 182, вес 98 кг), в детстве наблюдался у кардиолога по поводу ревматизма. В 1970 г.

была выполнена тонзилэктомия, после чего был снят с учета. С 2012 г. стал отмечать перебои в работе сердца, по поводу чего наблюдался в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, где была выполнена КАГ, показавшая интактные коронарные артерии. По данным ЭХО-КГ выявлены признаки некомпактного миокарда. Была выполнена МРТ сердца (врач-рентгенолог Александрова С.А.), подтвердившая некомпактную кардиопатию (рис. 3), масса некомпактного миокарда составила 27,3% от массы компактного миокарда. После обследования у кардиолога не наблюдался. В 2018 г. прошел кардиологическое обследование в Национальном медицинском исследовательском центре профилактической медицины. В анализах крови показатели в пределах нормальных значений. По данным ХМ-ЭКГ: фибрилляция предсердий со средней частотой сокращений желудочков 86 в мин, ЖЭС – 246/сут, максимальная пауза 2,98 сек. По данным ЭХО-КГ: левое предсердие – 4,6 см, КДР ЛЖ – 6,1 см, ТМЖП – 1,0 см, ФВ ЛЖ –



**Figure 3. Cardiac MRI of the proband's father**

**Рисунок 3. МРТ сердца отца пробанда**

37%, ПЖ – 4,5 см. Признаком некомпактного миокарда ЛЖ была толщина некомпактного слоя в области верхушки в 2,6 см. По результатам обследования назначена терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторами и антикоагулянтами.

**Мать пробанда** (возраст 59 лет). По результатам комплексного кардиологического обследования (в т.ч. ЭХО-КГ) признаков некомпактного миокарда не выявлено (ТМЖП – 1,0 см, КДР ЛЖ – 5,0 см).

**Брат пробанда** (возраст 28 лет) нормального телосложения (рост 189 см, вес 78 кг). Рос и развивался нормально, на учете у кардиолога не состоял. Было проведено комплексное кардиологическое обследование. В лабораторных анализах все показатели в пределах нормальных значений. По данным ХМ-ЭКГ: синусовый ритм со средней ЧСС 82/мин, НЖЭС – 5/сут. По данным ЭХО-КГ: КДР ЛЖ – 4,6 см, ТМЖП – 1,0 см, ФВ ЛЖ – 52%, признаки некомпактного миокарда в

области верхушки, боковой стенки (критерий Столбергер – наличие двуслойной структуры миокарда, более трех трабекул в полости ЛЖ и межтрабекулярных пространств, сообщающиеся с полостью ЛЖ).

#### **Данные молекулярно-генетической диагностики**

У пробанда выявлена ранее не описанная гетерозиготная несинонимичная замена в 30 экзоне гена *MYH7* (*hg19:chr14:23887575*) *NM\_000257:c.4013A>C*, которая привела к аминокислотной замене *p.His1338Pro*. Мутации в гене *MYH7* ответственны за значительную часть случаев генетически обусловленной НКЛЖ. Вариант не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD. По данным выравнивания ДНК 100 позвоночных (multiz100way) позиция, в которой произошла мутация, имеет высокую консервативность, что может свидетельствовать о функциональной значимости данного участка белка. Алгоритмы предсказания патогенности мутаций показывают высокую вероятность повреждения функ-



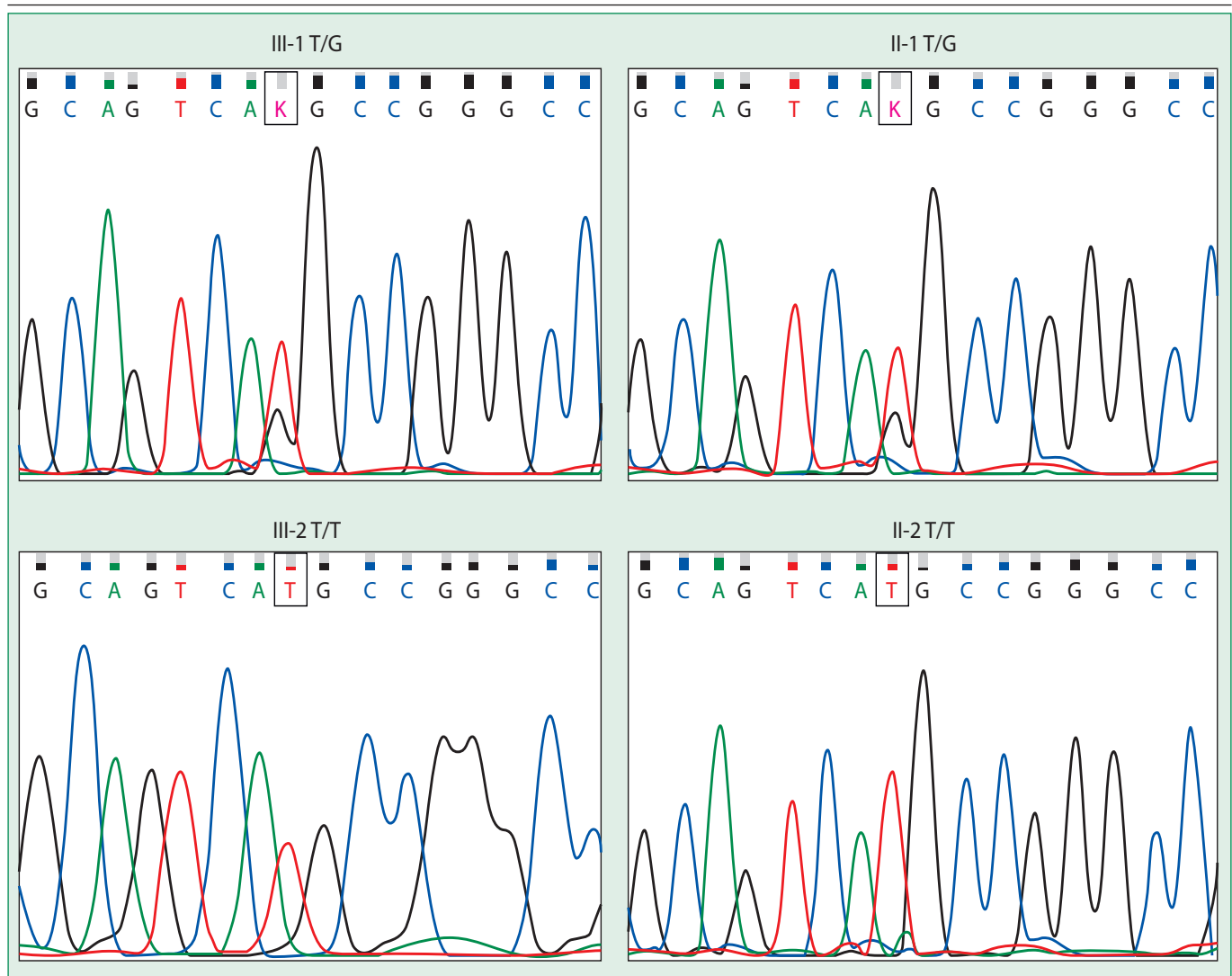


Figure 4. Electrophoregram of proband (III-1) and his relatives (III-2, II-1, II-2) on *MYH7*: c.4013A>C (reference sequence in GenBank: NM\_000257).

Рисунок 4. Электрофореграмма пробанда (III-1) и его родственников (III-2, II-1, II-2) на *MYH7*: c.4013A>C (референсная последовательность в GenBank: NM\_000257).

ций белка в результате замены *p.His1338Pro* (SIFT: 0.0, PolyPhen-2: 0.95).

Выявленный вариант в гене *MYH7*, помимо пробанда, присутствовал у его отца, но отсутствовал у матери и брата, имеющего один ЭХО-КГ критерий некомпактного миокарда. По совокупности сведений замена *p.His1338Pro* классифицирована как вариант с неопределенной клинической значимостью.

Выявленный вариант был подтвержден методом секвенирования по Сэнгеру (рис. 4).

## Обсуждение

В настоящее время прогноз заболевания у пациентов с НКЛЖ варьируется от вполне благоприятного до фульминантного течения, требующего трансплантации

сердца [8,9]. В представленном случае обращает на себя внимание достаточно благоприятное течение заболевания как у отца пробанда, так и у самого пробанда. В клинической картине пробанда преобладают наджелудочковые нарушения ритма сердца. У отца, несмотря на сниженную фракцию выброса, дилатацию полостей, постоянную форму фибрилляции предсердий, отсутствие приверженности к терапии (пациент не принимает рекомендованную терапию, в том числе, антикоагулянты), имеются признаки умеренной клиники сердечной недостаточности в рамках I функционального класса по NYHA.

В исследовании S. Li была продемонстрирована связь между позитивным генетическим статусом и плохим прогнозом заболевания [10]. В когорте пациентов

с НКЛЖ был проведен генетический скрининг, в результате которого были выявлены 42 патогенных варианта у 38 пациентов (38%). Чаще всего были обнаружены мутации в генах: *TTN* (36%), *MYH7* (14%), *MYBPC3* (10%). Изначально у пациентов с выявленными мутациями чаще выявлялась фибрилляция предсердий и отягощенный семейный анамнез, а также эти пациенты имели более низкую фракцию выброса ЛЖ по сравнению с пациентами без выявленных мутаций. Период наблюдения составил 4,2 года, за который у пациентов с выявленными мутациями было зафиксировано статистически значимо больше первичных конечных точек, чем у пациентов без выявленных мутаций (50,0% против 23,5%;  $p=0,013$ ). При многофакторном анализе было показано, что у пациентов с выявленными мутациями статус был связан с более высокими рисками смерти и трансплантации сердца, независимо от возраста, пола и систолической функции на скрининговом этапе.

Другая группа ученых (J.I. Waning и соавт.) представила результаты исследования, в которое было включено 327 пациентов с НКЛЖ [11]. Все больные были разделены на три группы: генетическая – 32% (81 взрослый и 23 ребенка), вероятно-генетическая – 16% (45 взрослых и 8 детей) и спорадическая – 52% (149 взрослых и 21 ребенок). Мутации в генах *MYH7*, *MYBPC3* и *TTN* были наиболее распространенными (71 случай в генетической группе). Риск снижения систолической функции ЛЖ был выше в группе генетических пациентов по сравнению с другими группами ( $p=0,024$ ). Несмотря на высокий риск осложнений в группе с выявленными мутациями, было показано, что пациенты с мутациями в гене *MYH7* имели низкий риск развития крупных сердечно-сосудистых событий ( $p=0,03$ ), что свидетельствует о более благоприятном прогнозе для этих пациентов в сравнении с пациентами с мутациями в других генах. Это заключение нашло подтверждение в опубликованной ранее работе F. Sedaghat-Namedani и соавт., которые выявили связь плохого прогноза у пациентов и мутациями в генах *LMNA* и *RBM20*, тогда как у пациентов с мутациями в генах *TTN* и *MYH7* такой связи показано не было [12].

Описанный в нашем случае вариант гена *MYH7* в настоящее время относится в категории неопределенной значимости, однако, учитывая семейную сегрегацию, мы можем предположить, что именно этот вариант является ответственным за развитие заболевания в данной семье.

Помимо генетических факторов к предикторам плохого прогноза у больных с НКЛЖ в научной литературе относят наличие признаков отсроченного накопления контраста (интрамиокардиальный фиброз) при МРТ сердца, характерного для миокарда. Обна-

ружение отсроченного накопления гадолиния и его клиническое значение было ранее изучено в качестве предиктора будущих сердечных событий у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [13-15]. В 2018 г. были опубликованы результаты мета-анализа C. Grigoratos, включавшим в себя 4 исследования [16-19]. У пациентов с НКЛЖ, включенных в данный мета-анализ [20], отсроченное накопление гадолиния в миокарде ассоциировалось с прогностически неблагоприятным течением заболевания и являлось предиктором серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как сердечная смерть, ишемический инсульт, фибрилляция желудочков, госпитализация по поводу сердечной недостаточности. У данной группы пациентов был худший прогноз по сравнению с пациентами с НКЛЖ без признаков фиброза. Также в многофакторном анализе была продемонстрирована связь между систолической дисфункцией ЛЖ, интрамиокардиальным фиброзом и увеличением больших сердечно-сосудистых событий, и было выдвинуто предположение, что при сохранной систолической функции и при отсутствии накопления контрастного вещества не следует ожидать развития сердечно-сосудистых осложнений, и стоит выбирать наблюдательную тактику.

В представленной в данной статье семье у пробанда и его отца имеются умеренные признаки систолической дисфункции, ремоделирования левого желудочка при отсутствии интрамиокардиального фиброза, что также позволяет нам отнести пациентов к категории больных с относительно благоприятным прогнозом заболевания.

Следует отметить, что в последнее время в связи с совершенствованием методов визуализации отмечается рост выявления признаков некомпактного миокарда у бессимптомных пациентов, особенно, у лиц африканского происхождения [21], спортсменов [22], а также беременных женщин [23]. Авторы связывают данную особенность с физиологической адаптацией, а не с патологическим процессом. Поэтому большой интерес представляет изучение дополнительных факторов, позволяющих оценить характер изменений в миокарде. Следовательно, результаты молекулярно-генетических методов могут быть полезными в дифференциальной диагностике повышенной трабекулярности миокарда. Так, в представленном случае у клинически здорового брата пробанда по данным ЭХО-КГ отмечалось наличие одного критерия некомпактного миокарда (Stollberger) при нормальных размерах камер сердца, систолической дисфункции ЛЖ и отсутствии вышеописанного варианта в гене *MYH7*, что позволило нам отнести данные изменения ЭХО-КГ к морфологическим особенностям строения сердечной мышцы, а не к патологическому состоянию.

## Заключение

Выявленный в гене *MYH7* вариант *p.His1338Pro* может иметь отношение к развитию некомпактной кардиомиопатии левого желудочка с доброкачественным течением.

**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. Hoedemaekers Y.M., Caliskan K., Michels M., et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2010;3(3):232-9. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.109.903898.
2. Caliskan K., Michels M., Geleijnse M.L., et al. Frequency of Asymptomatic Disease Among Family Members With Non-compaction Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(10):1512-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.07.009.
3. Myasnikov R.P., Shcherbakova N.V., Kulikova O.V., et al. Des gene mutation in a family of proband with myofibrillary myopathy and non-compaction cardiomyopathy, resulted in cardiac transplantation. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;10(150):9-16. (In Russ.) [Мясников Р.П., Щербаклова Н.В., Куликова О.В. и др. Мутация гена DES в семье пробанда с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;10(150):9-16]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-10-9-16.
4. Finsterer J., Stöcklberger C. Primary prophylactic anticoagulation is mandatory if non-compaction is associated with atrial fibrillation or heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2015;184(1):268-69. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.02.041.
5. Jacquier A., Thuny F., Jop B., et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1098-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehp595.
6. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F., et al. Left Ventricular Non-Compaction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):101-5. DOI:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
7. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. DOI:10.1038/gim.2015.30.
8. Kayvanpour E., Sedaghat-Hamedani F., Gi W.T., et al. Clinical and genetic insights into non-compaction: a meta-analysis and systematic review on 7598 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(11):1297-308. DOI:10.1007/s00392-019-01465-3.
9. Myasnikov R.P., Blagova O.V., Kulikova O.V., et al. The specifics of noncompacted cardiomyopathy manifestation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(5):78-82 (In Russ.) [Мясников Р.П., Благова О.В., Куликова О.В. и др. Особенности манифестации некомпактной кардиомиопатии. *Кардиоваскулярная Терапия Профилактика*. 2015;14(5):78-82]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-5-78-82.
10. Li S., Zhang C., Liu N., et al. Genotype-positive status is associated with poor prognoses in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(20). DOI:10.1161/JAHA.118.009910.
11. van Waning J.L., Caliskan K., Hoedemaekers Y.M., et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Non-compaction Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(7):711-22. DOI:10.1016/j.jacc.2017.12.019.
12. Sedaghat-Hamedani F., Haas J., Zhu F., et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2017;38(46):3449-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehx545.
13. Masci P.G., Barison A., Aquaro G.D., et al. Myocardial delayed enhancement in paucisymptomatic nonischemic dilated cardiomyopathy. *International journal of cardiology*. 2012;157(1):43-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.11.005.
14. Gulati A., Jabbour A., Ismail T.F., et al. Association of Fibrosis With Mortality and Sudden Cardiac Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309(9):896. DOI:10.1001/jama.2013.1363.
15. Assomull R.G., Prasad S.K., Lyne J., et al. Cardiovascular Magnetic Resonance, Fibrosis, and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(10):1977-985. DOI:10.1016/j.jacc.2006.07.049.
16. Amzulescu M.S., Rousseau M.F., Ahn S.A., et al. Prognostic Impact of Hypertrabeculation and Non-compaction Phenotype in Dilated Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(8):934-46. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.04.015.
17. Andreini D., Pontone G., Bogaert J., et al. Long-Term Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Left Ventricle Non-compaction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(20):2166-81. DOI:10.1016/j.jacc.2016.08.053.
18. Mazurkiewicz Ł., Petryka J., Śpiewak M., et al. Clinical and prognostic relevancy of left ventricular trabeculation assessed by cardiac magnetic resonance in patients with dilated cardiomyopathy. *Kardiologia Pol.* 2017;75(8):794-803. DOI:10.5603/KPa.2017.0097.
19. Ivanov A., Dabiesingh D.S., Bhumireddy G.P., et al. Prevalence and Prognostic Significance of Left Ventricular Non-compaction in Patients Referred for Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9). pii:006174. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.117.006174.
20. Grigoratos C., Barison A., Ivanov A., et al. Meta-Analysis of the Prognostic Role of Late Gadolinium Enhancement and Global Systolic Impairment in Left Ventricular Non-compaction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1 Pt 1):2141-2151. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.12.029.
21. Luijckx T., Cramer M.J., Zaidi A., et al. Ethnic differences in ventricular hypertabeculation on cardiac MRI in elite football players. *Netherlands Heart Journal*. 2012;20(10):389-95. DOI:10.1007/s12471-012-0305-7.
22. Caselli S., Ferreira D., Kanawati E., et al. Prominent left ventricular trabeculations in competitive athletes: A proposal for risk stratification and management. *International Journal of Cardiology*. 2016;223:590-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.08.272.
23. Gati S., Papadakis M., Papamichael N.D., et al. Reversible De Novo Left Ventricular Trabeculations in Pregnant Women. *Circulation*. 2014;130(6):475-83. DOI:10.1161/CIRCULATION-114.008554.

*About the Authors:*

**Roman P. Myasnikov** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
**Olga V. Kulikova** – MD, Junior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
**Alexey N. Meshkov** – MD, PhD, Head of Laboratory of Molecular Genetics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
**Anna V. Kiseleva** – PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
**Anna O. Shumarina** – PhD (Biology), Programmer, Laboratory of Genomic and Medical Bioinformatics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
**Sergey N. Koretskiy** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
**Anastasia A. Zharikova** – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
**Mikhail G. Divashuk** – PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Head of Kurchatov Genomics Center, All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology  
**Maria S. Kharlap** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Arrhythmias and Cardiac Conduction, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
**Svetlana E. Serduk** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Arrhythmias and Cardiac Conduction, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
**Elena A. Merzhina** – MD, PhD, Head of Radiology Department, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University  
**Valentin E. Sinitsyn** – MD, PhD, Professor, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University  
**Sergey A. Boytsov** – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center of Cardiology  
**Oxana M. Drapkina** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

*Сведения об авторах:*

**Мясников Роман Петрович** – к.м.н., с.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ТПМ  
**Куликова Ольга Викторовна** – м.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ТПМ  
**Мешков Алексей Николаевич** – к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, НМИЦ ТПМ  
**Киселева Анна Витальевна** – к.б.н., с.н.с., лаборатория молекулярной генетики, НМИЦ ТПМ  
**Шумарина Анна Олеговна** – к.б.н., программист, лаборатория геномной и медицинской биоинформатики, НМИЦ ТПМ  
**Корецкий Сергей Николаевич** – к.м.н., в.н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ТПМ  
**Жарикова Анастасия Александровна** – м.н.с., лаборатория молекулярной генетики, НМИЦ ТПМ  
**Дивашук Михаил Георгиевич** – к.б.н. с.н.с., лаборатория молекулярной генетики, НМИЦ ТПМ; руководитель, Курчатовский геномный центр - ВНИИСБ  
**Харлап Мария Сергеевна** – к.м.н., с.н.с., отдел нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, НМИЦ ТПМ  
**Сердюк Светлана Евгеньевна** – к.м.н., с.н.с., отдел нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, НМИЦ ТПМ  
**Мершина Елена Александровна** – к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики, Научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова  
**Синицын Валентин Евгеньевич** – д.м.н., профессор, Научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова  
**Бойцов Сергей Анатольевич** – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, НМИЦ кардиологии  
**Драпкина Оксана Михайловна** – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор, НМИЦ ТПМ



# Инфекционный эндокардит при болезни Уиппла (Whipple's disease). Клинический случай

Нина Валентиновна Иванова, Вера Юрьевна Зимина, Фатима Измаиловна Битакова\*, Юрий Николаевич Гришкин, Сергей Анатольевич Сайганов

Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова  
Россия, 191015, Санкт-Петербург, улица Киришная, дом 41

Болезнь Уиппла (Whipple's disease), вызываемая бактерией *Tropheryma whippelii*, имеет весьма разнообразные клинические проявления, что может быть обусловлено иммунологическими и генетическими особенностями пациента. В литературе последних лет имеются сведения о значительной распространенности в странах Европы инфекционного эндокардита, вызываемого бактерией *Tropheryma whippelii*. В статье представлена история болезни пациентки, наблюдавшейся по поводу ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения, инфаркта миокарда, предполагаемой ишемической кардиомиопатии, но у которой в конечном итоге был диагностирован инфекционный эндокардит с исходом в тяжелую аортальную недостаточность, потребовавший протезирования аортального клапана. Отсутствие у нашей пациентки критериев Duke, что является клинической особенностью инфекционного эндокардита, вызванного *Tropheryma whippelii*, тщательный анализ течения заболевания, его клинических проявлений и данных эхокардиографического исследования, положительная динамика на фоне этиопатогенетической терапии позволило нам заподозрить, а на основании данных морфологического и бактериологического исследования пораженного (удаленного) клапана и подтвердить диагноз болезни Уиппла. В статье приведены критерии дифференциальной диагностики аортальной недостаточности и возможные причины коронарной недостаточности в отсутствие выраженного коронарного атеросклероза.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, болезнь Уиппла, *Tropheryma whippelii*.

**Для цитирования:** Иванова Н.В., Зимина В.Ю., Битакова Ф.И., Гришкин Ю.Н., Сайганов С.А. Инфекционный эндокардит при болезни Уиппла (Whipple's disease). Клинический случай. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):392-398. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-02

## A Case of Whipple's Disease Related Infectious Endocarditis

Nina V. Ivanova, Vera Y. Zimina, Fatima I. Bitakova\*, Yuri N. Grishkin, Sergei A. Saiganov  
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov  
Kirochnaya ul. 41, Saint-Petersburg, 191015 Russia

Whipple's disease is caused by *Tropheryma whippelii* and is known to have protean clinical presentation which could be influenced by patient's immunologic and genetic features. In contemporary literature abundant amount of data could be found on extensive prevalence of infectious endocarditis caused by *Tropheryma whippelii*. This article presents history of a patient who was observed because of ischemic heart disease, angina pectoris, myocardial infarction, possible ischemic cardiomyopathy and in whom infectious endocarditis complicated by severe aortic regurgitation needing aortic valve replacement surgery was eventually diagnosed. Our patient did not meet Duke criteria, which is a sign of infectious endocarditis caused by *Tropheryma whippelii*, but a thorough analysis of the disease course, clinical features, heart ultrasound and clinical improvement on specific therapy against *Tropheryma whippelii* aroused our suspicion, and morphological and bacteriological analysis of the involved (excised) valve, confirmed the diagnosis of Whipple disease. The article presents differential diagnostic criteria of aortic insufficiency and possible causes of coronary insufficiency in the absence of marked coronary atherosclerosis.

**Keywords:** infectious endocarditis, Whipple's disease, *Tropheryma whippelii*.

**For citation:** Ivanova N.V., Zimina V.Y., Bitakova F.I., Grishkin Y.N., Saiganov S.A. A Case of Whipple's Disease Related Infectious Endocarditis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):392-398. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-02

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Fatima.Bitakova@szgmu.ru

## Введение

В 1907 г. американский патологоанатом G.H. Whipple описал случай тяжелой интестинальной липодистрофии, гистологически характеризующейся диффузным отложением макрофагов, содержащих аргирофильные палочкообразные структуры, предположив, что это заболевание имеет инфекционную природу [1]. Впоследствии из материала инфицированных тканей больного посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) был выявлен возбудитель болезни – грамположительная бацилла, названная *Tropheryma whippelii*,

а само заболевание получило имя автора – болезнь Уиппла (Whipple's disease) [2,3]. Особенностью инфицирования людей этим микроорганизмом является то обстоятельство, что у части больных (~65%) *Tropheryma whippelii* вызывает заболевание тонкого кишечника с тяжелой диареей, резкой потерей веса и анемией. Однако, как стало известно позднее, *Tropheryma whippelii* может вызывать инфекционные поражения и других внутренних органов: примерно в 20% случаев поражается эндокард аортального или митрального клапанов, при этом кишечные проявления могут отсутствовать [4]. У части пациентов поражение может быть полиорганным – артропатия, поражение кишечника, сердца и центральной нервной системы.

Received/Поступила: 05.09.2019

Accepted/Принята в печать: 15.10.2019

Примечательно, что значительная часть людей могут являться носителями этой инфекции, оставаясь при этом клинически здоровыми. Столь выраженное разнообразие клинических проявлений инфицирования бактерией *Tropheryma whippelii* может быть обусловлено иммунологическими и генетическими особенностями самих пациентов [5].

В литературе последних лет упоминается значительная распространенность в странах Европы инфекционного эндокардита (ИЭ), вызываемого *Tropheryma whippelii*. В частности, W. Gelßdörfer с соавт., проанализировав характер возбудителей ИЭ у 255 пациентов, показали, что первые три места занимали стрептококки, стафилококки и энтерококки, тогда как на четвертом месте (16 случаев; 6,3%) оказалась *Tropheryma whippelii*. Последний возбудитель, кроме того, занимает еще и первое место среди случаев ИЭ с отрицательной гемокультурой [6], а между тем это >30% от общего числа эндокардитов [7]. Кроме того, отличительной клинической особенностью ИЭ, вызванного *Tropheryma whippelii*, является отсутствие критериев Duke, и сегодня являющихся стандартом для подтверждения диагноза ИЭ [8]. Диагностика эндокардита Уиппла базируется на лабораторных данных (ПЦР), а также данных морфологического и бактериологического исследования пораженного (удаленного) клапана [9].

Существующие ныне методы лечения болезни Уиппла разработаны на эмпирической основе. Антимикробная терапия включает стартовое лечение антибиотиками (внутривенно) в течение 14 дней: цефтриаксон по 2 г/сут, или меропенем по 2 г/сут, или бензилпенициллин (пенициллин G) 12 млн Ед/сут+стрептомицин 1 г/сут. Поддерживающее лечение проводится комбинацией сульфаметоксазол (400 мг)+триметоприм (80 мг) по 1 табл. 2 р/д внутрь в течение 1-2 лет или доксициклином по 200 мг/сут в сочетании с гидроксихлорохином (200 мг 3 р/д) и сульфадиазином (2-4 г/сут) [11].

### Клинический случай

Приводим историю болезни пациентки, изначально наблюдавшейся по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), у которой в конечном итоге был диагностирован инфекционный эндокардит с исходом в тяжелую аортальную недостаточность и с необходимостью протезирования аортального клапана.

**Анамнез заболевания.** Пациентка К., 47 лет, в октябре 2017 г. обратилась к кардиологу с жалобами на утомляемость, одышку, ангинозные боли при умеренных физических нагрузках. В течение последнего года пациентка наблюдалась кардиологом по поводу ИБС, стенокардии напряжения 2 функционального класса (ФК). В июне 2017 г. перенесла переднебоковой не

Q-инфаркт миокарда. Пациентка постоянно принимала бисопролол 7,5 мг/сут, лозартан 200 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, розувастатин 20 мг/сут, омепразол 20 мг/сут; в последнее время дополнительно принимала изосорбид-5-мононитрат перед выходом на улицу.

Из других заболеваний отмечала артериальную гипертензию с показателями артериального давления (АД) 160-180/60-70 мм рт.ст. (пульсовое АД больше 100 мм рт.ст.), эндометриоз, миому матки с повторяющимися меноррагиями. На фоне терапии (этамзилат за 5 дней до начала месячных; полгода спустя – лейпрорелин 1 р/мес, в дальнейшем – этинилэстрадиол) маточные кровотечения прекратились. Тем не менее, у пациентки имела место железодефицитная анемия с показателями гемоглобина от 84 до 100 г/л (последний показатель после курса препаратов железа). Кроме того, в течение жизни пациентка неоднократно переносила гнойные синуситы, что, вероятно, могло существенно ослабить ее иммунный статус. С младенческого возраста наблюдалась ревматологом по поводу недифференцированного артрита, ахиллобурсита, в результате чего назначались нестероидные противовоспалительные препараты, физиотерапия. В последние годы эти проявления не отмечает.

Приводим данные последнего выписного эпизода, а также данные стационарного обследования по поводу инфаркта миокарда в июне 2017 г. за 4 мес до очередного обращения. Диагноз: «Основной: ИБС, острый переднебоковой не Q-инфаркт миокарда от 02.06.2017. Гипертоническая болезнь III ст. Риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Осложнение: Хроническая сердечная недостаточность II ФК по NYHA. Сопутствующий: Эндометриоз. Миома матки. Маточное кровотечение от 05.06.17 г. Хроническая железодефицитная анемия средней степени тяжести».

**Электрокардиограмма (ЭКГ)** 02.06.2017 г.: синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) 84 уд/мин. Признаки гипертрофии левого желудочка. Нарушение реполяризации миокарда левого желудочка (ЛЖ) в виде отрицательных зубцов Т в отведениях I, II, aVL, aVF, V1-V6 и депрессии сегмента ST в отведениях I, II, aVL, aVF, V3-V6 (рис. 1).

**Коронароангиография** от 03.06.2017 г.: выраженный левый тип кровоснабжения сердца. Левая коронарная артерия: ствол короткий, фактически раздельное отхождение передней межжелудочковой (ПМЖА) и огибающей артерий. ПМЖА представлена основной ветвью и диагональными артериями. Основная ветвь умеренно изменена с максимальным стенозированием в средней трети до 50%. Периферия удовлетворительная. Кровоток TIMI III. Диагональная артерия без гемодинамически значимого стенозирования.

Огибающая артерия: без гемодинамически значимого стенозирования, периферия удовлетворительная. Кровоток TIMI III. Правая коронарная артерия: рассыпного типа, малого диаметра (<2 мм), стеноз устья до 75%. Кровоток TIMI III.

**Эхокардиография (ЭХО-КГ) 05.06.2017 г.** Расширение левых камер сердца. Диффузная гипокинезия миокарда. Сократительная способность миокарда снижена. Фракция выброса (ФВ)=48%. Отмечается асимметричное прикрепление полулуний аортального клапана с их небольшим кальцинозом. Гипертрофия левого желудочка. Допплерография: аортальная регургитация 1-2 ст.

В клинических анализах крови (03.06.2017 г.) отмечались легкая гипохромная анемия (гемоглобин 100 г/л, эритроциты  $3,7 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,83), тромбоцитопения ( $109 \times 10^9$ /л), лейкоциты  $7,9 \times 10^9$ /л (с умеренным сдвигом влево – палочкоядерные нейтрофилы 10%), ускорение СОЭ до 30-40 мм/час; в биохимических анализах – гиперхолестеринемия до 7,5 ммоль/л (референсные значения <4,5 ммоль/л), значительное повышение С-реактивного белка до 47 мг/л (референсные значения <0,029 нг/мл); тропонин I – 0,06 нг/мл (референсные значения <5 нг/л). Железодефицитная анемия отмечается с юности, практически постоянно принимает препараты железа.

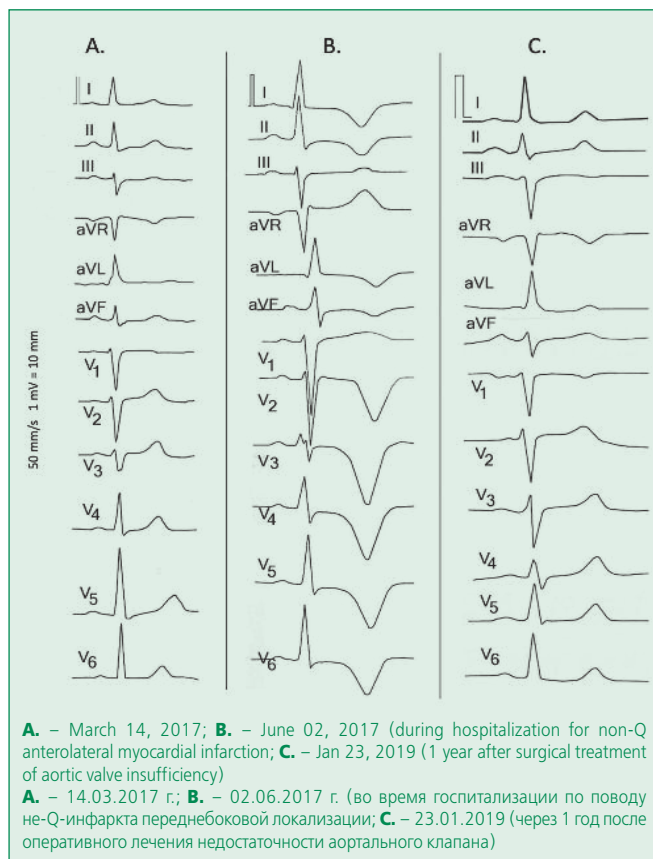


Figure 1. Electrocardiograms of patient K. (46 years old)  
Рисунок 1. Электрокардиограммы больной К. (46 лет)

При клинической оценке в день консультации (4 мес после инфаркта миокарда) обращали на себя внимание пульсирующие сонные артерии, пульсирующая радужка обоих глаз, пульсирующее мягкое небо – миндалины и язычок, высокий и скорый пульс на лучевых артериях с частотой 95/мин в покое, АД 160-180/60 мм рт.ст. В точке auscultation аортального клапана и вдоль левого края грудины выслушивался интенсивный продолжительный протодиастолический шум, следующий сразу за II тоном.

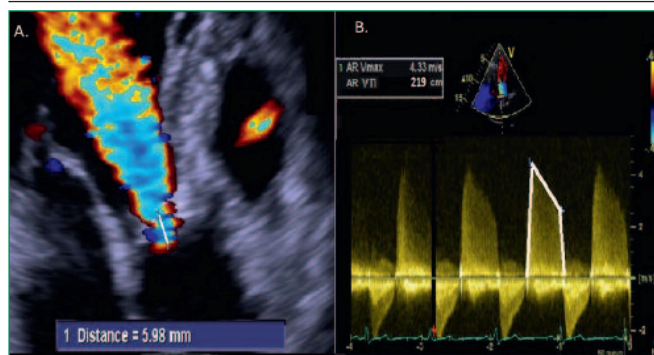
В области ахиллова сухожилия и сухожилий кистей рук определялись плотные, безболезненные, связанные с сухожилиями образования без признаков воспалительной активности, похожие на ксантомы.

При трансторакальной ЭХО-КГ, выполненной в день консультации (4 мес спустя после предшествующей ЭХО-КГ), имели место несомненные признаки тяжелой аортальной недостаточности: расчетный объем регургитации составил 59 мл; фракция регургитации – 61%; индекс конечного диастолического объема – 132 мл/м<sup>2</sup>, индекс конечного систолического объема – 70 мл/м<sup>2</sup>, конечный диастолический размер – 60 мм, конечный систолический размер – 44 мм (рис. 2). Аортальный клапан был трехстворчатый с краевой кальцификацией, более выраженной в области некоронарного полулуния. Типичных вегетаций на аортальном клапане ни при трансторакальной, ни при последующей чреспищеводной ЭХО-КГ выявлено не было (рис. 3).

В связи с подозрением на первичный инфекционный эндокардит с поражением аортального клапана и прогрессирующей аортальной недостаточностью были трижды выполнены посевы крови, однако все они оказались отрицательными, равно как и результат прокальцитонинового теста. В повторных анализах крови сохранялись анемия, тромбоцитопения, ускоренная СОЭ, повышенный С-реактивный белок. Проведение контрастной МСК-томографии грудного отдела аорты данных о наличии расслаивающей аневризмы грудного отдела аорты не выявило, размеры аорты были в пределах нормы. Клинически необходимость хирургического лечения пациентки представлялась бесспорной, однако природа ее тяжелой аортальной недостаточности оставалась неясной: инфекционный эндокардит (?) или дегенеративное поражение аортального клапана (?).

Казалось бы, очевидных данных, говорящих об ИЭ, не было. Оба больших критерия Duke первой линии отсутствовали: 1) вегетаций на аортальном клапане не было; 2) трехкратные посевы венозной крови были отрицательными (при отсутствии антибактериальной терапии!). Эпизодов бактериальных тромбозов в системный кровоток в анамнезе также не было. Анемию больной не без причины связывали





**A.** The flow occupies more than 60% of the diameter of the outflow tract of the left ventricle. The radius of the zone of proximal acceleration of aortic regurgitation is 6 mm. Three-chamber apical section. The Nyquist limit is 53 cm/s; **B.** Dopplerogram of transaortic flows. Aortic velocity-time integral (VTI) – 219 cm, maximum early diastolic velocity of aortic regurgitation ( $AR V_{max}$ ) – 4.33 m/s. Constant Dopplerography mode: 5-chamber apical section. Effective area of the regurgitation hole = 0.27 cm<sup>2</sup>. The estimated volume of aortic regurgitation is 59 ml

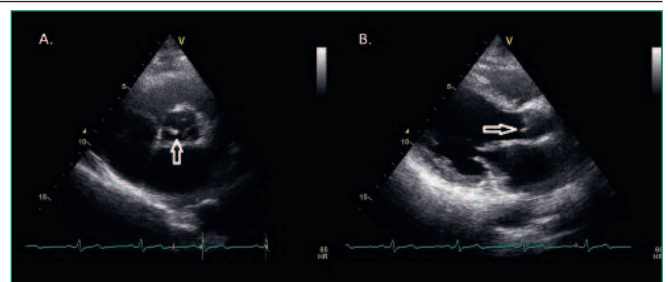
**A.** Поток занимает более 60% диаметра выходного тракта левого желудочка. Радиус зоны проксимального ускорения аортальной регургитации – 6 мм. Трехкамерное верхушечное сечение. Предел Найквиста – 53 см/с; **B.** Допплерограмма трансаортальных потоков. Интеграл скорости аортальной регургитации (VTI) – 219 см, максимальная ранняя диастолическая скорость аортальной регургитации ( $AR V_{max}$ ) – 4,33 м/с. Режим постоянной доплерографии: 5-камерное верхушечное сечение. Эффективная площадь отверстия регургитации = 0,27 см<sup>2</sup>. Расчетный объем аортальной регургитации – 59 мл

**Figure 2. Echocardiographic signs of severity of aortic insufficiency**

**Рисунок 2. Эхокардиографические признаки тяжести аортальной недостаточности**

с хроническими маточными кровотечениями в анамнезе, тромбоцитопению – с подозрением на недифференцированную дисплазию соединительной ткани.

С другой стороны, явных клинических проявлений соединительнотканной дисплазии у пациентки не было. Ее внешний вид, а также данные мультиспиральной компьютерной томографии отвергали синдром Марфана, отсутствие гиперэластичности кожи – синдром Элерса-Данло. Не было данных, говорящих



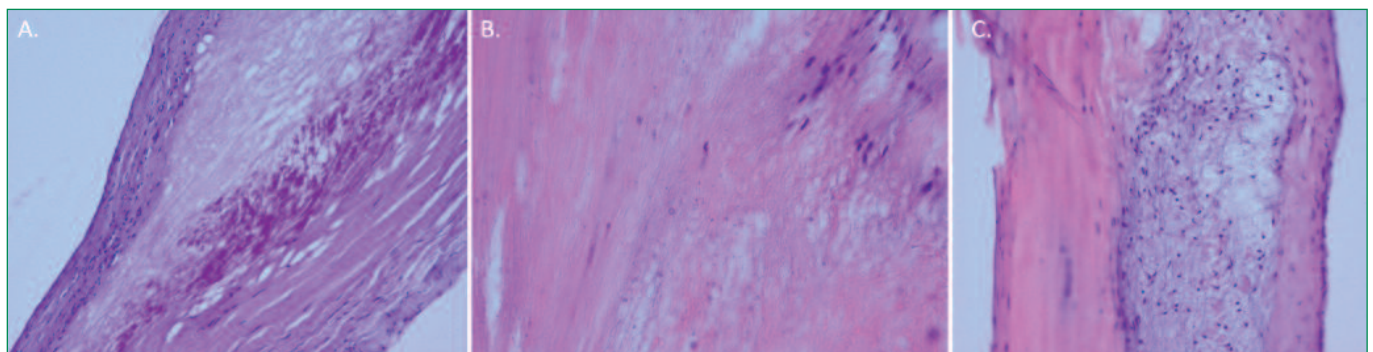
**A.** Short parasternal cross-section of the aortic valve. **B.** Longitudinal parasternal cross-section  
**A.** Короткое парастеральное сечение аортального клапана. **B.** Продольное парастеральное сечение

**Figure 3. Local fibrosis of the non-coronary valve (marked by arrows)**

**Рисунок 3. Локальный фиброз некоронарного полулуния (отмечен стрелками)**

о таких системных дегенеративных поражениях, нередко осложняющихся аортальной недостаточностью, как анкилозирующий спондилит – «бамбуковый позвоночник», или мягкий вариант течения несовершенного остеогенеза, или о висцеральном варианте течения болезни голубых склер – pseudoxantoma elastica. Анализировалась и вероятность иммунологического эндокардита (грануломатозного?), связанного с ревматоидным артритом, однако специализированные тесты на ревматоидное поражение оказались отрицательными (антитела к циклическому цитрулинсодержащему пептиду <7,00 ЕД/л [норма <17,0]; ревматоидный фактор IgG – 15,7 нг/мл [норма 5,4-16,5]), да и тяжесть процесса с быстрым исходом в тяжелую аортальную недостаточность для ревматоидного поражения сердца совсем не характерна.

Изменения же со стороны крови – анемия, тромбоцитопения, ускоренная СОЭ, резко увеличенный



**A.** PAS-positive material in the cytoplasm of foamy macrophages in the region of the margin of the aortic valve (200×); Schiff reagent stain. PAS-positive material corresponds to lysosomes containing bacilli-like particles. **B.** A fragment of the aortic valve cusp, in the thickness of which, against the background of degenerative tissue changes, areas of fibrous tissue growth and calcium deposition, local accumulations of foamy cells with an “empty” cytoplasm are noted (200×). Hematoxylin and eosin stain. **C.** Significant accumulation of foam cells in the thickness of the aortic crescent (200×); hematoxylin and eosin staining

**A.** ШИК-положительный материал в цитоплазме пенистых макрофагов в области края аортального полулуния. 200-кратное увеличение; окраска Шифф-реактивом. ШИК-положительный материал соответствует лизосомам, содержащим бациллоподобные частицы. **B.** Фрагмент аортального полулуния, в толще которого на фоне дистрофических изменений ткани, участков разрастания фиброзной ткани и отложения кальция отмечаются локальные скопления пенистых клеток с «пустой» цитоплазмой. 200-кратное увеличение. Окраска гематоксилином и эозином. **C.** Значительное скопление пенистых клеток в толще аортального полулуния. 200-кратное увеличение; окраска гематоксилином и эозином.

**Figure 4. Histological examination of fragments of aortic valve cusps**

**Рисунок 4. Гистологическое исследование фрагментов створок аортального клапана**



С-реактивный белок вкупе с представленными выше рассуждениями наводили на мысль об особом варианте ИЭ, протекающего без главных критериев Duke (без вегетаций на клапане, без бактериальных эмболий в анамнезе, с отрицательными результатами трехкратных посевов крови), то есть – об эндокардите Уиппла. Направляя пациентку на операцию (замену аортального клапана), мы надеялись на последующее тщательное гистологическое исследование аортального клапана после его удаления.

29.01.2018 г. в условиях искусственного кровообращения и холодовой кардиopleгии были выполнены протезирование клапана аорты полнопроточным механическим протезом «Мединж-СТ» N21, маммарокоронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, аутовенозное аортокоронарное шунтирование диагональной ветви – огибающей ветви.

Гистологическое заключение по исследованию фрагментов створок аортального клапана от 06.02.2018 г.: дистрофические изменения, склероз и миксоматоз. Таким образом, диагноз инфекционного эндокардита по данным исходных макроскопического и гистологического исследований клапана подтверждения не нашел.

В послеоперационном периоде наблюдались повторные обострения гнойного синусита, потребовавшие длительной антибактериальной терапии и повторных пункций, но даже после купирования явлений синусита и отмены антибиотиков отмечались эпизоды подъемов температуры до 38°C неясного генеза; в анализах крови сохранялись высокие уровни СРБ и СОЭ. Учитывая сохраняющиеся подозрения на эндокардит Уиппла, на кафедре патологической анатомии СЗГМУ им. И.И. Мечникова профессором Н.М. Хмельницкой было выполнено повторное гистологическое исследование иссеченных аортальных полулуний. Морфологическая картина клапанных изменений соответствовала описаниям таковой при эндокардите Уиппла: в области краев и в толще аортальных створок определялись очаги скопления пенистых клеток с «пустой» цитоплазмой, в которой был выявлен ШИК-положительный материал (рис. 4). К сожалению, выполнить ПЦР для подтверждения природы возбудителя оказалось невозможно ввиду отсутствия необходимых реактивов.

С учетом результатов морфологического исследования, клинической картины и вероятного неблагоприятного прогноза эндокардита Уиппла пациентке был проведен двухнедельный курс лечения цефтриаксоном (в суточной дозе 2,0 г), после чего терапия была продолжена комбинацией триметоприма 80 мг/сут с сульфаметоксазолом 400 мг/сут. Предполагалось, что длительность терапии составит минимум год, однако пациентка ограничилась приемом бисеп-

тола лишь в течение двух мес, после чего самостоятельно его отменила, обосновав это побочными явлениями со стороны пищеварительного тракта. Тем не менее, признаки воспалительной активности в анализах крови к исходу 3-го мес терапии исчезли. Спустя год состояние пациентки оставалось стабильным, а воспалительные изменения в анализах крови отсутствовали.

## Обсуждение

В повседневной клинической практике диагностика подострой и хронической гемодинамически значимой аортальной недостаточности нередко вызывает затруднения. Причиной тому является избыточное доверие к эхокардиографическим данным, причем, клиническим признакам тяжелой аортальной недостаточности в такой ситуации должного значения обычно не придается.

ЭХО-КГ-исследование, казалось бы, должно с легкостью выявить тяжелую дисфункцию аортального клапана, но вышесказанное справедливо лишь при комплексной эхокардиографической оценке аортальной недостаточности. Если определять тяжесть аортальной недостаточности, основываясь исключительно на данных цветного доплеровского картирования, это может привести к ее ошибочной недооценке. Правильной оценке тяжести аортальной недостаточности при рутинном обследовании пациента мешает отсутствие расчета таких показателей, как объем и фракция аортальной регургитации, а также недооценка таких ЭХО-КГ-данных, как увеличение ЛЖ при сохранении его систолической функции.

К диагностическим ошибкам (наряду с уже упомянутым избыточным доверием к эхокардиографическим данным) приводит и пренебрежение физикальными данными. Между тем, клинические признаки тяжелой аортальной недостаточности часто вполне очевидны. Высокий и скорый пульс (*celer et altus*) на лучевых и сонных артериях, повышенное пульсовое АД (у нашей пациентки > 100 мм рт.ст.) и периферические проявления этого симптома (пульсация радужки, пульсация мягкого неба – язычка и миндалин, псевдокапиллярный пульс Квинке), а также длинный, следующий сразу за вторым тоном (возникший в протодиастоле) дующий (напоминающий звук X на выдохе) шум, выслушивающийся вдоль левого края грудины – все эти признаки трудно не заметить при внимательном осмотре пациента.

Трудности может вызвать интерпретация ангинозных болей и ишемических изменений на ЭКГ. У нашей пациентки клиническая картина была расценена как ИБС, стенокардия напряжения и перенесенный инфаркт миокарда. Однако, как известно, наполнение коронарных сосудов осуществляется в диастолу, и при

регургитации крови из корня аорты в ЛЖ происходит существенное обеднение коронарного кровотока (коронарные сосуды наполняются, когда «львиная доля» крови уже вернулась в ЛЖ, вызвала его объемную перегрузку и спровоцировала субэндокардиальное повреждение ЛЖ). В итоге, и стенокардия, и ишемические изменения на ЭКГ в такой ситуации могут быть не только а (возможно, что не и столько) проявлениями ишемической болезни сердца, но и прямым осложнением гемодинамически значимой аортальной регургитации, при которой ишемия миокарда возникает на фоне отсутствия явного поражения коронарных артерий.

У нашей пациентки имело место сочетание тяжелой аортальной недостаточности и атеросклеротического поражения коронарного русла. Последнее затруднило диагностику аортального порока, послужив объяснением стенокардии и всех имевшихся электрокардиографических и эхокардиографических изменений.

Следует заметить, что ЭКГ при аортальной недостаточности всегда имеет признаки диастолической перегрузки ЛЖ, заключающиеся в увеличении продолжительности комплекса QRS до 110-120 мс преимущественно за счет удлинения времени внутреннего отклонения (I – интринскоид до 50-60 мс). Как правило, имеет место депрессия сегмента ST, отражающая субэндокардиальное повреждение миокарда на фоне перегрузки ЛЖ объемом, зубец же Т может быть как положительным (субэндокардиальная ишемия миокарда), так и отрицательным (субэпикардиальная ишемия). При выраженных ишемических изменениях на фоне тяжелой объемной перегрузки ЛЖ может наблюдаться умеренное повышение тропонина, часто расцениваемое как проявление инфаркта миокарда.

Наличие тяжелой аортальной недостаточности всегда требует диагностического поиска ее причины. Основными морфологическими причинами аортальной недостаточности являются либо расширение аорты, либо поражение собственно клапана. У нашей пациентки расширение аорты отсутствовало. Прогрессирование клапанной аортальной недостаточности в молодом возрасте при нормальном (трехстворчатом) его строении и отсутствии признаков генерализованной дегенерации соединительной ткани подозрительно в

отношении воспалительного генеза поражения клапана. Как уже упоминалось, отсутствие классических критериев Дюка все же не позволяет гарантированно исключить ИЭ, и, в частности, необходимо помнить об эндокардите Уиппла, вызываемом *Tropheryma whipplei*. В связи с тем, что такой эндокардит встречается относительно редко, постановка правильного диагноза пациентам с неспецифическими симптомами, как правило, происходит с опозданием.

Несомненно, учитывая современные данные о распространенности этого заболевания, необходимо внедрять в практику лабораторные методы диагностики, уже широко используемые в мировой практике, в частности, полимеразную цепную реакцию [10], а в случае выполнения хирургического вмешательства следует выполнять углубленное морфологическое и бактериологическое исследование удаленного материала.

## Заключение

Инфекционный эндокардит Уиппла отличается от классического течения болезни Уиппла и, вероятно, все же встречается существенно чаще, чем предполагается. Поскольку данный эндокардит классическим диагностическим критериям Duke обычно не отвечает, для его выявления необходима высокая степень врачебной настороженности. Отправной точкой для диагностики эндокардита, вызванного *Tropheryma whipplei*, является выявление беспричинной прогрессирующей недостаточности митрального (чаще) или аортального клапана. Залогом правильной и своевременной диагностики и, следовательно, терапии является комплексная оценка всех данных – клинических, инструментальных и лабораторных, а также прицельное гистологическое исследование иссеченного клапана. Необходимо введение в практику современных лабораторных методов диагностики эндокардита Уиппла.

**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. Whipple G.H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal mesenteric lymphatic issues. *John Hopkins Hospital Bulletin*. 1907;18:382-91.
2. Wilson K.H., Blitchington R., Frothingham R., et al. Phylogeny of the Whipple's disease associated bacterium. *Lancet*. 1991;338(8765):474-5. DOI:10.1016/0140-6736(91)90545-z.
3. Relman D.A., Schmidt T.M., MacDermott R.P., Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med*. 1992;327:293-301. DOI:10.1056/NEJM199207303270501.
4. Love S.M., Lindsay M., Appleby C., et al. *Tropheryma whippelii* endocarditis without gastrointestinal involvement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(1):161-3. DOI:10.1093/icvts/ivs116.
5. Richardson D.C., Burrows L.L., Korithoski B., et al. *Tropheryma whippelii* as a cause of afebrile culture-negative endocarditis: the evolving spectrum of Whipple's disease. *J Infect*. 2008;47(2):170-3. DOI:10.1016/s0163-4453(03)00015-x.
6. Gelßdörfer W., Moos V., Moter A., et al. High Frequency of *Tropheryma whippelii* in culture-negative endocarditis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(2): 216-22. DOI:10.1128/JCM.05531-11.
7. Fournier P.E., Thuny F., Richet H., et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: A prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis*. 2010;51:131-40. DOI:10.1086/653675.
8. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. DOI:10.1093/eurheartj/ehv319.
9. Moos V., Schneider T. Changing paradigms in Whipple's disease and infection with *Tropheryma whippelii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(10):1151-8. DOI:10.1007/s10096-011-1209-y.
10. Fenollar F., Laouira S., Lepidi H. et al. Value of *Tropheryma whippelii* quantitative PCR assay for the diagnosis of Whipple's disease: usefulness of saliva and stool specimens for first line screening. *Clin Infect Dis*. 2008;47:659-67. DOI:10.1086/590559.
11. Belov B.S. Whipple's disease. *Modern Rheumatology*. 2013;1:12-17 (In Russ.) [Белов Б.С. Болезнь Уиппла. *Современная ревматология*. 2013;1:12-17]. DOI:10.14412/1996-7012-2013-2361.

### About the Authors:

**Nina V. Ivanova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy and Cardiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Vera Y. Zimina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy and Cardiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Fatima I. Bitakova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy and Cardiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Yuri N. Grishkin** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy and Cardiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Sergei A. Saiganov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy and Cardiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

### Сведения об авторах:

**Иванова Нина Валентиновна** – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

**Зимина Вера Юрьевна** – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

**Битакова Фатима Измаиловна** – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

**Гришкин Юрий Николаевич** – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

**Сайганов Сергей Анатольевич** – д.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

# Тромбоз механического клапана сердца: трудности диагностики на примере клинического случая с летальным исходом

Анастасия Александровна Новоселова, Сергей Степанович Якушин\*

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова  
Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Описывается клиническое наблюдение тромбоза искусственного клапана сердца у пациентки 51 года через 9 лет после оперативного вмешательства по поводу дегенеративного порока аортального клапана с установкой механического протеза в аортальную позицию и дальнейшего постоянного приема варфарина, с отсутствием контроля международного нормализованного отношения (МНО) в последние полгода. Ухудшение состояния больной протекало под «маской» декомпенсации левожелудочковой недостаточности кровообращения, также приходилось исключать тромбоэмболию легочной артерии и острый коронарный синдром. При этом была недооценена отрицательная динамика данных ультразвукового исследования сердца: появление дисфункции протеза, нарастание степени регургитаций клапанов, выраженной легочной гипертензии, а также анамнестические данные (двукратное острое нарушение мозгового кровообращения и отсутствие контроля МНО в течение длительного периода, лабильность его значений при индексной госпитализации). Данный случай может быть важен с позиций уточнения причин декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с пороками сердца и протезированием механическим клапаном, особенно – в случаях нерегулярного контроля МНО или не нахождения его в целевых диапазонах, и прогрессирующей отрицательной динамики данных ультразвукового исследования сердца.

**Ключевые слова:** стеноз аортального клапана, механический протез, тромбоз клапана, варфарин.

**Для цитирования:** Новоселова А.А., Якушин С.С. Тромбоз механического клапана сердца: трудности диагностики на примере клинического случая с летальным исходом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):399-403. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-13

## Thrombosis of Prosthetic Cardiac Valve: Difficulties of Diagnostics on the Example of a Clinical Case with Lethal Outcome

Anastasia A. Novoselova, Sergey S. Yakushin\*

Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov  
Vysokovoltnaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

The article describes the clinical observation of thrombosis of prosthetic cardiac valve in a 51-year-old female patient, 9 years after surgical intervention for a degenerative aortic valve disease with the installation of mechanical prosthesis into the aortic position and further warfarin medication, with absence of international normalized ratio (INR) control over the past six months. The patient's condition worsened under the "mask" of decompensation of left ventricular circulatory failure; pulmonary embolism and acute coronary syndrome were also excluded. At the same time, the negative dynamics of the cardiac ultrasound data were underestimated: the appearance of prosthetic dysfunction, an increase in the degree of valve regurgitation, severe pulmonary hypertension, as well as anamnestic data (double acute cerebrovascular accident and lack of INR control for a long time, lability of its values during index hospitalization). This case can be important in terms of clarifying the reasons for the decompensation of chronic cardiac failure in patients with valvular defects and mechanical valve prosthetics, especially in cases of irregular INR monitoring or not being it in the target range, and progressive negative dynamics of the cardiac ultrasound data.

**Keywords:** stenosis of aortic valve, mechanical prosthesis, valve thrombosis, warfarin.

**For citation:** Novoselova A.A., Yakushin S.S. Thrombosis of Prosthetic Cardiac Valve: Difficulties of Diagnostics on the Example of a Clinical Case with Lethal Outcome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):399-403. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-13

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

## Введение

Основным методом радикального лечения клапанных пороков сердца является протезирование клапана. Впервые замена створок синтетическим материалом была выполнена 15 сентября 1959 г., когда Н.Т. Bahnson прооперировал в условиях искусственного кровообращения 42-летнего шахтера с клиникой стеноза аортального клапана, и в послеоперационном периоде был отмечен значительный регресс проявлений сердечной недостаточности [1]. Первыми в нашей стране в 1964 г. выполнили операции протезирования

аортального клапана механическими протезами С.А. Колесников, Г.М. Соловьев и Г.И. Цукерман [2]. В настоящее время количество оперативных вмешательств на сердце резко возросло, ежегодно в мире проводится порядка 300-400 тыс. протезирований клапанов, и с каждым годом число таких операций увеличивается на 5-7% [3]. Кроме того, особенно актуальным в последние годы становится все более широкое хирургическое лечение аортальных пороков у пожилых больных в связи с тенденцией по старению населения в развитых странах и применением малоинвазивного подхода транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI).

Received/Поступила: 26.03.2020

Accepted/Принята в печать: 01.06.2020



Тем не менее, несмотря на развитие кардиохирургии и совершенствование методов реабилитации таких больных, общая частота обнаружения нарушений нормального функционирования протезов сердечных клапанов находится в интервале от 0,4 до 6,0% в год от общего количества выполненных кардиохирургических вмешательств на клапанах [3]. Риск развития жизнеугрожающих осложнений в послеоперационном периоде, связанных не только с пожилым возрастом пациентов, коморбидностью, но и наличием дооперационных факторов, остается достаточно высоким [4,5]. Одним из таких прогностически неблагоприятных осложнений, возникающих у пациентов, которые перенесли протезирование клапанов сердца механическим протезом, является его тромбоз. Причем, тромбирование чаще всего происходит у лиц, которым имплантируются механические клапаны по сравнению с биологическими, что авторы объясняют патофизиологией образования тромба [3]. Встречаемость данного вида дисфункции протеза достигает 6% от общего количества кардиохирургических операций на клапанах [6], несмотря на наличие известных рекомендаций о необходимости назначения варфарина с достижением медианы целевых значений международного нормализованного отношения (МНО) от 2,5 до 4,0 в зависимости от тромбогенности протеза (низкая, средняя, высокая) и факторов риска, включая протезирование митрального или трехстворчатого клапана; предыдущая тромбоэмболия; фибрилляция предсердий; митральный стеноз любой степени; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <35% [7].

### Клинический случай

Демонстрацией возникновения такого осложнения после протезирования аортального клапана является клинический случай больной С., 69 лет, жительницы Рязанской области. Пациентка доставлена бригадой скорой медицинской помощи в Рязанский областной клинический кардиологический диспансер (РО ОККД) 23.04.19 в 14:17 с жалобами на сильную одышку и общую слабость при отсутствии ангинозных болей.

Из анамнеза известно, что в 2010 г. она была прооперирована по поводу дегенеративного порока аортального клапана с установкой механического протеза в аортальную позицию. В дальнейшем постоянно принимала варфарин с нерегулярным контролем МНО. В 2013 и 2015 гг. дважды перенесла инсульт. В мае 2017 г. находилась на стационарном лечении в РО ОККД по поводу впервые возникшей фибрилляции предсердий (ФП). Из лекарственных средств принимала – варфарин 1,25 мг/сут, верошпирон 25 мг/сут, периндоприл 2 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, дигоксин 0,125 мг/сут, аторвастатин 20 мг. Показатели МНО на-

ходились в диапазоне 2,21–2,71. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с синусовым ритмом. Последние 6 мес МНО контролировать перестала. Ухудшение состояния с 23.04.2019, когда возникли боли в животе и выраженная одышка.

Пациентка доставлена в областную клиническую больницу, был исключен диагноз острого живота. Боли в животе прекратились, но оставалась выраженная одышка, в связи с чем пациентка переведена в Рязанский областной клинический кардиологический диспансер для уточнения диагноза. Для исключения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) была срочно выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки с контрастированием. После введения контраста – легочная артерия и ее ветви проходимы. В легочной ткани без очагово-инфильтративных теней. Легочный рисунок усилен, сосудистые элементы расширены. Средостение без особенностей. В плевральной полости жидкостное содержимое – справа 600 мл, слева менее 100 мл. Заключение: данных за ТЭЛА не получено. Застойные явления, гидроторакс.

Также срочно была выполнена эхокардиография (ЭХО-КГ), где выявлено наличие механического протеза в позиции аортального клапана с пиковым градиентом систолического давления на протезе 62 мм рт.ст. и средним – 34 мм рт.ст. с регургитацией на протезе 3 степени и нарушением функции клапанного протеза. Также была выявлена митральная и трикуспидальная недостаточность 3 степени, среднее давление в легочной артерии 60 мм рт.ст. Увеличения левого предсердия (3,0 см) и левого желудочка (конечный систолический и диастолический размеры – 5,0 и 6,4 см, соответственно) не обнаружено, ФВ ЛЖ по методу Тейхгольца – 62%. При этом обращала на себя внимание отрицательная УЗИ-динамика, выражавшаяся в появлении нарушенной функции клапанного протеза и прогрессировании регургитации на митральном, трикуспидальном и, особенно, на аортальном клапане (с 2017 г. возросла до 3 степени), а также в легочной гипертензии (60 мм рт.ст.).

На электрокардиограмме (ЭКГ) от 2017 г. регистрировалась фибрилляция предсердий и полная блокада левой ножки пучка Гиса. На ЭКГ в приемном покое при госпитализации определялся синусовый ритм, появилась блокада правой ножки пучка Гиса.

Объективно: состояние пациентки средней тяжести. При аускультации над легкими дыхание везикулярное, влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, систолический шум на аорте и легочной артерии, артериальное давление (АД) 150/80 мм рт.ст., одинаковое на обеих руках, частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 уд/мин. По остальным органам и системам патологических изменений не выявлено.

В общем анализе крови и мочи без значимых отклонений. При биохимическом исследовании крови (24.04.2019) обнаружены: гипергликемия (8,4 ммоль/л), нецелевые значения МНО (1,55), снижение скорости клубочковой фильтрации (41 мл/мин; креатинин 116 мкмоль/л). Другие показатели, включая биомаркеры некроза миокарда, без значимых отклонений: МВ-креатинкиназа 11 Ед/л, тропонины 0,015 нг/мл, АСТ 30,8 Ед/л, АЛТ 29,4 Ед/л.

С учетом исключения ТЭЛА и острого коронарного синдрома при поступлении был установлен следующий диагноз: дегенеративный порок аортального клапана (стеноз). Состояние после протезирования аортального клапана (2010 г.). Нарушение функции протеза. Гипертоническая болезнь III ст. риск ССО IV. Хроническая сердечная недостаточность, IIБ стадия, 3 функциональный класс. Легочная гипертензия. Сахарный диабет 2 типа. Состояние после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в 2013 и 2015 гг.

С 23.04.2019 при поступлении в стационар было назначено следующее лечение: рамиприл 5 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут, верошпирон 50 мг/сут, фуросемид 80 мг/сут с последующим переходом на тора-семид 5 мг/сут; внутривенно калия хлорид+магния сульфат. Учитывая, что у больной показатель МНО колебался от 1,55 (при поступлении) до 2,12-6,52-1,96, дозировка варфарина увеличивалась с 1,25 до 5 мг, затем до полной отмены и вновь назначения в дозе 2,5 мг.

В течение первых 2 суток состояние больной несколько улучшилось (уменьшилась одышка и застойные хрипы в легких) и оставалось стабильным в течение 8 суток. Лечение продолжалось прежнее. 01.05.2019 в 19:00 возникло резкое ухудшение самочувствия, выражавшееся в резком усилении одышки, общей слабости, появлении головокружения и болей в грудной клетке и верхней половине живота. Объективно: вынужденное положение, кожные покровы бледные, акроцианоз. В легких дыхание везикулярное, частота дыхания 28 в минуту. Ритм сердца правильный, ЧСС 100 уд/мин, АД 80/30 мм рт.ст. Экстренно начато внутривенное введение допамина 200 мг, преднизолона 60 мг. В анализах (cito): тропонин 0,146 нг/мл, креатинин 115 мкмоль/л, глюкоза 8,8 ммоль/л. На ЭКГ (01.05.19, 19.10): синусовая тахикардия с ЧСС 110 уд/мин. Отрицательной динамики не выявлено. Во время перевода в отделение реанимации в 19:30 больная потеряла сознание, АД не определялось, начаты реанимационные мероприятия – непрямой массаж сердца. Продолжалась внутривенная инфузия допамина. В 20:00 констатирована смерть пациентки.

Заключительный клинический диагноз был сформулирован в ходе врачебного консилиума.

**Основной.** Дегенеративный порок аортального клапана (стеноз), протезирование аортального клапана механическим протезом (2010 г.). **Фоновый.** Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Сахарный диабет 2 типа.

**Осложнения.** Острое и прогрессирующее нарушение функции механического протеза с развитием тромбоза. Блокада правой ножки пучка Гиса. Легочная гипертензия. Отек легких. Хроническая сердечная недостаточность, IIБ стадия, 3 функциональный класс. Гидроторакс. Последствия перенесенного ОНМК в 2013 и 2015 г. с левосторонним гемипарезом, моторной афазией. Хроническая болезнь почек С3А.

При патологоанатомическом вскрытии органы кровообращения: сердце весом 526 г, верхушка закруглена. Миокард эластичной консистенции, на разрезе красно-коричневого цвета. Толщина стенки левого желудочка сердца 1,8 см, правого – 0,2 см, межжелудочковой перегородки – 1,6 см. Периметр клапанов сердца: трехстворчатого клапана – 11 см, смыкание створок полное; легочной артерии – 9 см, смыкание створок полное; митрального клапана – 8,5 см смыкание створок полное. Аортальный клапан заменен на механический протез периметром 7 см, с двумя створками, смыкание их неполное за счет пристеночных тромбов как над, так и под створками в месте соединения с кольцом протеза, тромбы диаметром 0,4 см. Интима аорты и коронарных артерий сердца с множественными атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет коронарных артерий до 60%. Гистологическое исследование: гипертрофированные кардиомиоциты с признаками выраженной белковой дистрофии, мелкие поля склероза, полнокровие сосудов микроциркулярного русла.

**Патологоанатомический диагноз.** Комбинированный порок клапанов аорты с хронической ишемической болезнью сердца, осложненный тромбозом механического протеза, хроническим нарушением кровообращения и острой левожелудочковой недостаточностью в отдаленном периоде после протезирования клапанов аорты.

## Обсуждение

При поступлении в стационар у данной пациентки с симптомами интенсивной боли в эпигастрии и выраженной внезапной одышки проводилась дифференциальная диагностика с ТЭЛА и острого коронарного синдрома. Выполненные дополнительные исследования (КТ органов грудной клетки с контрастированием, анализ крови на кардиоспецифические ферменты, ЭКГ, ЭХО-КГ) позволили исключить данную патологию. Однако была недооценена отрицательная динамика, выявленная при ЭХО-КГ – появление дисфункции протеза, нарастание степени регургитаций

на клапанах, появление легочной гипертензии и данные анамнеза (двукратное ОНМК, отсутствие контроля МНО в течение длительного периода, и лабильность его значений при индексной госпитализации). Это привело к тому, что пациентка находилась в стационаре под маской «типичного» диагноза прогрессирования хронической сердечной недостаточности (нарастание одышки, слабости, появление влажных хрипов в легких), и только консультационное обсуждение данного диагноза позволило с опозданием, но установить заключительный клинический диагноз, который был подтвержден при аутопсии.

Следует особенно подчеркнуть, что проведение трансторакальной и даже чрезпищеводной ЭХО-КГ не является методом, который напрямую идентифицирует наличие тромба на аортальном клапане, а дает косвенные признаки дисфункции, которые должны предупреждать врача о возможных морфологических причинах дисфункции. Такими признаками тромбоза механического клапана при ЭХО-КГ могут быть дополнительные эхосигналы в парапротезной зоне, снижение амплитуды движения запирающего элемента, изменение характера и площади клапанной регургитации, повышение значений пикового и среднедиастолического градиентов, снижение площади эффективного отверстия [8].

Дисфункция механического протеза в нашем примере была обусловлена ограничением подвижности запирающего элемента клапанного протеза (смыкание неполное) вследствие наличия пристеночных тромбов как над, так и под створками в месте соединения с кольцом протеза. Обнаруженные при патологоанатомическом исследовании тромбы малых размеров (диаметр 0,4 см) по классификации тромбозов механических клапанов относятся к необструктивным тромбозам [6], которые, тем не менее, привели к дисфункции протеза, острой левожелудочковой недостаточности и летальному исходу. Согласно алгоритмам клинических рекомендаций правильной тактикой ведения таких пациентов является внутривенная терапия нефракционированным гепарином с последующим переходом на пероральный прием варфарина и ацетилсалициловую кислоту. В случае же сохранения клинической симптоматики необходимо рассмотреть вопрос о выполнении системного тромболитика. Срочное оперативное вмешательство обсуждается при необструктивных тромбозах в случаях больших размеров тромбов (> 10 мм), при его сохранении, несмотря на оптимальную антикоагулянтную терапию или при тромбоэмболических осложнениях. При обструктивном тромбозе клапанного протеза экстренная замена клапана является средством выбора у критически тяжелых пациентов [7]. Более того, в условиях тяжелого состояния больной

и значительных колебаний показателей МНО, даже при отсутствии у врача подозрений на тромбоз стента, предпочтение следовало отдать парентеральным антикоагулянтам (низкомолекулярные гепарины или инфузия нефракционированного гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинного времени), с последующим переводом на адекватную антикоагуляцию варфарином с поддержанием целевого МНО, что является прерогативой амбулаторной практики.

Таким образом, на сегодняшний день наиболее важным аспектом амбулаторного наблюдения за пациентом с механическим протезом клапана сердца является контроль свертываемости крови и активная профилактика тромбоэмболических осложнений варфарином под контролем целевых показателей МНО [9]. Однако даже при соблюдении рекомендованной антикоагулянтной терапии риск тромбоэмболических осложнений у пациентов после протезирования клапана сердца остается на уровне 1-2% [10].

По данным литературы наиболее значимыми факторами развития тромбоэмболических осложнений и послеоперационной летальности у пожилых пациентов являются: отсутствие адекватной антикоагулянтной терапии, включая нецелевое МНО, легочная гипертензия, III-IV ФК ХСН по NYHA, хроническая болезнь почек, наличие в анамнезе ОНМК, инфаркта миокарда, систолическая дисфункция левого желудочка, фибрилляция предсердий, а также хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, атеросклероз [5], первая половина которых имела место у пациентки.

## **Заключение**

Учитывая, что в настоящее время количество оперативных вмешательств с установкой механического клапана прогрессивно увеличивается, а препаратом, рекомендованным для профилактики тромбоэмболических осложнений, является варфарин, для таких пациентов необходимо уделять особое внимание не только активной профилактике тромбоэмболических осложнений с помощью варфарина и контроля МНО, но и регулярному клиническому и эхокардиографическому контролю для выявления отрицательной динамики и дисфункции протеза.

Можно предполагать, что данный случай может носить более системный характер в реальной клинической практике и свидетельствовать о возможности атипичного течения тромбоза механического клапана сердца под маской прогрессирующего течения сердечной декомпенсации и актуализации контроля МНО при применении варфарина у 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. Komarov R.N., Karavaykin P.A., Murylev V.V. History of reconstructive surgery of aorta and aortic valve. *Cardiology and Cardiovascular Medicine*. 2017; 21(3):45-60 (In Russ.) [Комаров Р.Н., Каравайкин П.А., Мурылев В.В. История реконструктивной хирургии аорты и аортального клапана. *Патология Кровообращения и Кардиохирургия*. 2017;21(3):45-60]. DOI:10.21688/1681-3472-2017-35-45-60.
2. Kolesnikov S.A., Cukerman G.I., Golikov G.T., et al. Experience of using artificial tricuspid valve in the surgical treatment of aortic insufficiency. *Grudnaja Hirurgia*. 1964;5:3-8 (In Russ.) [Колесников С.А., Цукерман Г.И., Голиков Г.Т., и др. Опыт применения искусственного трехстворчатого клапана при хирургическом лечении аортальной недостаточности. *Грудная Хирургия*. 1964;5:3-8].
3. Salamon J., Munoz M.J., Liebelt J.J., Taub C.C. Mechanical valve obstruction: Review of diagnostic and treatment strategies. *World J Cardiol*. 2015;7(12):875-81. DOI:10.4330/wjc.v7.i12.875.
4. Chambers J. Prosthetic heart valves. *Int J Clin Pract*. 2014;68(10):1227-30. DOI:10.1111/ijcp.12309.
5. Shostak N.A., Klimenko A.A., Andriyashkina D.Y., et al. The role of anticoagulation therapy in patients with prosthetic heart valves. *The Clinician*. 2016;10(2):10-7 (In Russ.) [Шостак Н.А., Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., и др. Роль антикоагулянтной терапии в лечении пациентов с протезированными клапанами сердца. *Клиницист*. 2016;10(2):10-7]. DOI:10.17650/1818-8338-2016-10-2-10-17.
6. Shatov D.V., Zakharyan E.A. Thrombosis of prosthetic heart valve: epidemiology, etiology and pathogenesis. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2017;7(2):155-9 (In Russ.) [Шатов Д.В., Захарьян Е.А. Тромбоз протезов клапанов сердца: эпидемиология, этиология и патогенез. *Крымский Журнал Экспериментальной и Клинической Медицины*. 2017;7(2):155-9].
7. 2017 ESC /EACTS Guidelines for the management of valvular Beart disease. *Eur Heart J*. 2017;36(21):2739-91. DOI:10.1093/eurheartj/ehx391.
8. Sizova I.N., Rutkovskaya N.V., Odarenko Y.N., et al. Echocardiography in Atrioventricular Prosthetic Valves Assessment. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2014;3:41-54 (In Russ.) [Сизова И.Н., Рутковская Н.В., Одаренко Ю.Н., и др. Роль эхокардиографии в оценке состояния искусственных клапанов сердца в атриовентрикулярных позициях. *Ультразвуковая и Функциональная Диагностика*. 2014;3:41-54].
9. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K., et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1-142. DOI:10.1016 / s0735-1097 (99) 00126-6.
10. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J., et al.; Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. 2007;28(2):230-268. DOI:10.1093/eurheartj/ehl428.

### About the Authors:

**Anastasia A. Novoselova** – Student, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

**Sergey S. Yakushin** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy with the Course of Medico-Social Examination, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

### Сведения об авторах:

**Новоселова Анастасия Александровна** – студентка, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

**Якушин Сергей Степанович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова



## Клинические и патофизиологические аспекты влияния антикоагулянтов на костную ткань

Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2\*</sup>, Ирина Васильевна Голобородова<sup>3</sup>

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

<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, 127423, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Старший возраст ассоциирован с развитием изменений метаболизма костной ткани, снижением ее минеральной плотности и объема, развитием остеопороза. Высокая распространенность фибрилляции предсердий и остеопороза в старших возрастных группах обуславливает их частое сочетание у этой категории пациентов. Известно, что некоторые заболевания и/или лекарственные средства, используемые для их лечения, усугубляя естественное нарушение костного метаболизма, способствуют прогрессированию остеопороза и его осложнений, что может оказать негативное влияние на прогноз и качество жизни пациента. Антикоагулянты, широко используемые в терапии тромбозомболических осложнений и в профилактике инсульта, способны оказывать неблагоприятное действие на костный метаболизм. Целью настоящего обзора явилось обобщение и систематизация имеющихся данных литературы, касающихся особенностей влияния различных антикоагулянтов на костную ткань. Анализируется влияние нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ), антагонистов витамина К (АВК), прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) на костный метаболизм, минеральную плотность костной ткани (МПК) и остеопоротические переломы. Приведены данные статей и обзоров, опубликованных до февраля 2020 г. включительно, аккумулированных в англоязычной базе данных медицинских и биологических публикаций «PubMed». Данные литературы подтверждают негативное влияние НФГ на костную ткань, с нарушением костного метаболизма, снижением МПК и развитием переломов. НМГ по сравнению с НФГ представляются более безопасными, а АВК, оказывая значительное влияние на костный метаболизм, способствуют снижению МПК, преимущественно у лиц, находящихся на длительной (более 1 года) терапии. ПОАК, оказывая наиболее мягкое влияние на костный метаболизм, ассоциированы с меньшим (в сравнении с другими антикоагулянтами) риском снижения МПК и развития переломов, и признаны наиболее безопасными в отношении костной ткани.

**Ключевые слова:** остеопороз, остеопоротический перелом, фибрилляция предсердий, венозные тромбозомболии, антикоагулянты, гепарин, низкомолекулярный гепарин, варфарин, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Клинические и патофизиологические аспекты влияния антикоагулянтов на костную ткань. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):404-414. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-07

### Clinical and Pathophysiological Aspects of the Effect of Anticoagulants on Bone Tissue

Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>, Irina V. Goloborodova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 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. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127423 Russia

Older age is associated with changes in bone metabolism, a loss in its mineral density and volume, and the development of osteoporosis. The high prevalence of atrial fibrillation and osteoporosis in older age groups causes their frequent combination in this category of patients. It is known that some diseases and/or drugs used to treat them, exacerbating the natural violation of bone metabolism, contribute to the progression of osteoporosis and its complications, which in turn can negatively affect the prognosis and quality of life of the patient. Anticoagulants, widely used in the treatment of thromboembolic complications and in the prevention of stroke, can have an adverse effect on bone metabolism. The purpose of this review was to generalize and systematize the available literature data regarding the features of the influence of various representatives of the anticoagulants group on bone tissue. The article analyzes the effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparins, vitamin K antagonists, oral anticoagulants on bone metabolism, bone mineral density, and fractures. This review provides data from articles and reviews published through February 2020, inclusive, accumulated in the English-language database of medical and biological publications "PubMed". The literature data confirm the negative effect of unfractionated heparin on bone tissue, with a violation of bone metabolism, a decreased bone mineral density and the development of fractures. Compared with unfractionated heparin, low molecular weight heparins appear to be safer, and vitamin K antagonists, having a significant effect on bone metabolism, contribute to a decreased bone mineral density, mainly in people who are on long-term (more than 1 year) therapy. Oral anticoagulants, having the mildest effect on bone metabolism, is associated with a lower (compared to other anticoagulants) risk of decreased bone mineral density and the development of fractures, and are recognized as the safest against bone tissue.

**Keywords:** osteoporosis, osteoporetic fracture, atrial fibrillation, venous thromboembolism, anticoagulants, heparin, low molecular weight heparin, warfarin, direct oral anticoagulants, apixaban.

**For citation:** Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Clinical and Pathophysiological Aspects of the Effect of Anticoagulants on Bone Tissue. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):404-414. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-07

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

Received/Поступила: 15.06.2020

Accepted/Принята в печать: 19.06.2020

## Введение

Антикоагулянты представляют собой группу препаратов, давно и успешно используемых в лечении и профилактике венозных тромбозов (ВТЭ) и для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [1-5]. В течение длительного времени при лечении ВТЭ применялись два класса антикоагулянтных препаратов: гепарин (нефракционированный гепарин [НФГ] и его производные) и оральные антикоагулянты непрямого действия – антагонисты витамина К (АВК).

Гепарин – прямой антикоагулянт, открытый еще в 1916 г., используется с 1937 г. для профилактики тромбозов легочной артерии, а также при лечении острого ВТЭ. Антикоагулянтный эффект НФГ в основном связывают с ингибированием активированных факторов свертывания крови (II и X) комплексом «гепарин+антитромбин III». НФГ проявляет быструю, но непродолжительную антикоагулянтную активность, а также низкую биодоступность (особенно в низких дозах), что опосредует непредсказуемый антикоагулянтный ответ, требующий постоянного лабораторного контроля. Кроме того, НФГ способствует развитию гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ), получаемые при деполимеризации гепарина, получили широкое распространение и использование в качестве антикоагулянтных лекарственных средств около 10 лет назад. НМГ обеспечивают оптимальное терапевтическое действие, демонстрируя высокое сродство с антитромбином III и ингибирование активированных факторов коагуляции II и X. Небольшой размер молекулы НМГ определяет улучшенную, по сравнению с НФГ, биодоступность, достигающую 90% после подкожной инъекции, а также стабильный и предсказуемый антикоагулянтный эффект, не требующий обязательного лабораторного контроля. Кроме того, НМГ ассоциированы с более низким риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, а также могут быть использованы в терапии ВТЭ у беременных женщин. Это характеризует НМГ как препараты с более управляемым и предсказуемым терапевтическим действием по сравнению с НФГ при лечении ВТЭ.

Со времени проведения первого крупного рандомизированного клинического исследования (РКИ) D.P.M. Brandjes и соавт. [6] и до наших дней АВК играют фундаментальную роль в профилактике и лечении ВТЭ. Как в российских, так и в зарубежных руководствах, регламентирующих порядок диагностики, лечения и профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, терапия АВК указана в качестве терапии первой линии при ВТЭ после начальной терапии НМГ. АВК оказывают антикоагулянтное действие, препятствуя циклическому взаимопревращению витамина К

и его эпоксида с угнетением  $\gamma$ -карбоксилирования остатков глутамата на N-концевых участках витамин К-зависимых белков. Известно, что витамин К-зависимые факторы свертывания крови (II, VII, IX и X), обладая прокоагулянтной активностью, для полноценной реализации биологической активности нуждаются в  $\gamma$ -карбоксилировании. Лечение АВК приводит к образованию частично карбоксилированных и декарбоксилированных белков с пониженной коагулянтной активностью.

Наиболее широко используемыми препаратами группы АВК являются варфарин и аценокумарол. Кровотечение – основной побочный эффект АВК, требующий тщательного мониторинга коагуляции, и определение МНО (международное нормализованное отношение) является обязательным для пациентов, принимающих АВК. Таким образом, риск кровотечения и необходимость постоянного определения МНО является одним из наиболее важных ограничений и неудобств при длительном лечении АВК.

В отличие от АВК, блокирующих образование нескольких активных К-зависимых факторов свертывания, новые препараты из группы антикоагулянтов, прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) блокируют активность одного этапа коагуляции. ПОАК делятся на два класса: прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и пероральные прямые ингибиторы Ха фактора свертывания крови (апиксабан, бетриксабан, ривароксабан, эдоксабан). В последние годы четыре ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) были одобрены для применения при профилактике инсульта при неклапанной ФП и при лечении ВТЭ. Дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, обладая более предсказуемым и менее лабильным антикоагулянтным эффектом, являются подходящей альтернативой использованию АВК для профилактики инсульта при ФП с лучшим профилем безопасности.

Влияние лекарственных средств является одной из наиболее частых причин развития остеопороза – метаболического заболевания скелета, характеризующегося снижением костной массы с нарушением ее микроархитектоники, развитием повышенной хрупкости костной ткани и, как следствие, переломов при минимальных травматических воздействиях. Особенностью метаболизма костной ткани является постепенное уменьшение костной массы после достижения 35-40 лет, при этом у женщин из-за дефицита эстрогенов в период перименопаузы темпы снижения минеральной плотности кости (МПК) значительно выше. Усугубляющим фактором в отношении остеопороза является то, что на этот период естественного снижения МПК приходится возникновение/прогрессирование большинства заболеваний, способствующих его развитию и/или требующих назначения лекарственных

средств, ассоциированных с его развитием (например ФП). Несмотря на то, что точных цифр, касающихся распространенности остеопороза у лиц с ФП, мы не нашли, однако можно предположить, что их высокая распространенность у пациентов старших возрастных групп обуславливает и частое сочетание этих патологических состояний у данной категории пациентов. При этом как сам остеопороз, так и его осложнения способны ухудшить прогноз для лиц с ФП [7,8].

Учитывая увеличение доли пожилого населения в ближайшие десятилетия, а также тенденцию к увеличению распространенности ФП среди пожилого населения, становится очевидным, что бремя ФП, а также заболеваний и смертности, ассоциированных с ней, будет приобретать все большее и большее значение. Таким образом, поиск оптимальной тактики ведения пациентов с минимизацией рисков будет стимулировать изучение различных аспектов терапии и профилактики ФП. Одним из таких аспектов является предупреждение нежелательных лекарственных реакций, способных ограничить или отменить использование любого, даже самого эффективного препарата.

Предположения о негативном влиянии антикоагулянтов на костную ткань высказывались неоднократно. Имеющиеся данные о влиянии различных групп антикоагулянтов на МПК в одних случаях были ограничены или противоречивы (ABK) [9,10], а в других – вполне достаточны и убедительны (НФГ) [11-14].

Учитывая изложенное, не подвергается сомнению тот факт, что возможный риск развития/усугубления остеопороза и переломов должен формировать настороженность в отношении использования антикоагулянтных препаратов в терапии ФП, и должен быть учтен при определении показаний к назначению того или иного представителя группы антикоагулянтов в пользу более безопасного лекарственного средства.

В настоящем обзоре мы провели систематизацию и анализ имеющихся в литературе данных, касающихся влияния различных групп антикоагулянтных препаратов на костный метаболизм, минеральную плотность костной ткани и риск развития переломов, о чем и пойдет речь далее.

### Влияние НФГ и НМГ на костный метаболизм, минеральную плотность кости и риск развития переломов

К настоящему времени известны несколько исследований [15-20], изучавших влияние НФГ на костный метаболизм *in vitro* и на животных. J. Miur и соавт. [15] проводили гистоморфометрический и биохимический анализ влияния гепарина на трабекулярную кость крыс, выполняя в течение 8-32 дней однократные ежедневные подкожные инъекции гепарина (в дозах от 0,25 до

1,0 ЕД/г) или физиологического раствора. Гистоморфометрический анализ дистальной трети правой бедренной кости в области проксимальнее эпифизарной ростовой пластинки показал, что НФГ вызывал время- и дозозависимое снижение объема трабекулярной кости. Наибольший объем потери костной ткани (32%) был зафиксирован в течение первых 8 дней при введении гепарина в максимальной дозе (1,0 ЕД/г/сут). Исследование биопсийного материала показало, что при обработке гепарином отмечалось уменьшение поверхности остеобластов (ObS, osteoblast surface) на 37% и на 75% – поверхности остеоида (OS, osteoid surface). При этом терапия гепарином оказывала противоположное влияние на поверхность остеокластов, которая была на 43% (OcS, osteoclast surface) больше при обработке гепарином по сравнению с образцами группы контроля. Определение биохимических маркеров костного ремоделирования подтвердило гистоморфометрические данные. После обработки гепарином выявлено дозозависимое снижение сывороточной костной щелочной фосфатазы (bone specific alkaline phosphatase, bALP – маркер костеобразования, синтезируется остеобластами) и кратковременное увеличение пиридинолина в моче (pyridinoline, PYD – маркер резорбции кости, осуществляемой остеокластами) на фоне введения гепарина. По результатам исследования авторы сделали вывод о том, что гепарин уменьшает объем трабекулярной кости как за счет уменьшения скорости костеобразования, так и за счет увеличения скорости резорбции костной ткани.

Другое исследование этой же группы исследователей было посвящено сравнению влияния НФГ и НМГ на костную ткань у крыс путем однократного ежедневного подкожного введения НФГ (1,0 ЕД/г или 0,5 ЕД/г), НМГ (1,0 ЕД/г или 0,5 ЕД/г) или плацебо (физиологический раствор) в течение 32 дней. В результате было отмечено, что и НФГ и НМГ вызывали дозозависимое уменьшение объема костной ткани, подтвержденное как гистоморфометрическими, так и биохимическими показателями костного метаболизма. Однако воздействие НФГ было более выраженным, а изучение особенностей влияния препаратов на костный метаболизм выявило, что в то время как НФГ и НМГ уменьшают образование костной ткани (за счет уменьшения ObS и Ob), резорбцию кости (за счет увеличения OcS) увеличивает только НФГ. Показатели биохимических маркеров костного обмена подтвердили биопсийные данные: введение НФГ и НМГ сопровождалось дозозависимым снижением bALP, в то время как только НФГ вызывал транзиторное увеличение мочевого PYD [16].

S.G. Shaughnessy с соавт. [17] изучали влияние НФГ и НМГ на костный метаболизм путем количественного определения высвобождения кальция ( $^{45}\text{Ca}$ ) из кост-

ной ткани крыс. Результаты исследования показали, что НМГ в терапевтических дозах не стимулировали активность остеокластов, в отличие от НФГ. При этом для получения показателей влияния НМГ на костную ткань, эквивалентных действию НФГ, требовалось более чем 50-ти кратное увеличение доз препаратов. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что риск развития гепарин-индуцированного остеопороза может быть уменьшен при использовании НМГ. Исследование А.Е. Handschin с соавт. [18], изучавшее влияние НМГ (далтепарина и фондапаринукса) на остеобласты человека *in vitro*, показало, что далтепарин обладал значительным дозозависимым влиянием на снижение дифференцировки и пролиферации остеобластов, измеренным с помощью специфических для остеобластов маркеров остеокальцина и bALP. При этом в клетках, обработанных фондапаринуксом, ингибирующих эффектов не наблюдалось. А S.L. Osip с соавт. [19] обнаружили, что гепарины со средней молекулярной массой менее 3000 Да не оказывали влияния ни на дифференцировку остеобластов, ни на минерализацию костей, подтвердив результаты ранее проведенных исследований, свидетельствующих о зависимости влияния гепарина и его производных на остеобласты от их молекулярной массы.

В своем исследовании А. Irie с соавт. [21] показали, что НФГ усиливает остеокластическую резорбцию костной ткани путем ингибирования активности остеопротегерина (OPG, osteoprotegerin) *in vitro*. Так, гепарин специфически связываясь с остеопротегерином, делает его неспособным к связыванию с RANKL (лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В; *англ.*: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) и, следовательно, неэффективным в отношении прекращения резорбции кости. Кроме того, было высказано предположение о большем ингибирующем действии НФГ на OPG (по сравнению с НМГ), связанном с большим размером их молекул, стерически препятствующим взаимодействию OPG-RANKL. Свое предположение авторы основывали и на результатах ранее проведенного исследования Е. Melissari с соавт. [22], продемонстрировавшего, что НМГ с молекулярной массой около 4000-6000 Да были ассоциированы с менее выраженными остеопоретическими изменениями, чем НФГ с молекулярной массой около 7000-25000 Да. В том же году А. Vik с соавт. [23] исследовали влияние НФГ и далтепарина на плазменные уровни OPG у 20 студентов-добровольцев. В результате исследователи обнаружили более выраженную сосудистую мобилизацию OPG при введении НФГ, чем при введении далтепарина, что свидетельствовало о большем по сравнению с НМГ сродстве НФГ к OPG.

Влияние НФГ на МПК было изучено в 3 клинических исследованиях, включивших в общей сложности 237 женщин, которые по время беременности получали длительную терапию НФГ (более 6 мес), и в результате было обнаружено значительное снижение минеральной плотности костной ткани [14,24,25]. L. Barbour с соавт. [14] с помощью денситометрии костей в проспективном исследовании провели оценку встречаемости гепарин-индуцированного остеопороза у 14 беременных, получающих гепаринотерапию. Измерения проводились исходно, непосредственно после родов и через 6 мес после родов. Было обнаружено, что сразу после родов в 5 из 14 случаев (36%) наблюдалось статистически значимое снижение МПК проксимального отдела бедренной кости  $\geq 10\%$  от исходных показателей, эта разница оставалась статистически значимой через 6 мес после родов ( $p=0,03$ ). В исследовании Т.С. Dahlman с соавт. [24] также выявлено снижение МПК у беременных после терапии гепарином, но менее выраженное (5%). Двумя годами позже С. Douketis с соавт. [25] обнаружили 7%-е снижение МПК при длительной ( $> 1$  мес) гепаринотерапии женщин в период беременности.

Исследований, изучавших влияние НМГ на плотность костной ткани, меньше, а их результаты менее однозначны. Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что применение НМГ у женщин в период беременности сопровождалось незначительным снижением МПК по сравнению с группой контроля (беременные женщины, сопоставимые по возрасту, не нуждающиеся в терапии НМГ). При этом среди НМГ наибольшим влиянием на снижение МПК обладал эноксапарин (длительность терапии в течение года и более) [26-29]. Однако в 2 проспективных observational исследованиях сообщалось о возможной связи длительного профилактического лечения НМГ (в течение 3 и более мес) с потерей костной массы и переломами [30,31], но результаты не достигли статистической значимости. При этом ряд исследователей, объясняя развитие остеопороза у беременных женщин, связывали его возникновение с такими факторами, как иммобилизация, кормление грудью и/или сама беременность [32].

В исследовании L. Wawrzynska с соавт. [33] изучили влияние на костную ткань НМГ (надропарина и эноксапарина) в сравнении с АВК (аценокумаролом) у 86 пациентов, небеременных женщин и мужчин (средний возраст 48,1 лет), получавших антикоагулянтную терапию в течение года и более. В результате исследования наиболее выраженное снижение МПК было выявлено в группах эноксапарина и аценокумарола, причем, в группе эноксапарина снижение МПК было большим (3,1% и 4,8% через 1 и 2 года, соответственно), чем в группе аценокумарола (1,8 и 2,6% через 1 и 2 года, соответственно).



Результаты 2-х исследований, в которых изучали влияние НФГ и НМГ на МПК у пациентов на гемодиализе, показали незначительные изменения МПК, более выраженные у пациентов, получавших НФГ [34,35]. Так, в исследование K.N. Lai с соавт. [35] было включено 40 пациентов на гемодиализе, использовавших НФГ в течение более чем 24 мес. Затем этим пациентам в течение 8 мес во время гемодиализа проводилось введение НМГ (надропарин), а затем – вновь НФГ в течение 12 мес. В результате было отмечено, что на фоне терапии НФГ у 35% пациентов наблюдалось повышение тартрат-резистентной кислой фосфатазы (*англ.*: tartrate-resistant acid phosphatase, TRAcP), отражающей остеокластическую активность, с последующим уменьшением показателя на 14% после перехода на использование НМГ, и возвращением к предыдущим значениям после возвращения на использование НФГ.

Опубликованы результаты 2-х исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность НМГ для профилактики рестеноза после коронарной ангиопластики [36] и при длительной терапии у пациентов с хронической венозной недостаточностью и трофическими язвами голеней [37]: потери костной ткани выявлено не было.

С другой стороны, известны исследования, продемонстрировавшие значительное снижение МПК при длительном лечении НМГ [38,39]. Так, M. Monreal [38] обнаружил снижение МПК поясничного отдела позвоночника и бедра на 5,07% и 4,54%, соответственно, уже через 3 мес терапии НМГ. В исследовании A.E. Grzegorzewska с соавт. [39] было показано, что пациенты на гемодиализе/перитонеальном диализе, получавшие НМГ, антиагреганты или НМГ+антиагреганты не менее 2-х лет, имели более низкие показатели МПК в сравнении с пациентами, не получавшими данной терапии ( $0,711 \pm 0,100$  г/см<sup>2</sup> против  $0,904 \pm 0,124$  г/см<sup>2</sup>,  $p=0,0001$ ).

Ассоциация терапии гепаринами с развитием переломов также была изучена в нескольких исследованиях. V. Pettila с соавт. [40] сообщили, что частота развития переломов у беременных женщин, получавших длительную терапию НФГ, составляла 3,6%, в то время как у получавших НМГ (далтепарин) развития переломов зафиксировано не было. T.C. Dahlman с соавт. [41] в своем исследовании отметили, что частота развития переломов у беременных женщин при использовании НФГ в средней суточной дозе 24500 МЕ на протяжении в среднем 17 нед составляет 2,2%. M. Monreal с соавт. [42] обнаружили 15%-ю частоту развития переломов позвонков у пациентов, длительно получавших НФГ, в то время как при длительной терапии НМГ она составила лишь 2,5%.

O. Gajic-Veljanoski с соавт. выполнили мета-анализ [43], объединивший 14 исследований (10 РКИ и

4 наблюдательных когортных исследования, из которых 3 – проспективные и одно – ретроспективное), изучавших влияние НМГ на МПК и переломы костей. Выявлено, что терапия НМГ в течение 3-6 мес не увеличивает риск развития переломов, однако более длительное воздействие (до 24 мес) может отрицательно повлиять на МПК, подвергая пациентов повышенному риску потери костной ткани и развития переломов и требуя постоянного мониторинга МПК.

Подводя итог, можно утверждать, что исследования, изучавшие влияние гепаринов на костную ткань, убедительно демонстрируют негативное влияние НФГ на костный метаболизм, увеличивающее риск развития остеопороза и переломов. НМГ ассоциирован с меньшим влиянием на костный метаболизм, меньшим риском развития остеопороза и переломов и более безопасен для костной ткани. Однако долгосрочное использование НМГ (>6 мес) может оказать отрицательное влияние на костную ткань и требует контроля МПК.

### **Влияние АВК на костный метаболизм, минеральную плотность кости и риск развития переломов**

Основной механизм, с помощью которого АВК оказывают влияние на костный метаболизм, реализуется при проявлении биологической активности представителей группы – антикоагулянтном действии путем угнетения  $\gamma$ -карбоксилирования ряда остатков глутаминовой кислоты в К-зависимых факторах свертывания II, VII, IX и X. При этом угнетают также и процессы  $\gamma$ -карбоксилирования в остеокальцине – К-зависимом белке костного матрикса, играющем важную роль в формировании костной ткани. Известно, что карбоксилированный остеокальцин (Gla-Ос) связывается с гидроксипатитом кости и накапливается в костном матриксе. Неполное  $\gamma$ -карбоксилирование остеокальцина сопровождается низким сродством последнего к костному матриксу и его высвобождением в кровь. Ряд исследователей выделяют также косвенное влияние на костную ткань диетических ограничений, принятых у пациентов, использующих АВК [44-50].

Влияние АВК на костную ткань было продемонстрировано в ряде исследований. В проспективном наблюдательном исследовании S.A. Jamal с соавт. [9] изучался риск развития остеопороза у 6201 женщины в постменопаузе. В результате 2-х летнего наблюдения было выявлено, что как у женщин, принимавших АВК – варфарин ( $n=149$ ), так и у не использовавших его пациенток ( $n=6052$ ) показатели МПК бедра ( $0,748 \pm 0,11$  г/см<sup>2</sup> и  $0,736 \pm 0,11$  г/см<sup>2</sup>, соответственно) и пяточной кости ( $0,384 \pm 0,08$  г/см<sup>2</sup> и  $0,376 \pm 0,08$  г/см<sup>2</sup>, соответственно) были схожи. Через 3,5 года наблюдения риск развития переломов также

был сопоставим в группе наличия/отсутствия терапии варфарином (относительный риск [ОР] 1,0; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,60-1,7).

М. Avgeri с соавт. [51] проводили оценку маркеров костного обмена и МПК у 23 детей, получавших длительную терапию АВК, по сравнению с группой контроля (n=25). В результатах исследования было отмечено, что у детей, принимавших АВК, были повышены уровни маркеров костной резорбции, а уровни маркеров костеобразования были ниже, чем у детей группы контроля. Также у 52% пациентов группы АВК были выявлены признаки остеопении. Статистический анализ результатов исследования показал, что длительная терапия АВК является независимым предиктором изменения уровней маркеров костного метаболизма, что позволяет предположить, что длительная терапия АВК может вызвать остеопению у детей с последующим риском развития остеопороза в более зрелом возрасте.

В другом исследовании типа «случай-контроль», в которое было включено 70 пациентов с ревматической болезнью сердца, подвергнутых механическому протезированию клапанов и длительно получавших варфарин (>1 года), продемонстрировано негативное влияние АВК на МПК. Z. Rezaieyazdi с соавт. [52] наблюдали статистически значимое снижение МПК поясничного отдела позвоночника у пациентов группы АВК по сравнению с группой контроля (n=103), и сформулировали заключение о необходимости мониторингирования этого показателя с профилактическим применением кальция и витамина D при длительной терапии АВК.

В систематическом обзоре А. Tufano с соавт. [10] рассмотрены результаты 9 поперечных исследований, посвященных изучению влияния длительной (более 1 года) терапии АВК (варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион) на МПК у взрослых. Авторы пришли к выводу о том, что длительное применение этих препаратов может быть связано с клинически значимым снижением МПК и увеличением риска развития переломов. Было рекомендовано учитывать эти эффекты АВК в терапии пациентов, особенно – при наличии у них сопутствующих факторов риска развития остеопороза и переломов, а также у женщин и лиц пожилого возраста.

Ассоциация между терапией АВК и повышенным риском развития переломов позвонков и ребер была обнаружена в популяционном ретроспективном когортном исследовании Р. J. Caraballo с соавт. [53]. В исследование были включены 572 женщины в возрасте ≥35 лет, принимавшие оральные антикоагулянты прямого действия (варфарин или диккумарол) по причине ВТЭ, период наблюдения составил 6314 человек-лет. Риск развития переломов был оценен путем

сравнения новых переломов с числом, ожидаемым от половозрастных и возрастных показателей заболеваемости для общей популяции. В результате исследования было обнаружено, что использование АВК в течение 12 мес и более было независимым предиктором переломов позвонков (p=0,009) и переломов ребер (p=0,02). Оценка риска развития переломов в зависимости от длительности терапии АВК выявила, что риск переломов позвонков возрастал с 2,4 (95%ДИ 1,6-3,4) при продолжительности антикоагулянтной терапии до 3 мес до 3,6 (95%ДИ 2,5-4,9) при терапии от 3 до 12 мес и до 5,3 (95%ДИ 3,4-8,0) при терапии в течение 12 мес и более. Риск переломов ребер возрастал с 1,6 (95%ДИ 0,9-2,7), до 1,6 (95%ДИ 0,9-2,6) и до 3,4 (95%ДИ 1,8-5,7) в периоды до 3 мес, от 3 до 6 мес и от 12 мес и более, соответственно.

В другом ретроспективном когортном исследовании В. F. Gage с соавт. [54], в которое были включены данные 4461 пациента, получавших длительную терапию варфарином (≥1 года), авторы наблюдали статистически значимую ассоциацию между развитием остеопоротических переломов и применением варфарина у мужчин (отношение шансов [ОШ] 1,63; 95%ДИ 1,26-2,10), но не у женщин (ОШ 1,05; 95%ДИ 0,88-1,26). Кроме того, было обнаружено, что у пациентов обоего пола, получавших варфарин менее 1 года, риск развития остеопоротических переломов статистически значимо не повышался (ОШ 1,03; 95%ДИ 0,82-1,29).

В 2018 г. был опубликован метаанализ, выполненный W. Fiordellisi с соавт. [55] и включивший 23 исследования (8 проспективных когортных исследований, 7 ретроспективных когортных исследований, 3 исследования типа «случай-контроль», 4 кросс-секционных исследования и одно РКИ). Анализируя результаты, исследователи не обнаружили различий в рисках развития переломов в группах АВК и контроля, в том числе, и в отношении риска развития переломов определенных костей (бедро, позвоночник, запястье и ребро). Не было отмечено различий в группах пациентов мужского пола, а также у больных, принимающих АВК более 1 года. Однако были выявлены ассоциации более высокого риска переломов с возрастом более 65 лет (ОШ 1,07; 95%ДИ 1,01-1,14) и женским полом (ОШ 1,11; 95%ДИ 1,02-1,21), хотя сила этих ассоциаций была невелика.

Таким образом, результаты исследований демонстрируют, что АВК, по-видимому, приводят к снижению МПК, особенно у пациентов, находящихся на длительной (более 1 года) терапии этой группой препаратов. Поэтому у этих больных необходимы мониторинг МПК, а также профилактический прием кальция и витамина D. Однозначной связи риска развития переломов на фоне терапии АВК в настоящее время

не выявлено, однако полученные результаты диктуют необходимость проведения дальнейших исследований.

### Влияние ПОАК на костный метаболизм, минеральную плотность костной ткани и риск развития переломов

R. Gigi с соавт. [56] провели исследование влияния ПОАК на костную ткань с использованием модели культуры клеток *in vitro*, полученную из линии остеобластных клеток человека SaOS-2. Обработывая клетки в течение 24 ч различными концентрациями ривароксабана, исследователи проводили анализ на синтез ДНК и активность креатинкиназы и щелочной фосфатазы, а после обработки в течение 21 дня – показателей МПК. Результаты исследования свидетельствуют о том, что ривароксабан ингибировал синтез ДНК клетками до 60%, этот эффект был дозозависимым (0,01–50 мкг/мл). В той же степени и также дозозависимо была ингибирована и активность креатинкиназы, активность щелочной фосфатазы ингибировалась до 30%. Через 21 день после обработки исследователи обнаружили, что остеобластная минерализация не была затронута. Полученные данные свидетельствовали о том, что ривароксабан оказывал ингибирующее действие только на первую стадию костеобразования, не оказывая влияния на более поздние стадии – минерализацию кости, то есть, производил преходящее ингибирование костеобразования. Чуть позже эти же авторы провели исследование влияния ривароксабана на реакцию клеточной линии SaOS-2 на остеобластомодулирующие гормоны. Полученные результаты позволяют предположить, что ривароксабан может оказывать ингибирующее действие не только на ранних стадиях формирования костной ткани, но и влиять на стимулирующие эффекты костных модулирующих гормонов, механизмы действия которых пока неясны [57].

T. Winkler с соавт. [58] провели исследование по изучению влияния прямого ингибитора тромбина (меллагатрана) на остеобласты человека в сравнении с НФГ и НМГ (далтепарин). Проводилась оценка количества клеток, синтеза белка, активности митохондрий и щелочной фосфатазы, а также синтеза коллагена I типа в первичной культуре остеобластов. В результате наблюдений были получены результаты, свидетельствующие о меньшем ингибирующем действии меллагатрана на остеобласты человека *in vitro* по сравнению с далтепарином или НФГ, последний продемонстрировал наиболее выраженное влияние на клеточный метаболизм [58]. Полученные результаты позволили авторам высказать предположение, что прямые ингибиторы тромбина могут помочь предотвратить гепарин-индуцированное негативное влияние на метаболизм костной ткани.

В исследовании Y. Morishima с соавт. [59] изучалось влияние варфарина и эдоксабана на сывороточную концентрацию общего остеокальцина,  $\gamma$ -карбоксилированного остеокальцина (Gla-Oc) и недокарбоксилированного остеокальцина (Glu-Oc) у крыс. Животным перорально вводили варфарин или эдоксабан, а через 24 ч получали образцы сыворотки и плазмы крови для измерения остеокальцина и протромбинового времени. В результате исследования было обнаружено, что варфарин в дозе 1 мг/кг заметно повышал сывороточный уровень Glu-Oc, незначительно увеличивал уровень общего остеокальцина и значительно снижал уровень Gla-Oc в сыворотке крови по сравнению с контрольными крысами. Эдоксабан в дозе 1 мг/кг (средняя рекомендуемая доза) и 54 мг/кг (доза, увеличивающая протромбиновое время в 2,25 раза) не оказывал влияния на уровни общего остеокальцина, Glu-Oc и Gla-Oc. Результаты исследования позволяют предположить, что, в отличие от варфарина, использование эдоксабана даже в дозах, превышающих рекомендованные для реализации его антитромботической активности, не оказывает влияния на продукцию Gla-Oc, а, следовательно, использование препарата ассоциировано с более низким риском неблагоприятного воздействия на здоровье костей. Однако, G.N. Solayar с соавт. [60], обрабатывая культуру остеобластов человека различными концентрациями ривароксабана (0,013, 0,13, 1,3 и 13 мкг/мл) или эноксапарина (1, 10 и 100 мкг/мл) обнаружили, что и ривароксабан, и эноксапарин могут угнетать функции остеобластов, оцениваемые по активности щелочной фосфатазы, не оказывая при этом отрицательного действия на их жизнеспособность. Было обнаружено, что угнетение функции остеобластов было связано со снижением экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) остеокальцина, фактора транскрипции Runx2 (Runt-related transcription factor 2 – ключевой фактор дифференцировки остеобластов) и остеогенного фактора BMP-2 (bone morphogenetic proteins – остеогенный фактор роста). В свою очередь H. Pilge с соавт. [61] оценивали влияние ривароксабана и эноксапарина на экспрессию остеогенных маркерных генов, опосредованную мРНК, поверхностных рецепторов, а также дифференцировочную способность первичных мезенхимальных стромальных клеток человека в процессе их остеогенной дифференцировки. Результаты исследования продемонстрировали, что эноксапарин, но не ривароксабан, значительно увеличивал пролиферацию мезенхимальных стромальных клеток в течение первой недели остеогенной дифференцировки при подавлении остеогенных маркерных генов, участвующих в остеогенной дифференцировке, экспрессии поверхностных рецепторов и кальцификации. Полученные

результаты позволили предположить, что ривароксабан, по-видимому, превосходит эноксапарин на ранних стадиях заживления костей *in vitro*, не оказывая ингибирующего влияния на остеогенную дифференцировку мезенхимальных стромальных в процессе остеогенеза [61].

Оценка влияния ПОАК ривароксабана на костный метаболизм (минеральный обмен костной ткани), а также на кальцификацию сосудов и дисфункцию сосудистого эндотелия была выполнена S. Namba с соавт. [62] при переходе от терапии варфарином к терапии ривароксабаном у 21 пациента с ФП, получавших лечение варфарином в течение 12 и более мес. У всех пациентов назначение варфарина было изменено на ривароксабан (10 или 15 мг/сут). Исследование показало, что переход с варфарина на ривароксабан у пациентов с ФП сопровождался увеличением маркеров костеобразования и снижением маркеров костной резорбции. Так, было отмечено статистически значимое повышение уровня bALP по сравнению с исходным уровнем ( $12,5 \pm 4,6$  до  $13,4 \pm 4,1$  Ед/л,  $p < 0,01$ ) и статистически значимое снижение сывороточного уровня недокарбоксилированного остеокальцина ( $9,5 \pm 5,0$  до  $2,7 \pm 1,3$  нг/мл,  $p < 0,01$ ) [62].

Представляет интерес работа О.А.М. Abd El-Ghafar с соавт. [63], обнаруживших, что апиксабан, реализуя основное терапевтическое действие, ингибируя фактор Ха, ингибирует также внутриклеточный сигнальный путь JAK2-STAT3 (janus kinase 2/signal transducers and activators of transcription 3, янус-киназа 2/сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3). Известно, что JAK2-STAT3 относится к провоспалительным сигнальным путям, регулирующим функциональное состояние иммунокомпетентных клеток и задействованным в патогенезе ряда иммуновоспалительных заболеваний, в том числе – ревматоидного артрита. В свою очередь, одним из наиболее ранних рентгенологических признаков ревматоидного артрита является периартикулярный остеопороз. Иммуновоспалительные нарушения при ревматоидном артрите оказывают непосредственное влияние на remodelирование костной ткани, угнетая костеобразование путем снижения образования и активности остеобластов и интенсифицируя резорбцию костной ткани путем повышения дифференцировки и активности остеокластов. Установлено, что снижение МПК, а также увеличение маркеров костной резорбции (гидроксипролина, пиридинолина и др.) коррелирует с клиническими и лабораторными показателями активности ревматоидного артрита, а показатель МПК рассматривается как маркер тяжести воспалительного процесса и прогрессирования болезни. В исследовании было показано, что использование апиксабана у крыс сопровождалось обратным развитием воспалительного процесса в тканях колен-

ного сустава, купированием воспалительного отека и восстановлением поврежденной надкостницы. Результаты исследования позволяют говорить о непосредственном противовоспалительном действии апиксабана на суставную ткань, а также опосредованном протективном эффекте препарата в отношении костной ткани, что имеет особую важность при сочетании ФП с иммуновоспалительными заболеваниями – факторами риска остеопороза.

К настоящему времени сведения о влиянии ПОАК на МПК весьма ограничены. Поэтому большой интерес представляют опубликованные совсем недавно результаты исследования, выполненного Н.К. Huang с соавт. [64]. В этом исследовании изучалась возможная взаимосвязь между приемом ПОАК и варфарина и развитием остеопороза. Пациенты с ФП ( $n=17008$ ), включенные в исследование, были распределены на 2 равные группы по 8504 пациента: группу ПОАК (ривароксабан, дабигатран или апиксабан) и группу варфарина. Средний период наблюдения составил 2,1 года. В результате исследования было выявлено, что в группе ПОАК риск развития остеопороза был статистически значимо ниже, чем в группе варфарина (отношение рисков [RR] 0,82; 95%ДИ 0,68–0,97;  $p=0,024$ ). Снижение риска развития остеопороза по сравнению с варфарином было отмечено в подгруппах апиксабана (RR 0,38; 95%ДИ 0,22–0,66;  $p<0,001$ ) и ривароксабана (RR 0,68; 95%ДИ 0,55–0,83;  $p<0,001$ ), но не в подгруппе дабигатрана (RR 1,04; 95%ДИ 0,85–1,27;  $p=0,689$ ). Также было выявлено, что более низкий риск развития остеопороза в группе ПОАК, по сравнению с группой варфарина, был у женщин (RR 0,79; 95%ДИ 0,64–0,98;  $p=0,029$ ) и у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет (RR 0,81; 95%ДИ 0,67–0,98;  $p=0,029$ ). В свою очередь анализ показателей в группе ПОАК выявил, что в сравнении с дабигатраном как апиксабан (RR 0,39; 95%ДИ 0,22–0,67;  $p<0,001$ ), так и ривароксабан (RR 0,63; 95%ДИ 0,50–0,80;  $p<0,001$ ) были связаны с более низким риском развития остеопороза. Статистически значимых различий в риске развития остеопороза при сравнении апиксабана и ривароксабана отмечено не было (RR 0,72; 95%ДИ 0,38–1,34;  $p=0,298$ ). Полученные результаты позволили исследователям прийти к заключению, что у пациентов с ФП использование ПОАК ассоциировано с более низким риском развития остеопороза по сравнению с варфарином.

С. Treceno-Lobato с соавт. [65], изучая развитие нежелательных побочных реакций у 334 пациентов, принимающих АВК (аценокумарол или варфарин) или ПОАК (апиксабан, эдоксабан, ривароксабан или дабигатран), выявили, что на фоне приема АВК остеопороз был одной из наиболее часто встречающихся нежелательных лекарственных реакций.



Развитие остеопороза было зарегистрировано в 11 случаях использования АВК и ни в одном ПОАК, что позволило авторам сделать вывод о целесообразности использования именно этого класса антикоагулянтов у пациентов с риском остеопоротических переломов.

Взаимосвязь приема ПОАК (дабигатрана) с риском развития переломов у пациентов с ФП в сравнении с варфарином была исследована W.C. Lau с соавт. [66]. Исследователи показали, что применение дабигатрана по сравнению с варфарином ассоциировалось с более низким риском развития переломов. Группа исследователей Н.К. Huang с соавт. [67], уже упоминавшаяся ранее, также изучила влияние ПОАК на риск развития переломов, проведя ретроспективный анализ данных 19414 пациентов с ФП, получавших ПОАК (апиксабан, ривароксабан или дабигатран) или варфарин. Период наблюдения составил в среднем 2,4 года. В результате у пациентов с ФП, принимавших ПОАК, был отмечен более низкий риск развития переломов (RR 0,84; 95%ДИ 0,77-0,93;  $p < 0,001$ ), чем у больных, лечившихся варфарином. Кроме того, прием каждого из анализируемых ПОАК (особенно, апиксабана и ривароксабана) также был ассоциирован со статистически значимо меньшим риском переломов в сравнении с варфарином: дабигатран – RR 0,88 (95%ДИ 0,78-0,99;  $p = 0,027$ ), апиксабан – RR 0,67 (95%ДИ 0,52-0,87;  $p = 0,003$ ), ривароксабан – RR 0,81 (95%ДИ 0,72-0,90;  $p < 0,001$ ). Также было обнаружено, что терапия всеми тремя ПОАК была связана с более низким риском переломов позвонков (RR 0,75; 95%ДИ 0,65-0,86;  $p < 0,001$ ), апиксабаном – с более низким риском перелома бедренной кости (RR 0,53; 95%ДИ 0,30-0,94;  $p = 0,029$ ), а ривароксабаном – с более низким риском перелома плечевой кости/предплечья/запястья (RR 0,78; 95%ДИ 0,62-0,98;  $p = 0,030$ ) [67].

Механизмы, с помощью которых ПОАК могут оказывать влияние на костный метаболизм, изучены недостаточно. К настоящему времени известны результаты немногочисленных доступных исследований, общая идея которых заключается в том, что использование ПОАК оказывает мягкое воздействие на метаболические процессы в костной ткани [56-62], не приводящее к клинически значимому снижению костной массы и развитию переломов. Более мягкое действие на костный метаболизм и отсутствие антагонистического действия на витамин К-зависимые факторы остеогенеза обуславливает ассоциацию ПОАК с более низким риском развития остеопороза и остеопоротических переломов, характеризуя ПОАК как группу, более безопасную для костной ткани по сравнению с АВК.

## Заключение

Фибрилляция предсердий является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, наиболее часто встречающихся в старших возрастных группах, ассоциированным с высокими показателями летальности, инвалидизации и снижения качества жизни, что в большинстве случаев обусловлено развитием сердечно-сосудистых осложнений ФП, прежде всего, тромбоэмболических.

Антикоагулянты представляют собой гетерогенную группу лекарственных средств, давно и успешно используемую в лечении и профилактике тромбоэмболических состояний. Преимущество тех или иных представителей группы определяется как эффективностью, так и безопасностью препаратов в отношении влияния на свертывающую систему крови, а также в отношении других нежелательных побочных реакций, в том числе – влияния на костную ткань.

Данные литературы свидетельствуют об ассоциации антикоагулянтных лекарственных средств с развитием/усугублением остеопороза и его осложнений. Учет остеотропного патологического действия антикоагулянтов представляется особенно важным в свете предполагаемого частого сочетания ФП и остеопороза, распространение которых увеличивается с возрастом. Развитие/усугубление остеопороза, остеопоротических переломов способно ухудшить прогноз у пациентов с ФП, сводя на нет врачебные терапевтические усилия.

Известно, что влияние на костную ткань (костный метаболизм, МПК, переломы) различных антикоагулянтов неодинаково. Существующие данные убедительно демонстрируют нетагивное влияние на костную ткань НФГ, а механизмы, объясняющие пагубное остеотропное влияние гепарина, выяснены и продемонстрированы в многочисленных экспериментах. По сравнению с НФГ влияние НМГ на костную ткань представляется более безопасным, что делает его предпочтительным для использования в лечебно-профилактических целях. Несмотря на то, что АВК оказывают значительное влияние на костный метаболизм и, в частности, на остеокальцин, имеющиеся данные, демонстрирующие влияние АВК на МПК и переломы, являются противоречивыми. Тем не менее, по совокупности результатов исследований было сформулировано предупреждение о необходимости мониторинга МПК и профилактического приема кальция и витамина D при длительном использовании (более 1 года) представителей группы.

На сегодняшний день наиболее безопасными среди антикоагулянтов как в отношении костного метаболизма, так и в отношении МПК и переломов являются ПОАК. Безопасность этих представителей группы в сравнении с другими антикоагулянтами была

продемонстрирована в экспериментах *in vivo*, *in vitro*, изучена в РКИ, мета-анализах, представлена в систематических обзорах. Сравнение различных ПОАК между собой показало, что апиксабан и ривароксабан обладают большей безопасностью в отношении развития остеопороза, а противовоспалительный эффект апиксабана способен оказать протективное действие на костную ткань при сочетании ФП с иммуноопосредованными заболеваниями, в частности, ревматоидного артрита – фактором риска остеопороза.

Безопасность антикоагулянтов в отношении костной ткани должна быть принята во внимание и учтена при назначении терапии ФП, где использование ПОАК должно быть предпочтительным для лиц с остеопорозом и остеопоротическими переломами, а также для лиц с высоким риском развития последних.

**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 may not coincide with the opinion of the company.

## References / Литература

1. Piran S., Schulman S. Management of venous thromboembolism: An update. *Thromb J.* 2016;14:107-15. DOI:10.1186/s12959-016-0107-z.
2. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
3. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al. AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007432.
4. Hylek E.M., Held C., Alexander J.H., et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2141-7. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.549.
5. Flaker G.C., Eikelboom J.W., Shestakovsky O., et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke.* 2012;43:3291-7. DOI:10.1161/STROKEAHA.112.664144.
6. Brandjes D.P., Heijboer H., Buller H.R., et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1992;327:1485-9. DOI:10.1056/NEJM199211193272103.
7. Kelman A., Lane N.E. The management of secondary osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:1021-37. DOI:10.1016/j.berh.2005.06.005.
8. Borgelt L.M., Fixen D.R. Osteoporosis and Osteomalacia. In: Tisdale J.E., Miller D.A., eds. *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management.* 3rd ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018: 1119-33.
9. Jamal S.A., Browner W.S., Bauer D.C., Cummings S.R. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. *Ann Intern Med.* 1998;128:829-32. DOI:10.7326/0003-4819-128-10-199805150-00006.
10. Tufano A., Coppola A., Contaldi P., et al. Oral Anticoagulant Drugs and the Risk of Osteoporosis: New Anticoagulants Better than Old? *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41:382-8. DOI:10.1055/s-0034-1543999.
11. Nelson-Piercy C. Hazards of heparin: Allergy, Heparin-Induced thrombocytopenia and osteoporosis. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1997;11:489-509. DOI:10.1016/S0950-3552(97)80024-7.
12. Alban S. Adverse effects of heparin. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;207:211-63. DOI:10.1007/978-3-642-23056-1\_10.
13. Schulman S., Hellgren-Wangdahl M. Pregnancy, heparin and osteoporosis. *Thromb Haemost.* 2002;87:180-1.
14. Barbour L.A., Kick S.D., Steiner J.F., et al. A prospective study of Heparin-Induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994;170:862-9. DOI:10.1016/S0002-9378(94)70299-3.
15. Muir J.M., Andrew M., Hirsh J., et al. Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone *in vivo*. *Blood.* 1996;88:1314-20. DOI:10.1182/blood.V88.4.1314.bloodjournal8841314.
16. Muir J.M., Hirsh J., Weitz J.J., et al. A histomorphometric comparison of the effects of heparin and Low-Molecular weight heparin on cancellous bone in rats. *Blood.* 1997;89:3236-42. DOI:10.1182/blood.V89.9.3236.
17. Shaughnessy S.G., Young E., Deschamps P., Hirsh J. The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from fetal rat calvaria. *Blood.* 1995;86:1368-73. DOI:10.1182/blood.V86.4.1368.bloodjournal8641368.
18. Handschin A.E., Trentz O.A., Hoerstrup S.P., et al. Effect of low molecular weight heparin (dalteparin) and fondaparinux (Arixtra) on human osteoblasts *in vitro*. *Br J Surg.* 2005;92:177-83. DOI:10.1002/bjs.4809.
19. Osip S.L., Butcher M., Young E., et al. Differential effects of heparin and low molecular weight heparin on osteoblastogenesis and adipogenesis *in vitro*. *Thromb Haemost.* 2004;92:803-10. DOI:10.1160/TH04-03-0199.
20. Bhandari M., Hirsh J., Weitz J.J., et al. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation *in vitro*. *Thromb Haemost.* 1998;80:413-7. DOI:10.1055/s-0037-1615222.
21. Irie A., Takami M., Kubo H., et al. Heparin enhances osteoclastic bone resorption by inhibiting osteoprotegerin activity. *Bone.* 2007;41:165-74. DOI:10.1016/j.bone.2007.04.190.
22. Melissari E., Parker C.J., Wilson N.V., et al. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost.* 1992;68: 652-6.
23. Vik A., Brodin E., Sveinbjornsson B., Hansen J.B. Heparin induces mobilization of osteoprotegerin into the circulation. *Thromb Haemost.* 2007;98:148-54.
24. Dahlman T.C., Sjöberg H.E., Ringertz H. Bone mineral density during long-term prophylaxis with heparin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:1315-20. DOI:10.1016/S0002-9378(13)90457-9.
25. Douketis J.D., Ginsberg J.S., Burrows R.F., et al. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. A prospective matched cohort study. *Thromb Haemost.* 1996;75:254-7.
26. Nelson-Piercy C., Letsky E.A., de Swiet M. Low-Molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: Experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:1062-8. DOI:10.1016/S0002-9378(97)70403-4.
27. Casele H.L., Laifer S.A. Prospective evaluation of bone density in pregnant women receiving the low molecular weight heparin enoxaparin sodium. *J Matern Fetal Med.* 2000;9:122-5.
28. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-Molecular-Weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: A systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106:401-7. DOI:10.1182/blood-2005-02-0626.
29. Lefkou E., Khamashta M., Hampson G., Hunt B.J. Review: Low-Molecular-Weight Heparin-Induced osteoporosis and osteoporotic fractures: A myth or an existing entity? *Lupus.* 2010;19:3-12. DOI:10.1177/0961203309353171.
30. Carlin A.J., Farquharson R.G., Quenby S.M., et al. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: Low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod.* 2004;19:1211-4. DOI:10.1093/humrep/deh115.
31. Pettit V., Leinonen P., Markkola A., et al. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost.* 2002;87:182-96. DOI:10.1055/s-0037-1612970.
32. Tsvetov G., Levy S., Benbassat C., et al. Influence of number of deliveries and total Breast-Feeding time on bone mineral density in premenopausal and young postmenopausal women. *Maturitas.* 2014;77:249-54. DOI:10.1016/j.maturitas.2013.11.003.
33. Wawrzynska L., Tomkowski W.Z., Przedlacki J., et al. Changes in bone density during Long-Term administration of Low-Molecular-Weight heparins or acenocoumarol for secondary prophylaxis of venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33:64-7. DOI:10.1159/000073848.
34. Bernis C. Mineral bone density variation in hemodialysis patients: Nonfractionated heparin (NFH) versus low molecular weight heparin (LMWH). *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:1789.
35. Lai K.N., Ho K., Cheung R.C., et al. Effect of low molecular weight heparin on bone metabolism and hyperlipidaemia in patients on maintenance hemodialysis. *Int J Artif Organs.* 2001;24:447-55. DOI:10.1177/039139880102400708.
36. Serra R., Buffone G., De Franciscis A., et al. Skin grafting followed by low molecular-weight heparin long-term therapy in chronic venous leg ulcers. *Ann Vasc Surg.* 2012;26:190-7. DOI:10.1016/j.javsg.2011.04.008.
37. Grassman E.D., Leya F., Fareed J. et al. A randomized trial of the low Molecular-Weight heparin ceretoparin to prevent restenosis following coronary angioplasty. *J Invasive Cardiol.* 2001;13:723-8.
38. Monreal M., Olive A., Lazo E., del Rio L. Heparins, coumarin, and bone density. *Lancet.* 1991;338:706. DOI:10.1016/0140-6736(91)91292-3.
39. Grzegorzewska A.E., Mlot-Michalska M. Low molecular weight heparins and antiplatelet drugs, and bone mineral density in dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2008;24:125-31.
40. Pettit V., Kaaja R., Leinonen P., et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy. *Thromb Res.* 1999;96:275-82. DOI:10.1016/S0049-3848(99)00110-3.

41. Dahlman T.C. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1265-70. DOI:10.1016/0002-9378(93)90378-V.
42. Monreal M., Llofz E., Olive A., et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost.* 1994;71:7-11. DOI:10.1055/s-0038-1642376.
43. Gajic-Veljanoski O., Chai W., Prakesh S., Cheung A.M. Effects of Long-Term Low-Molecular-Weight Heparin on Fractures and Bone Density in Non-Pregnant Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2016;31:947-57. DOI:10.1007/s11606-016-3603-8.
44. Karsenty G., Olson E.N. Bone and Muscle Endocrine Functions: Unexpected Paradigms of Inter-Organ Communication. *Cell.* 2016;164:1248-56. DOI:10.1016/j.cell.2016.02.043.
45. Price P.A., Williamson M.K. Effects of warfarin on bone. Studies on the vitamin K-dependent protein of rat bone. *J Biol Chem.* 1981;256:12754-9.
46. Ferriere K., Rizzoli R. Anticoagulants and osteoporosis [in French]. *Rev Med Suisse.* 2007;3:1508-11.
47. Pearson D.A. Bone health and osteoporosis: The role of vitamin K and potential antagonism by anticoagulants. *Nutr Clin Pract.* 2007;22:517-44. DOI:10.1177/0115426507022005517.
48. Vermeer C. Vitamin K: The effect on health beyond coagulation - An overview. *Food Nutr Res.* 2012;56:5329. DOI:10.3402/fnr.v56i0.5329.
49. Cranenburg E.C., Schurgers L.J., Vermeer C. Vitamin K: The coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost.* 2007;98:120-5. DOI:10.1160/TH07-04-0266.
50. Szulc P., Arlot M., Chapuy M.C., et al. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1591-5. DOI:10.1002/jbmr.5650091012.
51. Avgeri M., Papadopoulou A., Platakouki H., et al. Assessment of bone mineral density and markers of bone turnover in children under Long-Term oral anticoagulant therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30:592-7. DOI:10.1097/MPH.0b013e31817541a8.
52. Rezaieyazdi Z., Falsoleiman H., Khajehdaluee M. et al. Reduced bone density in patients on long-term warfarin. *Int J Rheum Dis.* 2009;12:130-5. DOI:10.1111/j.1756-185X.2009.01395.x.
53. Caraballo P.J., Heit J.A., Atkinson E.J., et al. Long-Term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med.* 1999;159:1750-6. DOI:10.1001/archinte.159.15.1750.
54. Gage B.F., Birman-Deych E., Radford M.J., et al. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med.* 2006;166:241-6. DOI:10.1001/archinte.166.2.241.
55. Fiorellisi W., White K., Schweizer M. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Vitamin K Antagonist Use and Fracture. *J. Gen. Intern. Med.* 2019;34:304-11. DOI:10.1007/s11606-018-4758-2.
56. Gigi R., Salai M., Dolkart O., et al. The effects of direct factor Xa inhibitor (Rivaroxaban) on the human osteoblastic cell line SaOS2. *Connect Tissue Res.* 2012;53:446-50. DOI:10.3109/03008207.2012.711867.
57. Somjen D., Katzburg S., Gigi R., et al. Rivaroxaban, a direct inhibitor of the coagulation factor Xa interferes with hormonal-induced physiological modulations in human female osteoblastic cell line SaOS2. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;135:67-70. DOI:10.1016/j.jsbmb.2013.01.006.
58. Winkler T., Perka C., Matziolis D., Matziolis G. Effect of a direct thrombin inhibitor compared with dalteparin and unfractionated heparin on human osteoblasts. *Open Orthop. J.* 2011;5:52-8. DOI:10.2174/1874325001105010052.
59. Morishima Y., Kamisato C., Honda Y., et al. The effects of warfarin and edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, on gamma-carboxylated (Gla-osteocalcin) and undercarboxylated osteocalcin (uc-osteocalcin) in rats. *Thromb Res.* 2013;131:59-63. DOI:10.1016/j.thromres.2012.08.304.
60. Solayar G.N., Walsh P.M., Mulhall K.J. The effect of a new direct Factor Xa inhibitor on human osteoblasts: An in-vitro study comparing the effect of rivaroxaban with enoxaparin. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:247. DOI:10.1186/1471-2474-12-247.
61. Pilge H., Fröbel J., Mrotzek S.J. et al. Effects of thromboprophylaxis on mesenchymal stromal cells during osteogenic differentiation: An in-vitro study comparing enoxaparin with rivaroxaban. *BMC Musculoskelet. Disord* 2016;17:108. DOI:10.1186/s12891-016-0966-2.
62. Namba S., Yamaoka-Tojo M., Kakizaki R. et al. Effects on bone metabolism markers and arterial stiffness by switching to rivaroxaban from warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2017;32:977-82. DOI:10.1007/s00380-017-0950-2.
63. Abd El Ghafar O.A.M.A., Helal G.K., Abo-Yousef A.M. Apixaban exhibits anti-arthritis effects by inhibiting activated factor X-mediated JAK2/STAT3 and MAPK phosphorylation pathways. *Inflammopharmacol* 2020. DOI:10.1007/s10787-020-00693-8.
64. Huang H.K., Liu P.P.S., Hsu J.Y. et al. Risk of Osteoporosis in Patients with Atrial Fibrillation Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e013845. DOI:10.1161/JAHA.119.013845.
65. Treceno-Lobato C., Jimenez-Serrania M.I., Martinez-Garcia R. et al. New Anticoagulant Agents: Incidence of Adverse Drug Reactions and New Signals Thereof. *Semin. Thromb. Hemost* 2019;45:196-204.
66. Lau W.C., Chan E.W., Cheung C.L. et al. Association Between Dabigatran vs Warfarin and Risk of Osteoporotic Fractures Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA* 2017;317:1151-8. DOI:10.1001/jama.2017.1363.
67. Huang H.-K., Liu P.P.-S., Hsu J.-Y. et al. Fracture risks among patients with atrial fibrillation receiving different oral anticoagulants: a real-world nationwide cohort study. *European Heart Journal.* 2020;0:1-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehz952.

#### About the Authors:

**Olga D. Ostroumova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

**Irina V. Goloborodov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

#### Сведения об Авторах

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский университет

**Голобородова Ирина Васильевна** – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им А.И. Евдокимова

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

## Экономический ущерб от артериальной гипертензии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации

Юлия Андреевна Баланова\*, Анна Васильевна Концевая,  
Азалия Орозбековна Мырзаматова, Динара Кямиловна Муканеева,  
Михаил Борисович Худяков, Оксана Михайловна Драпкина

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в Российской Федерации (РФ) растет в последние годы, обуславливая значимый социально-экономический ущерб.

**Цель.** Оценить экономический ущерб от АГ, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в РФ в 2016 г., включая прямые затраты системы здравоохранения и потери в экономике.

**Материал и методы.** На основании распространенности АГ (по материалам популяционного исследования ЭССЕ-РФ) и относительных рисков по данным крупных исследований, рассчитывался популяционный атрибутивный риск (ПАР) ассоциированных с АГ заболеваний: сердечно-сосудистых (ССЗ), в структуре которых отдельно просчитывались инсульт и ишемическая болезнь сердца (ИБС), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета 2 типа (СД2), рака трахеи, бронхов и легких, молочной железы и простаты. Были использованы данные официальной статистики, программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи и соответствующих расчетных клинко-статистических групп на 2016 г. Непрямые затраты включали недополученный валовой внутренний продукт вследствие преждевременной смертности и инвалидности в экономически активном возрасте и потери заработка из-за временной нетрудоспособности.

**Результаты.** ПАР АГ в смертности от всех ССЗ составил 34%, в заболеваемости – 30%. В структуре ССЗ ПАР АГ в смертности наблюдался от 38% для ИБС до 60% для инсульта. В заболеваемости – от 14% для инсульта до 28% для ИБС. Для СД2 ПАР АГ в смертности составил 1%, в заболеваемости – 18%. Для ХОБЛ ПАР АГ в заболеваемости был ≈24%; ПАР АГ в заболеваемости и смертности для рака легких, бронхов и трахеи составил ≈12%; для рака предстательной железы ≈3% и для рака молочной железы 6%.

Прямые медицинские затраты, ассоциированные с анализируемыми ХНИЗ, превысили 84 млрд рублей, прямые немедицинские – свыше 1,5 млрд рублей. В структуре экономического ущерба основное бремя приходится на потери валового внутреннего продукта (ВВП) вследствие преждевременной смертности, обусловленной АГ.

**Заключение.** Совокупный экономический ущерб, ассоциированный с АГ, составил в 2016 г. 869936 млн рублей, что соответствовало 1% ВВП России.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фактор риска, экономический ущерб, хронические неинфекционные заболевания, относительный риск, популяционный атрибутивный риск.

**Для цитирования:** Баланова Ю.А., Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Муканеева Д.К., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Экономический ущерб от артериальной гипертензии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):415-423. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-03

### Economic Burden of Hypertension in the Russian Federation

Yulia A. Balanova\*, Anna V. Kontsevaya, Azalia O. Myrзаматова, Dinara K. Mukaneeva, Mihail B. Khudyakov, Oxana M. Drapkina  
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine  
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The prevalence of hypertension in the Russian Federation (RF) has been growing in recent years, which causes significant socio-economic burden.

**Aim.** To evaluate economic burden of hypertension in the RF in 2016 including direct costs and economic losses caused by decreased labor efficiency.

**Material and methods.** The calculation included the prevalence of hypertension in the RF and the relative risk of hypertension for cardiovascular diseases (CVD) (including stroke and coronary heart disease), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), type 2 diabetes mellitus (DM2), cancer of the trachea, bronchi and lungs, breast and prostate. The calculation included Russian statistics on noncommunicable diseases (NCD) for 2016. Statistical analysis – calculations were performed by Microsoft Excel 10.0

**Results.** Population attributable risk (PAR) of hypertension in mortality from all CVDs was 34%, in morbidity – 30%, including PAR in mortality from coronary heart disease and stroke 38% and 60%, respectively; the same in morbidity – 28% and 14%, respectively. For DM2 PAR in mortality was 1%, in morbidity – 18%. For COPD PAR in morbidity was ≈24%. PARs in morbidity and mortality for lung, bronchi and trachea cancer were ≈12%, for prostate cancer ≈3%, and for breast cancer 6%.

Direct medical costs associated with the analyzed NCDs exceeded 84 billion rubles, direct non-medical costs – over 1.5 billion rubles. In the structure of economic burden, the main part was associated with gross domestic product (GDP) losses due to premature mortality due to hypertension.



**Conclusion.** The total economic burden associated with hypertension in 2016 amounted to 869936 million rubles that corresponded to 1% of Russian GDP.

**Keywords:** arterial hypertension, risk factor, economic burden, chronic noncommunicable diseases, relative risk, population attributable risk.

**For citation:** Balanova Y.A., Kontsevaya A.V., Myrzamatova A.O., Mukaneeva D.K., Khudyakov M.B., Drapkina O.M. Economic Burden of Hypertension in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):415-423. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-03

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

Received/Поступила: 29.08.2019

Accepted/Принята в печать: 09.10.2019

## Введение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит артериальную гипертонию (АГ) к глобальным проблемам общественного здравоохранения. ВОЗ подчеркивает, что отсутствие симптомов заболевания на его ранних стадиях, а также отсутствие адекватного лечения заболевания сопряжено с возникновением серьезных осложнений, требующих дорогостоящих вмешательств, способствует инвалидизации или преждевременной смерти, вызывая значимый социально-экономический ущерб на уровне государства [1]. Проблема АГ весьма остро стоит и в Российской Федерации. В последние годы отмечается увеличение распространенности этого заболевания в нашей стране, преимущественно – за счет мужской популяции. Вместе с тем недостаточный охват лечением и недостижение целевых цифр артериального давления по-прежнему остаются серьезной проблемой, стоящей перед медицинской общественностью [2-4].

Понимая роль АГ как социально-значимого заболевания, ученые многих стран в последние годы уделяют пристальное внимание не только эпидемиологическим и клиническим аспектам АГ, которая, к тому же, является важнейшим фактором риска хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), но и оценке ущерба вследствие ее значительного вклада в развитие основных ХНИЗ на уровне пациента, системы здравоохранения и государства в целом. Хорошо известно, что частота АГ растет с возрастом [2]. Демографические тенденции, характеризующиеся продолжением увеличения доли пожилого населения и в российской популяции, позволяют прогнозировать дальнейшее увеличение в стране общего количества лиц с АГ. Значимость АГ определяется не только самим заболеванием, но и ее вкладом в сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и в ряд других заболеваний, например, некоторых онкологических и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), что и обуславливает значительный ущерб. Так, например, в когортном исследовании S. Kim и соавт. было показано, что лица с АГ имеют в 1,5 раза выше риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2), что подтвердило эту связь,

выявленную ранее в подобных работах [5], хотя исчерпывающего объяснения связи АГ и СД2 пока не найдено. Высказываются гипотезы о влиянии высокого АД на микрососудистую дисфункцию, что способствует развитию диабета, говорится и о роли эндотелиальной дисфункции как о независимом предикторе СД2 [6]. Также показана независимая ассоциация между АГ и ХОБЛ (относительный риск [ОР]=1,7), которую авторы также связывают с взаимным влиянием этих ХНИЗ [7]. Доказан и вклад АГ в развитие некоторых видов онкологических заболеваний, например связь АГ и рака легкого был продемонстрирован на финской когорте, рака молочной железы и простаты – в крупных мета-анализах [8-10].

В последние годы при всесторонней оценке значения заболеваний ученые многих стран уделяют пристальное внимание экономической составляющей. Так, Р.А. Heidenreich и соавт. рассмотрели экономические потери, ассоциированные с АГ, в диапазоне с 2010 по 2030 гг. в США. Авторы прогнозируют увеличение прямых медицинских расходов за этот период в 3 раза для АГ как заболевания (с \$69,9 до \$200,3 млрд в ценах 2008 г.), но еще более значимые расходы и их рост – для АГ как фактора риска ССЗ (с \$130,7 до \$389,0 млрд), не прямые медицинские затраты также прогнозируемо увеличатся (в 1,6 раза) [11]. Значительное количество работ, посвященных экономическому ущербу АГ, опубликовано в последние годы китайскими коллегами [12-15].

В нашей стране был проведен ряд исследований, оценивающих отдельные экономические аспекты гипертонии. Так, И.М. Бурыкин и соавт. рассмотрели стоимость лечения АГ в Республике Татарстан и показали, что в структуре прямых затрат на первое место выходят затраты на фармакотерапию, причем, на этапе амбулаторной помощи эти расходы ложатся на плечи пациента, а на стационарном – входят в стоимость койко-дня [16]. Н.Ю. Шульпина и соавт. рассчитали, что стоимость лечения АГ возрастает с увеличением стадии заболевания [17]. Однако основная масса российских исследований посвящена экономическому обоснованию преимуществ отдельных препаратов,

или отдельным аспектам оценки ущерба. Д.А. Журавлев и соавт. подсчитали, что в Красноярском крае согласно федеральному стандарту стоимость амбулаторного лечения 1 пациента с АГ составила свыше 13 тыс руб в год, тогда как на все обращения, связанные с АГ – 3,4 млрд руб в год, и свыше 12 млрд руб в год – на всех больных АГ, исходя из распространенности этого заболевания [18].

Несмотря на крайнюю востребованность исследований, которые позволяют обосновывать внедрение мер популяционной профилактики в стране и проводить моделирование их эффективности, комплексной оценки экономического ущерба АГ как фактора риска с учетом ее вклада в развитие не только ССЗ, но и других ХНИЗ в России проведено не было. Поэтому целью настоящего исследования явилась оценка экономического ущерба АГ как фактора риска ХНИЗ в России в 2016 г., включая прямые затраты системы здравоохранения и потери в экономике в связи с заболеваемостью и смертностью от ХНИЗ, ассоциированных с этим заболеванием.

**Цель:** оценить экономический ущерб от АГ, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных ХНИЗ в РФ в 2016 г., включая прямые затраты системы здравоохранения и потери в экономике.

## Материал и методы

Для оценки распространенности артериальной гипертонии в РФ были использованы результаты популяционного исследования Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в различных регионах РФ (ЭССЕ-РФ), в котором были обследованы представительные выборки мужчин и женщин 25-64 лет, проживающих в 13 регионах страны. Детально протокол исследования и основные результаты, касающиеся эпидемиологии АГ, были изложены ранее [4,19]. По результатам окончательного анализа стандартизованная по возрасту распространенность АГ в РФ составила 44% [20]. В аналитическом поиске, итоги которого представлены ниже, в разделе «Результаты», были собраны данные об ОР АГ для хронических неинфекционных заболеваний.

Детально методология расчета экономического ущерба ССЗ, ХОБЛ и СД была описана ранее [21-25]. Публикация с результатами анализа и расчета экономического ущерба десяти онкологических заболеваний в настоящее время находится в печати.

На основании данных о распространенности АГ в российской популяции, а также ОР, выделенных в литературном поиске, был рассчитан популяционный атрибутивный риск (ПАР, Population Attributive Risk) для каждого из анализируемых заболеваний по формуле:

$$\text{ПАР} = \frac{P_0 + P_1 * RR - 1}{P_0 + P_1 * RR} \quad [26]$$

Для  $OR < 1$  определяется ПАР по редуцированной формуле:

$$\text{ПАР} = \frac{P_1 + \frac{P_0}{RR} - 1}{P_1 + \frac{P_0}{RR}}$$

где:  $P_1$  — доля лиц в популяции, имеющих АГ

$P_0$  — доля лиц без АГ;

$RR$  — relative risk, ОР развития заболевания получен на основании литературных данных.

ПАР, рассчитанный для каждого анализируемого ХНИЗ, которое по данным литературного поиска было ассоциировано с АГ, далее использовался для определения доли заболеваемости/смертности, ассоциированных с АГ. Для оценки экономического ущерба определялась доля АГ в заболеваемости и смертности от анализируемых ХНИЗ – ССЗ (в том числе, в структуре ССЗ отдельно просчитывались инсульт и ИБС), ХОБЛ, СД2, рак трахеи, бронхов и легких, молочной и предстательной желез.

Для всех ХНИЗ, ассоциированных с АГ, был рассчитан экономический ущерб с использованием данных Федеральной службы государственной статистики ([www.gks.ru](http://www.gks.ru)), Годовых форм федерального статистического наблюдения: Ф.14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» (госпитализации, вызовы скорой медицинской помощи по кодам МКБ-10), Ф.141 «Сведения о деятельности дневных стационаров медицинских организаций» и Ф.12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», Ф.7 «Сведения о злокачественных новообразованиях за 2016 год» и Ф.16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» (ВН), также показатели программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи и соответствующих расчетных клинко-статистических групп (КСГ) на 2016 г. Стоимость 1 случая госпитализации в стационаре по КСГ определяется по следующей формуле [27]:

$$CC_{\text{ст}} = BC_{\text{ОМС}} * ПК_{\text{КСГ/КПГ}}$$

$CC_{\text{ст}}$  — стоимость одного случая госпитализации в стационаре;

$BC_{\text{ОМС}}$  — базовая ставка финансирования стационарной медицинской помощи по Программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи за счет обязательного медицинского страхования.

$ПК_{\text{КСГ/КПГ}}$  — поправочный коэффициент оплаты КСГ.

**Table 1. Data sources for the analysis of direct medical costs for malignant neoplasms associated with hypertension**  
**Таблица 1. Источники данных для анализа прямых медицинских затрат на злокачественные новообразования, ассоциированные с АГ**

Злокачественные новообразования	Код по МКБ-10	Год анализа	Прямые медицинские затраты на 1 пациента в год (руб)	Источник	Количество случаев в 2016 г. [16]
Рак трахеи, бронхов, легкого	C33, C34	2009	1 202 675	[29]	137 381
Рак молочной железы	C50	2014	40 275	[30]	642 720
Рак предстательной железы	C61	2009	10 758	[31]	202 604

Для вышеуказанных ХНИЗ рассчитали прямые медицинские затраты на амбулаторно-поликлиническую, стационарную (включая дневной стационар) и скорую медицинскую помощь; под прямыми немедицинскими затратами понимали расходы на выплаты пособий по инвалидности. При анализе ущерба злокачественных новообразований в анализ были включены заболевания, достоверно ассоциировавшиеся с АГ по результатам литературного поиска (табл. 1). Прямые затраты системы здравоохранения определяли на основании ранее проведенных исследований стоимости болезни с перерасчетом применительно к 2016 г. Была проведена индексация стоимости прямых медицинских затрат соответственно фактическому уровню инфляции и количеству больных по каждому виду заболевания в 2016 г.

Расчет производился по формуле:

$$COST_{\text{пмз16}} = COST_{\text{пмз0}} * In_0 * In_1 * \dots * In_{16}$$

$COST_{\text{пмз16}}$  – приведенные прямые медицинские затраты на 2016 г.;

$COST_{\text{пмз0}}$  – прямые медицинские затраты на момент исследования;

$In_0$  – темп роста индексов потребительских цен (ИПЦ) в РФ, следующий за годом анализа прямых медицинских затрат;

$In_1$  и  $In_{16}$  – темпы роста ИПЦ до 2016 г.

Непрямые затраты (экономические потери) включали недополученный валовой внутренний продукт (ВВП) вследствие преждевременной смертности и инвалидности в экономически активном возрасте и потери заработка из-за ВН. При анализе экономических потерь, обусловленных преждевременной смертностью, использовали возрастную границу экономического возраста – 72 года, проводили дисконтирование потерь будущих периодов на 3%. Экономический ущерб, ассоциированный с анализируемым ФР, рассчитывался, исходя из распространенности АГ в российской популяции. Для расчета числа инвалидов по конкретной нозологической форме злокачественных новообразований общее число впервые выявленных инвалидов по данным Росстата на 2016 г. [27] умножали на долю данного вида злокачественных новообразований в общем числе впервые в жизни выявленных злокаче-

ственных новообразований данной локализации (форма № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях за 2016 г.»). К первой группе инвалидности относили IV стадию злокачественных новообразований, ко второй – III стадию, а к третьей – I и II стадии. При расчете размера годового экономического ущерба от выплат пособий по инвалидности приняли среднюю длительность выплаты пособий – 6 мес и среднего размера назначенных пенсий для инвалидов, состоящих на учете в системе Пенсионного фонда РФ в среднем за 2016 г. [31].

Анализ смертности проводился на основании данных ВОЗ и данных по смертности от злокачественных новообразований МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России [31-33]. Для расчета показателя «Потерянные годы потенциальной жизни» (ПГПЖ) абсолютное число лиц в каждой возрастной группе умножали на число лет, недожитых ими до 72 лет. Потери, связанные с преждевременной смертностью в экономически активном возрасте, включали произведенный ВВП вследствие потерянных лет жизни в соответствующей возрастной группе по причине смерти от злокачественных новообразований с учетом коэффициента занятости населения. Потери будущих лет рассчитывали с использованием подхода «netpresentvalue/чистой приведенной стоимости» будущих потерь с 3% дисконтированием. Расчеты проводили в программе Microsoft Excel 10.0.

## Результаты

На предшествующем этапе данного исследования по единой методологии был рассчитан экономический ущерб от ХНИЗ, ассоциированных с АГ в российской популяции [21,23-25], табл. 2.

Для определения величины ОР АГ для заболеваемости и смертности был проведен аналитический поиск в крупных эпидемиологических исследованиях, результаты которого представлены в табл. 3.

На основании полученных данных о распространенности АГ в популяции и ОР заболеваемости и смертности от ХНИЗ, ассоциированных с ней, был рассчитан ПАР, ассоциированный с АГ (табл. 4). ПАР АГ в смертности от всех ССЗ составил 34%, в заболевае-

**Table 2. Economic burden from chronic noncommunicable diseases that underlies the further calculation of economic burden associated with arterial hypertension in Russia in 2016**

**Таблица 2. Экономический ущерб от ХНИЗ, положенный в основу дальнейшего расчета экономического ущерба, ассоциированного с АГ в России в 2016 г.**

Исход	Прямые затраты (руб)	Потери в экономике (руб)	Всего (руб)
ССЗ, в т.ч.	240 590 639 880	2 458 053 451 143	2 698 644 091 023
• ИБС	96 643 051 532	979 162 001 244	1 075 805 052 776
• Инсульт	30 752 804 165	393 005 732 056	423 758 536 221
СД 2 типа	17 786 289 818	197 673 595 484	215 459 885 302
ХОБЛ	6 196 647 431	162 085 510 566	168 282 157 997
Рак трахеи, бронхов, легкого	53 113 781 698	19 193 315 421	72 307 097 118
Рак молочной железы	20 903 861 351	8 265 254 525	31 710 128 635
Рак предстательной железы	6 826 410 909	2 724 418 805	9 550 829 714

ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

**Table 3. Chronic noncommunicable diseases associated with hypertension according to an analytical study**

**Таблица 3. ХНИЗ, ассоциированные с АГ по данным аналитического исследования**

Исход	Ссылка	ОР для расчета ПАР
ССЗ все: заболеваемость	[36]	2,0
ССЗ все: смертность	[37-39]	2,2
ИБС: смертность	[39,40]	2,4
ИБС: заболеваемость	[39,40]	1,9
Инсульт: заболеваемость	[41]	1,38
Инсульт: смертность	[42,43]	4,4
ХОБЛ: заболеваемость	[7]	1,71
СД: заболеваемость	[6]	1,51
СД: смертность	[5]	1,03
Рак трахеи, бронхов, легкого: заболеваемость	[8]	1,3
Рак трахеи, бронхов, легкого: смертность	[8]	1,3
Рак молочной железы: заболеваемость	[9]	1,15
Рак предстательной железы: заболеваемость	[10]	1,08

ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СД – сахарный диабет, ОР – относительный риск, ПАР – популяционный атрибутивный риск

мости – порядка 30%. В структуре ССЗ ПАР АГ в смертности наблюдался от 38% для ИБС до 60% для инсульта. В заболеваемости – от 14% для инсульта до 28% для ИБС. Для сахарного диабета ПАР АГ в смертности составил 1%, в заболеваемости – 18%.

Для ХОБЛ ПАР АГ в заболеваемости составил ≈24%. Среди анализируемых онкологических забо-

**Table 4. Estimated population attributable risk for hypertension in the analyzed chronic noncommunicable diseases**

**Таблица 4. Расчетная величина ПАР для АГ в анализируемых ХНИЗ**

Заболевание	ПАР (заболеваемость)	ПАР (смертность)
ССЗ, в т.ч.	0,306	0,346
• ИБС	0,284	0,381
• Инсульт	0,143	0,599
СД 2 типа	0,183	0,013
ХОБЛ	0,238	–
Рак трахеи, бронхов, легкого	0,117	0,117
Рак молочной железы	0,062	0,062
Рак предстательной железы	0,034	0,034

ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ПАР – популяционный атрибутивный риск

леваний ПАР АГ в заболеваемости и смертности составил ≈12% для рака легких, ≈3% для рака предстательной железы и 6% для рака молочной железы.

Далее был рассчитан экономический ущерб от анализируемых ХНИЗ, ассоциированный с АГ в РФ в 2016 г. (табл. 5). Прямые медицинские затраты, ассоциированные с анализируемыми ХНИЗ, превысили 84 млн рублей, преимущественно за счет ССЗ, прямые немедицинские – свыше 1,5 млрд рублей, также преимущественно за счет ССЗ, на втором месте – рак трахеи, бронхов, легкого. В структуре ущерба основное бремя приходится на потери ВВП вследствие преждевременной смертности, обусловленной АГ. Совокупный экономический ущерб, обусловленный вкладом АГ в основные ХНИЗ, превысил в 2016 г. 869 млрд рублей.



Table 5. Economic losses associated with hypertension in 2016 in Russia

Таблица 5. Экономический ущерб, ассоциированный с артериальной гипертензией в 2016 г. в РФ

Заболевание	Прямые медицинские затраты, всего (руб)	Прямые не медицинские затраты и потери в экономике от временной утраты трудоспособности и инвалидности (руб)	Затраты и потери, связанные с заболеваемостью (руб)	Потери ВВП из-за преждевременной смертности, обусловленной АГ (руб)	Экономический ущерб, всего (руб)
ССЗ, в т.ч.	72 571 951 548	941 855 082	73 513 806 630	778 570 282 960	852 084 089 590
• ИБС	27 217 600 960	196 903 629	27 414 504 589	355 654 751 891	383 069 256 480
• Инсульт	4 399 913 616	5 388 695	4 405 302 310	234 052 634 454	238 457 936 764
СД 2 типа	3 238 599 778	21 154 742	3 259 754 521	2 470 144 227	5 729 898 748
ХОБЛ	1 393 482 559	81 549 944	1 475 032 503	–	1 475 032 503
Рак трахеи, бронхов, легкого	5 923 312 830	290 999 628	6 214 312 459	2 172 058 364	8 386 370 823
Рак молочной железы	1 294 235 318	157 323 492	1 451 558 810	492 257 179	1 943 815 988
Рак предстательной железы	184 684 770	47 434 303	232 119 073	84 709 629	316 828 702
Итого затрат по ХНИЗ	84 586 409 725	1 539 341 656	86 125 751 381	783 782 170 837	869 936 036 354
Итого затрат по ХНИЗ, млн	84 586,4	1 539,3	86 125,8	783 782,2	869 936,0

ВВП – валовый внутренний продукт, АГ – артериальная гипертензия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания

## Обсуждение

АГ является значимым фактором риска развития основных ХНИЗ, накоплены данные, в том числе, крупных мета-анализов, свидетельствующие о вкладе АГ в развитие не только ССЗ, но и ряда онкологических заболеваний, ХОБЛ, СД2 [5-10]. Однако при расчете экономического бремени АГ как фактора риска весь спектр ХНИЗ включается редко, преимущественно оценивается только вклад АГ в развитие ССЗ [42,43]. Настоящее исследование стало первым в РФ, оценившим экономический ущерб от АГ как фактора риска ССЗ, ХОБЛ, СД и ряда онкологических заболеваний – прямые затраты и не прямые потери в экономике – в масштабах страны в 2016 г., и продолжило цикл публикаций, посвященных оценке экономического ущерба ХНИЗ и их основных факторов риска [21-24,44].

АГ является не только самостоятельным заболеванием, но и фактором риска ХНИЗ в целом, обуславливая ежегодный экономический ущерб свыше 869936,0 млн. руб. Если рассмотреть общий экономический ущерб по каждой анализируемой нозологии (рис. 1), то его доля, обусловленная АГ, колеблется от 3,3% для рака предстательной железы до 35,6% в структуре ущерба от ИБС и 56,3% – от инсульта. При анализе каждого компонента экономического ущерба от АГ в РФ ущерб, связанный с ССЗ, оказывается наиболее значимым, что отражает величину вклада АГ в развитие ССЗ. Так, в структуре прямых медицинских затрат, ассоциированных с АГ в РФ, на первом месте среди ХНИЗ – ССЗ, причем, почти треть этого ущерба

связана с ИБС. Стоит отметить, что в структуре экономического ущерба, ассоциированного с АГ, не прямые потери в экономике намного превосходят прямые.

Изучение различных аспектов экономического бремени АГ ведется на всех континентах. В ряде исследований подчеркивается, что расходы, связанные с гипертензией, определяются не только самим заболеванием, но и во многом его осложнениями, например, инсультами и инфарктами [45]. Анализируется как экономический ущерб от данного заболевания, так и расходы на лечение больных. Так, американской исследовательской группой D. Zhang и соавт., изучившей затраты на лечение лиц с АГ, было показано, что, несмотря на отсутствие существенных различий между ежегодными расходами на 1 больного с АГ за период с 2001 по 2013 гг., общие расходы значимо возросли вследствие увеличения числа больных АГ [46]. Канадские исследователи прогнозируют рост расходов, ассоциированных с АГ, с \$13,9 млрд (2010 г.) до \$20,5 млрд (2020 г.) вследствие как увеличения числа больных, так и затрат на одного больного [47]. В пяти крупнейших странах Евросоюза (Германия, Великобритания, Франция, Италия и Испания) прямые затраты, ассоциированные с АГ, составляют порядка 51,1 млрд евро, однако они могли бы быть значимо снижены при увеличении приверженности к антигипертензивной терапии [48]. В странах Азии ущерб от АГ обусловлен как значимым ростом распространенности заболевания, например, во Вьетнаме, так и низким охватом лечения (Филиппины) [47]. В нашем анализе не был затронут

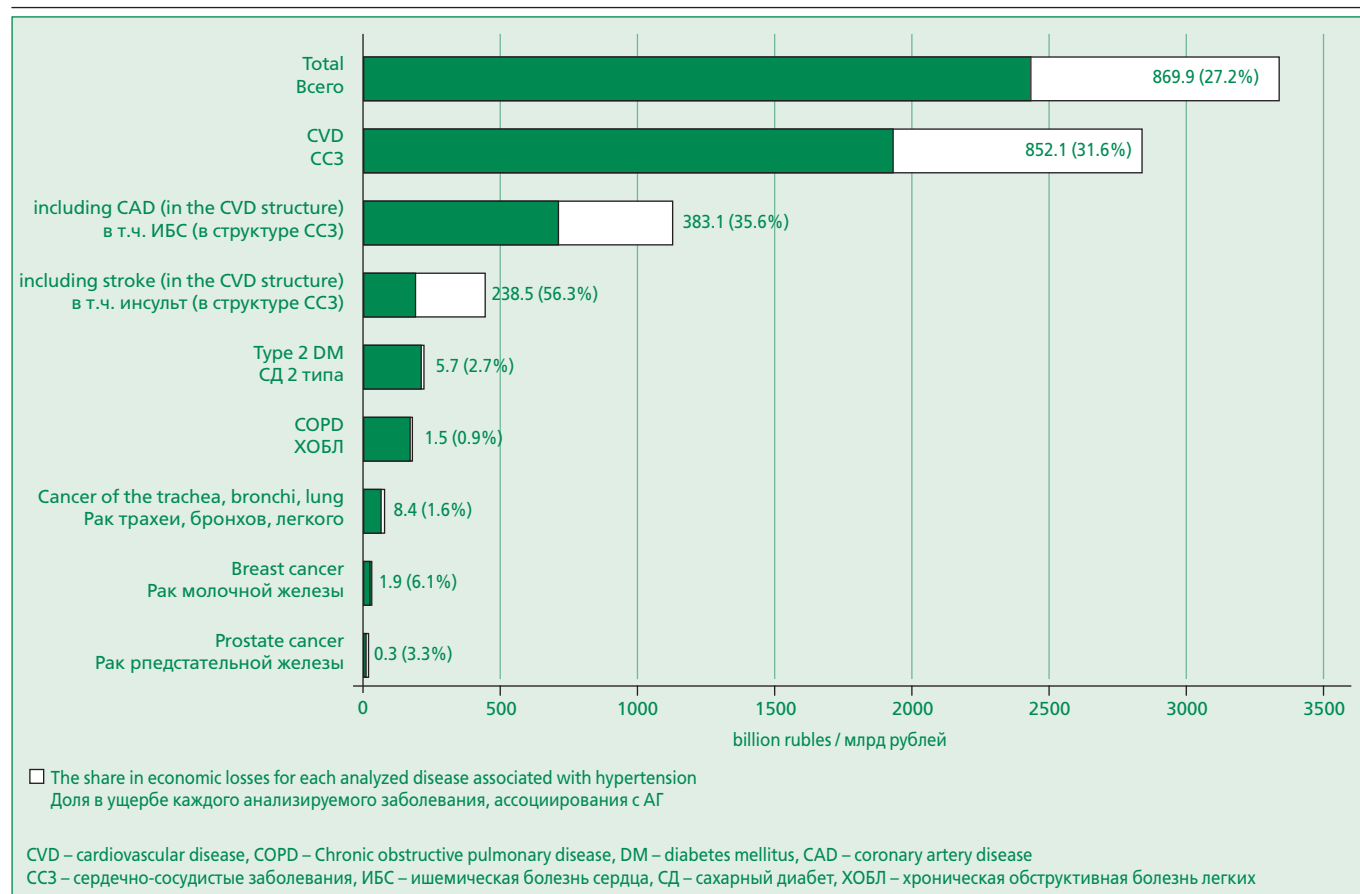


Figure 1. Economic burden associated with hypertension in the total burden from each analyzed noncommunicable disease and for total

Рисунок 1. Экономический ущерб, ассоциированный с АГ, в общем ущербе от каждого анализируемого ХНИЗ и в целом

еще один важный аспект экономического бремени АГ, т.к. ущерб от этого заболевания определяется не только потерями на уровне государства. Необходимость приема антигипертензивных препаратов, приобретенных за собственные средства большей частью больных АГ – один из весомых факторов, влияющих на приверженность терапии [49] и формирующих социальное бремя заболевания.

Интерес к оценке экономического ущерба ХНИЗ, возникший в последние годы, сделал чрезвычайно востребованными исследования, посвященные его анализу. Полученные данные позволяют дать экономическое обоснование предлагаемым мерам популяционной профилактики, внедряемым для снижения риска развития АГ, и мерам, направленным на повышение выявляемости и качества лечения АГ в первичном звене здравоохранения. Кроме того, такие исследования позволяют моделировать изменения величины экономического ущерба при меняющихся характеристиках заболевания, например, при снижении его распространенности или увеличении охвата лечением.

**Ограничение исследования.** В анализ включены не все возможные компоненты прямых затрат (затраты на медикаментозную терапию на амбулаторном этапе) и потерь в экономике – такие, как снижение производительности труда (презентеизм) вследствие заболевания при присутствии на рабочем месте. Большинство компонентов ущерба рассчитывали по унифицированной методике (непрямые потери ВВП, выплаты пособий по инвалидности и временной нетрудоспособности). Однако прямые затраты системы здравоохранения при онкологических заболеваниях рассчитывали на основании результатов ранее проведенных исследований, которые различались как методологически, так и по времени проведения, что могло повлиять на результаты расчетов. Часть компонентов ущерба учтены частично – вызовы Скорой медицинской помощи учтены только те, которые завершились госпитализацией (форма 14), потери в связи с инвалидностью учтены только в части первичного выхода на инвалидность. При анализе вклада АГ в заболеваемость и смертность от ССЗ, ХОБЛ, СД и онкологических заболеваний использовали данные международных исследований,

преимущественно – метаанализов и крупных исследований на европейской популяции, так как крупных проспективных российских исследований достаточной продолжительности нет. Описанные выше ограничения могли привести к недооценке ущерба (включение не всех возможных компонентов) или переоценке (при использовании значений ОР из зарубежных исследований, которые могут быть выше, чем в российской популяции).

## Заключение

Таким образом, совокупный экономический ущерб, ассоциированный с АГ, составил в 2016 г. 869936,0 млн рублей, то есть, порядка 1% ВВП страны. В условиях

увеличения распространенности АГ и ожидаемого роста числа больных можно говорить о дальнейшем возрастании экономического бремени заболевания, снизить которое возможно путем внедрения мер популяционной профилактики, предотвращающей развитие новых случаев, и улучшения ранней диагностики и контроля АГ среди больных.

**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. WHO. A global brief on Hypertension [cited by Dec 1, 2018]. Available from: [https://www.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013.2\\_eng.pdf?ua=1](https://www.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1).
2. Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Yu.A., et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):4-10 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2017;16(4):4-10]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
3. Shalnova S., Deev A., Kapustina A., et al. Treatment of hypertension in high-risk patients. Monotherapy or combination? *Therapist*. 2016;7:17 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и соавт. Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? *Лечащий Врач*. 2016;7:17].
4. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;14(4):4-14 (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2014;14(4):4-14]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14].
5. Reis A.F.N., Lima J.C., Beccaria L.M., et al. Hypertension and diabetes-related morbidity and mortality trends in a municipality in the country side of Sao Paulo. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2015;23(6):1157-64. DOI:10.1590/0104-1169.0533.2661.
6. Kim S.H., Park J.H., Lee J.K., et al. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men: A survey design analysis using nationwide survey data. *Medicine*. 2017;96(19):e6826. DOI:10.1097/MD.00000000000006826.
7. Kim M.J., Lim N.K., Choi S.J. Hypertension is an independent risk factor for type 2 diabetes: the Korean genome and epidemiology study. *Hypertens Res*. 2015;38(11):783-9. DOI:10.1038/hr.2015.72.
8. Lindgren A., Pukkala E., Nissinen A., et al. Blood pressure, smoking, and the incidence of lung cancer in hypertensive men in North Karelia, Finland. *Am J Epidemiol*. 2003;158(5):442-7. DOI:10.1093/aje/kwg179.
9. Han H., Guo W., Shi W. et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7:44877. DOI:10.1038/srep44877.
10. Liang Z., Xie B., Li J., et al. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2016;6:31358. DOI:10.1038/srep31358.
11. Heidenreich P.A., Trogdon J.G., Khavjou O.A., et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933-44. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820a55f5
12. Yang L., Wu M., Cui B., et al. Economic burden of cardiovascular diseases in China. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2008;8(4):349-56. DOI:10.1586/14737167.8.4.349.
13. Li Y., Yang L., Wang L. et al. Burden of hypertension in China: a nationally representative survey of 174,621 adults. *Int J Cardiol*. 2017;227:516-523. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.10.110.
14. Wang Y., Peng X., Nie X., et al. Burden of hypertension in China over the past decades: systematic analysis of prevalence, treatment and control of hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(8):792-800. DOI:10.1177/2047487315617105.
15. Lewington S., Lacey B., Clarke R., et al. The burden of hypertension and associated risk for cardiovascular mortality in China. *JAMA*. 2016;176(4):524-32. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.0190.
16. Burykin I.M., Aleeva G.N., Khafizianova R.K. The burden of hypertension at the regional level. *Health and Education Millennium*. 2017;19(8):76-80 (In Russ.) [Бурыкин, И.М., Алеева, Г.Н., Хафизьянова Р.Х. Оценка стоимости лечения артериальной гипертензии в республике Татарстан. *Здоровье в XXI Веке и Образование*. 2017;19(8):76-80].
17. Shulpina N.Yu., Erugina M.V., Sazanov G.Yu., Krom I.L. Issues on optimization of primary health care for working patients with diagnosed hypertension. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2017;13(1):7-9. (In Russ.) [Шульпина Н.Ю., Еругина М.В., Сазанова Г.Ю., Кром И.Л. Обоснование оптимизации первичной медико-санитарной помощи трудоспособным пациентам с диагнозом «артериальная гипертензия». *Саратовский Научно-медицинский Журнал*. 2017;13(1):7-9].
18. Zhuravlev D.A., Boshanova E.N., Bogdanov V.V. Analysis of treatment cost of essential hypertension in the Krasnoyarsk region in terms of drug insurance. *Siberian Medical Review*. 2014;4(88):82-5 (In Russ.) [Журавлев, Д.А., Бочанова, Е.Н., Богданов, В.В. Анализ стоимости лечения первичной артериальной гипертензии в Красноярском крае в условиях лекарственного страхования. *Сибирское Медицинское Обозрение*. 2014;4(88):82-5].
19. Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2013;6:25-34 (In Russ.) [Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая Медицина*. 2013;6:25-34]. DOI:10.20333/25000136-2014-4-82-85.
20. Shalnova S. A., Deev A. D., Balanova Yu. A., et al. Trends of arterial hypertension in Russia: is there a progress in prescription of antihypertensive therapies? (results of studies in 1993-2013). *Russian Heart Journal*. 2015;14(6):389-96 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Динамика артериальной гипертензии в России: есть ли прогресс в назначении антигипертензивной терапии? (результаты исследований 1993-2013 гг.). *Сердце*. 2015;14(6):389-96]. DOI:10.18087/rhj.2015.6.2145.
21. Kontsevaia A.V., Drapkina O.M., Balanova Y.A., et al. Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(2):156-66 (In Russ.) [Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и соавт. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(2):156-66]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166.
22. Kontsevaia A.V., Balanova Y.A., Imaeva A.E., et al. Economic Burden of Hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):393-401 (In Russ.) [Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., и др. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):393-401]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
23. Dedov I.I., Kontsevaia A.V., Shestakova M.V., et al. Economic evaluation of type 2 diabetes mellitus burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation Diabetes Mellitus. 2016;19(6):518-27 (In Russ.) [Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В., и др. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации. *Сахарный Диабет*. 2016;19(6):518-27]. DOI:10.14341/DM8153.
24. Kontsevaia A.V., Mukaneyeva D.K., Balanova Y.A., et al. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. *Pulmonology*. 2019;29(2):159-66 (In Russ.) [Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А. и соавт. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. *Пульмонология*. 2019;29(2):159-66]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166.
25. Balanova Yu.A., Kontsevaia A.V., Myrzammatova A.O., et al. Economic burden associated with excess salt consumption in the Russian Federation in 2016. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;4:62-8 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Концевая А.В., Мырзамматова А.О. и соавт. Экономический ущерб, ассоциированный с избыточным потреблением соли в Российской Федерации в 2016 году. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2019;4:62-8].

26. Altman D. G. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall; 1991.
27. Letter No. 11-7 / 10 / 2-8080 of the Ministry of Health of the Russian Federation, ФОМОС № 13572 / 26-2 / and on 21.11.2017 "On methodological recommendations on how to pay for medical care from the means of compulsory medical insurance" (In Russ.) [Письмо Минздрава России № 11-7/10/2-8080, ФОМОС № 13572/26-2/и от 21.11.2017 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования»].
28. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignancies In Russia In 2016 (Morbidity and Mortality). Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena - filial FGBU «NMITS radiologii»; 2018 (In Russ.) [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (Заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2018].
29. Krysanov I.S., Sveshnikova N.D., Tsfasman F.M. Cost-effectiveness of drugs for smoking cessation in Russia. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2011;2(4):16-22 (In Russ.) [Крысанов И.С., Свешникова Н.Д., Цфасман Ф.М. Оценка клинико-экономической эффективности препаратов, применяемых для отказа от курения в России. Медицинские Технологии. Оценка и Выбор. 2011;2(4):16-22].
30. Ignatyeva V.I., Gretsova O.P., Stenina M.B., et al. Social and Economic Burden of Breast Cancer in the Russian Federation. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2016;4(26):32-49 (In Russ.) [Игнатиева В.И., Грецова О.П., Стенина М.Б., и др. Социально-экономическое бремя рака молочной железы в РФ. Медицинские Технологии. Оценка и Выбор. 2016;4(26):32-49].
31. Derkach E.V., Ignatyeva V.I., Shirokorad V.I., et al. Social and economic burden of prostate cancer in Russia Medical Technologies. Assessment and Choice. 2012;2(8):34-45 (In Russ.) [Деркач Е.В., Игнатиева В.И., Ширококорад В.И., и др. Социально-экономическое бремя рака предстательной железы в Российской Федерации. Медицинские Технологии. Оценка и Выбор. 2012;2(8):34-45].
32. The number of persons first recognized as disabled. Russian Ministry of Labor data, calculation by Rosstat 1995-2017 [cited by Dec 11, 2018]. Available from: [https://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/zdrav/zdra42\\_bd.htm](https://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdra42_bd.htm) (In Russ.) [Численность лиц, впервые признанных инвалидами. Данные Минтруда России, расчет Росстата (1995 - 2017 гг.) [цитировано 11.12.2018]. Доступно на: [https://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/zdrav/zdra42\\_bd.htm](https://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdra42_bd.htm)].
33. The Russian Fertility and Mortality database (RusFMD) [cited by Dec 11, 2018]. Available from: [http://demogr.nes.ru/ru/demogr\\_indicat/data\\_description](http://demogr.nes.ru/ru/demogr_indicat/data_description) (In Russ.) [Описание Российской базы данных по рождаемости и смертности [цитировано 11.12.2018]. Доступно на: [http://demogr.nes.ru/ru/demogr\\_indicat/data\\_description](http://demogr.nes.ru/ru/demogr_indicat/data_description)].
34. Franklin S.S., Lopez V.A., Wong N.D., et al. Clinical perspective. Circulation. 2009;119(2):243-250. Circulation. 2009;119:243-50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936.
35. da Silva T.L. N., Klein C.H., da Rocha Nogueira A., et al. Cardiovascular mortality among a cohort of hypertensive and normotensives in Rio de Janeiro-Brazil-1991-2009. BMC Public Health. 2015;15(1):623. DOI: 10.1186/s12889-015-1999-4.
36. Malyutina S.K., Simonova G.I., Gafarov V.V., et al. Prospective study of hypertension impact on the risk of cardiovascular events Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2003;4(110):6-10 (In Russ.) [Малютина С. К., Симонова, Г. И., Гафаров, В. В. и др. Проспективное изучение вклада артериальной гипертензии в риск развития сердечно-сосудистых событий. Сибирский Научный Медицинский Журнал. 2003;4(110):6-10].
37. Konstantinov V.V., Deev A.D., Balanova Iu.A., et al. The cardiovascular risk profile and its contribution to survival in Moscow men and women aged 35-64 years. Profilakticheskaya Meditsina. 2013;16(1):3-7 (In Russ.) [Константинов В.В., Деев А.Д., Баланова Ю.А., и др. Профиль риска сердечно-сосудистого здоровья и его вклад в выживаемость у мужчин и женщин Москвы в возрасте 35-64 лет. Профилактическая Медицина. 2013;16(1):3-7].
38. Shalnova S.A., Deev A.D., Vihireva O.V., et al. The prevalence of hypertension in Russia. Awareness, treatment and control. Profilaktika Zabolevanij i Ukreplenie Zdorov'ja. 2001;2:3-7 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В., и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика Заболеваний и Укрепление Здоровья. 2001;2:3-7].
39. Gorgui J., Gorshkov M., Khan N., et al. Hypertension as a risk factor for ischemic stroke in women. Can J Cardiol. 2014;30(7):774-82. DOI:10.1016/j.cjca.2014.01.007.
40. Turin T.C., Okamura T., Afzal A.R. et al. Hypertension and lifetime risk of stroke. J Hypertens. 2016;34(1):116-22. DOI:10.1097/HJH.0000000000000753.
41. Shalnova S.A. Epidemiology of arterial hypertension in Russia: a portrait of a patient. Arterial Hypertension. 2008;2(2):5-10 (In Russ.) [Шальнова С. А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного. Артериальная Гипертензия. 2008;2(2):5-10].
42. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G. A., et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. JAMA. 2017;317(2):165-82. DOI:10.1001/jama.2016.19043.
43. Arredondo A., Avilés R. Hypertension and its effects on the economy of the health system for patients and society: suggestions for developing countries. Am J Hypertens. 2014;27(4):635-6. DOI:10.1093/ajh/hpu010.
44. Balanova Y.A., Kontsevaya A.V., Imaeva A.E., et al. Economic losses due to low coverage of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(5):716-24 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Концевая А.В., Имаева А.Э., и др. Экономические потери, обусловленные низким охватом гиплипидемической терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):716-24]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-716-724.
45. Wang G., Grosse S.D., Schooley M.W. Conducting Research on the Economics of Hypertension to Improve Cardiovascular Health. Am J Prev Med. 2017;53(6):S115-7. DOI:10.1016/j.amepre.2017.08.005.
46. Zhang D., Wang G., Zhang P. Medical Expenditures Associated With Hypertension in the U.S., 2000-2013. Am J Prev Med. 2017;53(6):S164-71. DOI:10.1016/j.amepre.2017.05.014.
47. Andreadis A.E. Hypertension and Cardiovascular Disease. Cham, Switzerland: Springer; 2016. DOI:10.1007/978-3-319-39599-9.
48. Mennini F.S., Marcellusi A., von der Schulenburg J.M.G., et al. Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. Eur J Heal Econ. 2015;16(1):65-72. DOI:10.1007/s10198-013-0554-4.
49. Konradi A.O., Polunicheva E.V. Lack of adherence to treatment of hypertension: Causes and correction. Arterial'naja Gipertenzija. 2004;10(3):137-43 (In Russ.) [Конради, А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. Артериальная Гипертензия. 2004;10(3):137-43].

#### About the Authors:

**Yulia A. Balanova** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Public Health Promotion, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Anna V. Kontsevaya** – MD, PhD, Deputy Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Azalia O. Myrzammatova** – MD, PhD, Researcher, Department of Public Health Promotion, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Dinara K. Mukaneeva** – MD, Junior Researcher, Department of Public Health Promotion, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Mihail B. Khudyakov** – Leading Engineer, Department of Public Health Promotion, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

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

#### Сведения об авторах

**Баланова Юлия Андреевна** – к.м.н., в.н.с., отдел укрепления общественного здоровья, НМИЦ ТПМ

**Концевая Анна Васильевна** – д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, НМИЦ ТПМ

**Мырзаматова Азалия Орозбековна** – н.с., отдел укрепления общественного здоровья, НМИЦ ТПМ

**Муканеева Динара Кямиловна** – м.н.с., отдел укрепления общественного здоровья, НМИЦ ТПМ

**Худяков Михаил Борисович** – ведущий инженер, отдел укрепления общественного здоровья, НМИЦ ТПМ

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



# К вопросу о качестве диспансеризации: диагностическая значимость опросного метода выявления вероятности кардио-церебральных симптомов

Анна Михайловна Калинина<sup>1\*</sup>, Константин Александрович Антонов<sup>1</sup>,  
Борис Эмануилович Горный<sup>1</sup>, Иван Иванович Дубовой<sup>2,3</sup>,  
Оксана Михайловна Драпкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

<sup>2</sup> Брянская городская поликлиника №5. Россия 241004, Брянск, Московский пр-т, 99

<sup>3</sup> Брянский базовый медицинский колледж. Россия 241035, Брянск, ул. Клубная, 3

**Цель.** Оценить результативность опросного метода выявления вероятности кардио-церебральных симптомов и заболеваний как показателя качества его применения в рамках диспансеризации.

**Материал и методы.** В пилотной поликлинике г. Брянска проведен анализ результатов автоматизированного анкетирования всех лиц, прошедших диспансеризацию в 2018 г., в отношении выявления вероятности кардио-церебральных симптомов и наличия в анамнезе пациентов ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний.

**Результаты.** Охват диспансеризацией в пилотной поликлинике составил 87,0%. Всего анкетирование прошли 7588 человек, включая 4980 женщин и 2608 мужчин. Большинство обследованных (69,7%) были в возрасте до 60 лет. Вероятность стенокардии по данным автоматизированного опроса выявлена у 3,7% обследованных пациентов, причем, у 2,5% впервые, т.е. случаи раннего выявления составили большинство (69,2%). Особенно высокой доля впервые выявленных симптомов оказалась у пациентов молодого возраста (91,2%), что с позиции своевременной профилактики особенно важно. Неврологические симптомы по данным автоматизированного опроса выявлены у 11,7% обследованных, у 10,8% впервые, т.е. также у большинства пациентов с этими симптомами (92,4%). Продemonстрирована высокая выявляемость кардио-церебральных симптомов у лиц молодого возраста без предшествовавшего анамнеза ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний.

**Заключение.** Показана клинко-организационная целесообразность внедрения опросного метода в рамках 1 этапа диспансеризации взрослого населения, выполняемого в автоматизированном режиме, что позволит исключить субъективизм в интерпретации ответов, и даст возможность использовать данные анкетирования при формировании целевых групп для дополнительных обследований, что, несомненно, повысит качество диспансеризации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной медицинской помощи.

**Ключевые слова:** диспансеризация, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, анкетирование, скрининг, впервые выявленные случаи заболеваний.

**Для цитирования:** Калинина А.М., Антонов К.А., Горный Б.Э., Дубовой И.И., Драпкина О.М. К вопросу о качестве диспансеризации: диагностическая значимость опросного метода выявления вероятности кардио-церебральных симптомов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):424-431. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-09

## On the Quality of Medical Examination: Diagnostic Significance of the Survey Method for Detecting the Probability of Cardio-Cerebral Symptoms

Anna M. Kalinina<sup>1\*</sup>, Konstatin A. Antonov<sup>1</sup>, Boris E. Gornyi<sup>1</sup>, Ivan I. Dubovoj<sup>2,3</sup>, Oxana M. Drapkina<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Bryansk City Outpatient Clinic №5  
Moskovskii pr. 99, Bryansk, 241004 Russia

<sup>3</sup> Bryansk Basic Medical College  
Clubnaya ul. 3, Bryansk, 241035 Russia

**Aim.** To evaluate the effectiveness of the survey method for detecting the probability of cardio-cerebral symptoms and diseases as an indicator of the quality of its use in the framework of medical examination.

**Material and methods.** An analysis of the results of automated survey of all people who passed medical examination in 2018 was carried out in the pilot Bryansk polyclinic in order to identify the likelihood of cardio-cerebral symptoms and anamnesis of coronary heart disease and cerebrovascular diseases.

**Results.** Clinical examination coverage in the pilot clinic was 87.0%. A total of 7588 people were surveyed and interviewed, 4980 women and 2608 men; the majority of those surveyed (69.7%) were under the age of 60 years. The probability of having angina according to the automated survey was found in 3.7% of patients, and in 2.5% it was detected for the first time, i.e. cases of early detection made up the majority (69.2%). The proportion of first-time symptoms was particularly high in young patients (91.2%), which is especially important from the point of view of timely prevention. Neurological symptoms according to the automated survey were detected in 11.7% of the examined patients, and in 10.8% they were detected for the first time, i.e. also in the majority of patients with these symptoms (92.4%). High detection of cardio-cerebral symptoms in young people without a previous history of coronary heart disease and cerebrovascular disease was demonstrated.

**Conclusion.** The clinical and organizational feasibility of the questionnaire method is shown in the framework of phase 1 of the clinical examination of the adult population performed in an automated questionnaire mode. This will eliminate the subjectivity in the interpretation of responses and provide an opportunity to use the survey data in the formation of target groups for additional tests that will surely improve the quality of medical examination and cardiovascular diseases prevention in outpatient medical care.

**Keywords:** medical examination, prevention of cardiovascular diseases, questionnaire, screening, first-time cases of diseases.

**For citation:** Kalinina A.M., Antonov K.A., Gornyi B.E., Dubovoj I.I., Drapkina O.M. On the Quality of Medical Examination: Diagnostic Significance of the Survey Method for Detecting the Probability of Cardio-Cerebral Symptoms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):424-431. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-09

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

Received/Поступила: 04.03.2020

Accepted/Принята в печать: 23.03.2020

Не вызывает сомнения необходимость интеграции современных эффективных методов профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при оказании всех видов медицинской помощи, но, особенно, на приоритетном направлении – в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП). Именно масштабность и массовость характера медицинской помощи в первичном звене здравоохранения предъявляет особые требования к современным профилактическим технологиям, к которым, прежде всего, следует относить технологии выявления риска и вероятности наличия заболеваний, а также профилактические вмешательства, направленные на снижение таких рисков. Значимость профилактических мер в здравоохранении возросла в новых условиях внедрения масштабной диспансеризации взрослого населения и профилактических медицинских осмотров [1].

Необходимость современной диспансеризации в нашей стране обусловлена, прежде всего, высокой преждевременной смертностью населения, а также высокой частотой факторов риска хронических инфекционных заболеваний (ХНИЗ), являющихся основной причиной смертности, прежде всего, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных и связанных с атеросклерозом коронарных и церебральных сосудов [2,3].

Программа современной диспансеризации формировалась с участием широкого круга экспертов, но в то же время нередко подвергалась критике, прежде всего, со стороны врачей-клиницистов. Одни специалисты предлагали расширить перечень диагностических методов, т.к. применяемые сегодня методы недостаточны для достижения целей выявления заболеваний. Другие оппоненты утверждали, что многие методы программы диспансеризации не имеют убедительной доказательной базы для массового применения и поэтому нецелесообразны [4,5]. Следует подчеркнуть, что программа диспансеризации как профилактическая мера направлена на выявление заболеваний, риска их развития, определение групп здоровья и диспансерного наблюдения, а также на необходимость дополнительных методов диагностического обследования [1]. Для достижения этих целей программа диспансеризации сформирована с учетом критериев и требований к методам массового обследования населения [6]

и представляет двухэтапный алгоритм – от скрининга (1 этап) к персонифицированному диагностическому обследованию (2 этап). В рамках 2 этапа диспансеризации проводится обследование с применением ограниченного набора лабораторно-функциональных методов, на основании чего или выставляется диагноз, или определяются показания для дополнительных обследований вне рамок диспансеризации в соответствии с клиническими, национальными рекомендациями и протоколами.

Таким образом, в отношении выявления ССЗ скрининговый (первый) этап диспансеризации ставит цель оценить вероятность и риск заболеваний, ассоциированных с атеросклеротическим процессом, т.е. прежде всего, ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни (ЦВБ). В то же время многими специалистами поддерживается мнение о целесообразности профилактических обследований для выявления симптомов этих заболеваний только в рамках оппортунистического скрининга, т.е. диагностические обследования в группах риска [7]. Однако чаще всего при этом имеется в виду комплекс нередко дорогостоящих диагностических мер, стоимость которых при массовом применении высока и, действительно, нецелесообразна, а вопросы применения с целью скрининга простых и доступных унифицированных опросных методов обсуждаются реже.

В программу современной диспансеризации на первом этапе введен структурированный вопросник, включающий блоки вопросов на выявление симптомов, характерных для основных ХНИЗ, в том числе, симптомов ССЗ, обусловленных атеросклерозом коронарных и церебральных сосудов [8,9]. Важно подчеркнуть, что задача унифицированного анкетирования состоит в том, чтобы предоставить врачу информацию о симптомах нарушений здоровья пациента, которые могли быть проявлениями ХНИЗ, но оставаться без внимания пациента.

Вопросы по выявлению кардио-церебральной симптоматики, включенные в анкету диспансеризации, предложены на основании доказательной базы с учетом отечественных разработок и рекомендаций [9-12], международных исследований [1,13-18]. Активное выявление болевого синдрома в области сердца для установления вероятности ИБС (стенокардии) ре-

комендуется отечественными и международными руководствами с уровнем доказательности I (C) [9, 17, 18].

Требования к проведению опроса и интерпретации ответов подробно представлены в методических рекомендациях по организации и проведению диспансеризации [19]. Важно подчеркнуть, что результат широкого применения любого инструментария на практике может иметь отличия от результатов, полученных, например, разработчиками или исследовательской бригадой специалистов. В полной мере это относится к опросному методу. Оценка целесообразности применения вопросника диспансеризации по выявлению симптоматики вероятной кардио-церебральной патологии может быть дана только по результатам анализа результативности его широкого применения на практике и при обеспечении условия качества опроса. К сожалению, объективные данные такой оценки до настоящего времени отсутствуют. Практика показывает, что анкетирование при диспансеризации нередко ведется методом самозаполнения (самими пациентами), что недопустимо [19]. В таких условиях невозможно объективно оценить и охарактеризовать диагностическую значимость опросного метода диспансеризации, являющейся в целом важным потенциалом эффективной медицинской профилактики ССЗ [20]. О качестве заполнения анкеты диспансеризации в реальной практике ПМСП невозможно судить без применения автоматизированной технологии опроса и интерпретации ответов, чтобы исключить человеческий фактор ошибок и неточностей.

Цель исследования: оценить результативность опросного метода выявления вероятности кардио-церебральных симптомов и заболеваний в реальной практике как показателя качества его применения в рамках диспансеризации.

## Материал и методы

Исследование проведено в пилотной поликлинике №5 г. Брянска по результатам внедренного в этой поликлинике на 1-м этапе диспансеризации автоматизированного анкетирования. В анализ включены данные опроса лиц, прошедших диспансеризацию за весь 2018 г. Проведена оценка диагностической значимости анкетного метода в отношении выявления симптомов ИБС и ЦВБ и сопоставление результатов опроса с анамнестическими данными тех же пациентов. Результаты опроса оценивались по следующим критериям:

1) *Вероятность наличия ИБС* (стенокардии напряжения) оценивалась при выявлении болей в области сердца, характерных для вероятной стенокардии напряжения в соответствии с критериями Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), вошедшими и в отечественные рекомендации [9, 13-16]. Согласно рекомендациям [9] вероятная стенокардия опре-

деляется по наличию у пациента болевого синдрома в грудной клетке, характеризующегося тремя признаками: (I) загрудинной болью или дискомфортом (давлением) определенной продолжительности, (II) возникновением при физической нагрузке или эмоциональном напряжении и (III) исчезновением в покое или после приема нитроглицерина в течение 10 мин. Наличие двух из перечисленных признаков относят к возможной стенокардии. Позднее аналогичные клинические критерии болевого синдрома в грудной клетке были описаны G.A. Diamond, и в литературе иногда цитируются под этим именем [9, 16]. Анамнез ИБС в исследовании оценивался также по данным автоматизированного анкетирования, что характеризует осведомленность пациентов о наличии у них этого заболевания.

2) *Вероятность симптомов цереброваскулярной патологии* (транзиторных ишемических атак [ТИА] или перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения [ОНМК]) оценивалась по ответам на вопросы, включенные в анкету диспансеризации на основе опросника Института неврологии Российской Академии Медицинских Наук (РАМН) [10], при положительных ответах хотя бы на один из вопросов: (I) «Возникла ли у вас когда-либо внезапная кратковременная слабость или неловкость при движении в одной руке (ноге), либо руке и ноге одновременно?»; (II) «Возникало ли у вас когда-либо без явных причин кратковременное онемение в одной руке, ноге или половине лица, губы, языка?»; (III) «Возникла ли у вас когда-либо внезапно кратковременная потеря зрения на один глаз?».

В исследованиях была продемонстрирована достаточно высокая чувствительность и специфичность этих вопросов в отношении выявления цереброваскулярной симптоматики [11, 12]. Анамнез цереброваскулярных заболеваний, включая перенесенный инсульт, в данном исследовании оценивался также по данным автоматизированного опроса.

Согласно порядку проведения диспансеризации все пациенты с выявленными на 1 этапе диспансеризации кардио-церебральными симптомами подлежали диагностическому обследованию в рамках 2 этапа в соответствии с приказом Минздрава и методическими рекомендациями, а при наличии показаний направлялись на дополнительные диагностические обследования в соответствии с рекомендациями и порядками оказания медицинской помощи [1, 19].

Статистический анализ проведен в MS Excel (Microsoft Inc., США) с определением относительных величин; статистическая значимость различий между группами оценивалась с использованием критерия t-Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Table 1. Age structure of the population who underwent medical examination in 2018 in the pilot polyclinic  
Таблица 1. Возрастная структура населения пилотной поликлиники, прошедших диспансеризацию в 2018 г.

Возрастная группа	Мужчины (n=2608)	Женщины (n=4980)	Все (n=7588)
<40 лет, n (%)	1010 (38,7)	1677 (33,7)*	2687 (35,4)
40-59 лет, n (%)	868 (33,3)	1734 (34,8)	2602 (34,3)
60-74 лет, n (%)	609 (23,4)	1207 (24,2)	1816 (23,9)
≥75 лет, n (%)	121 (4,6)	362 (7,3)*	483 (6,4)

\*p<0,05 по сравнению с мужчинами

## Результаты и их обсуждение

Среди населения, прикрепленного к пилотной поликлинике, подлежали диспансеризации в 2018 г. 8720 человек, из них прошли 1 этап диспансеризации 87% (n=7588). Среди женщин обследовано 85,7% (n=4980), среди мужчин – 89,7% (n=2608). Все обследованные прошли анкетирование по единому вопросу диспансеризации [1,19]. Анализ результатов анкетирования проведен в следующих возрастных группах мужчин и женщин: до 40 лет, в возрасте 40-59 лет, 60-74 года и 75 лет и старше (табл. 1).

Среди обследованных 69,7% лиц были в возрасте до 60 лет, доля пожилых составила 6,4%. В более молодой группе (<40 лет) доля мужчин, прошедших диспансеризацию, была выше, чем женщин, а в пожилой группе (≥75 лет) женщины проходили дис-

пансеризацию чаще мужчин. Данные возрастные различия были учтены при последующем анализе и обсуждении результатов.

**Выявление вероятной стенокардии.** Большинство обследованных (91,9%) указали на отсутствие болей в области сердца и не имели в анамнезе ИБС (т.е., врач не говорил им о наличии этого заболевания). Наличие ИБС в анамнезе отметили 6,6% пациентов.

Болевой синдром в области сердца по критериям вероятной стенокардии [9,19] выявлен у 3,7% обследованных, причем, с одинаковой частотой среди мужчин (3,3%) и женщин (3,9%). Как и ожидалось, частота вероятной стенокардии увеличивалась с возрастом и у мужчин, и у женщин. Вероятная стенокардия в молодых возрастах определялась статистически значимо чаще у женщин, чем у мужчин (соответственно 1,4 и 1,0%, p<0,05). В других возрастных группах частота вероятной стенокардии у мужчин и женщин не имела статистически значимых различий: соответственно, среди мужчин и женщин в 40-59 лет 4,8 и 4,3% (p>0,05), в 60-74 года – 4,6 и 5,6% (p>0,05), в возрасте ≥75 лет – в 5,8 и 7,5% (p>0,05).

Среди случаев зарегистрированной при опросе вероятной стенокардии большинство случаев (69,2%) были выявлены впервые, т.е., у пациентов, не имевших в анамнезе ИБС/инфаркта миокарда. Частота впервые активно выявленной вероятной стенокардии составила среди всех обследованных 2,5%, причем, этот показатель также увеличивался с возрастом и у мужчин и у женщин без статистически значимых гендерных различий (рис. 1).

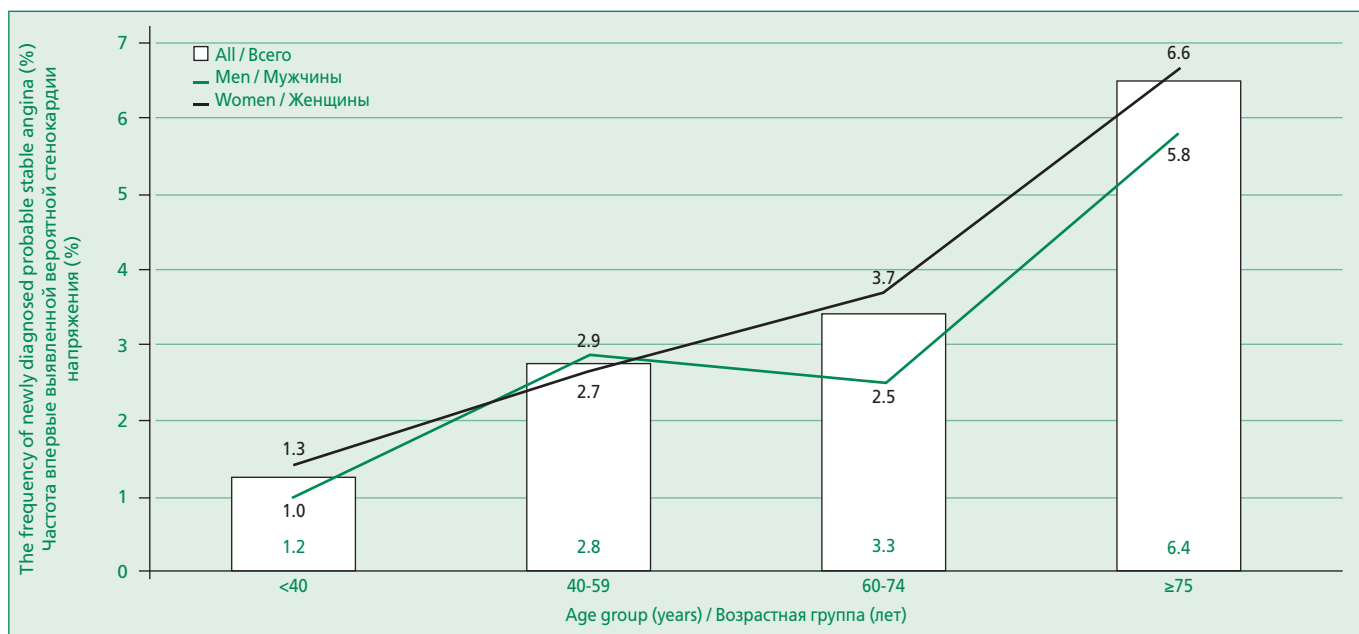


Figure 1. The frequency of the first identified probable angina (% in the age-sex group)

Рисунок 1. Частота впервые выявленной вероятной стенокардии напряжения (% в соответствующей возрастно-половой группе)



Доля случаев выявления вероятной стенокардии без предшествующего анамнеза ИБС составила большинство (69,2%), больше среди женщин (70,9%), чем среди мужчин (65,5%;  $p < 0,05$ ). Случаи впервые выявленной вероятной стенокардии в молодых возрастах составили подавляющее большинство (91,2%), что с позиции своевременной профилактики особенно важно. При анкетировании лиц среднего возраста доля вероятной стенокардии без анамнеза ИБС составила 62,1%.

Данные стандартизованных эпидемиологических исследований показывают, что частота стенокардии среди населения колеблется от 1-7% в молодых возрастах до 10-14% у пожилых [22]. Полученные нами данные по частоте выявления вероятной стенокардии опросным методом не могут сравниваться с эпидемиологическими исследованиями по методологическим различиям опросных методов, организации проведения опроса и другим факторам. Но, вместе с тем, можно, ориентируясь на эпидемиологические данные, констатировать определенную результативность и действенность опросного метода выявления вероятной стенокардии в ходе диспансеризации.

Попытаемся обсудить, насколько оправдано проводить опрос о боли в области сердца у «бессимптомных» пациентов в рамках диспансеризации? Следует подчеркнуть, что в научных эпидемиологических и профилактических исследованиях, проводившихся ранее, было показано, что 40-50% больных со стенокардией напряжения, долгое время испытывая боли (неприятные ощущения) за грудиной, к врачам не обращаются и не знают о своем заболевании [9,23,24]. Это согласуется и с полученными нами данными анкетирования – более 2/3 случаев вероятной стенокардии зарегистрированы у пациентов, которые на вопрос «Говорил ли вам врач, что у вас имеется ишемическая болезнь сердца?» ответили отрицательно. Такие ответы можно трактовать двояко: или пациенты к врачам не обращались, или врач активно не спрашивал их о болях в грудной клетке с характерными признаками стенокардии. Данное наблюдение свидетельствует в пользу опросного метода активного выявления симптомов стенокардии при диспансеризации.

Рассмотрим также результаты проведенного нами проспективного 10-летнего исследования по многофакторной профилактике ИБС среди мужчин 40-59 лет [23,25]. В упомянутом исследовании на этапе скрининга применялся полный вопросник ВОЗ, который позволил выявить вероятность стенокардии у 8,2% мужчин 40-59 лет. По алгоритму диагностического обследования у 43,7% этих пациентов на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя были выявлены ишемические изменения, а по данным велоэргометрической пробы отмечено снижение толерантности к физической

нагрузке, врачебный диагноз стенокардии напряжения по результатам комплексного дополнительного диагностического обследования был выставлен у этих пациентов в 89,2% (из них у 44% ИБС установлена впервые). Большинство этих пациентов имели сопутствующие множественные факторы риска. За 10 лет наблюдения среди этих пациентов смертность от ССЗ была в 5-8 раз выше по сравнению с теми, у кого не было болей в области сердца и факторов риска. У пациентов, среди которых проводилось диспансерное наблюдение, лечение и многофакторная коррекция факторов риска смертность от ССЗ была ниже на 36% по сравнению с общепринятым наблюдением [25].

Таким образом, наш ответ на обсуждаемый вопрос о целесообразности опросного метода для выявления симптомов стенокардии на этапе скрининга (1 этап диспансеризации) очевиден, и он утвердительный. Однако следует подчеркнуть, что ожидать благоприятного влияния активного выявления вероятной стенокардии опросным методом на течение заболевания и прогноз можно только при соблюдении и выполнении двух ключевых условий: 1) обеспечения качества анкетирования и интерпретации ответов на вопросы анкеты, что возможно только при автоматизированном методе опроса и исключении влияния на оценку субъективных факторов; 2) проведения у выявленных пациентов комплекса лечебных, диагностических мер и многофакторной профилактики в рамках диспансерного наблюдения [20,23,25,26].

*Выявление вероятной неврологической симптоматики.* Большинство обследованных (85,5%) указали на отсутствие неврологических симптомов и анамнеза ЦВБ (т.е. врач не говорил им о наличии этих заболеваний).

Хотя бы один из неврологических симптомов, включенных в вопросник, выявлен у 11,7% обследованных, чаще у женщин (12,7%), чем у мужчин (9,9%;  $p < 0,05$ ). Установлено, что в молодых возрастах неврологические симптомы выявлены чаще у мужчин (5,4%), чем у женщин (2,3%;  $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что в возрасте до 40 лет все случаи зарегистрированных неврологических симптомов были выявлены впервые, без предшествовавшего анамнеза. В целом среди всех обследованных пациентов, давших утвердительные ответы на наличие неврологических симптомов, доля впервые выявленных случаев составила 92,4%. Как и ожидалось, частота симптомов увеличивалась с возрастом, причем, в молодых возрастах больше среди мужчин, чем среди женщин (соответственно 5,4% и 2,3%). У пациентов пожилого возраста ( $\geq 75$  лет) неврологические симптомы выявлялись также чаще у мужчин (51,2%), чем у женщин (46,1%;  $p < 0,05$ ). В средних возрастах частота неврологических симптомов была больше у женщин, чем у

мужчин: соответственно, в 40-59 лет 10,3% и 7,6% ( $p<0,05$ ); в 60-74 года 20,4% и 12,5% ( $p<0,05$ ).

Большинство неврологических симптомов во всех возрастах выявлены у пациентов без предшествовавшего анамнеза ЦВБ. Так, в целом частота впервые активно выявленных неврологических симптомов составила среди всех обследованных 10,8%, у мужчин всех возрастов – 9,3%, у женщин – 11,6%, этот показатель увеличивался с возрастом и у мужчин, и у женщин (рис. 2).

Таким образом, как показали результаты автоматизированного опроса, большинство случаев неврологической симптоматики выявлено при диспансеризации впервые. Выявление этих симптомов является основанием для направления на консультацию к врачу-неврологу в соответствии с нормативными документами [1]. Врач-невролог определяет дальнейшую тактику, включая углубленный опрос, обследование и установление показаний для ультразвукового дуплексного сканирования. При наличии показаний пациенты направляются на дополнительные методы обследования уже вне рамок диспансеризации.

Этапность обследований и включение скринингового этапа в программу диспансеризации является важным организационным принципом, позволяющим последовательно проводить более сложные диагностические мероприятия уже в сформированных целевых группах. Именно по этой причине важно уже на этапе простых методов скрининга строгое выполнение технологий, в частности, опросного метода. Полученная нами по данным автоматизированного опроса частота выявления неврологической симптоматики близка к опублико-

ванным ранее данным обследований с использованием унифицированного вопросника, ключевые вопросы из которого вошли в анкету диспансеризации для выявления неврологических симптомов [10-12,27]. Так, ранее показано, что распространенность ЦВБ среди лиц трудоспособного возраста по данным скрининга открытой популяции в Москве составила 7,7-45,4% (у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин). Также ранее показано, что риск развития инсульта у лиц, перенесших ТИА, составляет 4-5% в год и возрастает до 12% в год при наличии стеноза сонной артерии более 70% [10]. Это подтверждает правомерность предлагаемого при диспансеризации обследования целевой группы пациентов с неврологической симптоматикой.

Таким образом, применение автоматизированной технологии анкетирования в рамках 1 этапа диспансеризации, исключая субъективное влияние человеческого фактора на интерпретацию получаемых ответов пациентов, позволяет сформировать целевые группы, подлежащие последующему диагностическому обследованию. Более того, важно подчеркнуть, что проведенный анализ показал не только организационную целесообразность внедрения опросного метода выявления кардио-церебральных симптомов, но и важную клиническую значимость активного опроса пациентов, т.к. большинство пациентов с выявленными симптомами ранее (до диспансеризации) не были осведомлены о заболевании, т.е., или не обращались к врачу, или врач их активно не спрашивал о кардио-церебральных симптомах.

Применение технологии автоматизированного опроса не только позволяет уменьшить риск ошибок в

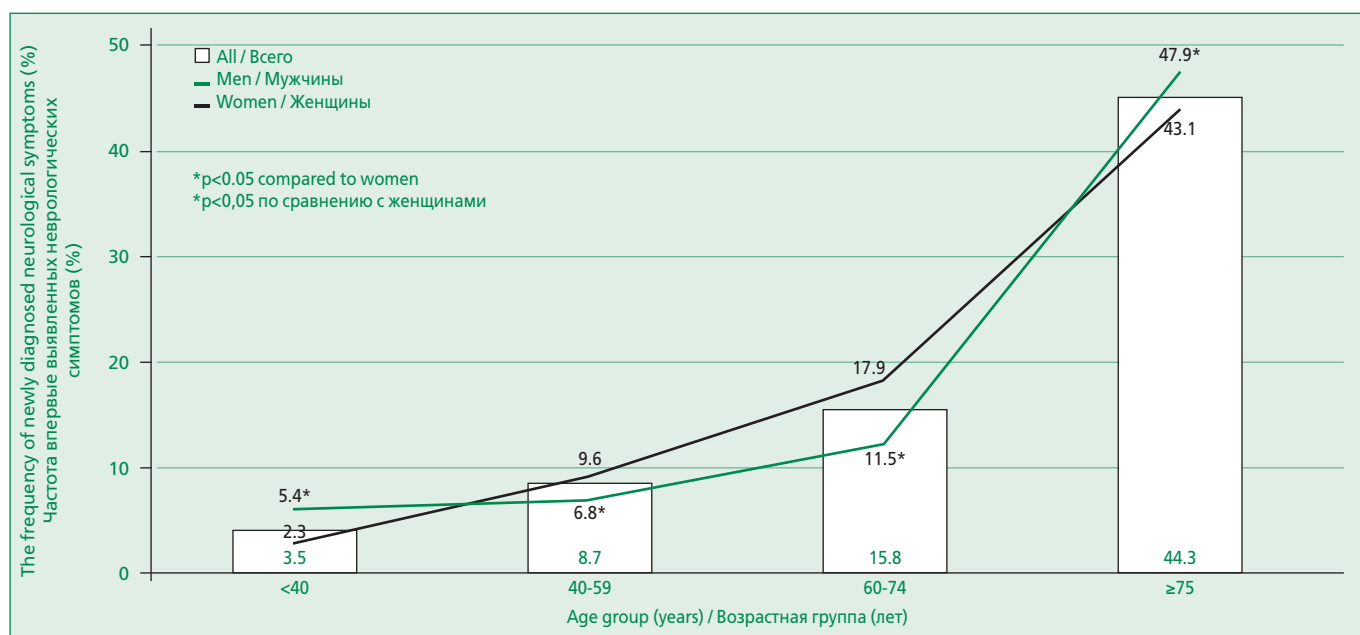


Figure 2. Frequency of newly diagnosed neurological symptoms (% in group)

Рисунок 2. Частота впервые выявленных неврологических симптомов (% в соответствующей группе)

трактовке ответов, но и может быть использовано для оценки потребности в дополнительных методах обследования уже с акцентом на выявляемые целевые группы пациентов. Это в свою очередь способствует повышению качества профилактики ССЗ в амбулаторной медицинской помощи.

Вместе с тем, окончательный вывод о диагностической ценности опросного метода можно будет сделать при сопоставлении с вставленным врачебным диагнозом заболевания по итогам всех проведенных обследований, что в задачи данного исследования пока не входило.

## Заключение

Показана клиническая и организационная целесообразность внедрения автоматизированного анкетирования в рамках 1 этапа диспансеризации взрослого населения.

## References / Литература

1. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 13, 2019 No. 124n "On approval of the procedure for conducting preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population" [cited by March 03, 2020]. Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72130858/> (In Russ.) [Приказ Минздрава РФ от 13 марта 2019 г. № 124н "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения" (цитировано 01.03.2020). Доступно на: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72130858/>].
2. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V. Mortality and lost years of life as a result of premature death in the Russian Federation [cited by March 03, 2020]. Available from: [https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/smertnost\\_\\_i\\_poternnyye\\_gody\\_zhizni.pdf](https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/smertnost__i_poternnyye_gody_zhizni.pdf) (In Russ.) [Бойцов С.А., Самородская И.В. Смертность и потерянные годы жизни в результате преждевременной смерти в Российской Федерации (цитировано 01.03.2020). Доступно на: [https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/smertnost\\_\\_i\\_poternnyye\\_gody\\_zhizni.pdf](https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/smertnost__i_poternnyye_gody_zhizni.pdf)].
3. Oganov R.G., Kontseva A.V., Kalinina A.M. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;4:4-9 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011;4:4-9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2011-4-4-9.
4. Samorodskaya I.V. Screening and cardiovascular diseases [cited by March 03, 2020]. Available from: <https://medvestnik.ru/content/medarticles/Skrining-i-serdechno-sosudistye-zabolevaniya.html> (In Russ.) [Самородская И.В. Скрининг и сердечно-сосудистые заболевания (цитировано 01.03.2020). Доступно на: <https://medvestnik.ru/content/medarticles/Skrining-i-serdechno-sosudistye-zabolevaniya.html>].
5. Berger J.S., Jordan C.O., Lloyd-Jones D., Blumenthal R.S. Screening for Cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients. J Amer Cardiol. 2010;55:1169-77. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.066.
6. Screening in Europe. The policy framework for the WHO (2008) [cited by March 03, 2020]. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0008/108962/E88698R.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/108962/E88698R.pdf) (In Russ.) [Скрининг в Европе. Основы политики, ВОЗ (2008) (цитировано 01.03.2020). Доступно на: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0008/108962/E88698R.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/108962/E88698R.pdf)].
7. Kroghsbøll L.T., Jørgensen K.J., Larsen C.G., Gotzsche P.C. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;345:e7191. DOI: 10.1136/bmj.e7191.
8. Kalinina, A.M., Ipatov P.V., Kaminskaya A.K., Kukunin D.V. Detection of circulatory diseases and their risk in the clinical examination of the adult population: methodological aspects Ter Arkhiv. 2015;87(1):31-7 (In Russ.) [Калинина А.М., Ипатов П.В., Каминская А.К., Кушунина Д.В. Выявление болезней системы кровообращения и риска их развития при диспансеризации взрослого населения: методологические аспекты. Терапевтический Архив. 2015;87(1):31-7].
9. Clinical guidelines. Stable ischemic heart disease (2019) [cited by March 03, 2020]. Available from: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_32642](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_32642) (In Russ.) [Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца (2019) (цитировано 01.03.2020). Доступно на: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_32642](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_32642)].
10. Suslina Z.A., Varakin Y.Ya., Vereshchagin N.V. Vascular diseases of the brain. Moscow: Medpress-inform; 2006 (In Russ.) [Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания мозга. М.: МЕДпресс-информ; 2006].
11. Kim I.V., Bochkareva E.V., Varakin Yu.Ya. Unity of approaches to prevention of ischemic heart disease and cerebrovascular diseases. Profilakticheskaya Medicina. 2015;(6):24-33 (In Russ.) [Ким И.В., Бочкарева Е.В., Варакин Ю.Я., Единство подходов к профилактике ишемической болезни сердца и cerebrovascularных заболеваний. Профилактическая Медицина. 2015;(6):24-33].
12. Kim I.V., Bochkareva E.V., Varakin Yu.Ya., Kokurina E.V. Application of screening methods for detecting chronic forms of cerebrovascular diseases in primary health care institutions. Profilakticheskaya Medicina. 2013;16(4):27-30 (In Russ.) [Ким И.В., Бочкарева Е.В., Варакин Ю.Я., Кокурина Е.В. Применение скрининговой методики для выявления хронических форм cerebrovascularных заболеваний в учреждениях первичного звена здравоохранения. Профилактическая Медицина. 2013;16(4):27-30].
13. Rose G.A. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. Bull Wild Hlth Org. 1962;27:645-58.
14. Rose G.A., Blackburn H. Cardiovascular survey methods, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1982.
15. Verghese A., Lovell R. Classification of Chest Pains after Myocardial Infarction. Br Med J. 1966;2(5522):1102-4. DOI: 10.1136/bmj.2.5522.1102.
16. Diamond G.A. A clinically relevant classification of chest pain discomfort. J Am Coll Cardiol. 1983;1:574-5. DOI: 10.1016/S0735-1097(83)80093-X.
17. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
18. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Am Coll Cardiol. 2019;74(10):e177-e232. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.
19. Organization of preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population. Guidelines for the 5th revision. Moscow: GNITS PM; 2019 (In Russ) Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации 5-й пересмотр. М.: ГНИЦ ПМ; 2019].
20. Kalinina A.M., Kukunina D.V., Gornyy B.E., et al. Potential of prevention of cardiovascular diseases based on the results of medical examination of the adult population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):69-76 (In Russ.) [Калинина А.М., Кушунина Д.В., Горный Б.Э., и др. Потенциал профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации взрослого населения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(4):69-76]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-69-76.
21. Russian Ministry of Health Order from 06.03.2015 number 87n "On the unified form of medical documentation and form of statistical reporting used in the conduct of clinical examination of certain groups of the adult population and preventive medical examinations, orders for filling them out" [cited by March 03, 2020]. Available from: <https://base.garant.ru/70931660/> (In Russ.) [Приказ Минздрава России от 06.03.2015 № 87н «Об унифицированной форме медицинской документации и форме статистической отчетности, используемых при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения и профилактических медицинских осмотров, порядках по их заполнению» (цитировано 01.03.2020). Доступно на: <https://base.garant.ru/70931660/>].
22. Shalnova S.A., Deev A.D. Coronary heart disease in Russia: prevalence and treatment (according to clinical and epidemiological studies). Ter Arkhiv. 2011;1:7-12 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевтический Архив. 2011;1:7-12].
23. Chazova L.V., Malkova O.A., Kalinina A.M., et al. Pain in the chest, identified on the basis of the standard who questionnaire and their prognostic value. Ter Arkhiv. 1987;9:33-8 (In Russ.) [Чазова Л.В., Малкова О.А., Калинина А.М., и др. Боли в грудной клетке, выявленные на основании стандартного вопросника ВОЗ и их прогностическое значение. Терапевтический Архив. 1987;9:33-8].

Применение в условиях реальной практики опросного метода и его автоматизированной оценки позволяет выявить вероятность стенокардии у 3,7% обследованных, из которых у 69,2% – впервые, и вероятность cerebrovascularных нарушений у 10,8% обследованных, из которых у 92,4% – впервые. Полученные результаты показали, что на основе анкетирования возможно формирование целевых групп и оценка ресурсной потребности в дополнительных обследованиях, что также направлено на повышение качества диспансеризации и профилактики ССЗ в амбулаторной медицинской помощи.

**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.

24. Shalnova S.A., Maximova A.B., Kapustina A.V., et al. Prognostic significance of various variants of chest pain in men 40-59 years old. *Ter Arkhiv.* 1988;1:30-4 (In Russ.) [Шальнова С.А., Максимова А.Б., Капустина А.В., и др. Прогностическая значимость различных вариантов боли в грудной клетке у мужчин 40-59 лет. *Терапевтический Архив.* 1988;1:30-4].
25. Kalinina A.M. Primary multi-factorial prevention of coronary heart disease among middle-aged men and its effectiveness (10-year follow-up) *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(1):6-17 (In Russ.) [Калинина А.М. Первичная многофакторная профилактика ишемической болезни сердца среди мужчин среднего возраста и ее эффективность (10-летнее наблюдение). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014;10(1):6-17]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-1-6-17.
26. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 29, 2019 No. 173n "On approval of the procedure for the dispensary observation of adults" [cited by Jan 03, 2020]. Available from: <http://docs.cntd.ru/document/554149141> (In Russ.) [Приказ Минздрава РФ от 29 марта 2019 г. №173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» [цитировано 01.03.2020]. Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/554149141>].
27. Varakin Yu.Ya. Epidemiological aspects of prevention of brain circulatory disorders. *Atmosphere.* 2005;(2):4-10 (In Russ.) [Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения. *Атмосфера.* 2005;(2):4-10].

About the Authors:

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

**Konstantin A. Antonov** – MD, Physician, Bryansk City Outpatient Clinic №5

**Boris E. Gornyi** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Ivan I. Dubovoj** – MD, PhD, Professor, Bryansk Basic Medical College

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

Сведения об авторах:

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

**Антонов Константин Александрович** – врач, Брянская городская поликлиника №5

**Горный Борис Эмануилович** – к.м.н., в.н.с., отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ТПМ

**Дубовой Иван Иванович** – д.м.н., профессор, Брянский базовый медицинский колледж

**Драпкина Оксана Михайловна** – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ТПМ



# СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

## Основные сердечно-сосудистые осложнения и показатели смертности в течение первых полутора лет после перенесенного острого инфаркта миокарда: данные проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ

Сергей Юрьевич Марцевич<sup>1</sup>, Наталья Петровна Кутишенко<sup>1\*</sup>,  
Давид Петрович Сичинава<sup>2</sup>, Елена Петровна Калайджян<sup>2</sup>,  
Элина Артуровна Каспарова<sup>3</sup>, Александр Васильевич Загребельный<sup>1</sup>,  
Юлия Владимировна Лукина<sup>1</sup>, Валерьян Алексеевич Евдаков<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

<sup>2</sup> Городская поликлиника №9. Россия, 109451, Москва, Перервинский б-р, 4, корп. 2

<sup>3</sup> Городская поликлиника №19. Россия, 109451, Москва, ул. Верхние поля, 34, корп. 4

<sup>4</sup> Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения  
Россия, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11

**Цель.** В рамках проспективного амбулаторного регистра отследить отдаленные исходы болезни выживших после острого инфаркта миокарда (ОИМ) больных.

**Материал и методы.** В регистр ПРОФИЛЬ-ИМ были включены 160 больных, обратившихся в одну из поликлиник г. Москвы после перенесенного ОИМ. Общий срок наблюдения составил 1,5 лет. Первичная комбинированная конечная точка (ПККТ) включала смерть от любой причины, сердечно-сосудистые события (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозговой инсульт), экстренные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, значимые нарушения ритма сердца. При анализе факторов, влияющих на развитие ПККТ, брался годичный срок наблюдения.

**Результаты.** За период наблюдения умерло 16 больных (10%). Не удалось установить жизненный статус 4-х больных. Большая часть смертей была обусловлена сердечно-сосудистыми осложнениями, у четверти больных причиной смерти стал повторный ИМ. За 12 мес наблюдения развитие ПККТ отмечено у 42 больных. ПККТ чаще развивалась у пожилых, у больных, имевших те или иные осложнения в остром периоде ОИМ, у больных с отеками на момент обследования в поликлинике, предъявлявших жалобы на одышку, а также с частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 70 мин<sup>-1</sup>. Наличие нормальных показателей артериального давления (в пределах 120/80-139/89) и ЧСС на уровне 60-70 мин<sup>-1</sup> имело положительное прогностическое влияние.

**Закключение.** Несмотря на интенсивное лечение в стационаре и относительно высокое качество вторичной медикаментозной профилактики, прогноз жизни и заболевания у больных, перенесших ОИМ, остается достаточно тяжелым.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, проспективный амбулаторный регистр, оценка отдаленных исходов.

**Для цитирования:** Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П., Калайджян Е.П., Каспарова Э.А., Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Евдаков В.А. Основные сердечно-сосудистые осложнения и показатели смертности в течение первых полутора лет после перенесенного острого инфаркта миокарда: данные проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):432-438. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-11

### The Main Cardiovascular Complications and Mortality Rates During the First One and a Half Years after Acute Myocardial Infarction: Data from the Prospective Outpatient Registry PROFILE-IM

Sergey Yu. Martsevich<sup>1</sup>, Natalia P. Kutishenko<sup>1\*</sup>, David P. Sichinava<sup>2</sup>, Elena P. Kalaydzhyan<sup>2</sup>, Elina A. Kasparova<sup>3</sup>, Alexander V. Zagrebelnyy<sup>1</sup>, Yulia V. Lukina<sup>1</sup>, Valeryan A. Evdakov<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Moscow City Outpatient Clinic №9. Perervinsky bulv. 4-2, Moscow, 109451 Russia

<sup>3</sup> Moscow City Outpatient Clinic №19. Verkhnyy Polya 34-4, Moscow, 109451 Russia

<sup>4</sup> Federal Research Institute for Health Organization and Informatics. Dobrolyubova ul. 11, Moscow, 127254 Russia

**Aim.** To study the long-term outcomes of patients who survived after acute myocardial infarction (AMI) in a prospective outpatient registry.

**Material and methods.** Patients (n=160) who applied to one of the outpatient clinics in Moscow after AMI were included in the registry PROFILE-MI. The total follow-up period was 1.5 years. The primary combined endpoint (PCE) included death from any cause, cardiovascular events (nonfatal myocardial infarction, nonfatal cerebral stroke), emergency hospitalizations for cardiovascular diseases, significant cardiac arrhythmias. 1-year observation period was taken in analysis of the factors affecting the development of PCE.

**Results.** During the observation period, 16 patients (10%) died. Life status was not obtained in 4 patients. Most of the deaths were due to cardiovascular complications; in a quarter of patients, repeated AMI was the cause of death. After 12 months of follow-up, the development of PCE was observed in 42 patients. PCE has been identified more often in elderly patients, in patients who had certain complications in the acute period of

AMI, in patients who had swelling at the time of the examination in the outpatient clinic, who complained of shortness of breath, and also had a heart rate (HR) more than 70 min<sup>-1</sup>. Normal blood pressure (within 120/80-139/89 mm Hg) and HR at 60-70 min<sup>-1</sup> had a positive prognostic influence.

**Conclusion.** Despite intensive treatment in a hospital and the relatively high quality of secondary pharmacological prevention, the prognosis of life and disease in patients after AMI remains quite serious.

**Keywords:** acute myocardial infarction, prospective outpatient registry, evaluation of long-term outcomes.

**For citation:** Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Sichinava D.P., Kalaydzhyan E.P., Kasparova E.A., Zagrebelnyy A.V., Lukina Y.V., Evdakov V.A. The Main Cardiovascular Complications and Mortality Rates During the First One and a Half Years after Acute Myocardial Infarction: Data from the Prospective Outpatient Registry PROFILE-IM. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):432-438. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-11

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

Received/Поступила: 05.06.2020

Accepted/Принята в печать: 11.06.2020

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одним из самых тяжелых осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), сопровождающийся высоким риском смерти как в острую фазу болезни, так и в более отдаленные сроки [1]. Смертность в остром периоде болезни в последнее время существенно снизилась, в первую очередь – благодаря широкому внедрению ангиопластики со стентированием [2]. В нашей стране эту проблему в значительной степени решило создание так называемых «сосудистых центров», позволяющих в максимально сжатые сроки доставить больного в стационар и выполнить малоинвазивные вмешательства по реваскуляризации миокарда. Все это позволило существенно снизить показатели больничной летальности при ОИМ [3,4]. Значительно хуже изучен вопрос о том, как появление сосудистых центров, а также ряд проводившихся одновременно реформ амбулаторно-поликлинической службы повлияли на показатели отдаленных осложнений ОИМ, в первую очередь – показателей смертности.

Цель регистра ПРОФИЛЬ-ИМ (амбулаторно-поликлинический регистр пациентов, перенесших ОИМ, организованный отделом профилактической фармакотерапии НМИЦ ТПМ) – отследить отдаленные исходы болезни у больных, перенесших ОИМ, и обратившихся для дальнейшего амбулаторного наблюдения в одну из поликлиник г. Москвы.

## Материал и методы

Протокол регистра ПРОФИЛЬ-ИМ был подробно описан ранее [5]. В этот регистр были включены 160 больных, обратившихся в одну из поликлиник г. Москвы после недавно перенесенного ОИМ. Исследование носило проспективный характер. Срок наблюдения за больными составлял не менее 1,5 лет. В течение проспективного наблюдения регистрировались все осложнения, возникавшие за этот период. Для анализа частоты и времени появления осложнений было сформулировано понятие первичной комбинированной конечной точки (ПККТ), компонентами

которой были смерть от любой причины, сердечно-сосудистые события (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозговой инсульт), экстренные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, значимые нарушения ритма сердца. Вторичной конечной точкой была общая смертность больных.

После того, как была зафиксирована ПККТ, за больными продолжалось наблюдение и дальнейшая регистрация всех осложнений или вмешательств, проводившихся в плановом порядке. В первой части статьи приводятся данные о всех осложнениях за весь период наблюдения, в том числе, и после наступления ПККТ: у одного и того же больного могли фиксироваться несколько осложнений, возникших за полтора года исследования. При анализе факторов, влияющих на возникновение ПККТ, регистрировалось только первое наступление любого события, являющегося компонентом ПККТ. При проведении данного анализа учитывался только годичный срок наблюдения, так как только за этот период сведения о возникших осложнениях собирались при непосредственном контакте с больным и могли считаться документально установленными. Данные, полученные через 1,5 года, собирались при телефонном контакте с больным или его родственниками и могли содержать определенные неточности.

Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом НМИЦ ТПМ. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

**Статистический анализ.** Обработка данных проводилась при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics 20. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определялось среднее значение, стандартная ошибка, среднеквадратичное отклонение, интервал вариации (минимум и максимум), медиана и интерквартильный размах. Распределение количественных данных было нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова). Данные представлены

как  $M \pm SD$  (среднее и среднеквадратичное отклонение). Для качественных показателей определялись частоты (%). Различия по количественным признакам между рассматриваемыми группами оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественные различия оценивались с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, для сравнения малых выборок – с использованием точного критерия Фишера. Функция выживаемости с построением соответствующих графиков оценивалась с помощью процедуры Каплана-Мейера. Для определения прогностической значимости влияния отдельных факторов на непосредственные исходы после референсного ОИМ использовалась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса с определением отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ) с коррекцией на заведомо значимые показатели (пол и возраст больных). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT04063176).

## Результаты

За период наблюдения не удалось установить жизненный статус только 4-х больных, таким образом, отклик больных через 1,5 года наблюдения составил 97,5%.

Всего умерло 16 больных (10%), в 14 случаях диагноз был подтвержден патологоанатомическим вскрытием. Из табл. 1 следует, что подавляющее ко-

Table 1. Causes of death in 16 people for 1.5 years of observation

Таблица 1. Причины смерти у 16 человек за 1,5 лет наблюдения

Основная причина смерти	n
Повторный инфаркт миокарда	4
Острая сердечная недостаточность	4
Острое нарушение мозгового кровообращения	4
Кардиомиопатия	1
Онкологическое заболевание	1
Острая пневмония (внебольничная)	1
Неизвестно	1

Table 2. Nonfatal cardiovascular events after myocardial infarction during 1.5 years of observation

Таблица 2. Нефатальные сердечно-сосудистые события после перенесенного острого инфаркта миокарда, зарегистрированные за 1,5 лет наблюдения

Сердечно-сосудистые события	n (%)
Повторный нефатальный инфаркт миокарда	11 (6,9)
Нефатальный мозговой инсульт	1 (0,6)
Экстренные госпитализации, связанные с сердечно-сосудистыми причинами:	39 (24,4)
гипертонический криз	3
нестабильная стенокардия	19
острая сердечная недостаточность	5
нарушения ритма сердца	12
Аорто-коронарное шунтирование	7 (4,4)
Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием	14 (8,8)

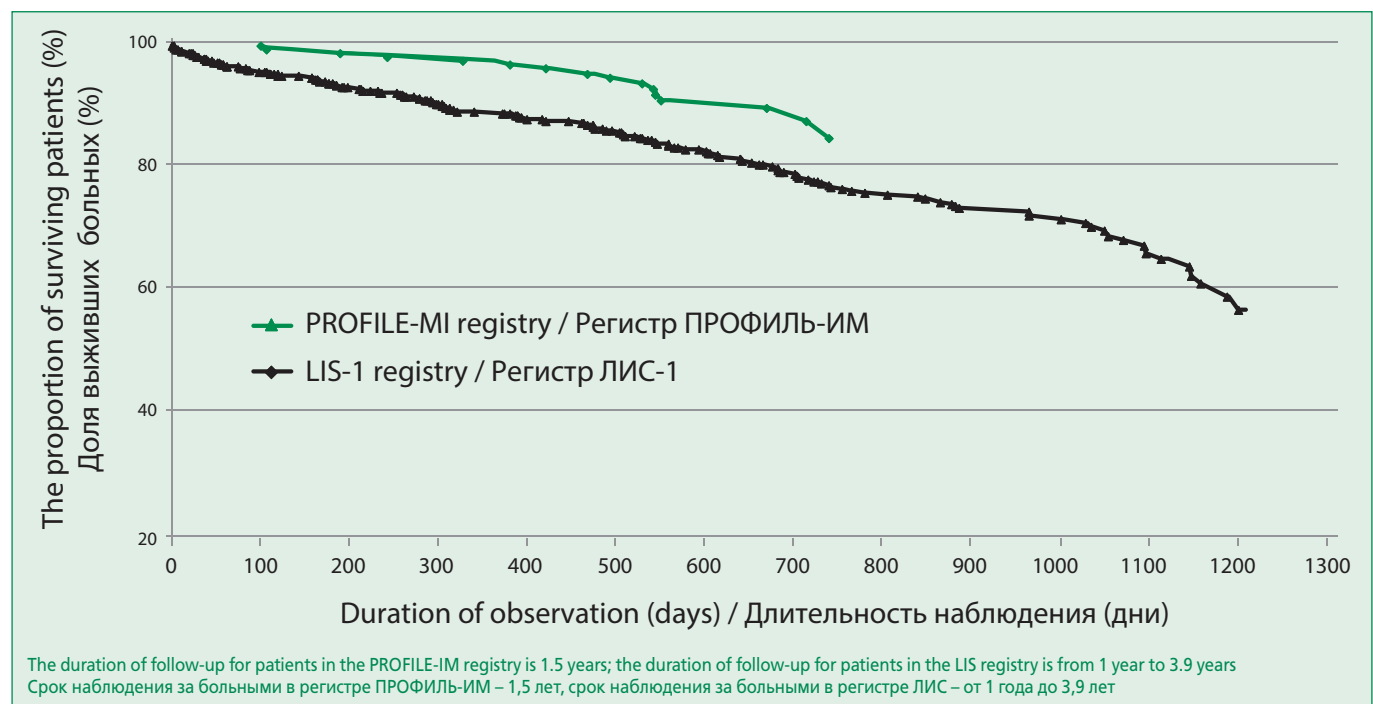


Figure 1. Kaplan-Meier curves of total mortality in the PROFILE-MI registry (n=160) and in the LIS registry (n= 961)

Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера общей смертности в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ (160 больных) и в регистре ЛИС (n=961)

Table 3. Comparison of two groups of patients (with or without the development of a primary combined endpoint) during the first year of observation

Таблица 3. Сравнение двух групп больных (с развитием или без развития первичной комбинированной конечной точки) в течение первого года наблюдения

Показатель	Все пациенты (n=160)	Наличие ПККТ (n=42)	Без ПККТ (n=118)	p	p
Возраст, лет	61,9±11,9	66,7±11,6	59,9±11,4	0,001 <sup>4</sup>	<0,05
Женщины, n (%)	54 (32,5)	18 (42,9)	36 (30,5)	0,146 <sup>1</sup>	>0,05
Мужчины, n (%)	106 (67,5)	24 (57,1)	82 (69,5)		
Наличие зубца Q на ЭКГ, n (%)	88 (55,0)	25 (59,5)	63 (53,4)	0,493 <sup>1</sup>	>0,05
Наличие подъема сегмента ST в остром периоде ИМ, n (%)	103 (64,4)	28 (66,7)	75 (63,6)	0,718 <sup>1</sup>	>0,05
Наличие осложнений в остром периоде ИМ, n (%)	59 (36,9)	23 (54,8)	36 (30,5)	0,005 <sup>1</sup>	<0,05
ФВ<40%, n (%) <sup>a</sup>	23 (14,6)	10 (24,4)	13 (11,2)	0,073 <sup>2</sup>	>0,05
ФВ≥40%*, n (%) <sup>a</sup>	134 (85,4)	31 (75,6)	103 (88,8)	0,073 <sup>2</sup>	>0,05
Указание на ХСН при выписке, n (%)	121 (75,6)	36 (85,7)	85 (72,0)	0,076 <sup>1</sup>	>0,05
Избыточная масса тела, n (%)	62 (38,8)	11 (26,2)	51 (43,2)	0,052 <sup>1</sup>	>0,05
Ожирение, n (%)	60 (37,5)	19 (45,2)	41 (34,7)	0,228 <sup>1</sup>	>0,05
АД<120/80 мм рт.ст., n (%)	20 (12,5)	5 (11,9)	15 (12,7)	1,000 <sup>2</sup>	>0,05
АД 120/80-139/89 мм рт.ст., n (%)	75 (46,9)	13 (31,0)	62 (52,5)	0,016 <sup>1</sup>	<0,05
АД>140/90 мм рт.ст., n (%)	43 (26,9)	16 (38,1)	27 (22,9)	0,056 <sup>1</sup>	>0,05
ЧСС<60 уд/мин, n (%)	11 (6,9)	2 (4,8)	9 (7,6)	0,729 <sup>3</sup>	>0,05
ЧСС 60-70 уд/мин, n (%)	51 (31,9)	8 (19,0)	43 (36,4)	0,038 <sup>1</sup>	<0,05
ЧСС >70 уд/мин, n (%)	98 (61,2)	32 (76,2)	66 (55,9)	0,021 <sup>1</sup>	<0,05
Одышка, n (%) <sup>b</sup>	72 (45,0)	25 (59,5)	47 (39,8)	0,028 <sup>1</sup>	<0,05
Периферические отеки, n (%) <sup>b</sup>	12 (7,5)	7 (16,7)	5 (4,2)	0,015 <sup>3</sup>	<0,05
ОХ<4,5 ммоль/л, n (%)	40 (26,1)	8 (19,5)	32 (28,6)	0,259 <sup>1</sup>	>0,05
ОХ≥4,5 ммоль/л, n (%)	113 (73,9)	33 (80,5)	80 (71,4)	0,259 <sup>1</sup>	>0,05
Анемия (гемоглобин <120 г/л), n (%)	19 (11,9)	6 (14,6)	13 (11,1)	0,581 <sup>3</sup>	>0,05
СКФ<60 мл/мин, n (%)	35 (21,9)	14 (34,1)	21 (18,8)	0,073 <sup>2</sup>	>0,05
Тромболизис, n (%)	12 (7,5)	2 (4,8)	10 (8,5)	0,733 <sup>3</sup>	>0,05
ЧКВ в стационаре, n (%)	101 (63,1)	23 (54,8)	78 (66,1)	0,191 <sup>1</sup>	>0,05
АКШ в стационаре, n (%)	2 (1,3)	1 (2,4)	1 (0,8)	0,457 <sup>3</sup>	>0,05

<sup>a</sup> Данные о фракции выброса получены при эхокардиографии, выполненной в стационаре перед выпиской больного, <sup>b</sup> при первом посещении поликлиники после ОИМ

<sup>1</sup>χ<sup>2</sup> Пирсона, <sup>2</sup>χ<sup>2</sup> Пирсона с поправкой Йетса, <sup>3</sup>точный критерий Фишера, <sup>4</sup>t-критерий Стьюдента

ИМ – инфаркт миокарда, ОИМ – острый ИМ, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ОХ – общий холестерин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аорто-коронарное шунтирование

личество смертей были обусловлены сердечно-сосудистыми осложнениями, у четверти больных причиной смерти послужил повторный ОИМ.

На рис. 1 изображена кривая общей смертности больных по данным исследования ПРОФИЛЬ-ИМ. Для сравнения приводится кривая смерти больных, выживших после острого инфаркта миокарда, по данным регистра ЛИС [1].

В табл. 2 приведены несмертельные осложнения, которые были зарегистрированы за полуторогодичный период наблюдения. Обращает на себя внимание достаточно высокая частота экстренных госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми причинами.

За 12 мес наблюдения развитие ПККТ отмечено у 42 больных. В табл. 3 проведено сравнение двух групп больных (с развившейся и не развившейся ПККТ) по основным демографическим, клиническим, инструментальным, лабораторным показателям, а также по

тактике лечения в острой стадии ОИМ. Из таблицы следует, что по факту развития ПККТ пациенты различались по возрасту, наличию тех или иных осложнений в остром периоде инфаркта миокарда, по наличию отеков и жалоб на одышку на момент обследования в поликлинике, а также повышенной частоты сердечных сокращений (ЧСС). В группе пациентов без ПККТ было существенно больше пациентов, имевших ЧСС≤70 уд/мин и с нормальными показателями артериального давления (АД) (между 120/80-139/89 мм рт.ст.). Не было зарегистрировано статистически значимых различий между группами по факту выполнения инвазивных вмешательств в стационаре или проведения тромболизиса, однако в группе пациентов, у которых не была зарегистрирована ПККТ, процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и тромболизис проводились чаще на госпитальном этапе ОИМ.



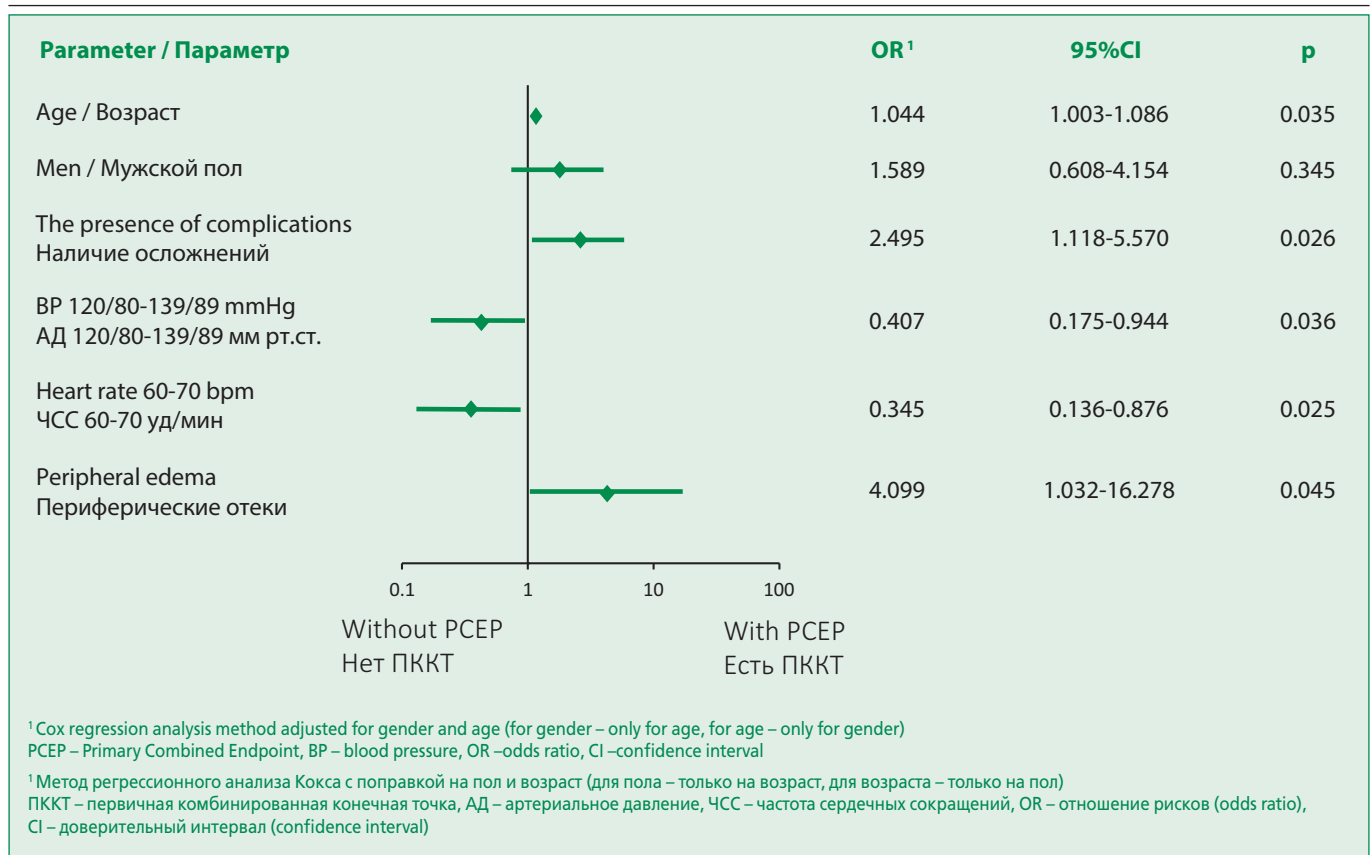


Figure 2. Risk assessment of the development of a primary combined endpoint depending on various factors/symptoms  
Рисунок 2. Оценка риска развития первичной комбинированной конечной точки в зависимости от различных факторов/признаков

При многофакторном анализе (рис. 2) независимыми отрицательными прогностическими факторами, связанными с развитием ПККТ, явились возраст больных, наличие осложнений в остром периоде инфаркта миокарда, наличие отеков при первом посещении поликлиники. Положительным прогностическим влиянием обладали нормотония (уровень АД в пределах 120/80-139/89 мм рт.ст.) и поддержание ЧСС на уровне 60-70 уд/мин.

## Обсуждение

Как отмечалось в наших предыдущих публикациях, посвященных изучению отдаленных исходов у больных, перенесших ОИМ, данные, отражающие эту проблему, в нашей стране крайне малочисленны [6], и даже в крупных госпитальных отечественных регистрах ОИМ отдаленные исходы заболевания либо не отслеживаются, либо оцениваются лишь у части больных, что не позволяет сделать научно обоснованных выводов [7]. Первым госпитальным регистром ОИМ, в котором были оценены отдаленные исходы заболевания почти у 90% больных, был регистр ЛИС, продемонстрировавший, что в условиях существовавшей на тот момент практики лечения почти половина таких боль-

ных умирали в течение первых 3-х лет [1].

Регистр ПРОФИЛЬ-ИМ является первым в России амбулаторным регистром больных, перенесших ОИМ. Амбулаторный регистр позволяет более тщательно наблюдать за больным, и с большей точностью выявлять те или иные осложнения, возникшие за период наблюдения. Так, в отличие от регистров ЛИС-1 и ЛИС-3 [8], удалось получить более точную информацию о причинах смерти больных, что продемонстрировано в настоящем исследовании. Как и следовало ожидать, в большинстве случаев это были осложнения ИБС, что еще раз подчеркивает значимость адекватной вторичной профилактики после перенесенного ОИМ.

В предыдущей публикации [9] было отмечено, что показатели смертности в исследовании ПРОФИЛЬ-ИМ оказались достаточно высокими: за 1,5 лет умерло 16 больных (10%). Мы попытались сравнить кривые смертности в исследовании ПРОФИЛЬ-ИМ с аналогичными кривыми, зарегистрированными в исследовании ЛИС, которое проводилось менее 10 лет назад (рис. 1). Принимая во внимание условность такого сравнения (разные протоколы исследования, разные медицинские учреждения, где проводились исследования), отмечено явное снижение динамики смер-

ности в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ в сравнении с регистром ЛИС. Интересно, что похожая положительная динамика показателей смертности за 5-летний период времени была отмечена в Польском регистре острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда. [10]. Авторы связали такую положительную динамику смертности исключительно с улучшением качества вторичной профилактики. По-видимому, этой же причиной в значительной степени объясняется выявленное в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ аналогичное снижение смертности. В нашей предыдущей публикации [11] было отмечено относительно неплохое качество вторичной медикаментозной профилактики у больных, включенных в регистр ПРОФИЛЬ-ИМ. Медикаментозная терапия, назначенная после перенесенного ОИМ, хотя и не в полной мере соответствовала основным принципам современных клинических рекомендаций, но включала в себя основные группы лекарственных препаратов, снижающих вероятность развития неблагоприятных исходов.

Частота всех осложнений (как смертельных, так и несмертельных) в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ оказалась достаточно высокой. В течение первого года наблюдения КППТ была зафиксирована более чем у 60% больных [9]. Основные факторы, связанные с неблагоприятным прогнозом болезни в нашем исследовании в значительной степени совпали с данными других исследований, в первую очередь, зарубежных [12,13,14]. Этими факторами были пожилой и старческий возраст больных, ранее перенесенный инфаркт миокарда, осложнения, возникавшие в остром периоде заболевания, признаки сердечной недостаточности (в нашем исследовании этим признаком было наличие периферических отеков). Интересно, что эти отрицательные прогностические признаки после перенесенного ОИМ почти не меняются с течением времени: в исследовании, проведенном еще в начале 60-х гг. в Окленде было показано, что на выживаемость отрицательно влияли возраст старше 70 лет, на-

личие признаков застоя в легких и рентгенологические признаки кардиомегалии [15].

В исследовании ПРОФИЛЬ-ИМ были выявлены два фактора, положительно влиявшие на исходы заболевания и имеющие важное практическое значение. Это поддержание АД в интервале между 120/80 и 139/89 мм рт.ст и значения ЧСС в интервале 60-70 уд/мин. Если положительное влияние на исходы заболевания указанных цифр АД представляется известным фактом и отражено в современных клинических рекомендациях [16], то демонстрация положительного прогностического влияния ЧСС в интервале от 60 до 70 уд/мин представляется не столь известным ранее фактом, и может иметь практическое значение для врача при подборе оптимальной дозы бета-адреноблокатора.

## Заключение

Таким образом, изучение отдаленных исходов у больных, перенесших ОИМ, в рамках проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ показало, что смертность больных в течение первых полутора лет составляет около 10%. Любые осложнения ИБС (смертельные и несмертельные) за этот же период регистрируются более чем у половины больных. Основными отрицательными прогностическими факторами были пожилой возраст, любые осложнения в остром периоде ОИМ, клинические признаки сердечной недостаточности. Прогностическими благоприятными факторами оказались поддержание АД в пределах 120/80 и 139/99 мм рт.ст. и значения ЧСС в интервале 60-70 уд/мин.

**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. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. Lyubertsy mortality study (LMS): factors influencing the long-term survival after myocardial infarction. Preventive Medicine. 2013;16(2-1):32-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. Профилактическая Медицина. 2013;16(2-1):32-8].
2. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. Acute Myocardial Infarction in Patient Presenting with ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines ESC Clinical Practice Guidelines. Eur Heart J. 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
3. West R.M., Cattle B.A., Bouyssi M., et al. Impact of Hospital Proportion and Volume on Primary Percutaneous Coronary Intervention Performance in England and Wales. Eur Heart J. 2011;32(6):706-11. DOI:10.1093/eurheartj/ehq476.
4. Erlikh A.D. How "Real Life" Treatment of Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Has Changed During Recent Several Years (Data From a Series of the Russian RECORD Registries). Kardiologia. 2018;58(7):23-31 (In Russ.) [Эрлих А.Д. Как за последние несколько лет изменилось лечение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в клинической практике (данные серии российских регистров "РЕКОРД"). Кардиология. 2018;58(7):23-31]. DOI:10.18087/cardio.2018.7.10140.
5. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Sichinava D.P., et al. Prospective outpatient registry of myocardial infarction patients (PROFILE-MI): study design and first results. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(1):81-6 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П., и др. Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): дизайн исследования и первые результаты. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(1):81-6. DOI:10.15829/1728-8800-2018-1-81-86.
6. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. A Lyubertsy study of mortality among patients with prior acute myocardial infarction: the first results of the LIS study. Klinitsist ("The Clinician"). 2011;1:24-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования «ЛИС». Клиницист. 2011;1:24-8]. DOI:10.17650/1818-8338-2011-1-24-27.
7. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Six Months Results of the Russian Independent Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD. Kardiologia. 2011; 12: 11-16 (In Russ) Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в российском регистре РЕКОРД. Кардиология 2011;12: 11-16.

8. Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Zagrebelsky A.V., et al. Influence of Patients' Prehospital Attendance at Outpatient Clinics on Long-Term Outcomes of Acute Coronary Syndrome: LIS-3 Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):363-9 (In Russ.) [Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., и др. Влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений на отдаленные исходы острого коронарного синдрома: исследование ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(3):363-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-3-363-369.
9. Kutishenko N.P., Sichinava D.P., Kalaydzhyan E.P., et al. Effect of Previous Cardiovascular Diseases on Long-Term Outcomes of Acute Myocardial Infarction: Data of the Outpatient Registry "PROFILE-IM". *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):741-6 (In Russ.) [Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П., Калайджян Е.П., и др. Влияние предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний на отдаленные исходы острого инфаркта миокарда: данные амбулаторно-поликлинического регистра «ПРОФИЛЬ-ИМ». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):741-6]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-741-746.
10. Gasior M., Gierlotka M., Pyka L., et al. Temporal trends in secondary prevention in myocardial infarction patients discharged with left ventricular systolic dysfunction in Poland. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(9):960-9. DOI:10.1177%2F2047487318770830.
11. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Kalaydzhyan E.P., et al. Assessment of the Adequacy of Drug Choice in Patients with Acute Myocardial Infarction According to the PROFILE-IM Registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(2):224-9 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Калайджян Е.П., и др. Оценка адекватности выбора лекарственного препарата у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в рамках регистра ПРОФИЛЬ-ИМ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(2):224-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-224-229.
12. Sanchis J., Nunez J., Bodi V., Nunez E., et al. Influence of comorbid conditions on one-year outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(4):291-6. DOI: 10.4065/mcp.2010.0702.
13. Yap Y.G., Duong T., Bland M., et al. Temporal Trends on the Risk of Arrhythmic vs. Non-Arrhythmic Deaths in High-Risk Patients After Myocardial Infarction: A Combined Analysis From Multicentre Trials. *Eur Heart J*. 2005;26(14):1385-93. DOI:10.1093/eurheartj/ehi268.
14. Cohen M. Long-term outcomes in high-risk patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:464-74. DOI:10.1007/s11239-015-1227-1.
15. Norris R.M., Caughey D.E., Mercer C.J., Scott P.J. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up. *Br Heart J*. 1974;36(8):786-90. DOI:10.1136/hrt.36.8.786.
16. 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.

#### About the Authors:

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

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

**David P. Sichinava** – MD, Cardiologist, Moscow City Outpatient Clinic №9

**Elena P. Kalaydzhyan** – MD, Cardiologist, Moscow City Outpatient Clinic №9

**Elina A. Kasparova** – MD, PhD, Chief Physician, Moscow City Outpatient Clinic №19

**Alexander V. Zagrebelsky** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Yulia V. Lukina** – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory for Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Valeryan A. Evdakov** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Scientific Foundations of the Organization of Ambulatory Care, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics

#### Сведения об авторах:

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

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

**Сичинава Давид Петрович** – врач-кардиолог, городская поликлиника №9

**Калайджян Елена Петровна** – врач-кардиолог, городская поликлиника №9

**Каспарова Элина Артуровна** – к.м.н., главный врач, городская поликлиника №19

**Загребельный Александр Васильевич** – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

**Лукина Юлия Владимировна** – к.м.н., в.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ТПМ

**Евдаков Валерьян Алексеевич** – д.м.н., профессор, зав. отделением научных основ организации амбулаторной помощи, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения

## Ангиогенез у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фокус на эндотелиальный фактор роста сосудов, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета

Руслан Николаевич Шепель\*, Оксана Михайловна Драпкина

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) считается основной причиной смерти у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми (ССЗ) и метаболическими заболеваниями. Хотя существующая стратегия лечения позволила улучшить выживаемость и клинические исходы, распространенность ХСН демонстрирует рост. В современных клинических руководствах по лечению и профилактике ССЗ отмечается роль биологических маркеров как довольно простого и мощного инструмента диагностики, стратификации риска и прогнозирования ХСН. Тем не менее, неясно, способны ли все эти биологические маркеры в равной степени предсказать смертность от ССЗ и связанные с сердечной недостаточностью исходы у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью, а также при различных фенотипах сердечной недостаточности. Вместе с тем результаты многочисленных исследований демонстрируют научный интерес к процессам ангиогенеза среди пациентов с ХСН. Существует внушительная доказательная база, свидетельствующая о связи ХСН с уровнем таких маркеров, как сосудистый эндотелиальный фактор роста, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета. В обзоре представлены данные отечественных и зарубежных клинических исследований, посвященных изучению уровня маркеров ангиогенеза среди пациентов с ХСН.

**Ключевые слова:** ангиогенез, хроническая сердечная недостаточность, эндотелиальный фактор роста сосудов, пентраксин-3, трансформирующий фактор роста бета.

**Для цитирования:** Шепель Р.Н., Драпкина О.М. Ангиогенез у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фокус на эндотелиальный фактор роста сосудов, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):439-448. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-02

### Angiogenesis in Patients with Chronic Heart Failure: Focus on Endothelial Vascular Growth Factor, Pentraxin-3 and Transforming Growth Factor Beta

Ruslan N. Shepel\*, Oxana M. Drapkina

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

Chronic heart failure (CHF) is considered the leading cause of death in patients with established cardiovascular (CVD) and metabolic diseases. Although the current treatment strategy has improved survival and clinical outcomes, the prevalence of CHF shows an increase. Current clinical guidelines for the treatment and prevention of CVD note the role of biological markers as a fairly simple and powerful tool for diagnosing, stratifying risk and predicting CHF. However, it is unclear whether all of these biological markers are equally capable of predicting cardiovascular mortality and heart failure related outcomes in patients with acute and chronic heart failure, as well as in different phenotypes of heart failure. However, the results of numerous studies demonstrate scientific interest in the processes of angiogenesis among patients with CHF. There is an impressive body of evidence linking CHF to the level of markers such as vascular endothelial growth factor, pentraxin-3, and transforming growth factor beta. The review presents the data of domestic and foreign clinical studies devoted to the study of the level of angiogenesis markers among patients with CHF.

**Keywords:** angiogenesis, chronic heart failure, endothelial vascular growth factor, pentraxin-3, transforming growth factor beta.

**For citation:** Shepel R.M., Drapkina O.M. Angiogenesis in Patients with Chronic Heart Failure: Focus on Endothelial Vascular Growth Factor, Pentraxin-3 and Transforming Growth Factor Beta. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):439-448. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-02

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

### Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой глобальную пандемию и поражает 26 млн человек в мире, при этом ее распространенность растет с каждым годом [1]. ХСН является ведущей причиной смертности, госпитализации и расходов здравоохранения у лиц старше 65 лет [2].

В последние несколько десятилетий распространенность и заболеваемость ХСН постоянно растут, что связано с несколькими причинами:

- увеличение продолжительности жизни – у людей пожилого и старческого возраста ХСН развивается, в том числе, и по другим естественным причинам;
- улучшение выживаемости после острых сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда [ИМ], инсульт), это приводит к тому, что у пациентов закономерно развиваются поздние осложнения, к числу которых относится ХСН [3];

Received/Поступила: 20.08.2019

Accepted/Принята в печать: 08.10.2019



- повышение частоты факторов риска (например, сахарного диабета, метаболического синдрома, ожирения) [1].

По данным эпидемиологических исследований ХСН встречается у 5,7 млн американцев (примерно 1,8%), а к 2030 г. ожидают увеличения этого показателя до 8 млн (примерно 2,4%) [4]. Результаты европейских исследований свидетельствуют, что в Германии распространенность ХСН составляет 1,6% у женщин и 1,8% у мужчин, в Швеции – 1,8% (у мужчин и женщин), в Италии – 1,44% [5-7]. В странах Азии частота ХСН значительно варьирует: от 1% в Японии и 1,3% в Китае до 4,5% в Сингапуре и 6,7% в Малайзии [8-14]. В Австралии распространенность ХСН соответствует западным странам и составляет 1-2% [15].

В Российской Федерации распространенность ХСН в 1998 г. составляла 4,9%, и к 2014 г. достигла 10,2% [16]. Эти цифры свидетельствуют о том, что в нашей стране распространенность ХСН значительно превосходит таковую в других странах. Важно, что частота ХСН увеличивается от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [17]. Обращает на себя внимание увеличение доли пациентов с тяжелой (III–IV функциональный класс [ФК]) ХСН с 1,2% до 4,1% [16].

Для больных ХСН характерен неблагоприятный прогноз. В исследовании Euro Heart Failure Survey II, включавшем 3580 пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, общая внутрибольничная смертность составила 6,4% [18]. Недавний анализ регистра European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term (ESC-HF-LT), включавший 12440 пациентов с ХСН из 21 европейских стран, показал, что 1-летняя смертность для ХСН составила 6,4%, тогда как частота комбинированного показателя (смертность+госпитализация по поводу ХСН) составила 14,5% [19]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях с пациентами из США, Австралии и азиатских стран [20-23].

К сожалению, качество жизни пациентов с ХСН хуже, чем пациентов с другими хроническими заболеваниями. Так, по данным анализа шведского национального регистра показано, что 66318 и 59535 преждевременных лет жизни потеряно вследствие ХСН по сравнению с 55364 и 64533 вследствие онкологических заболеваний у мужчин и женщин, соответственно [24].

Таким образом, во всем мире и в нашей стране, в частности, ХСН является нерешенной проблемой, которая имеет не только медицинские (неблагоприятный прогноз, высокая частота госпитализаций, низкая выживаемость), но и социально-экономические аспекты (в том числе, прямые и не прямые расходы).

В исследовании Global Burden of Disease Study было выделено 17 первичных этиологий ХСН, при этом более 70% случаев заболевания приходится на 4 этиологии: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), ревматические заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [25,26]. Следует отметить, что в странах с высоким доходом преобладает ишемический и легочный генез ХСН, тогда как в странах с низким доходом – гипертоническая и ревматическая причины, а также миокардит и кардиомиопатии. В Российской Федерации основными причинами ХСН являются АГ и ИБС [27]. Их комбинация встречается у половины пациентов [28].

По данным исследований частота ишемической ХСН выросла с 1990 по 2010 гг. с 240 до 270 на 100000 человеко-лет у мужчин и осталась стабильной – 190 на 100000 человеко-лет у женщин [29]. Следует отметить, что в западных странах частота ИБС в структуре ХСН снижается, так, в Швеции снижение составило 7-8% с 2006 по 2010 гг. [30]. В Восточной Европе доля пациентов растет (в первую очередь, за счет ИМ) [31]. Важно отметить, что по данным когортного исследования Olmsted County (США) доля пациентов с ишемической ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) снизилась с 39,8% до 29,4% с 2000 по 2010 гг., тогда как доля больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ишемического генеза возросла с 29% до 32,6% [32].

До недавнего времени ХСН традиционно подразделяли на 2 подтипа в зависимости от ФВ ЛЖ. ХСН с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  – с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), ХСН с ФВ ЛЖ  $< 50\%$  – со сниженной ФВ ЛЖ. В 2016 г. было предложено в ХСН со сниженной ФВ ЛЖ выделить умеренно сниженную ФВ ЛЖ (40-49%; СНсрФВ) и собственно сниженную ФВ ( $< 40\%$ ; СНснФВ) [33]. Такое подразделение было предложено в связи с тем, что улучшение прогноза у пациентов с СНснФВ на фоне терапии продемонстрировано только у больных с ФВ ЛЖ  $< 35\%$ .

## Ангиогенез в норме и при хронической сердечной недостаточности

Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что формирование сосудов не заканчивается в эмбриональном периоде. Рост кровеносных сосудов у взрослых подразделяется на 3 категории: ангиогенез, артериогенез и васкулогенез [34-35]. Ангиогенез представляет собой процесс ответвления новых капиллярных отростков от кровеносных сосудов, артериогенез характеризуется формированием более крупных сосудов из ранее существовавшей сосудистой сети, васкулогенез представляет собой процесс формирования кровеносных сосудов *de novo* из эндотелиальных клеток-предшественников.

Ангиогенез в норме состоит из нескольких сменяющих друг друга этапов [36,37]:

- *деградация базальной мембраны, фибрина и интерстициального матрикса эндотелиальными клетками*: на этом этапе важную роль играют эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1, интерлейкин-8, основной фибробластный фактор роста (FGF);
- *миграция эндотелиальных клеток*: этот процесс контролируется гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим ростовым фактором, гранулоцитарным колониестимулирующим ростовым фактором, интерлейкином-3, интерлейкином-8, ростовым регуляторным онкогеном- $\alpha$ ;
- *пролиферация эндотелиальных клеток*: этот этап, главным образом, регулируется VEGF, трансформирующим фактором роста бета (TGF- $\beta$ ), основным FGF, плацентарным фактором роста (PlGF), и др.
- *формирование новых капиллярных трубок и новой базальной мембраны*: этап контролируется VEGF, основным FGF, PlGF, TNF- $\alpha$ , интерлейкином-1 и интерлейкином-6.

Рост кровеносных сосудов происходит в ответ на физиологические и на патологические стимулы. Так, процесс ангиогенеза запускается в ответ на физические упражнения с целью повышения уровня кислорода и метаболических реакций в мышечной ткани [38]. Активный рост сосудов играет очень важную роль в развитии плаценты и желтого тела, заживлении ран, восстановлении миокарда и скелетных мышц после ишемии.

В то же время ангиогенез носит патологический характер при сердечно-сосудистых заболеваниях (в частности, при ХСН), онкологических заболеваниях, ревматоидном артрите, ожирении, псориазе, бронхиальной астме, возрастной макулярной дегенерации сетчатки [39]. Следует отметить, что у пожилых лиц наблюдается нарушение физиологического ангиогенеза и одновременное повышение риска патологического формирования сосудов [34].

Образование новых сосудов из предсуществующих в ходе ангиогенеза осуществляется за счет трех основных механизмов: элонгации, инвагинации и капиллярного почкования [37,40,41]:

- *Элонгация* – удлинение сосуда за счет пролиферации эндотелиальных клеток по длине сосуда (пролиферативная элонгация), либо за счет включения циркулирующих клеток-предшественников в сосудистую стенку и их дальнейшей пролиферации (вставочная элонгация). При этом целостность сосудистой стенки не нарушается, и сосуд не тромбируется. Наиболее часто процесс элонгации можно обнаружить в растущих тканях. При помощи элон-

гации идет так называемый неразветвляющийся ангиогенез.

- *Инвагинация* – образование нового сосуда внутри просвета предыдущего за счет миграции эндотелиальных клеток внутрь просвета.
- *Капиллярное почкование* – образование новой боковой ветви сосуда при помощи латерального роста. Данный механизм ангиогенеза наблюдается при заживлении ран и при развитии собственной сосудистой сети в опухолевой ткани.

Результаты экспериментальных и клинических работ свидетельствуют, что маркеры ангиогенеза могут быть перспективными для диагностики и определения прогноза ХСН. Кардиомиоциты, фибробласты и эндотелиальные клетки сердца экспрессируют ряд факторов, которые, как известно, участвуют в регуляции пролиферации эндотелиальных клеток, миграции и образовании новых сосудов, а также росте и сократительной способности кардиомиоцитов [42]. Экспрессия этих медиаторов в эндотелии и кардиомиоцитах изменяется в ответ на гемодинамический стресс, растяжение, гипоксию и/или воспаление, развивающиеся во время гипертрофии сердца (рис. 1).

J. Tromp и соавт., исследовали 33 биомаркера, в том числе, маркеры ангиогенеза у 460 пациентов с СН, 21 % из которых имели ФВ ЛЖ  $\geq 45$  %. Показано, что маркер ангиогенеза нейропилин и маркер ремоделирования остеопенин являются предикторами смертности от всех причин и повторной госпитализации по поводу ХСН на протяжении 18 мес у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ, но не со сниженной ФВ [43]. В другом исследовании, K.J. Morine и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с симптомной ХСН повышена концентрация таких маркеров ангиогенеза, как PlGF (изоформа VEGF) и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt1), тогда как отношение VEGF/sFlt1 снижено, и было наиболее низким у пациентов с выраженной ХСН [44]. Рассмотрим основные маркеры ангиогенеза у больных ХСН.

В рамках данного обзора остановимся на описании трех маркеров ангиогенеза: эндотелиальном факторе роста сосудов (VEGF), пентраксине-3 и трансформирующем факторе роста бета (TGF $\beta$ ).

### Эндотелиальный фактор роста сосудов

T. Nakamura и соавт. изучили активность VEGF, который стимулирует ангиогенез и рост коллатералей в ишемизированных тканях. Также VEGF используется как маркер сосудистого воспаления. Показано, что уровень VEGF повышен и положительно коррелирует с ФК ХСН у лиц с ее ишемическим генезом. Помимо этого, уровень VEGF положительно коррелировал с мозговым натрийуретическим пептидом и С-реактивным белком [45]. Однако не все авторы говорят о

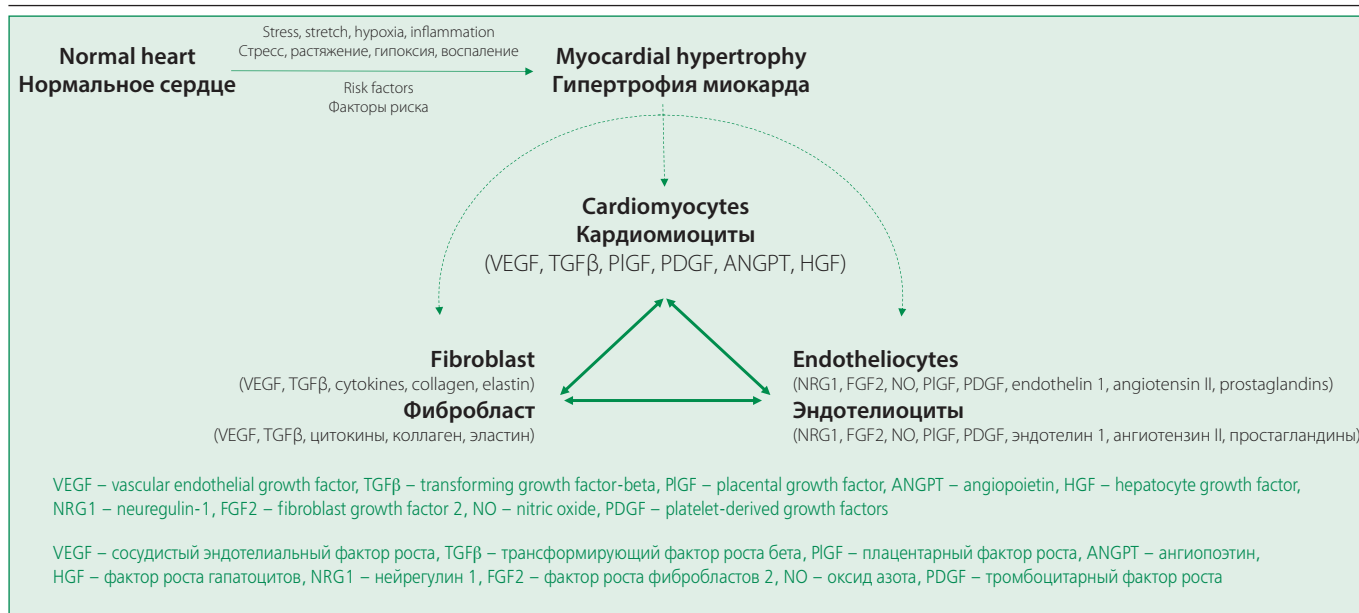


Figure 1. Changes associated with cardiac hypertrophy [adapted from 42]

Рисунок 1. Изменения, ассоциированные с гипертрофией сердца [адаптирован из 42]

связи уровня VEGF и тяжести ХСН. В исследовании японских авторов продемонстрировано, что показатель VEGF не коррелирует с ФВ ЛЖ и NT-proBNP у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХСН [46].

М. Iguchi и соавт. недавно опубликовали результаты исследования, в котором шла речь о связи VEGF-C со смертностью у больных ХСН. В проспективное исследование вошли 220 пациентов с симптомной ХСН, за которыми наблюдали на протяжении 4 лет. По данным анализа Каплана-Мейера у лиц с изначально низким показателем VEGF-C был выше риск смертности от всех причин. Последующий мультивариантный анализ с учетом возраста, пола, индекса массы тела, АГ, сахарного диабета, госпитализаций по поводу ХСН, ИБС, анемии, хронической болезни почек фибрилляции предсердий и ФВ ЛЖ < 50% продемонстрировал, что уровень VEGF-C статистически значимо и обратно ассоциирован с риском смерти от всех причин [47].

Группа авторов во главе с Y. Vorné показали, что у пациентов, госпитализированных с острой одышкой, использование биомаркера VEGF-D может быть полезным в распознании ХСН и потенциально улучшить точность быстрой ее диагностики в комбинации с NT-proBNP [48].

Обращает на себя внимание факт, что уровень VEGF снижен у больных ХСН не только в плазме крови, но и в скелетных мышцах и плевральной жидкости [49-50].

А.Т. Тепляков и соавт. показали, что уровень VEGF в сыворотке крови у пациентов с неблагоприятным

течением ХСН был статистически значимо снижен по сравнению с группой пациентов с благоприятным течением ХСН, вне зависимости от пола [51].

Важно отметить, что показатель VEGF позволяет различать пациентов с обострением ХСН и пациентов со стабильным течением заболевания. У первых уровень VEGF статистически значимо выше [52].

Биомаркер растворимый VEGFR-1 был изучен среди пациентов с СНснФВ и СНсрФВ. Уровень биомаркера был статистически значимо выше в обеих группах пациентов по сравнению с группой контроля. Весьма любопытно, что уровень растворимого VEGFR-1 был выше у больных ХСНснФВ и ХСНсрФВ, получавших терапию бета-адреноблокатором, по сравнению с теми пациентами с ХСН, которым терапия не проводилась [53]. Положительное влияние на VEGF карведилола – препарата, обладающего и бета-блокирующим и альфа-блокирующим свойствами, показано в исследовании с больными со стабильной ХСН [54].

Открыты несколько однонуклеотидных полиморфизмов VEGF-A и VEGFR2, которые предрасполагают индивидуумов к развитию ИБС [55].

Предпринимались неоднократные попытки использования VEGF в генной терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, но результаты как преclinical, так и клинических исследований противоречивы. В преclinical исследованиях продемонстрировано, что терапия, направленная на VEGF-A, при ишемической и гипертрофической кардиомиопатии снижает апоптоз кардиомиоцитов [56-58]. Воздействие на VEGF-B положительно сказыва-

ется на диастолической дисфункции и толщине миокарда желудочков [59-60]. Воздействие на VEGF-C, по данным работ J. Huusko и соавт., положительно сказывалось на желудочковой сократимости [61]. В большинстве клинических исследований речь шла о VEGF-A<sub>165</sub>. В ряде исследований продемонстрировано улучшение перфузии миокарда и функции миокарда у больных ИБС [62-69], тогда как в других сообщается об отсутствии статистически значимого улучшения перфузии миокарда в сравнении с плацебо, а также об отсутствии влияния на смертность [70-74].

Практически все клинические исследования демонстрируют, что ингибиторы VEGF сигнального пути повышают АД, и у 30-80% пациентов развивается АГ [54,75]. Так, в исследованиях с противоопухолевым препаратом бевацизумабом показано, что риск развития АГ превышает ожидаемый на 20-30%, при этом у 1% пациентов развивается жизнеугрожающий гипертонический криз [76,77]. Помимо АГ на фоне ингибиторов VEGF сигнального пути повышается частота стенокардии, острого ИМ, дисфункции левого желудочка, инсульта, ХСН, болезни периферических артерий, удлинения интервала QT и тромбоэмболических событий [78,79]. Так, АГ диагностировалась максимально у 74% пациентов, стенокардия – у 28% пациентов, ИМ и артериальные тромбоэмболические события – у 42% пациентов, тромбоз глубоких вен/легочная эмболия – у 23% на фоне различных ингибиторов VEGF. Результаты недавнего систематического обзора и мета-анализа (77 клинических исследований, оценивающих сердечно-сосудистую токсичность ингибиторов VEGF) свидетельствуют, что число пациентов, у которых терапия ассоциирована с вредом (number needed to harm), составляет 6 для АГ, 17 – для тяжелой АГ, 85 – для ишемии миокарда, 139 – для систолической дисфункции, 410 – для клинически значимой ХСН [79].

Считается, что данные неблагоприятные сердечно-сосудистые события являются следствием системной эндотелиальной дисфункции, предрасполагающей к вазоконстрикции, атеросклерозу, активации тромбоцитов и тромбозам [78].

### **Пентраксин-3 (РТХ-3)**

РТХ-3 представляет собой один из важнейших компонентов неспецифического (иннатного) иммунитета. Структурно и функционально он похож на С-реактивный белок. РТХ-3 продуцируется в местах воспаления различными типами клеток, включая макрофаги, гладкомышечные клетки, адипоциты и эндотелиальные клетки, вслед за стимуляцией интерлейкина-1 и TNF- $\alpha$  [80]. Учитывая, что РТХ-3 продуцируется непосредственно в месте воспаления,

а С-реактивный белок – в гепатоцитах, РТХ-3 является более чувствительным биомаркером сосудистого воспаления, чем С-реактивный белок.

РТХ-3 исследовался как потенциальный предиктор некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, включая ХСН, стабильную и нестабильную ИБС, ИМ, внезапную остановку сердца, АГ [81, 82]. Результаты проспективных исследований демонстрируют положительную связь между РТХ-3, риском, прогнозом и смертностью от кардиоваскулярных заболеваний [83-86]. Так, в исследовании N. Jenny и соавт., включавшем 1583 человека  $\geq 65$  лет без сердечно-сосудистых заболеваний, показано, что повышение уровня РТХ-3 (стандартное отклонение, 1,89 нг/мл) было статистически значимо ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин. При этом показатель РТХ-3 не был сопряжен со стенокардией, ИМ или инсультом [83]. R. Dubin и соавт. изучили долгосрочный прогноз (37 мес наблюдения) в зависимости от уровня РТХ-3 у практически 1000 больных стабильной ИБС. Показано, что каждое повышение на 1 единицу log РТХ-3 на момент включения в исследование было ассоциировано с 80%-ным повышением риска смерти от всех причин, 50%-ным повышением частоты сердечно-сосудистых событий и 80%-ным повышением риска развития ХСН [86].

РТХ-3 был изучен в ряде проспективных наблюдательных исследований у пациентов с ХСН. H. Liu и соавт. оценили прогноз у больных ХСН в зависимости от показателя РТХ-3 [87]. С этой целью в анализ включили около 400 пациентов, за которыми наблюдали на протяжении 3 лет. В качестве конечных точек были выбраны сердечные события: сердечная смерть или повторная госпитализация в связи с ухудшением СН. Уровень РТХ-3 был статистически значимо выше у больных ХСН по сравнению со здоровыми лицами, и повышался соразмерно ФК ХСН. По данным анализа Каплана-Майера у пациентов с повышенным уровнем РТХ-3 ( $\geq 3,64$  нг/мл) был выше риск сердечных событий. Помимо этого, показатель РТХ-3  $\geq 3,64$  нг/мл выступал независимым фактором риска сердечных событий у больных ХСН (повышение риска более чем в 4 раза). A. Abernethy и соавт. изучили связь между концентрацией провоспалительных маркеров и исходами у больных СНсФВ [88], и оказалось, что у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности по сравнению с пациентами со стабильным течением ХСН показатель РТХ-3 был выше. Также продемонстрировано, что РТХ-3 положительно коррелировал с индексом объема левого предсердия и массой миокарда ЛЖ.

В двух крупных независимых клинических исследованиях (CORONA, 1457 пациентов и GISSI-HF, 1233



пациента) высокий уровень РТХ-3 при рандомизации был связан с более высоким риском смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу декомпенсации ХСН [89]. При последующем измерении концентрации РТХ-3 на протяжении 3 мес установлена связь с риском смерти. Аналогичные результаты были получены в долгосрочном перспективном исследовании с включением пациентов с СНсФВ [90].

Прогностическое значение РТХ-3 у больных ХСН изучено как в популяции пациентов с сохраненной, так и сниженной ФВ [90-93]. В основном, это были небольшие исследования, включавшие  $\leq 200$  пациентов. Обращает на себя внимание то, что уровень РТХ-3 коррелирует с показателем BNP, при этом РТХ-3 превосходил BNP в определении неблагоприятных исходов [92]. В других исследованиях, включавших от 37 до 164 пациентов, показано, что прогноз больных наилучшим образом предопределяет комбинация трех маркеров: BNP, белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP), и РТХ-3 [90, 94]. Важно отметить, что высокий уровень РТХ-3 статистически значимо коррелирует с наличием ХСН как среди пациентов с нормальной ФВ ЛЖ, так и среди пациентов с диастолической дисфункцией [93].

### Трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ )

TGF- $\beta$  принимает участие практически во всех патологических процессах, ассоциированных с ХСН, а именно – гипертрофии миокарда, фиброзе, апоптозе, воспалении и дифференцировке сердечных клеток-предшественников. TGF- $\beta$ 1 является основным белком TGF- $\beta$  семейства, именно поэтому данному протеину посвящено значительно большее количество исследований, чем другим белкам. TGF- $\beta$ 1 регулирует функции эндотелиальных клеток, перicyтов, гладкомышечных клеток, миофибробластов, макрофагов и кардиомиоцитов [95].

По данным исследований подавление TGF- $\beta$  сигнального пути не только оказывает положительное влияние на прогрессию ХСН, но и предотвращает сердечный фиброз и снижает сердечную дисфункцию. Так, по данным W. Brooks, у гетерозиготных TGF- $\beta$ 1+/- мышей не развивается ассоциированный с возрастом фиброз и диастолическая дисфункция [96]. В то же время J. Schultz и соавт. показали, что у TGF- $\beta$ 1-/- мышей наблюдается защита от развития гипертрофии сердца [97]. Кроме того, антагонисты рецептора TGF- $\beta$  ослабляют фиброз миокарда у мышей с воспалительной кардиомиопатией, ассоциированной с повышенной продукцией TNF- $\alpha$  [98]. В другом исследовании показано, что применение анти-TGF- $\beta$  нейтрализующих антител предотвращает

накопление коллагена, следующего за перегрузкой давлением, и улучшает диастолическую дисфункцию без влияния на гипертрофию миокарда [99]. Z. Wang и коллеги исследовали влияние ингибитора трансглютаминазы 2 на фиброз сердца. Трансглютаминаза 2 регулирует TGF- $\beta$ 1 сигнальный путь, активируя миофибробласты и осаждение матрикса. В ходе экспериментов было обнаружено, что подавление трансглютаминазы 2 может ослаблять кардиальный фиброз [100]. Улучшение диастолической функции сердца и сердечного выброса продемонстрировано в экспериментальном исследовании с применением ингибитора TGF- $\beta$  R1 (SM16) у мышей [101]. Однако следует отметить, что положительное влияние на ХСН соседствует с повышением смертности, увеличением дилатации ЛЖ и воспалением клапанов сердца, что значительно ограничивает использование SM16. Аналогичные результаты в отношении повышения смертности и усиления дилатации ЛЖ были получены при использовании растворимого TGF- $\beta$  R2 после ИМ [102]. В другом исследовании обнаружено отрицательное влияние ингибирования TGF- $\beta$  сигнального пути на систолическую функцию [103]. Предполагают, что функциональные эффекты TGF- $\beta$  сигнального пути зависят от изначального уровня активного TGF- $\beta$  [104]. Так, чрезмерное количество TGF- $\beta$  ассоциировано с активацией накопления коллагена, повышением жесткости миокарда и усугублением диастолической дисфункции. Тем не менее, базовый уровень TGF- $\beta$  сигнального пути может быть необходим для сохранения структуры сердца и защиты перегруженного давлением миокарда от неконтролируемой деградации матрикса, которая может привести к дилатации сердца [104]. В настоящее время продолжают исследования по поиску перспективных ингибиторов TGF- $\beta$  сигнальных путей.

Экспрессия TGF- $\beta$ 1 mRNA повышена в миокарде ЛЖ у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и идиопатической дилатационной кардиомиопатией [105, 106]. Нарушение сигнального пути TGF- $\beta$ 1 принимает участие в развитии различных состояний, ассоциированных с ХСН, таких как дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии, ремоделирование миокарда после ИМ, клапанные заболевания и аритмии [107]. Наглядно продемонстрировано, что у пациентов, которым проводится коронарное шунтирование после перенесенного ИМ, в биоптатах из пограничной зоны инфаркта статистически значимо повышен уровень TGF- $\beta$  и mRNA в макрофагах и фибробластах, и увеличена продукция TGF- $\beta$  в коронарных атеросклеротических бляшках [108, 109]. На животных моделях показано, что продукция TGF- $\beta$ 1 повышается в сердце под действием ишемии, перегрузки давлением, ангиотензина II, норадреналина,

подавления образования оксида азота и при сахарном диабете [110].

В недавно опубликованном исследовании с включением 72 больных ХСН показано, что уровень TGF- $\beta$ 1 у них статистически значимо выше, чем у здоровых лиц [111].

S. Khan и соавт. оценивали биологическую активность TGF- $\beta$  в миокарде пациентов с ХСН, обусловленной ишемической кардиомиопатией, дилатационной кардиомиопатией и доноров сердца без ХСН. Оказалось, что уровень TGF- $\beta$  был значительно повышен у пациентов с ишемической и дилатационной кардиомиопатией по сравнению с контрольной группой. У пациентов с дилатационной кардиомиопатией обращала на себя внимание повышенная продукция коллагена I и III типов, что является свидетельством фиброза миокарда [112].

F. Zhang и коллеги изучали эффективность модуляции сократимости сердца у животных с ХСН. Показано, что такая терапия оказывает протективный эффект в отношении фиброза миокарда за счет подавления TGF- $\beta$ 1/Smad3 сигнального пути [113].

Нам хорошо известно, что блокаторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II типа оказывают положительное влияние на пациентов с перенесенным ИМ и ХСН. Ангиотензин II промотирует гипертрофию кардиомиоцитов и стимулирует пролиферацию фибробластов и экспрессию белков внеклеточного матрикса [114, 115]. Результаты предыдущих исследований свидетельствуют о связи между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и TGF- $\beta$ . Под действием ангиотензина II индуцируется TGF- $\beta$ 1 mRNA и экспрессия белков кардиомиоцитами и сердечными фибробластами [116]. Наглядно продемонстрировано, что терапия ингибиторами АПФ значительно уменьшает уровень TGF- $\beta$ 1 при гипертрофии миокарда и после ИМ [117]. Таким образом, TGF- $\beta$ 1 снижает активность ангиотензина, и, как следствие, способствует росту кардиомиоцитов.

## Закключение

ХСН считается основной причиной смерти у пациентов с установленными ССЗ и метаболическими заболеваниями. Хотя существующая стратегия лечения позволила улучшить выживаемость и клинические исходы ХСН, распространенность сердечной недостаточности демонстрирует рост, особенно – среди пожилых пациентов и выживших после коронарных атеротромботических осложнений. В современных клинических руководствах по лечению и профилактике ССЗ отмечается роль биологических маркеров как довольно простого и мощного инструмента диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечной недостаточности. Тем не менее, неясно, способны ли все эти биологические маркеры в равной степени предсказать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и связанные с сердечной недостаточностью исходы у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью, а также при различных фенотипах сердечной недостаточности. Вместе с тем результаты многочисленных исследований, представленных в настоящем обзоре, демонстрируют научный интерес к процессам ангиогенеза среди пациентов с ХСН. Существует внушительная доказательная база, свидетельствующая о связи ХСН с уровнем таких маркеров, как сосудистый эндотелиальный фактор роста, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета. Дальнейшее детальное изучение этого нового направления в комплексе с уже известными классическими маркерами диагностики ХСН позволят персонифицировать и сделать более качественной оценку состояния и прогноза среди пациентов с ХСН.

**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

- Ponikowski P., Anker S.D., AlHabib K.F., et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Failure. 2014;1:4-25. DOI:10.1002/ehf2.12005.
- Savarese G., Lund L.H. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev. 2017;3(1):7-11. DOI:10.15420/cfr.2016.25:2.
- Tereshchenko S.N., Zhirov I.V. Chronic heart failure: New challenges and new perspectives. Ter Arkhiv. 2017;89(9):4-9 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы. Терапевтический Архив. 2017;89(9):4-9].
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics., 2016 Update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133:e38-e360. DOI:10.1161/CIR.0000000000000350.
- Ohlmeier C., Mikolajczyk R., Frick J., et al. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. Clin Res Cardiol. 2015;104:688-96. DOI:10.1007/s00392-015-0841-4.
- Zarrinkoub R., Wettermark B., Wandell P., et al. The epidemiology of heart failure based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. Eur J Heart Fail. 2013;15:995-1002. DOI:10.1093/eurjhf/hft064.
- Buja A., Solinas G., Visca M., et al. Prevalence of heart failure and adherence to process indicators: which sociodemographic determinants are involved? Int J Environ Res Public Health. 2016;13:238. DOI:10.3390/ijerph13020238.
- Sakata Y., Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. Circ J. 2013;77:2209-17. DOI:10.1253/circj.13-0971.
- Hu S.S., Kong L.Z., Gao R.L., et al. Outline of the report on cardiovascular disease in China, 2010. Biomed Environ Sci. 2012;25:251-6. DOI:10.3967/0895-3988.2012.03.001.
- Yang Y.N., Ma Y.T., Liu F., et al. Incidence and distributing feature of chronic heart failure in adult population of Xinjiang. Abstract. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2010;38:460-4.
- Okamoto H., Kitabatake A. The epidemiology of heart failure in Japan. Nihon Rinsho. 2003;61:709-14. DOI:10.1111/j.1365-2125.2005.02447.x.
- Okura Y., Ramadan M.M., Ohno Y., et al. Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. Circ J. 2008;72:489-91. DOI:10.1253/circj.72.489.
- Konishi M., Ishida J., Springer J., et al. Heart failure epidemiology and novel treatments in Japan: facts and numbers. ESC Heart Failure. 2016;3:145-51. DOI:10.1002/ehf2.12103.
- Lam C.S.P. Heart failure in Southeast Asia: facts and numbers. ESC Heart Failure. 2015;2:46-49. DOI:10.1002/ehf2.12036.
- Sahle B.W., Owen A.J., Mutowo M.P., et al. Prevalence of heart failure in Australia: a systematic review. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:32. DOI:10.1186/s12872-016-0208-4.
- Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13 (In Russ.) [Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский Кардиологический Журнал. 2016;8(136):7-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Narusov O.Yu., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. Cardiologicheskii Vestnik. 2016;2:3-33 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Жиров И.В., Нарусов О.Ю., и др. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. Клинические рекомендации. Кардиологический Вестник. 2016;2:3-33].
- Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K., et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J. 2006;27:2725-36. DOI:10.1093/eurheartj/ehl193.
- Crespo-Leiro M.G., Anker S.D., Maggioni A.P., et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail. 2016;18:613-25. DOI:10.1002/ehf2.566.
- Youn Y.J., Yoo B.S., Lee J.W., et al. Treatment performance measures affect clinical outcomes in patients with acute systolic heart failure: report from the Korean Heart Failure Registry. Circ J. 2012;76:1151-58. DOI:10.1253/circj.11-1093.
- Tsuhishashi-Makaya M., Hamaguchi S., Kinugawa S., et al. J-CARE-CARD Investigators. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (J-CARE-CARD). Circ J. 2009;73:1893-900. DOI:10.1253/circj.09-0254.
- Teng T.H., Katzenellenbogen J.M., Hung J., et al. Rural-urban differentials in 30-day and 1-year mortality following first-ever heart failure hospitalisation in Western Australia: a population-based study using data linkage. BMJ Open. 2014;4:e004724. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004724.
- McLean A.S., Eslick G.D., Coats A.J. The epidemiology of heart failure in Australia. Int J Cardiol. 2007;118:370-4. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.07.050.
- Stewart S., Ekman I., Ekman T., et al. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3:573-80. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957571.
- Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund S.P., et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. Eur. J. Heart Fail. 2009;11:130-9. DOI:10.1093/eurjhf/hfn013.
- Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380:2163-96. DOI:10.1093/eurjhf/hfn013.
- Fomin I.V. Hypertension in the Russian Federation - the last ten years. What's next? Heart 2007;3:120-2 (In Russ.) [Фомин И.В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? Сердце. 2007;6(3):1-6].
- Fomin I.V. Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. In: Ageev E.T., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., et al. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: P.7-77 (In Russ.) [Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В: Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЕОТАР-Медиа.; 2010: С.7-77].
- Ziaeian B., Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2016;13(6):368-78. DOI:10.1038/nrcardio.2016.25.
- Zarrinkoub R., Wettermark B., Wandell P., et al. The epidemiology of heart failure based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. Eur J Heart Fail. 2013;15:995-1002. DOI:10.1093/eurjhf/hft064.
- Moran A.E., Forouzanfar M.H., Roth G.A., et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the global burden of disease 2010 study. Circulation. 2014;129:1493-501. DOI:10.4103/1735-1995.172832.
- Gerber Y., Weston S.A., Redfield M.M., et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota., 2000 to 2010. JAMA Intern Med. 2015;175:996-1004. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.0924.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. Authors/Task Force Members. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Lähteenvuori J., Rosenzweig A. Effects of aging on angiogenesis. Circ Res. 2012;110(9):1252-64. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.246116.
- Jin S., Patterson C. The opening act: Vasculogenesis and the origins of circulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29:623-9. DOI:10.1161/ATVBAHA.107.161539.
- Gomes F.G., Nedel F., Alves A.M., et al. Tumor angiogenesis and lymphangiogenesis: tumor/endothelial crosstalk and cellular/microenvironmental signaling mechanisms. Life Sci. 2013;92(2):101-7. DOI:10.1016/j.lfs.2012.10.008.
- Sokolov D.I. Vasculogenesis and angiogenesis in development of a placenta. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2007;3:129-33 (In Russ.) [Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. Журнал Акушерства и Женских Болезней. 2007;3:129-133].
- Yan Z., Okutsu M., Akhtar Y., Lira V. Regulation of exercise-induced fiber type transformation., mitochondrial biogenesis., and angiogenesis in skeletal muscle. J Appl Physiol. 2011;110:264-74. DOI:10.1152/jappphysiol.00993.2010.
- Khurana R., Simons M., Martin J.F., Zachary I.C. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal. Circulation. 2005;112(12):1813-24. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535294.
- Malassine A., Frendo J.L., Evain-Brion D. A comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model. Hum Reprod Update. 2003;9(6):531-9. DOI:10.1093/humupd/dmg043.
- Castellucci M., Kosanek G., Verdenelli F., et al. Villous sprouting: fundamental mechanisms of human placental development. Hum Reprod Update. 2000;6(5):485-94. DOI:10.1093/humupd/6.5.485.
- Gogiraju R., Bochenek M.L., Schäfer K. Angiogenic Endothelial Cell Signaling in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. Front Cardiovasc Med. 2019;6:20. DOI:10.3389/fcvm.2019.00020.
- Tromp J., Khan M.A., Klip I.T., et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 2017;6(4):pii e003989.
- Morine K.J., Paruchuri V., Qiao X., et al. Circulating Multimarker Profile of Patients with Symptomatic Heart Failure Supports Enhanced Fibrotic Degradation and Decreased Angiogenesis. Biomarkers. 2016;21(1):91-7. DOI:10.1161/JAHA.116.003989.
- Nakamura T., Funayama H., Kubo N., et al. Elevation of plasma placental growth factor in the patients with ischemic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2009;131:186-91. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.10.050.
- Arakawa H., Ikeda U., Hojo Y., et al. Decreased serum vascular endothelial growth factor concentrations in patients with congestive heart failure. Heart. 2003;89(2):207-208. DOI:10.1136/heart.89.2.207.
- Iguchi M., Ura S., Masunaga N., et al. Relationship Between VEGF-C Levels and All-cause Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. Eur Cardiol. 2018;13(2):129. DOI:10.15420/ecr.2018.13.2.P010.
- Borné Y., Gränsbo K., Nilsson J., et al. Vascular Endothelial Growth Factor D., Pulmonary Congestion., and Incidence of Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(5):580-2. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.058.
- Arsic N., Zaccagna S., Zentilin L., et al. Vascular endothelial growth factor stimulates skeletal muscle regeneration in vivo. Mol Ther. 2004;10(5):844-54. DOI:10.1016/j.ymthe.2004.08.007.
- Cheng D., Rodriguez R.M., Perket E.A., et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. Chest 1999;116:760-5. DOI:10.1378/chest.116.3.760.
- Tepljakov A.T., Grakova E.V., Kalyuzhin V.V., et al. New opportunities for acute decompensated heart failure diagnostics and clinical value of growth factors: VEGF, PDGF-AB, FGF basic, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and lipoprotein-associated phospholipase A2. Sib Med J. 2015;30(2):50-60 (In Russ.) [Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Калюжин В.В., и др. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF-AB, FGF basic, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеинассоциированной фосфолипазы А2. Сибирский Медицинский Журнал. 2015;30(2):50-60].

52. Martínez-Sales V., Sánchez-Lázaro I., Vila V., et al. Circulating endothelial cells in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Dis Markers*. 2011;31(2):75-82. DOI:10.3233/DMA-2011-0801.
53. Erturk I., Saglam K., Elasan S., et al. Evaluation of the effects of different treatment modalities on angiogenesis in heart failure patients with reduced/mid-range ejection fraction via VEGF and sVEGFR-1. *Saudi Med J*. 2018;39(10):1028-34. DOI:10.15537/smj.2018.10.22946.
54. Small H.Y., Montezano A.C., Rios F.J., et al. Hypertension due to antiangiogenic cancer therapy with vascular endothelial growth factor inhibitors: understanding and managing a new syndrome. *Can J Cardiol*. 2014;30:534-43. DOI:10.1016/j.cjca.2014.02.011.
55. Liu D., Song J., Ji X., et al. Association of Genetic Polymorphisms on VEGFA and VEGFR2 With Risk of Coronary Heart Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):e3413. DOI:10.1097/MD.0000000000003413.
56. Nako H., Kataoka K., Koibuchi N., et al. Novel mechanism of angiotensin II-induced cardiac injury in hypertensive rats: the critical role of ASK1 and VEGF. *Hypertens Res*. 2012;35:194-200. DOI:10.1038/hr.2011.175.
57. Xu X.H., Xu J., Xue L., et al. VEGF attenuates development from cardiac hypertrophy to heart failure after aortic stenosis through mitochondrial mediated apoptosis and cardiomyocyte proliferation. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:54. DOI:10.1186/1749-8090-6-54.
58. Ruixing Y., Dezhai Y., Hai W., et al. Intramyocardial injection of vascular endothelial growth factor gene improves cardiac performance and inhibits cardiomyocyte apoptosis. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:343-51. DOI:10.1016/j.ejheart.2006.10.007.
59. Pepe M., Mamdani M., Zentilin L., et al. Intramyocardial VEGF-B167 gene delivery delays the progression towards congestive failure in dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circ Res*. 2010;106(12):1893-903. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.110.220855.
60. Serpi R., Tolonen A.M., Huusko J., et al. Vascular endothelial growth factor-B gene transfer prevents angiotensin II-induced diastolic dysfunction via proliferation and capillary dilatation in rats. *Cardiovasc Res*. 2011;89:204-13. DOI:10.1038/mt.2012.145.
61. Huusko J., Lotjonen L., Merentie M., et al. AAV9-mediated VEGF-B gene transfer improves systolic function in progressive left ventricular hypertrophy. *Mol Ther*. 2012;20(12):2212-21.
62. Symes J.F., Losordo D.W., Vale P.R., et al. Gene therapy with vascular endothelial growth factor for inoperable coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:830-6. DOI:10.1016/s0003-4975(99)00807-3.
63. Fortuin F.D., Vale P., Losordo D.W., et al. One-year follow-up of direct myocardial gene transfer of vascular endothelial growth factor-2 using naked plasmid deoxyribonucleic acid by way of thoracotomy in no-option patients. *Am J Cardiol*. 2003;92:436-9. DOI:10.1016/s0002-9149(03)00661-1.
64. Reilly J.P., Grise M.A., Fortuin F.D., et al. Long-term (2-year) clinical events following transthoracic intramyocardial gene transfer of VEGF-2 in nooption patients. *J Interv Cardiol*. 2005;18:27-31. DOI:10.1111/j.1540-8183.2005.04026.x.
65. Vale P.R., Losordo D.W., Milliken C.E., et al. Left ventricular electromechanical mapping to assess efficacy of phVEGF165 gene transfer for therapeutic angiogenesis in chronic myocardial ischemia. *Circulation*. 2000;102:965-74. DOI:10.1161/01.cir.102.9.965.
66. Sarkar N., Rück A., Källner G., et al. Effects of intramyocardial injection of phVEGF-A165 as sole therapy in patients with refractory coronary artery disease - 12-month follow-up: angiogenic gene therapy. *J Intern Med*. 2001;250:373-81. DOI:10.1046/j.1365-2796.2001.00905.x.
67. Favaloro L., Diez M., Mendiz O., et al. High-dose plasmid-mediated VEGF gene transfer is safe in patients with severe ischemic heart disease (Genesis-I). A phase I, open-label, two-year follow-up trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(6):899-906. DOI:10.1002/ccd.24555.
68. Losordo D.W., Vale P.R., Hendel R.C., et al. Phase 1/2 placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation*. 2002;105:2012-18. DOI:10.1161/01.cir.0000015982.70785.b7.
69. Gyöngyösi M., Khorsand A., Zamini S., et al. NOGA-guided analysis of regional myocardial perfusion abnormalities treated with intramyocardial injections of plasmid encoding vascular endothelial growth factor A-165 in patients with chronic myocardial ischemia: subanalysis of the EUROINJECT-ONE multicentre double-blind randomized study. 2005;112(9 Suppl):1157-65. DOI:10.1161/01.CIRCULATIONAHA.105.525782.
70. Stewart D.J., Kutryk M.J., Fitchett D., et al. VEGF gene therapy fails to improve perfusion of ischaemic myocardium in patients with advanced coronary disease: results of the NORTHERN trial. *Mol Ther*. 2009;17:1109-15. DOI:10.1038/mt.2009.70.
71. Kukula K., Chojnowska L., Dąbrowski M., et al. Intramyocardial plasmid-encoding human vascular endothelial growth factor A165/basic fibroblast growth factor therapy using percutaneous transcatheter approach in patients with refractory coronary artery disease (VIF-CAD). *Am Heart J*. 2011;161:581-9. DOI:10.1016/j.ahj.2010.11.023.
72. Hedman M., Hartikainen J., Svänné M., et al. Safety and feasibility of catheter-based local intracoronary vascular endothelial growth factor gene transfer in the prevention of postangioplasty and in-stent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia: phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT). *Circulation*. 2003;107(21):2677-683. DOI:10.1161/01.CIR.0000070540.80780.92.
73. Rosengart T.K., Lee L.Y., Patel S.R., et al. Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation*. 1999;100:468-74. DOI:10.1161/01.cir.100.5.468.
74. Taimeh Z., Loughran J., Birks E.J., et al. Vascular endothelial growth factor in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(9):519-30. DOI:10.1038/nrcardio.2013.94.
75. Robinson E.S., Khankin E.V., Karumanchi S.A., et al. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol*. 2010;30:591-601. DOI:10.1016/j.semnephrol.2010.09.007.
76. Herrmann J., Yang E.H., Ilescu C.A., et al. Vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new-an evolving avenue. *Circulation*. 2016;133:1272-89. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024415.
77. Izzedine H., Ederhy S., Goldwasser F., et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol*. 2009;20:807-15. DOI:10.1093/annonc/mdn713.
78. Touyz R.M., Herrmann S.M.S., Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(6):409-25. DOI:10.1016/j.jash.2018.03.008.
79. Abdel-Qadir H., Ethier J.L., Lee D.S., et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;53:120-7. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.12.002.
80. Miyamoto T., Qureshi R.A., Heimbürger O., et al. Inverse relationship between the inflammatory marker pentraxin-3, fat body mass, and abdominal obesity in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2785-91. DOI:10.2215/CJN.02320311.
81. Fornai F., Carrizzo A., Forte M., et al. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease. *Immun Ageing*. 2016;13(1):25. DOI:10.1186/s12979-016-0080-1.
82. Ristagno G., Fumagalli F., Bottazzi B., et al. Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease. *Front Immunol*. 2019;10:823. DOI:10.3389/fimmu.2019.00823.
83. Jenny N.S., Blumenthal R.S., Kronmal R.A., et al. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2014;12:999-1005. DOI:10.1111/jth.12557.
84. Altay S., Cakmak H.A., Kemaloglu O.T., et al. Long-term prognostic significance of pentraxin-3 in patients with acute myocardial infarction: 5-year prospective cohort study. *Anatol J Cardiol*. 2017;17:202-9. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2016.7307.
85. Latini R., Maggioni A.P., Peri G., et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110:2349-54. DOI:10.1161/01.CIR.0000145167.30987.2E.
86. Dubin R., Li Y., Li J.H., et al. Associations of pentraxin-3 with cardiovascular events, incident heart failure, and mortality among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J*. 2012;163:274-9. DOI:10.1016/j.ahj.2011.11.007.
87. Liu H., Guo X., Yao K., et al. Pentraxin-3 Predicts Long-Term Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure. *Biomed Res Int*. 2015;2015:817615. DOI:10.1155/2015/817615.
88. Abernethy A., Raza S., Sun J.L., et al. Pro-Inflammatory Biomarkers in Stable Versus Acutely Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e007385. DOI:10.1161/JAHA.117.007385.
89. Latini R., Gullestad L., Masson S., et al. Pentraxin-3 in chronic heart failure: the CORONA and GISSI-HF trials. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:992-9. DOI:10.1093/eurjhf/hfs092.
90. Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T., et al. Incremental prognostic significance of the elevated levels of pentraxin 3 in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000928. DOI:10.1161/JAHA.114.000928.
91. Kotooka N., Inoue T., Aoki S., et al. Prognostic value of pentraxin 3 in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2008;130:1922. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.07.168.
92. Suzuki S., Takeishi Y., Niizeki T., et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2008;155:75-81. DOI:10.1016/j.ahj.2007.08.013.
93. Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T., et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:861-9. DOI:10.1016/j.jacc.2010.10.018.
94. Ishino M., Takeishi Y., Niizeki T., et al. Risk stratification of chronic heart failure patients by multiple biomarkers: implications of BNP, H-FABP, and PTX3. *Circ J*. 2008;72:1800-5. DOI:10.1253/circj.08-0157.
95. Song W., Wang X. The role of TGFβ1 and LRG1 in cardiac remodelling and heart failure. *Biophys Rev*. 2015;7(1):91-104. DOI:10.1007/s12551-014-0158-y.
96. Brooks W.W., Conrad C.H. Myocardial fibrosis in transforming growth factor beta(1)heterozygous mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32:187-95. DOI:10.1006/jmcc.1999.1065.
97. Schultz J.J., Witt S.A., Glascock B.J., et al. TGF-beta 1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. *J Clin Invest*. 2002;109:787-96. DOI:10.1172/JCI14190.
98. Sakata Y., Chancey A.L., Divakaran V.G., et al. Transforming growth factor-beta receptor antagonism attenuates myocardial fibrosis in mice with cardiac-restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Basic Res Cardiol*. 2008;103:60-8. DOI:10.1007/s00395-007-0689-5.
99. Kuwahara F., Kai H., Tokuda K., et al. Transforming growth factor-beta function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation*. 2002;106:130-5. DOI:10.1161/01.cir.0000020689.12472.e0.
100. Wang Z., Stuckey D.J., Murdoch C.E., et al. Cardiac fibrosis can be attenuated by blocking the activity of transglutaminase 2 using a selective small-molecule inhibitor. *Cell Death Dis*. 2018;9(6):613. DOI:10.1038/s41419-018-0573-2.
101. Engebretsen K.V., Skårdaal K., Bjørnstad S., et al. Attenuated development of cardiac fibrosis in left ventricular pressure overload by SM16, an orally active inhibitor of ALK5. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;76:148-57. DOI:10.1016/j.jmcc.2014.08.008.
102. Ikeuchi M., Tsutsui H., Shiomi T., et al. Inhibition of TGF-beta signaling exacerbates early cardiac dysfunction but prevents late remodeling after infarction. *Cardiovasc Res*. 2004;64:526-35. DOI:10.1016/j.cardiores.2004.07.017.



103. Lucas J.A., Zhang Y., Li P., et al. Inhibition of transforming growth factor-beta signaling induces left ventricular dilation and dysfunction in the pressure-overloaded heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298:H424-32. DOI:10.1152/ajpheart.00529.2009.
104. Dobaczewski M., Chen W., Frangogiannis N.G. Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  signaling in cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51(4):600-6. DOI:10.1016/j.yjmcc.2010.10.033.
105. Hein S., Arnon E., Kostin S., et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: Structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation.* 2003;107:984-91. DOI:10.1023/a:1007182617215.
106. Pauschinger M., Knopf D., Petschauer S., et al. Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio. *Circulation.* 1999;99:2750-6. DOI:10.1161/01.cir.99.21.2750.
107. Song W., Wang X. The role of TGF $\beta$ 1 and LRG1 in cardiac remodelling and heart failure. *Biophys Rev.* 2015;7(1):91-104. DOI:10.1007/s12551-014-0158-y.
108. Elsasser A., Decker E., Kostin S., et al. A self-perpetuating vicious cycle of tissue damage in human hibernating myocardium. *Mol Cell Biochem.* 2000;213:17-28. DOI:10.1023/a:1007182617215.
109. Fukumoto H., Naito Z., Asano G., et al. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 1998;5:29-35. DOI:10.5551/jat1994.5.29.
110. Edgley A.J., Krum H., Kelly D.J. Targeting fibrosis for the treatment of heart failure: a role for transforming growth factor- $\beta$ . *Cardiovasc Ther.* 2012;30(1):e30-40. DOI:10.1111/j.1755-5922.2010.00228.x.
111. Deng H., Ouyang W., Zhang L., et al. LncRNA GASL1 is downregulated in chronic heart failure and regulates cardiomyocyte apoptosis. *Cell Mol Biol Lett.* 2019;24:41. DOI:10.1186/s11658-019-0165-x.
112. Khan S., Joyce J., Margulies K.B., et al. Enhanced bioactive myocardial transforming growth factor- $\beta$  in advanced human heart failure. *Circ J.* 2014;78(11):2711-8. DOI:10.1253/circj.cj-14-0511.
113. Zhang F., Dang Y., Li Y., et al. Cardiac Contractility Modulation Attenuate Myocardial Fibrosis by Inhibiting TGF- $\beta$ 1/Smad3 Signaling Pathway in a Rabbit Model of Chronic Heart Failure. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(1):294-302. DOI:10.1159/000445624.
114. Sadoshima J., Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II--induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res.* 1993;73:413-23. DOI:10.1161/01.res.73.3.413.
115. Rosenkranz S. TGF- $\beta$ 1 and angiotensin networking in cardiac remodeling. *Cardiovasc Res.* 2004;63:423-32. DOI:10.1016/j.cardiores.2004.04.030.
116. Gray M.O., Long C.S., Kalinyak J.E., et al. Angiotensin II stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF- $\beta$ 1 and endothelin-1 from fibroblasts. *Cardiovasc Res.* 1998;40:352-63. DOI:10.1016/s0008-6363(98)00121-7.
117. Kim S., Ohta K., Hamaguchi A., et al. Effects of an AT1 receptor antagonist, an ACE inhibitor and a calcium channel antagonist on cardiac gene expressions in hypertensive rats. *Br J Pharmacol.* 1996;118:549-56. DOI:10.1111/j.1476-5381.1996.tb15437.x.

#### *About the Authors:*

**Ruslan N. Shepel** – MD, Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity; Head of Department of Management and Analysis of Medical Care; Assistant Director for Regional Development, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

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

#### *Сведения об авторах:*

**Шепель Руслан Николаевич** – н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения; начальник отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, НМИЦ ТПМ

**Драпкина Оксана Михайловна** – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ТПМ

## Лечение артериальной гипертензии: есть ли место для персонализации подхода в рамках современных рекомендаций?

Валерий Иванович Подзолков, Анна Евгеньевна Брагина\*,  
Юлия Нурисламовна Родионова

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

Важным результатом пересмотра Европейских и Российских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) явился вывод о необходимости применения двойной комбинации антигипертензивных препаратов в качестве первой ступени терапии АГ. В обзоре литературы представлены преимущества комбинированной терапии, подтвержденные результатами рандомизированных клинических исследований и мета-анализов. Приведены данные, свидетельствующие о том, что одной из оправданных комбинаций первой линии является сочетание ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и тиазидоподобного диуретика. В статье обсуждаются преимущества фиксированных комбинаций перед свободными, такие как повышение приверженности пациентов к длительному лечению, снижение стоимости препарата, сокращение количества таблеток. В качестве примера рассматривается высокоэффективная фиксированная комбинация одного из наиболее часто используемых ингибиторов АПФ лизиноприла и тиазидоподобного диуретика индапамида пролонгированного действия, обладающая выраженной органопротективной активностью, вазодилатирующими свойствами и метаболической нейтральностью. В статье приведены данные исследования ПИФАГОР IV, о том, что индапамид является наиболее широко используемым диуретиком в России, для которого характерна высокая антигипертензивная эффективность, хорошая переносимость, наличие кардиопротективных, нефропротективных и остеопротективных свойств. Также приведены результаты крупномасштабных исследований, где показана способность лизиноприла к удержанию целевых уровней АД, антипротеинурическая и кардиопротективная активность. Доказано, что данные препараты, входящие в состав фиксированной комбинации, обладают длительным аддитивным действием, поддерживающим надежный суточный контроль артериального давления. Авторами высказано мнение, что назначение высокоэффективных фиксированных комбинаций будет способствовать органопротекции и снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, клинические рекомендации, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, лизиноприл, индапамид.

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Лечение артериальной гипертензии: есть ли место для персонализации подхода в рамках современных рекомендаций? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):449-456. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-05

### Treatment of Hypertension: Is There a Place for Personalization of the Approach in Modern Recommendations?

Valery I. Podzolkov, Anna E. Bragina\*, Yulia N. Rodionova  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The important result of the revision of the European and Russian guidelines for the management of arterial hypertension was a conclusion about the need to use a double combination of antihypertensive drugs as the first stage of antihypertensive therapy. The review presents benefits of combined antihypertensive therapy, confirmed by the results of randomized clinical trials and meta-analysis. There are literature data suggesting one of the first line reasonable combinations is the combination of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and thiazide-like diuretic. The article discusses the benefits of single-pill combinations before free ones, such as increase in patient adherence to long-term treatment, reduction in the cost of the drug and the number of tablets. As an example, a highly effective single-pill combination of one of the most used ACEI, lisinopril and indapamide sustained release, is considered, which has protective activity, vasodilator properties and metabolic neutrality. The article presents the data of the PIFAGOR IV study that indapamide is the most widely used diuretic in Russia, which is characterized by high antihypertensive efficacy, good tolerance, cardioprotective, nephroprotective and osteoprotective properties. The results of large-scale studies, which show the ability of lisinopril to retain target blood pressure level, antiproteinuric and cardioprotective activity, are also presented. This single-pill combination has a long additive effect, contributing to reliable daily monitoring of blood pressure. The authors expressed the opinion that the prescription of highly effective single-pill combinations will contribute to organ protection and reduce the risk of cardiovascular complications development.

**Keywords:** arterial hypertension, antihypertensive drugs, clinical guidelines, single-pill combinations of antihypertensive drugs, lisinopril, indapamide.

**For citation:** Podzolkov V.I., Bragina A.E., Rodionova Y.N. Treatment of Hypertension: Is There a Place for Personalization of the Approach in Modern Recommendations? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):449-456. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-05

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

Received/Поступила: 12.05.2020  
Accepted/Принята в печать: 28.05.2020

## Введение

Современная ситуация с лечением артериальной гипертензии (АГ) в России не может считаться удовлетворительной, несмотря на активные меры по профилактике и лечению этого заболевания. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ в Российской Федерации составляет 44%, осведомленность о наличии повышенного артериального давления (АД) – 67,5% среди мужчин и 78,9% среди женщин, принимают антигипертензивные препараты (АГП) 39,5% и 60,9% получают эффективное лечение, при котором достигнуты целевые цифры АД на фоне проводимой терапии – 41,4% и 53,5%, соответственно [1]. Учитывая современную демографическую ситуацию в России, это означает, что более 15 млн больных АГ получают неэффективную терапию и таким образом находятся в зоне повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной сердечно-сосудистой смерти.

Показатель эффективности лечения во многом отражает качество работы врача: доверительные взаимоотношения с пациентом, реализацию немедикаментозного компонента вмешательства, достижение приемлемого уровня приверженности пациента, своевременное назначение терапии и переход на комбинированную терапию, назначение адекватных АГП и рациональных комбинаций. Рекомендации по лечению АГ European Society of Cardiology / European Hypertension Society [2] и Российского кардиологического общества [3] четко указывают на необходимость применения двойной комбинации АГП в качестве первой степени терапии АГ. Преимущества комбинированной терапии хорошо известны, подтверждены результатами рандомизированных клинических исследований и мета-анализов, и широко освещены в литературе. К ним относятся воздействие на различные механизмы поддержания высокого АД, компенсация контррегуляторных механизмов, характерных для всех групп АГП, усиление органо-протективных свойств, возможность применения каждого из АГП в меньших дозах, что способствует снижению риска развития и выраженности дозо-зависимых побочных реакций.

В рекомендациях указано, что в некоторых ситуациях в качестве стартовой терапии АГ может использоваться монотерапия. Это относится к пациентам с АГ I степени и низким/умеренным риском развития осложнений, то есть, максимально с 1-2 дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска, а также к лицам старше 80 лет и ослабленным, «хрупким» пациентам. Однако следует подчеркнуть, что доля всех этих категорий пациентов в общей популяции больных АГ ничтожно мала. По данным исследования ЭССЕ-РФ распространенность дополнительных факторов риска в российской популяции весьма высока.

Частота ожирения в целом составляет 29,7%, повышенного уровня холестерина – более 50%, гипергликемии – 24,6%, курения – 25,7%, низкой физической активности – 38,8% [4], что вкуче с возрастным и гендерным факторами повышает уровень риска у пациентов с I степенью до умеренно-высокого. Доля населения в возрасте 65 лет и старше по данным Росстата на 01.01.2017 г. составляла 14,4%, в возрасте  $\geq 80$  лет – 3,041%, а распространенность синдрома старческой астении, наличие которого относит пациента к категории «ослабленных», составляет от 14% в возрастной категории  $\geq 65$  лет [5]. Таким образом, демографические и эпидемиологические характеристики российской популяции больных АГ указывают на высокую потребность в комбинированной терапии, что подтверждают и данные крупномасштабных исследований, в соответствии с которыми для достижения целевых цифр АД требуется от двух до четырех препаратов [6]. Это означает, что большинству пациентов необходима комбинация АГП для эффективной терапии АГ. Тем не менее, по результатам интервьюирования врачей доля использования монотерапии в 2015 г. составила 28% (ПИФАГОР IV, 2015) [7], что, по-видимому, отражает недостаточное назначение комбинированной антигипертензивной терапии.

## Комбинированная антигипертензивная терапия

Исходя из имеющихся международных и национальных рекомендаций основой комбинированной антигипертензивной терапии являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Британские и американские рекомендации указывают на возможность выбора антагонистов кальция и тиазидных диуретиков в качестве препаратов первого ряда при лечении пациентов пожилого возраста и афроамериканцев [8,9]. Но даже у этих категорий больных АГ имеется существенное количество показаний к назначению ИАПФ и БРА, в том числе, хроническая сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, хроническая болезнь почек, сахарный диабет. Для блокаторов РААС характерны наиболее выраженные кардио- и нефропротективные свойства [2], что ставит препараты этих групп на особое место при выборе антигипертензивной терапии. По данным фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV ингибиторы АПФ занимают первое место при назначении у пациентов с АГ [7].

Европейские и национальные рекомендации предоставляют врачу свободу в выборе второго антигипертензивного компонента, а именно – диуретика или антагониста кальция. В этой связи возникает законо-

мерный вопрос – имеются ли особые показания для выбора того или иного класса АГП для комбинации их с блокаторами РААС?

С патогенетической точки зрения сочетание ИАПФ с диуретиками отвечает всем требованиям рациональной комбинации – воздействие на различные механизмы поддержания повышенного АД: подавление нейрогуморальной активации РААС на фоне ИАПФ и натриуретический эффект диуретиков. Оба представителя подобной комбинации взаимоустраивают неблагоприятные эффекты друг друга. Известен риск возникновения гиперкалиемии при приеме ИАПФ, который компенсируется салуретической активностью диуретиков. В свою очередь, ИАПФ подавляют компенсаторную активацию РААС, характерную для пациентов, получающих диуретики, а также такие неблагоприятные эффекты, как гипокалиемия, гипомagnesемия, дислипидемия, нарушения углеводного обмена. Способность ИАПФ опосредованно через снижение синтеза ангиотензина II блокировать синтез альдостерона потенцирует натриуретическую активность диуретиков. В связи с этим комбинация ИАПФ и диуретика является наиболее востребованной, и чаще всего используется врачами (39,4%) [7].

Широкое применение комбинации ИАПФ с диуретиком оправдано и с клинической точки зрения. Типичный представитель популяции больных АГ – пациент с избыточной массой тела и другими метаболическими факторами риска, то есть, фактически – фенотип метаболического синдрома (МС). Его распространенность в российской популяции составляет более 40% в возрастной категории 55-64 лет и более 50% в группе старше 64 лет [10], достигая в некоторых регионах уровня свыше 60%. В старших возрастных группах существенно изменяется гендерная ситуация. По данным Росстата соотношение женщин/мужчин в возрасте 65-69 лет составляет 1,595, а возрастной группе ≥80 лет – 3,041. Это означает, что среди гипертоников старше 65 лет доминируют женщины постменопаузального возраста. Хорошо известно наличие у данных категорий пациентов (пожилых, женщин после менопаузы, с ожирением, сахарным диабетом, изолированной систолической гипертензией, хронической болезнью почек) особенностей патогенеза, проявляющихся повышенной чувствительностью к соли [11]. По данным исследования ЭССЕ-РФ избыточное потребление соли отмечается у 54,2% мужчин и 47,1% у женщин [4]. Имеются данные о том, что степень влияния соли при АГ зависит не только от уровня ее потребления, но и от чувствительности к ней, которая, по-видимому, с одной стороны является независимым фактором риска поражения органов-мишеней при АГ, а с другой – фактором риска тяжелого течения и увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Все эти соображения де-

лают незаменимым назначением диуретиков у большинства больных с АГ, особенно при наличии ожирения и у пациентов старших возрастных групп [13].

Еще одним соображением в пользу выбора диуретиков при назначении комбинации АГП является наличие побочных эффектов, в первую очередь – дигидропиридиновых антагонистов кальция. Развитие тахикардии вследствие компенсаторной активации симпатической нервной системы на фоне приема этих АГП является лимитирующим фактором при их выборе. Особое значение это имеет для выбора тактики лечения больных МС. Имеются данные о связи между наличием МС и повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС) [14]. В исследовании с участием более 7700 пациентов было показано нарастание распространенности МС с увеличением квинтиля ЧСС. Наличие тахикардии оказалось ассоциированной с МС как среди мужчин, так и женщин [15]. Отношение шансов наличия МС при наименьшей ЧСС в покое (<60 уд/мин у мужчин и <64 у женщин) составило 1,0, в то время как при наивысшей (≥80 и ≥82 уд/мин, соответственно) – 4,1 у мужчин и 4,2 у женщин. Причиной этому является гиперактивность симпатической нервной системы, способствующая развитию АГ, тахикардии, ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета и гиперлипидемии. Исходя из имеющихся на сегодня данных, повышение ЧСС у пациентов с АГ не только способствует более раннему развитию поражения органов-мишеней, но может рассматриваться в качестве независимого предиктора наступления фатальных событий, в связи с чем уровень ЧСС >80 уд/мин включен в качестве самостоятельного фактора риска в рекомендации ESC/EHS (2018) [2]. Следует подчеркнуть, что подобный уровень ЧСС широко распространен в популяции и регистрируется практически у 30% пациентов с АГ независимо от пола и возраста [16].

Еще одним побочным эффектом антагонистов кальция всех фармакологических подгрупп является развитие периферических отеков. В мета-анализе 106 исследований с использованием антагонистов кальция и участием 99469 пациентов было показано увеличение частоты периферических отеков на фоне приема данных АГП с 2,3% через 4 нед лечения до 6% через 5-12 нед, 10,8% через 13-26 нед и до 23,8% при длительности приема антагонистов кальция более 26 нед [17]. Этот побочный эффект менее выражен у недигидропиридиновых антагонистов кальция и современных липофильных дигидропиридиновых антагонистов кальция, тем не менее, его наличие может также существенно снижать переносимость данных АГП.

И, наконец, в пользу некоторых преимуществ диуретиков перед антагонистами кальция могут служить результаты исследования ALLHAT, в котором в ходе



6-летнего наблюдения относительный риск развития вторичной конечной точки в виде сердечной недостаточности был выше в группе амлодипина по сравнению с хлорталидоном (1,38; 95% доверительный интервал 1,25-1,52) [18].

Таким образом, диуретик следует рассматривать в качестве второго АГП в комбинированной терапии АГ у большинства пациентов.

### **Есть ли основания предполагать преимущества одного диуретика перед другими?**

Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ (2018 г.) впервые официально выделили группу тиазидоподобных диуретиков (ТПД), которые в более ранних версиях фигурировали вместе с тиазидными диуретиками [2]. Противниками применения диуретиков подчеркивались метаболические побочные эффекты препаратов этого класса. Однако, накоплен существенный теоретический и клинический багаж, свидетельствующий о том, что, фактически, мы имеем дело с двумя различными группами диуретических средств. В первую подгруппу входят гидрохлоротиазид (ГХТ) и бендрофлуметиазид, которые представляют собой классические тиазидные диуретики, а во вторую могут быть объединены индапамид и хлорталидон – ТПД или нетиазидные сульфонамидные диуретики [11]. Многими авторами подчеркивается необходимость их разделения вследствие того, что большинство нежелательных метаболических эффектов в целом отмечается на фоне тиазидных диуретиков, а протективные – в большей степени обусловлены ТПД.

По данным исследования ПИФАГОР IV индапамид является наиболее широко используемым диуретиком в России [7]. Его молекулярное строение, отличающееся от классических ТД, обеспечивает высокую липофильность препарата, что способствует его проникновению в адипоцит. Это качество делает его незаменимым при лечении АГ у пациентов с МС. Диуретический эффект отчасти обусловлен подавлением обратной абсорбции ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона, следовательно – уменьшением содержания натрия и объема жидкости в организме, что позволяет устранить один из важнейших патогенетических механизмов развития АГ – задержку натрия в организме. Вторым значимым эффектом индапамида является его прямая вазодилатирующая активность, которая обусловлена снижением внутриклеточного уровня кальция. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали кардиопротективные свойства индапамида за счет простагландин-опосредованных антитромботических эффектов и вазодилатации, подавления синтеза свободных радикалов и снижения

эндотелий-зависимого сосудосуживающего потенциала [19].

Отличительной особенностью индапамида и, особенно, его пролонгированной формы является его метаболическая нейтральность, продемонстрированная в ряде рандомизированных контролируемых исследований с участием 1195 пациентов с АГ [20] и пациентов с СД 2 типа [21]. Именно эти свойства дают препарату преимущества при лечении больных с метаболическими нарушениями, в том числе – с дислипидемией, ожирением и нарушениями углеводного обмена.

В литературе описаны дополнительные свойства индапамида, которые могут иметь благоприятные с клинической точки зрения эффекты. Показано, что он может контролировать экскрецию кальция с мочой у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и почечной гиперкальциемией [22]. Более того, имеются экспериментальные данные об остеопротективных свойствах индапамида, что может выгодно отличать этот препарат при лечении пациентов с сочетанным остеопорозом [23,24].

Выбор в пользу индапамида пролонгированного действия обусловлен его более выраженным и более длительным антигипертензивным эффектом. Исходя из результатов мета-анализа Кокрейновской базы данных, объединившего 10 исследований, и в общей сложности более 2075 пациентов, индапамид пролонгированного действия 1,5 мг обеспечивает более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с ГХТ в стандартных дозах 12,5-25 мг (рис. 1) [25].

Помимо высокой антигипертензивной активности индапамид пролонгированного действия характеризуется доказанной органопротективностью. В исследовании Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria (NESTOR) доказана нефропротективная эффективность препарата [26] в группе 570 больных АГ и СД 2 типа. Антипротеинурическая активность индапамида в дозе 1,5 мг/сут оказалась выше, чем у эналаприла в дозе 10 мг/сут (-45% по сравнению с -37%, соответственно), что сопровождалось статистически значимым снижением соотношения альбумин/креатинин на 35% и на 39%. Кардиопротективные свойства препарата продемонстрированы в исследовании Left ventricle hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril (LIVE) на примере группы 505 пациентов с АГ 1-2 степени и увеличением массы миокарда левого желудочка. Прием индапамида пролонгированного действия в дозе 1,5 мг/сут сопровождался статистически значимо большей степенью регрессии гипертрофии левого желудочка по сравнению с эналаприлом 20 мг/сут: 6% по сравнению с 1,4%, соответственно [27]. Наиболее

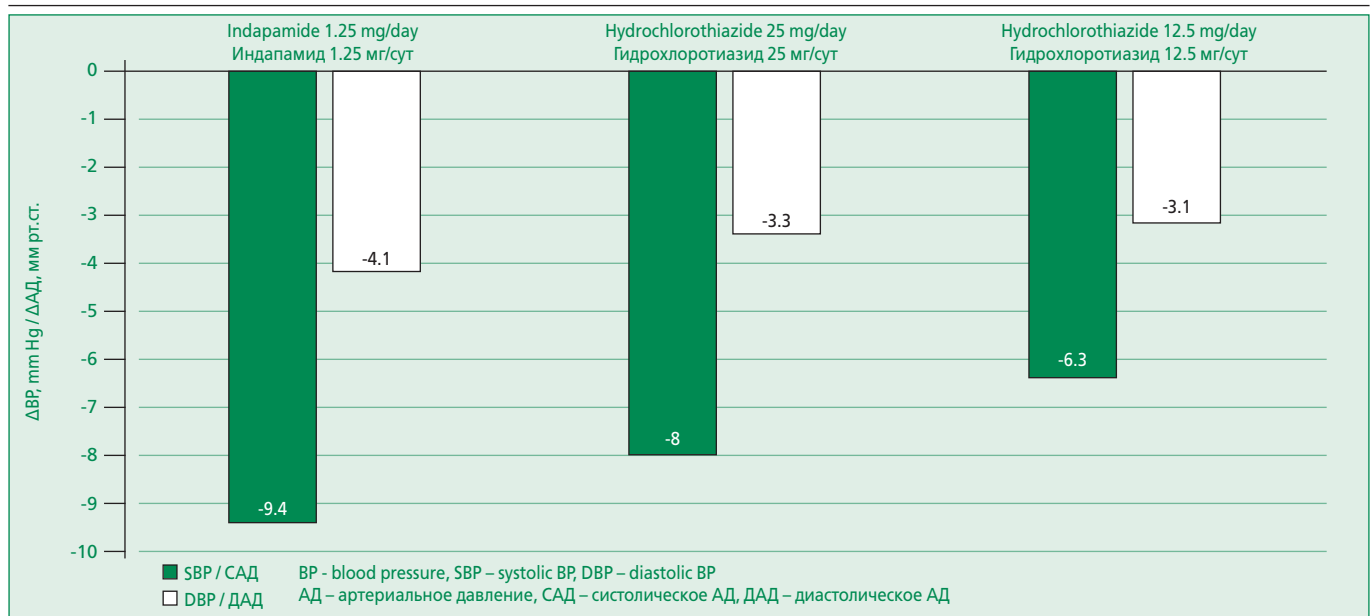


Figure 1. Results of a meta-analysis of the Cochrane database (10 studies, n=2075, initial blood pressure 161/98 mm Hg, average follow-up 10 weeks; adapted from [25])

Рисунок 1. Результаты мета-анализа Кокрейновской базы данных (10 исследований, n=2075, исходное АД 161/98 мм рт.ст., средняя продолжительность наблюдения 10 нед; адаптировано из [25])

масштабным исследованием, подтвердившим про-  
теktivные свойства индапамида пролонгированного  
действия, является Hypertension in the Very Elderly Trial  
(HYVET), в которое было включено 3845 больных  
83,5±3,1 лет. Было выявлено статистически значимое  
снижение на 30% частоты всех случаев инсультов, на  
39% – частоты фатальных инсультов и на 64% – слу-  
чаев развития сердечной недостаточности на фоне ин-  
дапамида пролонгированного действия [28].

### Фиксированные комбинации в антигипертензивной терапии

Исходя из действующих в настоящее время реко-  
мендаций терапией первого ряда у многих пациентов  
следует считать комбинацию блокатора РААС и диуре-  
тика. Оправдано ли применение свободной комби-  
нации? Есть ли основания для предпочтений в выборе  
конкретной фиксированной комбинации?

Современные рекомендации однозначно указы-  
вают на преимущества и целесообразность выбора  
фиксированных комбинаций АГП. Хорошо известно,  
что подобный подход к лечению АГ в дополнение к  
плюсам свободных комбинаций имеет и дополнитель-  
ные преимущества, в том числе – сокращение коли-  
чества таблеток, которые должен принимать пациент,  
снижение стоимости комбинации «в одной таблетке»,  
повышение приверженности пациентов рекоменда-  
циям по длительному приему как по причине доверия  
эффективному препарату, так и за счет улучшения ка-  
чества жизни и экономической выгоды. Обоснованием  
этому явились данные об улучшении показателей при-

верженности и контроля уровня АД при уменьшении  
количества используемых таблеток (рис. 2) [29], что  
также подтверждено результатами мета-анализа  
A. Gupta с соавт., объединившего данные лечения  
17999 пациентов, в котором были показаны статисти-  
чески значимо более высокие показатели привержен-  
ности терапии при использовании фиксированных  
комбинаций АГП (отношение шансов 1,21, 95%  
доверительный интервал 1,03-1,43, p=0,02) [30].  
В мета-анализе 14 рандомизированных клинических  
исследований с участием в общей сложности 5120  
пациентов показано, что только переход на фикса-  
рованную комбинацию АГП повышает уровень контроля  
АД на 27% (95% доверительный интервал 15-41%)  
[31].

Примером подобной эффективной фиксирован-  
ной комбинации препаратов первого ряда, характе-  
ризующейся хорошей переносимостью, является фик-  
сированная комбинация одного из наиболее часто  
используемых ИАПФ лизиноприла и индапамида про-  
лонгированного действия – Диротон® Плюс (компания  
«Гедеон Рихтер»). По данным фармакоэпидемиоло-  
гического исследования ПИФАГОР IV лизиноприл за-  
нимает второе место в России по частоте назначения  
после эналаприла [7]. В американских рекомендациях  
по АГ лизиноприл входит в тройку ИАПФ (наряду с  
каптоприлом и эналаприлом), рекомендованных в ка-  
честве препарата первого ряда, на основании имею-  
щихся доказательств их эффективности [32].

Способность лизиноприла к удержанию целевых  
уровней АД продемонстрирована в крупномасштаб-

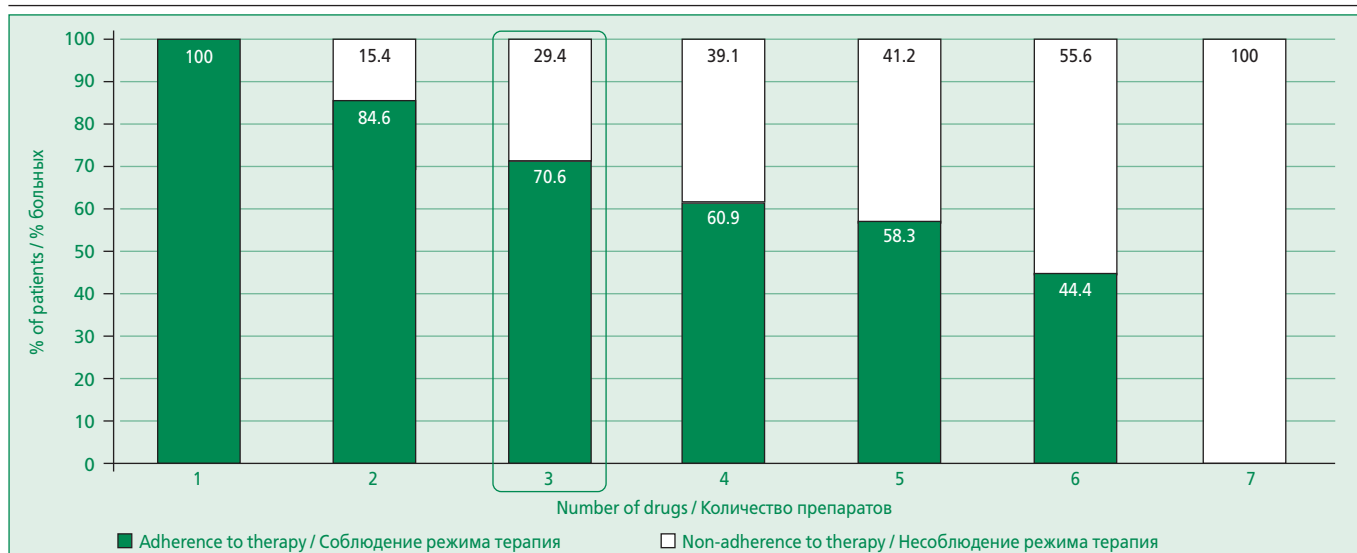


Figure 2. The larger the number of drugs, the lower the adherence to antihypertensive therapy (adapted from [29])  
Рисунок 2. Чем больше количество препаратов, тем ниже приверженность к антигипертензивной терапии (адаптировано из [29])

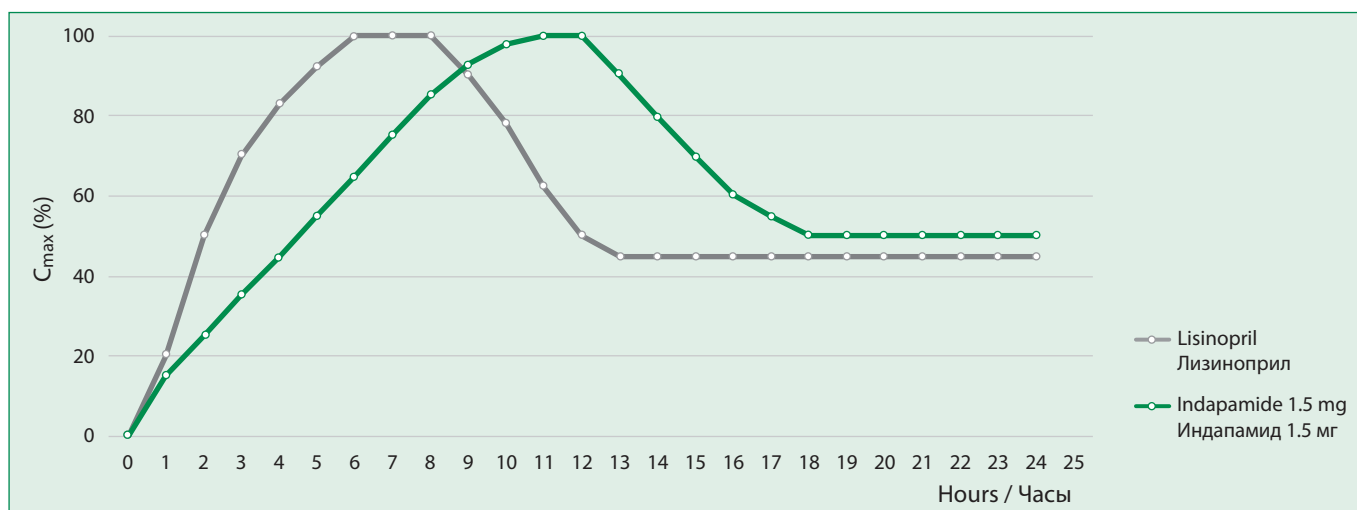


Figure 3. Pharmacokinetics of drugs in a fixed combination of lisinopril with indapamide (adapted from [40])  
Рисунок 3. Фармакокинетика лекарственных препаратов в фиксированной комбинации лизиноприла с индапамидом (адаптировано из [40])

ных исследованиях в сопоставлении с другими антигипертензивными препаратами, в том числе – в сравнении с диуретиками и антагонистами кальция в исследовании ALLHAT [18], с БРА – в PREVAIL [33], с диуретиками в исследовании TROPHY [34]. Протективные свойства лизиноприла также подтверждены в ряде клинических исследований. В исследованиях SAMPLE и ELVERA была доказана его способность уменьшать гипертрофию левого желудочка [35,36]. Антипротеинурическая активность лизиноприла была продемонстрирована у больных АГ и сахарным диабетом 2 типа в исследованиях CALM [37] и EUCLID [38].

Оба компонента, входящие в состав препарата Диротон® Плюс, обладают вазодилатирующими свой-

ствами, органопротективным потенциалом и метаболической нейтральностью, что делает их крайне привлекательными при лечении АГ у пациентов с метаболическими нарушениями и солечувствительностью. Индапамид характеризуется высокой биодоступностью (90-95%), длительным периодом полувыведения (15-25 ч, в среднем – 18 ч), что обеспечивает стабильную антигипертензивную эффективность на протяжении суток. Препарат начинает действовать через 30 мин, а максимальная его концентрация достигается через 12 ч после приема. В свою очередь, лизиноприл начинает действовать через 1-3 ч после приема, достигает пика концентрации через 6 ч и сохраняет адекватную для контроля АД концентрацию на протяжении 24 ч, что обеспечивает длительный период полувы-

ведения – 12,6 ч. Таким образом, оба препарата, входящие в состав данной комбинации, обладают длительным аддитивным действием, способствующим надежному суточному контролю АД (рис. 3), что подтверждено результатами отечественного исследования ФИКСЛИНДА [39].

## Заключение

Результаты фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV свидетельствуют об увеличении частоты назначения врачами фиксированных комбинаций за 7 лет, прошедших с предыдущего исследования [7]. Тем не менее, обращает на себя внимание существенно более частое использование в России свободных комбинаций АГП по сравнению с фиксированными. Это представляет собой существенный потенциал для совершенствования помощи больным

АГ за счет назначения высокоэффективных фиксированных комбинаций, в частности, препарата Диротон® Плюс (компания «Гедеон Рихтер»), что может способствовать повышению эффективности антигипертензивной терапии, органопротективности, приверженности терапии и повлечь за собой повышение контроля АГ. Применение подобных препаратов отвечает интересам как пациентов по получению более эффективной терапии, так и врачей по повышению приверженности пациентов медицинским рекомендациям.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Gideon Richter, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

- Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14 (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Arterial hypertension in adults [cited by Jan 04, 2020]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/687> (In Russ.) [Клинические рекомендации МЗ РФ. Артериальная гипертензия у взрослых. [цитировано 01.04.2020]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/687>].
- Muromtseva G.A., Kontseva 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.
- Shamliyan T., Talley K.M., Ramakrishnan R., Kane R.L. Association of frailty with survival: a systematic literature review. Ageing Res Rev. 2013;12(2):719-36.
- Bakris G.L. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes Am J Med. 2004;116(5) suppl 1:30-8. DOI:10.1016/j.amjmed.2003.10.018.
- Leonova M.V., Steinberg L.L., Belousov Y.B., et al. Results of pharmacoepidemiologic study of arterial hypertension PIFAGOR IV: physicians compliance. Russian Journal of Cardiology. 2015;1(1):59-66 (In Russ.) [Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. Российский Кардиологический Журнал. 2015;1(1):59-66. DOI:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
- ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):e127-e248. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.006.
- Hypertension in adults: diagnosis and management NICE guideline Published: 28 August 2019 [cited by Jan 04, 2020]. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng136](http://www.nice.org.uk/guidance/ng136).
- Rotar O.P., Libis R.A., Isaeva E.N., et al. Metabolic syndrome prevalence in russian cities. Russian Journal of Cardiology. 2012;2(2):55-62 (In Russ.) [Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский Кардиологический Журнал. 2012;2(2):55-62. DOI:10.15829/1560-4071-2012-2-55-62.
- Burniera M., Bakris G., Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? J Hypertens. 2019;37(8):1574-86. DOI:10.1097/HJH.0000000000002088.
- Podzolkov V.I. Arterial hypertension. Moscow: Media News Agency; 2016 (In Russ.) [Подзolkov В.И. Артериальная гипертензия. Москва: Медицинское информационное агентство; 2016].
- Qi H., Liu Z., Cao H., et al. Comparative efficacy of antihypertensive agents in salt-sensitive hypertensive patients: a network meta-analysis. Am J Hypertens. 2018;31(7):835-46. DOI:10.1093/ajh/hpy027.
- Jeppesen J., Hansen T.W., Rasmussen S., et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study. J Am Coll Cardiol. 2007;49(21):2112-9. DOI:10.1016/j.jacc.2007.01.088.
- Rogowski O., Steinvil A., Berliner S., et al. Elevated resting heart rate is associated with the metabolic syndrome. Cardiovasc Diabetol. 2009;8:55. DOI:10.1186/1475-2840-8-55.
- Palatini P., Dorigatti F., Zaetta V., et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: the HARVEST Study. J Hypertens. 2006;24(9):1873-80. DOI:10.1097/01.hjh.0000242413.96277.5b.
- Makani H., Bangalore S., Romero J., et al. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate - a meta-analysis of randomized trials. J Hypertens. 2011;29(7):1270-80. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283472643.
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288(23):2981-97. DOI:10.1001/jama.288.23.2981.
- Cavalieri L., Cremonesi G. Delapril plus Indapamide: A Review of the Combination in the Treatment of Hypertension. Clin Drug Investig. 2007;27(6):367-80. DOI:10.2165/00044011-200727060-00001.
- Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomized double-blind studies. Drug Saf. 2001;24(15):1155-65. DOI:10.2165/00002018-200124150-00006.
- Kuo S.W., Pei-Dee, Hung Y.J., et al. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. Am J Hypertens. 2003;16(8):623-8. DOI:10.1016/s0895-7061(03)00896-3.
- Martins M.C., Meyers A.M., Whalley N.A., et al. Indapamide (Natrlix): the agent of choice in the treatment of recurrent renal calculi associated with idiopathic hypercalciuria. Br J Urol. 1996;78(2):176-80. DOI:10.1046/j.1464-410x.1996.00633.x.
- Lalande A., Roux C., Graulet A.M., et al. The diuretic indapamide increases bone mass and decreases bone resorption in spontaneously hypertensive rats supplemented with sodium. J Bone Miner Res. 1998;13(9):1444-50. DOI:10.1359/jbmr.1998.13.9.1444.
- Lalande A., Roux S., Denne M.A., et al. Indapamide, a thiazide-like diuretic, decreases bone resorption in vitro. J Bone Miner Res. 2001;16(2):361-70. DOI:10.1359/jbmr.2001.16.2.361.
- Musini V.M. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2014;29(5):CD003824. DOI:10.1002/14651858.CD003824.pub2.
- Marre M., Puig J.G., Kokot F., et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. J Hypertens. 2004;22:1613-22. DOI:10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
- Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F., et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. J Hypertens. 2000;18(10):1465-75. DOI:10.1097/00004872-200018100-00015.
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al. for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358(18):1887-98. DOI:10.1056/NEJMoA0801369.
- Tomaszewski M., White C., Patel P., et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. Heart. 2014;100(11):855-61. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305063.



30. Gupta A., Poulter N. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407. DOI:10.1161/HYPERTENSION-AHA.109.139816.
31. Kishore S.P., Salam A., Rodgers A., et al. Fixed-dose combinations for hypertension. *Lancet*. 2018;392(10150):819-820. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31814-2.
32. James P.A., Oparil S., Carter B.L., et al. 2014 Evidence-Based Guidelines for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20. DOI:10.1001/jama.2013.284427.
33. Malacco E., Santonastaso M., Vari N.A., et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther*. 2004;26(6):855-65. DOI:10.1016/s0149-2918(04)90129-4.
34. Reisin E., Weir M.R., Falkner B., et al. Lisinopril versus HCTZ in obese hypertensive patients: a multi-center placebo-controlled trial. Treatment in obese Patients with Hypertension (TROPY) Study Group. *Hypertension*. 1997;30(1 Pt 1):140-5. DOI:10.1161/01.hyp.30.1.140.
35. Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E., et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation*. 1997;95(6):1464-70. DOI:10.1161/01.cir.95.6.1464.
36. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J., et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens*. 2001;19(2):303-9. DOI:10.1097/00004872-200102000-00018.
37. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen L., et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*. 2000;321(7274):1440-4. DOI:10.1136/bmj.321.7274.1440.
38. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M., et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet*. 1998;351(9095):28-31. DOI:10.1016/S0140-6736(97)06209-0.
39. Savenkov M.P., Ivanov S.N., Mikhaylusova M.P., et al. The Study of the Fixed Dose Combination of Lisinopril with Prolonged Indopamide (FIXLINDA) with Daily Blood Pressure Monitoring and Diuresis in Hypertensive Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):510-7 (In Russ.) [Савенков М.П., Иванов С.Н., Михайлузова М.П., и др. Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида пролонгированного действия (ФИКСЛИНДА) с помощью суточного контроля артериального давления и диуреза у пациентов с артериальной гипертензией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):510-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-510-517.
40. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Georgadze Z.O. Modern Principles of Treatment of Uncontrolled Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(5):736-41 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Георгадзе З.О. Современные принципы лечения неконтролируемой артериальной гипертензии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(5):736-41]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-736-741.

*About the Authors:*

**Valery I. Podzolkov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, Director of Therapeutic Clinic, University Clinical Hospital №4, Sechenov University

**Anna E. Bragina** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

**Yulia N. Rodionova** – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

*Сведения об авторах:*

**Подзолков Валерий Иванович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, директор клиники факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

**Брагина Анна Евгеньевна** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

**Родионова Юлия Нурисламовна** – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

# Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 2)

Ануш Сергеевна Сафарян\*, Вардуи Димитриевна Саргсян,  
Давид Васильевич Небиеридзе

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

Статья посвящена влиянию магния на гомеостаз организма и, в частности, на сердечно-сосудистую систему. В первой части была представлена информация об исследованиях, доказывающих важную роль магния во многих процессах организма. В данной статье подробно рассматриваются влияние образа жизни на магниевый обмен, патологические процессы, вызывающие его недостаточность, и клиническая картина гипомagneмизма. Обсуждается необходимое суточное количество магния, пути восстановления магниевых дефицита как алиментарные, так и при помощи магнийсодержащих фармакологических препаратов, их форма, биодоступность и режим дозирования. Рассматриваются заболевания, возникающие и/или усугубляющиеся при гипомagneмизме. Также представлены данные о ятрогенном воздействии многих препаратов, в том числе, и кардиологических, выводящих магний из организма, и пути решения этого вопроса. Гипомagneмизм усугубляет течение сердечно-сосудистых заболеваний, и устранение дефицита магния принесет большой вклад в профилактику заболеваемости и оптимизацию лечения больных.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая патология, магний, калий, витамин B<sub>6</sub>, витамин B<sub>1</sub>, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, органические и неорганические соли магния, диуретики, коморбидность.

**Для цитирования:** Сафарян А.С., Саргсян В.Д., Небиеридзе Д.В. Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):457-464. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-16

## The Role of Magnesium in the Development of Cardiovascular Diseases and the Possibility of their Prevention and Correction with Magnesium Preparations (Part 2)

Anush S. Safaryan\*, Vardui S. Sargsyan, David V. Nebieridze

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

The article is devoted to the effect of magnesium on the homeostasis of the body and on the cardiovascular system. The first part of the article discussed studies of the role of magnesium in many body processes. The influence of lifestyle on magnesium metabolism, the pathological processes that cause its deficiency, and the clinical picture of hypomagnesemia are presented in the second part. The necessary daily amount of magnesium, ways to restore the magnesium deficiency, both nutritional and with the help of magnesium-containing pharmacological preparations, their form, bioavailability and dosage regimen are discussed. Diseases that occur and/or worsen with hypomagnesemia are considered. Data on the iatrogenic effect of many drugs, including cardiological, removing magnesium from the body and ways to solve this issue, are also presented. Hypomagnesemia exacerbates the course of cardiovascular disease. Elimination of magnesium deficiency can contribute a lot to the prevention of morbidity and the optimization of treatment of patients.

**Keywords:** cardiovascular pathology, magnesium, potassium, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>1</sub>, arterial hypertension, coronary heart disease, cardiac arrhythmias, organic and inorganic magnesium salts, diuretics, comorbidity.

**For citation:** Safaryan A.S., Sargsyan V.D., Nebieridze D.V. The Role of Magnesium in the Development of Cardiovascular Diseases and the Possibility of their Prevention and Correction with Magnesium Preparations (Part 2). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):457-464. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-16

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

## Введение

Проведенные за последние десятилетия исследования показали, что адекватные уровни магния в клетках и в межклеточной жидкости непосредственно влияют на здоровье человека. Ионы магния абсолютно необходимы для функционирования всех 12 основных систем организма на всех стадиях развития. В предыдущей статье [1] были представлены примеры иссле-

дований, доказывающих важную роль недостаточности магния во многих патологических процессах.

Причина ухудшения здоровья людей заключается в интенсификации процесса обучения, нарастании психоэмоционального напряжения. Стресс является причиной многих психосоматических заболеваний, плохой экологии, сниженной физической активности, неправильного питания. В сочетании с повышенными тратами магния организмом в условиях стресса и потребления магниевыводящих продуктов (прежде всего, алкоголь, синтетические красители в пище, сла-

Received / Поступила: 04.02.2019

Accepted / Принята в печать: 09.02.2020

дости, пересоленная пища) выраженный дефицит магния может формироваться в организме в достаточно короткие сроки (недели, месяцы). Дефицит магния является одним из ведущих нутриентных дефицитов у россиян [2], при этом формируется стойкое нарушение той или иной гомеостатической функции, наступает дезадаптация.

Содержание магния в организме нельзя рассматривать вне связи с элементарным гомеостазом в целом. Накоплены многочисленные данные по взаимодействию с макро- и микроэлементами. Например, в популяции японцев дефицит магния чаще всего встречается наряду с дефицитом калия, меди и цинка. Уровень магния в сыворотке и эритроцитах связан с содержанием хрома, кобальта, меди, железа, никеля. При инсулинонезависимом типе сахарного диабета дефицит магния сопровождается дисбалансом хрома, меди и цинка (избыток меди, дефицит цинка). С возрастом глубина и частота встречаемости дефицита магния возрастает. По данным скрининга пациентов (1977-2007 гг.) в США возросла диспропорция поступления магния/кальция в диете – уровень магния снижается, а уровень кальция увеличивается. Это совпадает с ростом сахарного диабета 2 типа и колоректального рака [3]. Дефицит магния способствует нарушению калиевого обмена, что играет важную роль в сердечно-сосудистой патологии [1].

### Эффекты и причины дефицита магния

Важной составляющей прогрессивного роста заболеваемости артериальной гипертензии (АГ) и цереброваскулярной патологией является нерациональное по минеральному составу питание. Решающее значение имеет увеличение потребления поваренной соли более чем в 20 раз и уменьшение в 3-4 раза потребления кальция, калия, магния, противодействующих гипертензивному действию натрия. Деформация минерального рациона приводит к сдвигам водно-электролитного гомеостаза и является важным патогенетическим фактором АГ и цереброваскулярной патологии. Кровеносные сосуды мозга чрезвычайно чувствительны к балансу натрия, кальция, калия, магния. Резкое возрастание частоты сердечно-сосудистых заболеваний в последние десятилетия совпадает по времени с тем фактом, что рафинированная поваренная соль стала общедоступным и крайне дешевым продуктом. Она является усилителем вкуса, и ее чрезмерное употребление влечет за собой развитие солевой зависимости. Чрезмерное потребление поваренной соли способствует избыточным потерям магния – у женщин в несколько большей степени, чем у мужчин. В норме женщины имеют более высокие депонированные уровни магния, это является биологически целесообразным в связи с активным участием

магния в функции деторождения и поддержки плацентарной функции [2].

Магний необходим для нормальной работы молекулярных каскадов, задействованных, в частности, в следующих биохимических процессах: поддержание энергетических и пластических процессов, обмен электролитов и поддержание электрического равновесия клетки, гидролиз аденозинтрифосфата (АТФ), гликолиз, окисление жирных кислот, биосинтез белка (тРНК), синтез циклического аденозинмонофосфата (АМФ), синтез оксида азота в эндотелии сосудов, обмен витаминов группы В, процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Кроме того, магний регулирует синтез/секрецию альдостерона. При гиперальдостеронизме (врожденном или приобретенном), хронической интоксикации поваренной солью, почечной форме АГ, при хроническом алкоголизме и др. заболеваниях магниевая коррекция весьма эффективна для регуляции водно-солевого баланса, осмотического давления крови и диуреза. Следует подчеркнуть особую важность магния в функционировании соединительнотканной системы, т. к. ухудшение механической структуры соединительной ткани будет иметь неблагоприятные последствия для всех других систем органов, в том числе, и сердечно-сосудистой системы. Хочется отметить, что отклонения в функционировании нервной системы являются одним из ранних признаков недостатка магния. Гипомагниемия часто обнаруживается у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), бронхиальной астмой, и уменьшение магния коррелирует с обострением этих заболеваний. С возрастом выраженность и встречаемость дефицита магния возрастают, в популяционных выборках людей старше 70 лет дефицит магния может быть обнаружен более чем у 80% [2].

Абсорбция магния в основном происходит в тонком кишечнике. Усиливают всасывание магния в пищеварительном тракте витамины В<sub>6</sub> и В<sub>1</sub>, оротовая кислота, паратиреоидный гормон. Особенно благотворно влияют на всасывание магния молоко (особенно козье) и основной белок молока – казеин. Пища с высоким содержанием кальция снижает всасывание магния, избыток фосфора также подавляет всасывание магния и увеличивает его эндогенные потери. Щавелевая кислота, фитаты и танин, содержащийся в крепко заваренном чае, образуют с магнием нерастворимые комплексы, что затрудняет усвоение магния в кишечнике.

Суточная физиологическая потребность в магнии для взрослого составляет около 400 мг, максимальная – 800 мг, что можно обеспечить питанием (вода и пища). Необходимое количество магния рассчитывается, исходя из следующего показателя: 5 мг магния на кг массы тела/сут. Некоторым группам пациентов не-

обходимо большее количество магния из-за значительных потерь: детям 5-10 мг/кг в сут, беременным и кормящим – 10-15 мг/кг в сут, спортсменам, в зависимости от нагрузки – 10-15 мг/кг в сут, пациентам с установленным дефицитом магния – 5-10-15 мг/кг в сут [2].

Дефицит магния может быть первичным и вторичным. При первичном, или конституциональном дефиците магния речь идет о лицах, у которых при явных клинических проявлениях дефицита магния его содержание в плазме крови чаще находится в пределах нормы, или же соответствует нижней границе нормы. Нормальное содержание магния в плазме крови и даже в эритроцитах не позволяет полностью исключить диагноз дефицита магния. Первичный дефицит чаще связан с врожденной гиперактивностью его трансмембранного обмена, в эту категорию попадают пациенты с врожденной тубулопатией, наследственными нарушениями обратной реабсорбции магния, кальция, фосфора в почках. Люди с генетическим дефицитом магния нуждаются в пожизненной диетологической и фармакологической поддержке. Симптомы недостаточности магния встречаются с различной частотой и зависят от выраженности дефицита, типичная форма первичного дефицита магния описана под различными названиями: спазмофилия, конституциональная тетания, нормокальциевая тетания. Терапия кальцием в этом случае может усилить клинические проявления спазмофилии и судороги, и препараты магния – патогномоничное назначение при нормокальциевой тетании. Вторичный дефицит магния возникает при недостаточном восполнении его потерь, механизм заключается не только в недостаточном поступлении, но и в нарушении всасывания магния (заболевания желудочно-кишечного тракта, у пациентов с нарушенной абсорбцией магния в кишечнике из-за плохого всасывания пищи, хронической диареи, дисбактериоза), и в усилении потерь с мочой и др. Другими причинами дефицита магния могут быть медикаментозное лечение (диуретики, эстрогены), интоксикация алкоголем, применение кальция или фосфатов в больших дозах и т.д., также такими причинами могут быть эндокринно-метаболические расстройства (гиперкальциемия, гипопаратиреоз, некоторые формы гипертиреоза, гиперальдостеронизм, диабет и т.д.). Состояние хронического стресса ведет к истощению магния, т.к. стресс приводит к активному выведению магния из клетки. Если причина дефицита магния установлена, то ситуацию можно нормализовать, воздействуя на первопричину: например, если основной причиной магниевых дефицита является использование мочегонных препаратов, больному достаточно отменить диуретики или заменить на магнийсберегающие препараты [2].

Понятие «дефицит магния» следует отличать от понятия «гипомагниемия», которое означает снижение концентрации магния в сыворотке (в норме 0,75-1,26 ммоль/л). Выделяют непосредственные последствия дефицита магния (быстрые, развивающиеся в течение дней или часов) и долговременные (развивающиеся в течение нескольких месяцев, лет), так называемые обменные нарушения. Непосредственные последствия дефицита магния – повышение возбудимости нервных клеток и кардиомиоцитов (тахикардии, эктопические аритмии), клеток скелетных мышц, гладкой мускулатуры сосудов (проявляется повышенным артериальным давлением [АД] и головной болью), гладкой мускулатуры внутренних органов (запоры, поносы, боли в животе и желудке, бронхоспазмы, гипертонус матки и т.д.), эклампсия у беременных. К долговременным последствиям дефицита магния относятся нарушения метаболизма различных тканей и, прежде всего, нарушение биосинтеза АТФ, что проявляется повышенной утомляемостью (умственной и физической) при обычных нагрузках, вялость, астения и т.д., нарушением структуры соединительной ткани, формировании патологической компартментализации элементов в различных органах, биологических жидкостях и тканях (например, в гипомагниевых биосредах постепенно накапливаются соли кальция, приводя к кальцификации суставов, связочного аппарата, старению кости, кальцификации атеросклеротических бляшек, аорты и др. сосудистых локализаций, камнеобразованию в желчи, почках и мочевом пузыре, особенно на фоне дефицита пиридоксина). К долговременным последствиям дефицита магния также относится повышенный риск развития АГ и другой сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии (инфаркта миокарда [ИМ], атеросклероз, инсульт). Повышается риск развития диабета и ряда онкологических заболеваний [2].

Дефицит магния не просто сопровождает, а провоцирует развитие заболевания, потенцирует тяжесть его протекания, переводит заболевание в хроническую его форму, утяжеляет остроту возможных осложнений, требующих неотложной терапии. При наличии у больного нескольких диагнозов (основной диагноз плюс сопутствующий диагноз «недостаточность магния») игнорирование этого «второстепенного» сопутствующего заболевания серьезно усложняет лечение основного заболевания. Например, у пациента с артериальной гипертензией (АГ) имеется ярко выраженный дефицит магния, в этом случае терапия АГ традиционными антигипертензивными препаратами приведет к «необъяснимой» неэффективности лечения или по меньшей мере сокращению сроков достигнутой ремиссии. В то же время включение магниевой коррекции в терапию такого больного позволит не только по-



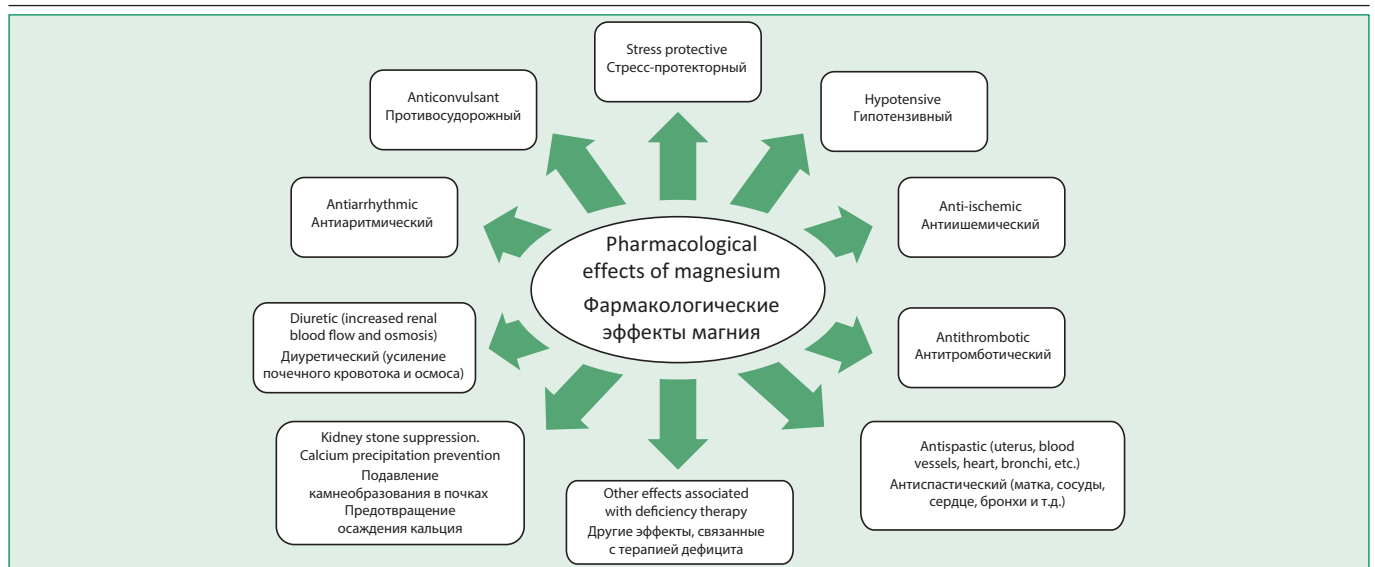


Figure 1. The main clinical effects of magnesium drugs

Рисунок 1. Основные клинические эффекты препаратов магния

лучить устойчивый гипотензивный эффект, но и значительно снизить дозы антигипертензивных препаратов (рис. 1).

Прием максимальных лечебных доз магния предполагает диагностированный магниевый дефицит и исключение больных с олигурией, хронической почечной недостаточностью и тромбоцитопенией.

Важное место в гомеостазе занимает взаимодействие калия и магния. Клинические проявления низкой обеспеченности этими элементами включают такие сходные симптомы, как мышечная слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, бессонница, судороги, болезненные сокращения и спазмы икроножных мышц, особенно в ночное время или при физической нагрузке, депрессия. В то же время известны симптомы, более характерные именно для дефицита калия (артериальная гипотензия, нарушения ритма сердца, брадикардия, запоры, язвенно-эрозивные поражения слизистых оболочек, угревая сыпь, замедление заживления ран, сухость кожи, истонченность, тусклость волос).

Хронический дефицит калия может приводить к снижению сывороточной концентрации калия менее 3,5 мэкв/л. Гипокалиемия часто сочетается с дефицитом магния.

### Ятрогенная гипомагниемия

Многие фармакологические препараты стимулируют развитие гипомагниемии. Ятрогенная гипомагниемия весьма часто возникает при приеме диуретиков, некоторых антибиотиков (фторхинолоны, аминогликозиды, макролиды, амфотерицины и др. [4]), иммунодепрессантов (циклоспорин, такролимус), противоопухолевых препаратов, ингибиторов протонной помпы [5].

Сочетанный дефицит калия и магния систематически наблюдается у лиц, получающих терапию петлевыми и тиазидными диуретиками. Среди других причин – диарея, алкоголизм, расстройства почечного канальцевого транспорта, такие как синдром Бартера и Гительмана. Синдром Гительмана – врожденное заболевание почек, при котором дисфункция дистальных канальцев (вследствие дефекта гена NaCl-транспортера) приводит к метаболическому алкалозу с нормальным артериальным давлением, гипокалиемией, гипомагниемией и гипокальциурией. Клинические проявления включают усталость, мышечные судороги и слабость. Лечение состоит в приеме дотаций калия и магния внутрь (пожизненно) и, при необходимости, использовании калийсберегающих диуретиков [6].

Диуретики часто комбинируются с антигипертензивными препаратами. Классификация диуретиков основана на месте их действия в нефроне и соответствующих механизмах:

1. ингибиторы карбоангидразы в проксимальных извитых канальцах;
2. петлевые диуретики;
3. кортикальный сегмент петли нефрона (тиазиды);
4. калийсберегающие диуретики, действующие в дистальных извитых канальцах.

Тиазидные диуретики, снижая объем циркулирующей крови, приводят к салиурезу, что предполагает потери не только натрия, но и других электролитов, в т.ч. магния. Ятрогенная гипомагниемия, возникающая как побочный эффект использования диуретиков [7], приводит к повышенному риску избыточного веса, судорог, инсульта, гипертонии, ИБС, диабета и аритмии [8,9]. К сожалению, в клинической практике для нижней границы нормы магния в плазме крови часто ис-

пользуются заниженные значения (0,7 и даже 0,65 ммоль/л, вместо 0,83 ммоль/л). Именно поэтому ятрогенная гипомagneмия, возникающая как побочный эффект использования диуретиков, часто остается незамеченной [7]. Следует отметить, что при недостаточном потреблении воды применение диуретиков потенцирует кристаллообразование и, соответственно, уролитиаз. Поэтому компенсацию дефицита магния следует осуществлять преимущественно с использованием растворов для питья, содержащих высокорастворимый цитрат магния.

Из всех известных диуретиков наиболее активно выводят магний петлевые и тиазидные диуретики [10]. Калийсберегающие диуретики приводят к умеренному диурезу на фоне заметного снижения потерь калия с почками [11], при этом они, отчасти, являются и магнийсберегающими диуретиками. Совместное использование калийсберегающих диуретиков с тиазидными и петлевыми диуретиками несколько снижает риск развития гипокалиемии и гипомagneземии [12].

Все диуретики способствуют выведению из организма натрия, многие усиливают выведение катионов калия, кальция, магния, а также хлорид- и бикарбонат-анионов. Усиление экскреции анионов хлорида и бикарбоната приводит к расстройствам кислотно-щелочного баланса, сопровождающим использование диуретиков. Побочные эффекты, как правило, дозозависимы и обратно пропорциональны объему крови [13]. Гипомagneземия вследствие приема диуретиков стимулирует повышение уровней катехоламинов в крови, что приводит к увеличению в плазме крови фракций липопротеинов и к подъему АД [14].

Широкий круг побочных эффектов диуретиков ассоциирован именно с гипомagneземией, следует признать, что компенсация дефицита магния не менее, а то и более важна, чем компенсация дефицита калия или других электролитов [15].

### **Коррекция дефицита магния**

Эффективным средством предотвращения нарушений электролитного баланса при использовании диуретиков является одновременное назначение органических солей магния (при необходимости – также и калия). Например, пероральный прием органических солей магния (300 мг/сут в расчете на элементный магний, не менее 30 сут) является эффективным способом достижения существенного прироста уровней магния и калия в плазме крови и в эритроцитах у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, проходящих терапию фуросемидом (>80 мг/сут) [16].

Сопровождение диуретикотерапии препаратами магния улучшает метаболизм глюкозы, нарушения которого возникают именно вследствие гипомagneзе-

мии. У пациентов с АГ (n=18) после лечения тиазидными диуретиками отмечено повышение уровней инсулина в плазме крови (от  $66 \pm 7$  до  $87 \pm 8$  пмоль/л,  $p < 0,02$ ), триглицеридов (от  $1,88 \pm 0,24$  до  $2,34 \pm 0,44$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Добавление магния в течение 8 нед (180 мг/сут в расчете на элементный магний) стимулировали статистически значимое повышение уровней магния в плазме ( $p < 0,05$ ) и в эритроцитах ( $p < 0,01$ ), улучшение всасывания и окислительного метаболизма глюкозы. Уровни магния в эритроцитах были обратно пропорциональны уровням инсулина в плазме крови ( $p < 0,05$ ) [17].

Дефицит калия и магния часто встречается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Введение необходимого количества магния, кальция и калия, а также ненасыщенных жиров является важным резервом снижения смертности от кардиоваскулярных заболеваний, о чем подробно рассказывалось ранее [1].

Для коррекции дефицита калия используют препараты калия, комбинированные калий-магниевого препараты или только препараты магния. Последние особенно актуальны при использовании у пациентов с нарушением выделительной функции почек, при хронической почечной недостаточности, а также у пациентов, получающих калийсберегающие диуретики [1]. На сегодняшний день существует большое количество препаратов магния, содержащих его в различных дозах и в виде различных форм (неорганических солей – сульфата, хлорида, гидроксида, оксида и солей органических кислот). Упрощенное понимание фармакологии субстанций магния привело к широкомасштабным попыткам применения неорганических форм магния для компенсации дефицита этого элемента. Однако, как показали фармакокинетические исследования, неорганические формы магния (оксид, сульфат, хлорид и др.) характеризуются низкой биодоступностью и побочными эффектами [18]. Поэтому актуальны исследования терапевтических применений органических форм магния (лактата, цитрата, пироглутамата и т.д.). Препараты, восполняющие дефицит магния, подразделяются на препараты для приема внутрь и препараты для парентерального введения, для долговременной профилактики и лечения дефицита магния применяют лекарственные формы для приема внутрь, при этом органические соли магния значительно лучше усваиваются и легче переносятся больными и реже дают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечение будет эффективнее, если вводить одновременно и магний, и фиксатор магния: витамины B<sub>6</sub>, B<sub>1</sub>, глицин, оротовую кислоту. Хорошо улучшает метаболизм магния витамин B<sub>1</sub> в физиологических дозах 1-1,5 мг/сут. Коррекция дефицита магния основана на ежедневном приеме внутрь 5-10-15 мг/кг

**Table 1. The content of magnesium in the formulations for oral administration**

**Таблица 1. Содержание магния в лекарственных формах для приема внутрь**

Форма	Лекарственная форма	Количество элементарного магния в лекарственной форме (мг)
Магния гидроксид	Таблетки жевательные (311 мг)	130
Цитрат магния (в составе таблеток Магне В <sub>6</sub> форте, Магнелис В <sub>6</sub> форте)	Таблетки (618,43 мг соли цитрата магния)	100
Магния цитрат (в составе Магний-Диаспорал 300, Магнесол)	Порошок для приготовления питьевого раствора в саше	300
Магния глюконат	Таблетки 500 мг	27
Магния оротат (в виде препарата Магнерот)	Таблетки (500 мг соли)	32,8
Магния тиосульфат	Таблетки 500 мг	49,7
Магния лактат (в составе Магне В <sub>6</sub> , Магнелис В <sub>6</sub> )	Таблетки (470 мг соли магния лактата)	48
Магния лактат и магния пироглутамат (в составе раствора для питья Магне В <sub>6</sub> )	Раствор для питья 10 мл (1122 мг солей)	100
Магния цитрат, рибофлавин	Порошок в саше для приготовления питьевого раствора	300

солей магния, курсами от 1 до 3 мес и более, в зависимости от показаний (табл. 1) [2].

Проведен анализ биоеквивалентности различных солей магния. Терапевтические соли магния представляют собой целый класс лекарственных средств и обладают различными фармакологическими свойствами [19]. Например, магния цитрат используется при нефролитиазе, магния гидроксид – как антацид и т.д. При коррекции дефицита магния используют различные поколения препаратов: к первому поколению принято относить неорганические композиции: магния оксид, хлорид, сульфат и т.д.; ко второму поколению – органические соединения: магния лактат, оротат, пироглутамат, глицинат, аспаргинат, цитрат, аскорбат. Биодоступность органических солей магния на порядок выше, чем неорганических. Неорганические соли магния, в зависимости от приготовления, могут иметь эквивалент биодоступности, соответствующий органическим солям магния, но они хуже переносятся и дают диспептические осложнения (диарея, рвота, рези в животе, привкус металла во рту). Недостатками первого поколения препаратов являются не только низкие всасываемость, усвоение и побочные эффекты, но и слабое включение в метаболизм (табл. 2).

В условиях стационара дефицит магния может быть скорректирован посредством внутривенного капельного введения растворов сульфата магния. Для улучшения усвоения магния к терапии необходимо добавить витамины группы В. К сожалению, дефицитам витаминов группы В не уделяется достаточного внимания, и диагностика дефицитов этих микронутриентов не проводится.

Витамин В<sub>6</sub> является основным «фиксатором» магния в организме человека. Магний и витамин В<sub>6</sub> важны для профилактики эндотелиальной дисфункции, АГ, поддержания метаболизма углеводов и липидов (за счет поддержки функции митохондрий). Эпидемиологические исследования показали отчетливую взаимосвязь между ИБС и обеспеченностью этими микронутриентами, об этом говорилось в первой части статьи. Поэтому игнорирование дефицита витамина В<sub>6</sub> и неадекватная компенсация дефицита магния неизбежно порождает целый комплекс проблем, существенно утяжеляющих ведение пациентов с ИБС.

Компенсация дефицита магния должна начинаться незамедлительно, если уровень магния в плазме крови менее 0,80-0,85 ммоль/л, т.к. значения магния в ПК > 0,8 ммоль/л соответствовали до-

**Table 2. Magnesium salts, bioavailability and side effects of organic and inorganic magnesium salts for oral administration**

**Таблица 2. Соли магния, биодоступность и побочные эффекты органических и неорганических солей магния при приеме внутрь**

Соль магния	Биодоступность (%)	Поколение	Побочное действие
Магния оксид	5	I	Диспепсия
Магния гидроксид	5	I	Диспепсия, диарея
Магния карбонат	3	I	Диспепсия, диарея
Магния пероксид	6	I	Диспепсия, диарея
Магния сульфат	5	I	Диспепсия, обострение воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта
Цитрат магния	37	II	-
Магния аспарагинат	32	II	-
Магния оротат	38	II	-
Магния лактат	38	II	-
Магния пироглутамат	43	II	-

стоверному снижению груза заболеваний, коморбидных ИБС. По окончании курса капельниц с сульфатом магния терапию следует продолжить лекарственными пероральными формами магния. Курс лечения препаратами магния проводится в суточной дозе в диапазоне 300-600 мг/сут (в расчете на элементный магний) в течение 2 мес и более, предпочтение следует отдавать органическим солям магния. При обнаружении у пациентов гипергомоцистеинемии, эндотелиальной дисфункции, хронического воспаления терапия препаратами магния должна сопровождаться приемом пиридоксина. Для восполнения дефицита магния может быть использован препарат Магне В<sub>6</sub> форте, состоящий из синергидной фармакологической комбинации цитрата магния в количестве 100 мг и пиридоксина гидрохлорида в количестве 10 мг [20].

Другим препаратом калия и магния является препарат Панангин, действующим началом которого являются аспаргинаты калия и магния, характеризующиеся высокой биодоступностью (более 30%) и низкой токсичностью по сравнению с неорганическими солями. Аспарагинат-анион перерабатывается в известных метаболических путях (метаболизма аминокислот, цикле мочевины, цикле Кребса и др.) и не только не нагружает выводящие системы, но и интенсифицирует процесс обезвреживания продуктов азотистого обмена в почках [21]. Обезвреживание продуктов азотистого обмена (прежде всего, мочевой кислоты) весьма важно для профилактики АГ, т.к. повышенные уровни мочевой кислоты ассоциированы с повышенным риском развития АГ. Например, в крупномасштабном наблюдательном исследовании подростков 10-15 лет (n=5748), наблюдаемых в течение 7 лет, было установлено, что уровни мочевой кислоты более 7,3 мг/дл повышают риск развития АГ у мальчиков в 2,9 раза, а уровни мочевой кислоты более 6,2 мг/дл повышают риск развития АГ у девочек в 5,2 раза [21].

Ионы калия и магния вносят важный вклад в снижение повышенного систолического и диастолического АД при гипертонии, а также в повышение сниженного систолического и диастолического АД при гипотонии [22].

Систематическое истощение магниевых депо способствует развитию хронического эндотелиального воспаления и увеличению риска сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, а также инсулинорезистентности, глюкозотолерантности, сахарного диабета и др. [23].

### Скрининг дефицита магния

Различные скрининговые исследования дают существенно различающиеся оценки наиболее приемле-

мого уровня магния в плазме крови, нижней границей нормы которого считается 0,69-0,85 ммоль/л. Эти различия связаны с этническим составом изучаемых когорт, географическими факторами, грузом заболеваемости в данной популяции и другими факторами. Для обоснования выбора критериев недостаточности магния О.А. Громовой и соавт. среди россиян было проведено скрининговое исследование (АМАКС; n=2433) магниевых статусов и коморбидных состояний пациентов, поступивших в стационар в плановом или срочном порядке для оказания медпомощи за период 2009-2012 гг., возраст – до 82 лет. У пациентов определяли уровни основных электролитов (калия, магния, натрия и кальция) в крови, регистрировались установленные диагнозы по МКБ-10, оценивалась клиническая симптоматика, диета, употребление алкоголя, курение, двигательная активность, для работающих – характер труда. У всех пациентов фиксировались стандартные демографические и антропометрические параметры, давались рекомендации по организации рационального питания и здорового образа жизни, в клинической симптоматике оценивали 18 наиболее значимых параметров. В исследованной когорте (n=2433) отмечена значительная встречаемость коморбидных состояний. В среднем на пациента приходилось 1,9±1,3 диагноза (95% доверительный интервал 1-6), пациенты, имеющие 2 диагноза и более, составили большинство – 1251 (51%). Уровни магния были обратно пропорциональны числу диагнозов, т.е. более высокие уровни магния соответствовали более низкому числу коморбидных состояний у пациента. Выявлено, что в качестве нижней допустимой границы уровней магния в плазме крови целесообразно использовать значения в диапазоне 0,80-0,85 ммоль/л. Значения уровней магния в плазме ниже 0,80 ммоль/л ассоциированы со статистически значимым повышением риска многочисленных нарушений, в том числе – судорог, пароксизмальной тахикардии, пролапса митрального клапана, нестабильной стенокардии, эссенциальной гипертензии, избыточного веса, ожирения, инсулиннезависимого сахарного диабета с осложнениями, ишемического инсульта, острой реакции на стресс, предменструального синдрома, миопии, нарушений сна. Значения магния в плазме крови >0,8 ммоль/л коррелировали со снижением количества коморбидных состояний у пациента. Среднее значение уровней магния в плазме крови у здоровых пациентов без каких-либо диагнозов составило 0,92±0,07 ммоль/л (95% доверительный интервал 0,82-0,96). Даже при наличии одного диагноза сывороточные уровни магния были значительно снижены (0,86±0,19 ммоль/л). Высокие уровни магния в плазме крови (>1,3 ммоль/л) не были связаны с какими-либо патологиями и



соответствовали нормальному электролитному балансу (калий в пределах нормы, отсутствие гипернатриемии) [2].

## Заключение

Компенсация дефицита магния должна быть комплексной. На фоне рекомендаций по оптимизации диеты (исключение «синтетической», высококалорийной, жирной пищи, включение продуктов-доноров магния с низким содержанием фитатов, дополнение диеты клетчаткой и инулинсодержащими продуктами и т.д.) следует также обеспечить прием достаточного количества элементного магния в составе органических солей – магния лактата, цитрата магния, магния аспаргината, магния оротата, магния пироглутамата и др.

## References / Литература

1. Safaryan A.S., Sargsyan V.S., Kamysheva T.V., et al. The Role of Magnesium in the Development of Cardiovascular Diseases and the Possibility of their Prevention and Correction with Magnesium Preparations (Part 1). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(5):725-35. (In Russ.) [Сафарян А.С., Саргсян В.Д., Камышева Т.В., и др. Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 1). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):725-35] DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-725-735.
2. Gromova O.A., Troshin I.Y. Magnesium and "diseases of civilization": a practical guide // Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russ.) [Громова О.А., Трошин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации»: практическое руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2018].
3. Rosanoff A. Rising Ca: Mg intake ratio from food in USA Adults: a concern? Magnes Res. 2010;23(4):S181-93. DOI:10.1684/mrh.2010.0221.
4. Kawamura Y. Drugs affecting serum magnesium concentration. Clin Calcium. 2012;22(8):1211-6. DOI:10.1016/j.ccc.2012.11.126.
5. Lameris A.L., Monnens L.A., Bindels R.J., Hoenderop J.G. Drug-induced alterations in Mg2+ homeostasis. Clin Sci (London). 2012;123(1):1-14. DOI:10.1042/CS20120045.
6. Martin-Miguel V., Lafarga-Giribets M.A., Garcia-Estevé L., Rodrigo-Claverol M.D. Casual diagnosis of Gitelman's syndrome. Semergen. 2014;40(7):e95-8. DOI:10.1016/j.semerg.2013.03.003.
7. Classen H.G., Grober U., Kisters K. Drug-induced magnesium deficiency. Med Monatsschr Pharm. 2012;35(8):274-80.
8. Gromova O.A., Kalacheva A. G., Torshin I. Yu., et al. Magnesium deficiency is a significant risk factor for comorbid conditions: results of large-scale screening of magnesium status in Russian regions. Pharmateca. 2013;6(259):115-29 (In Russ.) [Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния - достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека. 2013;6(259):115-29].
9. Gromova O.A., Torshin I.Y., Limanov A.O., et al. Analysis of the relationship between magnesium availability and the risk of somatic diseases in Russian women aged 18-45 using data mining methods. Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology. 2014;2:10-23 (In Russ.) [Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Гоголева И.В. и др. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18-45 лет методами интеллектуального анализа данных. Эффективная Фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2014;2:10-23].
10. Wile D. Diuretics: a review. Ann Clin Biochem. 2012;49(Pt 5):419-31. DOI:10.1258/acb.2011.011281.
11. Greger R., Lohrmann E., Schlatter E. Action of diuretics at the cellular level. Clin Nephrol. 1992;38 Suppl 1:S64-S68.

### About the Authors:

**Anush S. Safaryan** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**Vardui S. Sargsyan** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

**David V. Nebieridze** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Широкое применение органических солей магния обусловлено их универсальным множественным влиянием на многие процессы в организме, в том числе, и на сердечно-сосудистую систему, они – неотъемлемый компонент реанимации в кардиологии, неврологии, акушерстве. Устранение дефицита магния может иметь существенное значение в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений и внесет большой вклад в оптимизацию лечения больных.

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** Assistance in publishing the article was provided by Gedeon Richter, but it did not affect the authors' own opinion.

12. Tamargo J., Segura J., Ruilope L.M. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(5):605-21. DOI:10.1517/14656566.2014.879117.
13. Prichard B.N., Owens C.W., Woolf A.S. Adverse reactions to diuretics. Eur Heart J. 1992;13 Suppl G:96-103. DOI:10.1093/eurheartj/13.suppl\_g.96.
14. Reyes A.J., Leary W.P. Diuretic therapy, magnesium deficiency and lipid metabolism. S Afr Med J. 1983;64(10):355-6.
15. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Y., et al. Potassium-saving properties of magnesium. Kardiologia. 2013;53(10):38-48 (In Russ.) [Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., и др. Калийсберегающие свойства магния. Кардиология. 2013;53(10):38-48].
16. Cohen N., Alon I., Almozni-Sarafian D., et al. Metabolic and clinical effects of oral magnesium supplementation in furosemide-treated patients with severe congestive heart failure. Clin Cardiol. 2000;23(6):433-6. DOI:10.1002/clc.4960230611.
17. Dorup I., Skjærra K., Thybo N.K. Oral magnesium supplementation restores the concentrations of magnesium, potassium and sodium-potassium pumps in skeletal muscle of patients receiving diuretic treatment. J Intern Med. 1993;233(2):117-23. DOI:10.1111/j.1365-2796.1993.tb00663.x.
18. Torshin I.Y., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. New York; Nova Science: 2009.
19. Ranade V.V., Somberg J.C. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. Am J Ther. 2001;8(5):345-57. DOI:10.1097/00045391-200109000-00008.
20. Gromova O.A., Troshin I.Y., Nazarenko A.G., Kalacheva A.G. Magnesium and pyridoxine deficiency as a risk factor for coronary heart disease. Kardiologia. 2016;10:55-62 (In Russ.) [Громова О.А., Трошин И.Ю., Назаренко А.Г., Калачева А.Г. Дефицит магния и пиридоксина, как фактор риска развития ишемической болезни сердца. Кардиология. 2016;10:55-62]. DOI:10.18565/cardio.2016.10.55-62.
21. Yudina N.V., Torshin I.Y., Gromova O.A., et al. The Availability of potassium and magnesium ions is a fundamental condition for maintaining normal blood pressure. Kardiologia. 2016;10:80-9. DOI:10.18565/cardio.2016.10.80-89 (In Russ.) [Юдина Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., и др. Обеспеченность ионами калия и магния - фундаментальное условие для поддержания нормального артериального давления. Кардиология. 2016;10:80-9. DOI:10.18565/cardio.2016.10.80-89.
22. Sun H.L., Pei D., Lue K.H., Chen Y.L. Uric Acid Levels Can Predict Metabolic Syndrome and Hypertension in Adolescents: A 10-Year Longitudinal Study. PLoS One. 2015;10(11):e0143786. DOI:10.1371/journal.pone.0143786.
23. Barbagallo M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging. Magnes Res. 2009;22(4):235-46. DOI:10.1684/mrh.2009.0187.

### Сведения об авторах

**Сафарян Ануш Сергеевна** – к.м.н., в.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НИИЦ ТПМ

**Саргсян Вардуй Димитриевна** – к.м.н., с.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НИИЦ ТПМ

**Небиеридзе Давид Васильевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, НИИЦ ТПМ

# Ишемическая болезнь сердца с высоким риском осложнений: как идентифицировать таких пациентов и выбирать тактику ведения?

Сергей Григорьевич Канорский\*

Кубанский государственный медицинский университет  
Россия, 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4

Пациенты с диагностированной ишемической болезнью сердца и/или заболеванием периферических артерий имеют высокий риск сердечно-сосудистой смерти и инвалидизирующих сосудистых событий, в том числе, инсульта, инфаркта миокарда и ампутации. Вторичная профилактика у этих больных высокого риска должна включать контроль модифицируемых факторов риска прогрессирования атеросклероза и антитромботическое лечение для предупреждения атеротромбоза. Анализ литературы из баз данных PubMed, MEDLINE, HighWire Press выполнен с целью определения современных возможностей оценки риска ишемических и геморрагических событий при стабильном течении сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, которые могут использоваться для определения категорий пациентов с наибольшей потенциальной пользой от комбинированной антитромботической терапии. Результаты крупного рандомизированного исследования COMPASS, его субанализы и работы других авторов, опубликованные за последний год, позволяют сформулировать обоснованные заключения, облегчающие принятие врачебных решений при выборе тактики лечения пациентов со стабильным течением атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. При использовании низких доз ривароксабана и аспирина в группах высокого риска может существенно уменьшаться частота неблагоприятных событий, в том числе, сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и сосудистых осложнений заболевания периферических артерий. Критериями высокого риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений являются мультифокальные атеросклеротические поражения, сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет или хроническая болезнь почек. Пациенты с самым высоким риском сосудистых событий получают наибольшую абсолютную выгоду от такого лечения. Вторичная профилактика у пациентов с хроническими коронарными синдромами, синусовым ритмом и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений с использованием низких доз ривароксабана и аспирина оправдана, поскольку соотношение ее риска и выгоды остается благоприятным.

**Ключевые слова:** стабильная ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика, антитромботическая терапия, ривароксабан, аспирин.

**Для цитирования:** Канорский С.Г. Ишемическая болезнь сердца с высоким риском осложнений: как идентифицировать таких пациентов и выбирать тактику ведения? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):465-473. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-04

## Coronary Artery Disease with a High Risk of Complications: How to Identify Such Patients and Choose Management Tactics?

Sergey G. Kanorskiy\*

Kuban State Medical University. Mitrofana Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

Patients with diagnosed coronary artery disease and/or peripheral arterial disease have a high risk of cardiovascular death and disabling vascular events, including stroke, myocardial infarction, and amputation. Secondary prevention in these high-risk patients should include control of modifiable risk factors for the progression of atherosclerosis and antithrombotic therapy to prevent atherothrombosis. Analysis of the literature from the databases PubMed, MEDLINE, HighWire Press was carried out to determine the modern possibilities of assessing the risk of ischemic and hemorrhagic events in a stable course of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis, which can be used to determine the categories of patients with the greatest potential benefit from combination antithrombotic therapy. The results of a large randomized study COMPASS, their sub-analyses and the work of other authors, published over the last year, allow us to formulate reasonable conclusions that facilitate the adoption of medical decisions when choosing treatment tactics for patients with a stable course of atherosclerotic cardiovascular diseases. When using low doses of rivaroxaban and aspirin in high-risk groups, the rate of adverse events, including cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, and vascular complications of peripheral artery disease, can be significantly reduced. High-risk criteria for severe cardiovascular complications are multifocal atherosclerotic lesions, heart failure, myocardial infarction, diabetes mellitus, or chronic kidney disease. Patients with the highest risk of vascular events will receive the greatest absolute benefit from this treatment. Secondary prevention in patients with chronic coronary syndromes, sinus rhythm and a moderate risk of cardiovascular complications using low doses of rivaroxaban and aspirin is justified, since the ratio of its risk and benefit remains favorable.

**Keywords:** stable coronary artery disease, secondary prevention, antithrombotic therapy, rivaroxaban, aspirin.

**For citation:** Kanorskiy S.G. Coronary Artery Disease with a High Risk of Complications: How to Identify Such Patients and Choose Management Tactics? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):465-473. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-04

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

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), наиболее частая причина заболеваемости и смертности во всем мире, включает прогрессирующий атеросклероз и острые атеротромботические осложнения. Пациенты с диагностированной ИБС и/или заболеванием периферических артерий (ЗПА) имеют высокий риск сер-

дечно-сосудистой смерти и инвалидизирующих сосудистых событий, в том числе, инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и ампутации. Вторичная профилактика у этих больных высокого риска должна включать контроль модифицируемых факторов риска прогрессирования атеросклероза и антитромботическое лечение для предупреждения атеротромбоза [1,2].

В исследовании COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) у пациентов с ИБС и/или ЗПА показано, что, по сравнению с мо-

Received/Поступила: 12.05.2020

Accepted/Принята в печать: 28.05.2020

нотерапией аспирином в дозе 100 мг 1 р/сут, его комбинация с ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут достоверно на четверть снижает риск сосудистых событий и смертность, обеспечивая значительную чистую клиническую выгоду, несмотря на повышение риска кровотечения [3-5]. Доклинические данные убедительно свидетельствуют о том, что ривароксабан оказывает своего рода ангиопротективный эффект посредством различных механизмов: улучшения эндотелиальной функции и фибринолитической активности эндотелия, противовоспалительных свойств и блокирования тромбоцит-зависимой генерации тромбина [6]. Прогностическое влияние комбинированной антитромботической терапии с использованием крайне низкой («сосудистой») дозы ривароксабана как минимум сопоставимо с таковым при других общепринятых способах вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом (прием аспирина [7], липидснижающая терапия статинами [8,9], антигипертензивное лечение [10], применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [11]) и является дополнительным по отношению к этим мероприятиям.

Комбинированная антитромботическая терапия (ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут плюс аспирин 100 мг 1 р/сут) представляется экономически обоснованной альтернативой монотерапии аспирином у пациентов со стабильными проявлениями ИБС или ЗПА [12, 13]. Ее внедрение в клиническую практику способно улучшить все еще высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации [14]. Значительная польза комбинированной антитромботической терапии отмечается при ее применении у пациентов с высоким риском ишемических осложнений и низким риском кровотечений [3-5], которые необходимо идентифицировать врачу для принятия клинических решений.

В настоящей статье рассмотрены представленные в современной литературе возможности оценки риска ишемических и геморрагических событий при стабильном течении сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, которые могут использоваться для определения категорий пациентов с наибольшей потенциальной выгодой от лечения комбинацией низкой дозы ривароксабана с аспирином.

### **Высокий риск ишемических осложнений**

Позитивные результаты комбинированной антитромботической терапии в исследовании COMPASS в значительной степени были достигнуты вследствие отбора для участия в проекте больных с высоким риском ишемических осложнений атеросклероза [3-5]. В работу включались пациенты с критериями

наличия ИБС, ЗПА или их сочетания. Субъекты с ИБС также должны были соответствовать хотя бы одному из следующих критериев: возраст  $\geq 65$  лет или  $< 65$  лет и документированный атеросклероз или реваскуляризация в  $\geq 2$  сосудистых бассейнах, или  $\geq 2$  дополнительных фактора риска (курение в настоящее время, сахарный диабет [СД], почечная дисфункция с расчетной скоростью клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин, сердечная недостаточность [СН], нелакунный ишемический инсульт давностью  $\geq 1$  мес) [15].

Наибольшая абсолютная польза от применения ривароксабана и аспирина наблюдалась у пациентов с наивысшим риском развития больших сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт), с многососудистыми атеросклеротическими поражениями (сочетание ИБС, ЗПА или цереброваскулярного заболевания), а также с СД, СН или хронической болезнью почек (ХБП) [16,17]. Подгруппа с многососудистыми заболеваниями в основном состояла из пациентов с ИБС и ЗПА ( $n=4906$ ), реже сочетались ИБС и цереброваскулярное заболевание или ЗПА и цереброваскулярное заболевание. За период наблюдения в исследовании COMPASS пациенты с многососудистыми атеросклеротическими поражениями имели более высокий риск больших сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами без многососудистого заболевания при монотерапии аспирином (8,5% при поражении двух и 7,9% – трех основных сосудистых бассейнов против 4,6% у пациентов без многососудистого заболевания). Лечение ривароксабаном и аспирином по сравнению с лечением только аспирином приводило к статистически значимому снижению относительного риска больших сердечно-сосудистых событий, и абсолютное снижение их риска оказалось выше у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (2,7% при поражении двух и 3,3% – трех основных сосудистых бассейнов), чем у больных без мультифокальных поражений (0,8%). У пациентов с сочетанием ИБС и ЗПА (поражение  $\geq 2$  сосудистых бассейнов) абсолютное снижение риска больших сердечно-сосудистых событий достигало 6%, тогда как у пациентов только с ЗПА составляло 1,4% [18].

Больные СД по сравнению с пациентами без СД в анамнезе имели более высокий риск развития больших сердечно-сосудистых событий при лечении одним аспирином (6,9% против 4,6%, соответственно) [3]. Лечение ривароксабаном и аспирином приводило к существенному снижению относительного риска больших сердечно-сосудистых событий, и абсолютное снижение их риска было выше у пациентов с СД (1,7%), чем у пациентов без СД (1,0%).

СН в проекте COMPASS диагностировали при наличии, по крайней мере, одного из ее признаков (отеки, повышенное давление в яремных венах, хрипы

в легких) или минимум одного симптома (одышка, ортопноэ, пароксизмальное удушье по ночам), а также одного положительного диагностического теста (уровень мозгового натрийуретического пептида  $>500$  пг/мл или N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида  $>2000$  пг/мл, или застой в легких, плевральный выпот по данным рентгенографии грудной клетки) или необходимости применения диуретиков, нитратов или инотропных средств для лечения СН. Легкая или умеренная СН выявлялась у 5902 (21,5%) участников исследования, и такие пациенты имели более высокий риск больших сердечно-сосудистых событий, чем пациенты без СН при лечении одним аспирином (7,9% против 4,7%, соответственно). В этой подгруппе лечение комбинацией низкой дозы ривароксабана с аспирином по сравнению с монотерапией аспирином приводило к статистически значимому относительному снижению риска больших сердечно-сосудистых событий, а абсолютное снижение их риска оказалось выше у пациентов с СН (2,4%), чем у пациентов без СН (1,0%) [19].

Пациенты с ХБП (учитывались случаи ХБП  $\geq 3$  стадии, расчетная скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин) по сравнению с пациентами без ХБП имели более высокий риск больших сердечно-сосудистых событий при лечении одним аспирином (8,4% против 4,6% соответственно) [20]. Комбинированное лечение ривароксабаном и аспирином по сравнению с монотерапией аспирином приводило к существенному снижению относительного риска больших сердечно-сосудистых событий, а абсолютное снижение их риска у пациентов с ХБП и без ХБП составляло 1,9% против 1,1% соответственно.

Следовательно, в исследовании COMPASS отмечалось большее снижение абсолютного риска тяжелых сердечно-сосудистых событий и смертельного исхода на фоне длительного лечения комбинацией низкой дозы ривароксабана и аспирина по сравнению с монотерапией аспирином у пациентов с атеросклеротическим поражением  $\geq 2$  сосудистых бассейнов, СД, СН или ХБП, по-видимому, вследствие того, что в этих подгруппах имелся более высокий исходный риск ишемических осложнений, чем у пациентов без перечисленных признаков.

С помощью субанализа результатов исследования COMPASS ( $n=18\,278$ ) S.S. Anand и соавт. проводили дальнейшую стратификацию риска с целью определения подгруппы пациентов с максимальным риском и наибольшей «чистой клинической выгодой» комбинированной антитромботической терапии, а также подгруппы с более низким риском сердечно-сосудистого события, все еще получающей пользу от комбинированной терапии ривароксабаном и аспирином [16]. Чистая клиническая выгода складывалась из суммы осложнений

– сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ, острая ишемия нижней конечности и/или ее ампутация, смертельное кровотечение или кровотечение в критический орган с клиническими проявлениями. В качестве первого метода статификации авторы применяли валидированные критерии риска из регистра REACH [21] (мужской пол, пожилой возраст, курение, СД, низкий индекс массы тела, количество пораженных атеросклерозом сосудистых бассейнов, сердечно-сосудистые осложнения за последний год, СН, липидснижающая терапия, любая антитромбоцитарная терапия и ХБП – расчетный показатель скорости клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин). Также использовался метод стратификации CART – алгоритмы разделения пациентов на ветви и подгруппы, которые со временем больше всего различаются в отношении риска основных сердечно-сосудистых осложнений («дерево выживания») [22]. Каждый из этих методов (REACH и CART) выявлял группы пациентов с более высоким риском, которые имели в 2 раза более высокий 30-месячный риск сердечно-сосудистого события по сравнению с подгруппами пациентов без критериев высокого риска. Среди этих критериев оказались анамнез заболеваний с атеросклеротическим поражением  $\geq 2$  сосудистых бассейнов, СН или ХБП (анализ по критериям REACH), а анализ по критериям CART предполагал СД в качестве третьего в данном перечне фактора риска. Следовательно, выполненный субанализ позволил идентифицировать пациентов с самым высоким риском сердечно-сосудистого события, которых отличает наличие многососудистого атеросклеротического поражения, СН, ХБП или СД. Применение у них низкой дозы ривароксабана и аспирина снижало абсолютный риск сосудистых осложнений на 3%, что эквивалентно предупреждению около 30 событий на каждую 1000 пациентов, которые получали такое лечение в течение 30 мес. Для больных с наиболее высоким риском по сравнению с пациентами низкого риска типична повышенная частота больших кровотечений, независимо от приема одного аспирина или его комбинации с ривароксабаном. При этом клиническое преимущество терапии низкой дозой ривароксабана и аспирином не только особенно заметно у пациентов с высоким риском сосудистых событий, но и возрастает по мере увеличения продолжительности лечения [16]. Важно отметить, что преимущество добавления ривароксабана к аспирину по сравнению с монотерапией аспирином в исследовании COMPASS отмечалось у больных ИБС в разные периоды после перенесенного ИМ. Так, снижение общей частоты ишемических осложнений (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) наблюдалось у пациентов, перенесших ИМ в срок менее 2 лет до включения в исследование (на 30%), 2-5 лет перед включением (на 19%) и более 5 лет (на 28%) соответственно [5].



По мнению авторов субанализа существенное количество клинических событий, в том числе, сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт и сосудистые осложнения ЗПА могут быть предотвращены при использовании низких доз ривароксабана и аспирина в группах высокого риска. Пациенты с самым высоким риском сосудистых событий получают наибольшую абсолютную выгоду от такого лечения. У остальных больных без признаков высокого риска 30-месячный риск сердечно-сосудистого осложнения является значительным (5%), а риск кровотечения – все еще низким. Поэтому для данной категории пациентов вторичная профилактика с использованием низких доз ривароксабана и аспирина также может быть оправдана, поскольку отношение ее риска и выгоды остается благоприятным.

A. Darmon и соавт. [17] предположили, что при сочетании факторов риска ишемического события (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) его вероятность будет значительно возрастать без выраженного увеличения риска геморрагических осложнений (геморрагический инсульт, госпитализация по поводу кровотечения, необходимость гемотрансфузии). Авторы выбрали из базы данных международного регистра REACH 16875 пациентов, соответствовавших профилю участников исследования COMPASS. Учитывались следующие критерии риска осложнений: возраст >65 лет, СД, ХБП, ЗПА, курение в настоящее время, СН, ишемический инсульт в анамнезе и бессимптомный стеноз сонной артерии. Каждый из них способствовал увеличению частоты ишемических и геморрагических осложнений. Пациенты с несколькими критериями риска демонстрировали резкое увеличение ишемического риска при наличии 1, 2, 3 и ≥4 факторов риска, но абсолютное увеличение риска кровотечения оказалось умеренным. Средний показатель риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта за 4 года в регистре REACH составлял 14,9%, а тяжелого геморрагического осложнения – 2,2%.

Согласно выводу авторов данной работы в популяции пациентов со стабильным атеросклеротическим сосудистым заболеванием и высоким риском развития атеротромботических осложнений подгруппа с множественными критериями риска имеет большее абсолютное увеличение ишемического риска, чем риска кровотечения, и может являться хорошим кандидатом для применения низкой дозы ривароксабана в дополнение к аспирину [17]. Ограничением исследования на основе данных из проекта REACH являлось время регистрации в нем пациентов (2003-2004 гг.), у которых проводилась менее интенсивная коррекция факторов риска атеротромбоза, чем в исследовании COMPASS. Оставалась неясной возможность соответствия современной ситуации наблюдавшейся 15 лет назад степени увеличения риска ишемии и кровотечения.

T. Vanassche и соавт. [23] провели анализ результатов исследования COMPASS с целью уточнения влияния модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертензия, курение, СД, дислипидемия, ожирение, гиподинамия) на эффективность и безопасность антитромботической терапии. Частота ишемических событий повышалась с увеличением количества неконтролируемых при включении в исследование факторов риска, что приводило к более чем двукратному риску у пациентов с 4-6 его факторами по сравнению с оптимальным контролем (0-1 неконтролируемый фактор риска) с абсолютным различием частоты сердечно-сосудистых осложнений 2% в год. Неконтролируемая артериальная гипертензия, но не другие факторы риска, ассоциировалась с увеличением частоты больших кровотечений (относительный риск [ОР] 1,56 при 95% доверительном интервале [ДИ] от 1,23 до 1,96) по сравнению с оптимальным ее контролем. Лечение комбинацией низкой дозы ривароксабана и аспирина сопровождалось сопоставимым относительным снижением частоты ишемических событий независимо от исходного количества факторов риска. Однако из-за прямой зависимости между количеством факторов риска и абсолютным снижением риска ишемических осложнений при отсутствии значительного влияния на риск кровотечения, абсолютная величина влияния комбинированной антитромботической терапии на чистую клиническую выгоду оказалась большей у пациентов с большим количеством факторов сердечно-сосудистого риска. Так, отмечалось абсолютное снижение суммы тяжелых ишемических и геморрагических событий на 1,05% в год у пациентов с 4-6 факторами риска против снижения на 0,31% в год при 0-1 факторе риска, что является убедительным аргументом в пользу необходимости контроля модифицируемых факторов риска.

Применяя комбинацию ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут и аспирина в дозе 100 мг 1 р/сут у пациентов с факторами высокого риска развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта (наличие мультифокального атеросклеротического поражения – сочетание ИБС, ЗПА или цереброваскулярного заболевания, а также СН, перенесенный ИМ, СД, или ХБП), практикующий врач может обеспечить больному прогностическое преимущество, сопоставимое с получаемым при использовании общепринятой схемы вторичной профилактики (аспирин, липидснижающая терапия, антигипертензивное лечение, ингибирование ангиотензинпревращающего фермента). Необходимо подчеркнуть, что эффект комбинированной антитромботической терапии окажется дополнительным к достигаемому в результате проведения современной вторичной профилактики ишемических осложнений заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

## Высокий риск геморрагических осложнений

Применения комбинации ривароксабана и аспирина следует избегать у пациентов, которые не могут переносить или имеют противопоказания к назначению аспирина или ривароксабана, имеют неприемлемо высокий риск кровотечения или нуждаются в длительной двойной антитромбоцитарной терапии.

В исследование COMPASS не включали пациентов с высоким риском кровотечения. Несмотря на это, применение комбинации ривароксабана по 2,5 мг 2 р/сут и аспирина по 100 мг 1 р/сут по сравнению с монотерапией аспирином по 100 мг 1 р/сут уменьшало риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертность одновременно с увеличением риска больших кровотечений [24]. При комбинированной антитромботической терапии низкой дозой ривароксабана и аспирином частота больших кровотечений, согласно модифицированному определению International Society on Thrombosis and Haemostasis (Международное общество тромбоза и гемостаза), использовавшемуся в исследовании COMPASS по предложению U.S. Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), составляла 288 случаев на 9152 пациентов (3,1%) против 170 из 9126 (1,9%) при монотерапии аспирином (ОР 1,70 при 95%ДИ от 1,40 до 2,05;  $p < 0,0001$ ). Частота больших кровотечений оказалась выше в первый год после рандомизации, наиболее частыми их источниками являлись желудок, двенадцатиперстная кишка, ободочная и прямая кишка, большинство из кровотечений имели легкую или умеренную интенсивность. Сочетание ривароксабана и аспирина по сравнению с монотерапией аспирином статистически значимо не увеличивало частоту смертельного кровотечения (0,2% против 0,1% – ОР 1,49 при 95%ДИ от 0,67 до 3,33;  $p = 0,32$ ), а также кровотечения в критические органы с симптомами (0,8% против 0,6% – ОР 1,37 при 95%ДИ от 0,96 до 1,95;  $p = 0,08$ ). Но опасения геморрагических осложнений обоснованы, и их риск должен рассматриваться перед назначением комбинированной антитромботической терапии.

В дизайне исследования COMPASS отсутствует детальная характеристика состояний с высоким риском кровотечения, который являлся первым критерием исключения из проекта [3].

Ранее, основываясь на данных регистра REACH, G. Ducrocq и соавт. [25] предложили свой способ балльной оценки риска для прогнозирования большого кровотечения у стабильных амбулаторных больных с риском атеротромбоза. Он включал возраст (2-6 баллов), ЗПА (1 балл), СН (2 балла), СД (1 балл), гиперхолестеринемия (1 балл), артериальную гипертензию (2 балла), курение (1-2 балла), лечение антитромбо-

цитарными средствами (1-4 балла), прием пероральных антикоагулянтов (4 балла). С увеличением суммы баллов возрастал геморрагический риск.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (2019) представлены критерии высокого риска кровотечения при проведении антитромботической терапии у таких больных с синусовым ритмом [26]. Среди них – перенесенные внутримозговое кровоизлияние или ишемический инсульт, другая внутричерепная патология; недавнее желудочно-кишечное кровотечение или, вероятно, связанная с ним анемия, другая желудочно-кишечная патология с повышенным риском кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез или коагулопатия; крайний старческий возраст или «хрупкость» пациента; почечная недостаточность, требующая диализа/со скоростью клубочковой фильтрации  $< 15$  мл/мин.

Сочетание у пациента высокого риска кровотечения с высоким риском ишемических осложнений атеросклероза не позволяет применять комбинированную антитромботическую терапию низкой дозой ривароксабана и аспирином, такой способ лечения не показан в данной ситуации. При значительном снижении функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации  $< 15$  мл/мин) назначенное комбинированное антитромботическое лечение следует прекратить до восстановления почечной функции.

Рандомизированные клинические исследования выявили повышенный риск кровотечения при добавлении аспирина к полной дозе прямых пероральных антикоагулянтов больным с фибрилляцией предсердий [27]. В этой связи аспирин не следует назначать регулярно пациентам со стабильной ИБС и/или ЗПА и фибрилляцией предсердий, которые получают полную дозу антикоагулянта. Доза ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут окажется малоэффективной в предупреждении тромбозомболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий, поэтому вместо комбинации низкой дозы ривароксабана и аспирина должна применяться полная доза антикоагулянта.

## Пробелы в оценке эффективности и безопасности длительной комбинированной антитромботической терапии

В реальной практике врачам приходится решать задачу перевода средних показателей эффективности и безопасности терапии из успешных клинических исследований, таких, как COMPASS, на конкретных пациентов [28]. Проблема принятия клинического решения состоит в том, что одному больному лечение может приносить больше пользы с низким риском кровотечения, в то время как другому, напротив, мало

пользы с высоким риском большого кровотечения. В работе T.I. de Vries и соавт. [29] сопоставлялись абсолютные индивидуальные польза и вред пожизненного лечения низкой дозой ривароксабана при его добавлении к аспирину для отдельных пациентов со стабильным сердечно-сосудистым заболеванием в отношении двух показателей: 1) годы жизни без ИМ или инсульта; и 2) «потерянные» годы жизни без больших кровотечений (так авторы обозначили терминологически сокращение продолжительности жизни пациентов в результате тяжелых геморрагических осложнений терапии). Оценка показателей выполнялась с помощью моделирования при использовании базы данных исследования COMPASS и продолжающегося проспективного наблюдательного когортного исследования SMART с участием 8139 пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием. При добавлении низкой дозы ривароксабана авторы работы прогнозировали индивидуальный прирост ожидаемой продолжительности жизни без инсульта или ИМ (медиана 16 мес, диапазон 1-48 мес), а также потерю индивидуальной продолжительности жизни без большого кровотечения (медиана 2 мес, диапазон 0-20 мес).

Несмотря на разработку и проверку некоторых показателей риска для прогнозирования осложнений, в основном происходящих во время госпитализации, или в течение непродолжительного времени после выписки, их полезность при принятии решения о долгосрочной терапии остается проблематичной. Риск кровотечения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может существенно изменяться, поэтому после начала антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии необходима регулярная его переоценка [30]. Выявление модифицируемых факторов риска кровотечения (неконтролируемая артериальная гипертензия, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, злоупотребление алкоголем) позволяет проводить их коррекцию, больные с высоким геморрагическим риском должны осматриваться врачом чаще [31]. Исходная оценка риска осложнений не позволяет точно прогнозировать его на многие годы вперед, когда риск значительно изменится под влиянием возраста больного, модифицирования имеющихся и возникновения новых факторов риска, лекарственной терапии и т.д. Для преодоления сомнений в отношении доступных сегодня результатов индивидуального моделирования риска осложнений требуется их проверка в ряде проспективных когортных исследований.

Верно ли у больных со стабильной ИБС ограничивать реализацию позитивных результатов исследования COMPASS в практике рамками строгих критериев включения и исключения этого проекта? P. Desperak и соавт. [32] предположили, что у пациентов, исключенных

из проекта COMPASS, комбинированная антитромботическая терапия также может оказаться полезной. Проверку своей гипотезы эти авторы выполняли с использованием данных проспективного наблюдательного исследования TERCET [33], в который включались пациенты с ИБС (стабильная стенокардия, острые коронарные синдромы), госпитализированные в кардиохирургический стационар и подвергавшиеся коронарной ангиографии. Оценивалось соответствие когорты регистра TERCET критериям включения и исключения из исследования COMPASS, и 3884 пациента (31,6% от 12286 обследованных) образовали группу, соответствующую участникам COMPASS. Исходные характеристики и долгосрочные исходы в этой группе сравнивались с соответствующими показателями в группе монотерапии аспирином из исследования COMPASS. В течение двух лет частота регистрации комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, ИМ, инсульт) в подобной участникам COMPASS группе составляла 9%, тогда как в группе монотерапии аспирином исследования COMPASS – 6% (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт;  $p < 0,0001$ ). Участники рандомизированных клинических исследований обычно характеризуются более низким риском сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты из реальной клинической практики [34], что подтвердилось в данной работе, несмотря на использование сопоставимых критериев включения и исключения. Отличия исходных характеристик и долгосрочных исходов между не отобранными пациентами и участниками исследования COMPASS предполагают, что добавление низкой дозы ривароксабана в стандартную схему вторичной профилактики ИБС в рутинной клинической практике способно привести к еще более выраженным позитивным эффектам лечения. Поэтому в будущие клинические исследования целесообразно включать группы пациентов, не участвовавших в проекте COMPASS.

### **Диагностика и коррекция высокого ишемического риска в клинических рекомендациях**

Принципы современной оценки риска ишемических событий у пациента, которого обследуют при наличии подозрения на ИБС или с недавно диагностированной ИБС, содержатся в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (2019) [26]. Эксперты предлагают стратификацию риска для выявления пациентов с высоким риском развития ишемических осложнений, которые, кроме улучшения симптомов, получают пользу от реваскуляризации. Такое обследование должно включать клиническую оценку, определение функции левого желудочка с помощью эхокардиографии в покое и, в большинстве случаев, инва-

живную оценку ишемии или коронарной анатомии. Установление ишемии миокарда при небольшой физической нагрузке в сочетании со стенокардией или одышкой, низкой работоспособностью, сложной желудочковой эктопией и аномальной реакцией артериального давления является маркером высокого риска кардиальной смертности. В случае необходимости предполагается дополнительная оценка скорости клубочковой фильтрации. У пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием риск кардиальной смертности  $>3\%$  в год определяется как высокий,  $1-2,9\%$  – умеренный,  $<1\%$  – низкий риск. Эти уровни риска отличаются от оценки риска с помощью таблицы SCORE у бессимптомных лиц без СД. Для установления высокого риска ишемических осложнений у пациентов с диагностированной ИБС рекомендуются доступные нагрузочные тесты под контролем электрокардиографии и эхокардиографии, но предпочтительно – выполнимые только в специализированных центрах инвазивная коронарная ангиография, компьютерная томография коронарных артерий, магнитно-резонансная томография сердца, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, определение фракционного резерва коронарного кровотока. Поэтому в реальной клинической практике возможно недостаточное выявление пациентов с высоким риском ишемических осложнений атеросклероза.

После представления результатов рандомизированного исследования ISHEMIA на конгрессе Американской кардиологической ассоциации 2019 г. требуется коррекция показаний к проведению реваскуляризации миокарда при стабильной ИБС [35]. В проекте участвовали 5 179 пациентов со стабильной ишемией средней или тяжелой степени по данным нагрузочных тестов и подтвержденным при компьютерной томографии стенозом  $\geq 50\%$  крупной эпикардиальной артерии, но без стеноза ствола левой коронарной артерии, выявлявшегося в 5% случаев при скрининге. При медиане периода наблюдения 3,3 года между группами ранней коронарной реваскуляризации и оптимальной медикаментозной терапии ( $n=2588$ ) и только оптимальной медикаментозной терапии ( $n=2591$ ) не было существенных различий частоты событий композитной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или СН, реанимация при остановке сердца – ОР 0,93 при 95%ДИ от 0,80 до 1,08;  $p=0,34$ ). В течение первых 6 мес исследования регистрировалось небольшое, но статистически значимое абсолютное увеличение частоты событий в группе реваскуляризации на 1,9% из-за перипроцедурных осложнений. Эти данные указывают на необходимость более тщательного отбора пациентов со стабильной ИБС для реваскуляризации и целесообразность перераспределения ре-

сурсов от интервенционной тактики ведения в пользу оптимальной медикаментозной терапии.

Антитромботическая терапия у пациентов с хроническими коронарными синдромами и синусовым ритмом является рекомендованным способом предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, и может состоять из комбинации препаратов [26].

Добавление второго антитромботического средства к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики следует рассматривать у пациентов с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечения (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A). В качестве маркеров высокого риска рассматриваются распространенное многососудистое поражение коронарных артерий с  $\geq 1$  дополнительным фактором риска: СД, требующий лечения; рецидивирующий ИМ; ЗПА или ХБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин.

Добавление второго антитромботического препарата к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики может рассматриваться у пациентов с умеренно повышенным риском развития ишемических событий и без высокого риска кровотечений (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности A). В качестве маркеров умеренно повышенного риска рассматриваются, по крайней мере, одно из следующего: многососудистое/диффузное поражение коронарных артерий; СД, требующий лекарственного лечения; рецидивирующий ИМ; ЗПА; СН или ХБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин.

Перечисленные положения можно представить в виде алгоритма выбора пациента для усиления анти тромботической терапии с использованием ривароксабана (Ксарелто®) 2,5 мг 2 р/д (рис. 1).

В качестве компонентов длительной комбинированной антитромботической терапии рассматриваются сочетания аспирина и другого антитромбоцитарного средства (клопидогрела, прасугрела или тикагрелора) или низкой дозы ривароксабана. Наиболее убедительными доказательствами эффективности двойной антитромбоцитарной терапии через  $\geq 1$  год после перенесенного ИМ представляются результаты исследования PEGASUS-TIMI 54 [36]. Однако в реальной клинической практике по данным US national ACTION Registry-GWTG добавление к аспирину тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут во второй год после ИМ отмечалось редко (11,5% случаев) [37], и низкая частота такого продленного лечения оказалась типичной для других стран [38]. У пациентов, перенесших острый коронарный синдром, после 6-12 мес двойной антитромбоцитарной терапии целесообразно либо ее продолжение с применением тикагрелора и аспирина, либо назначение низкой дозы ривароксабана в сочетании с аспирином. Однако с увеличением времени после



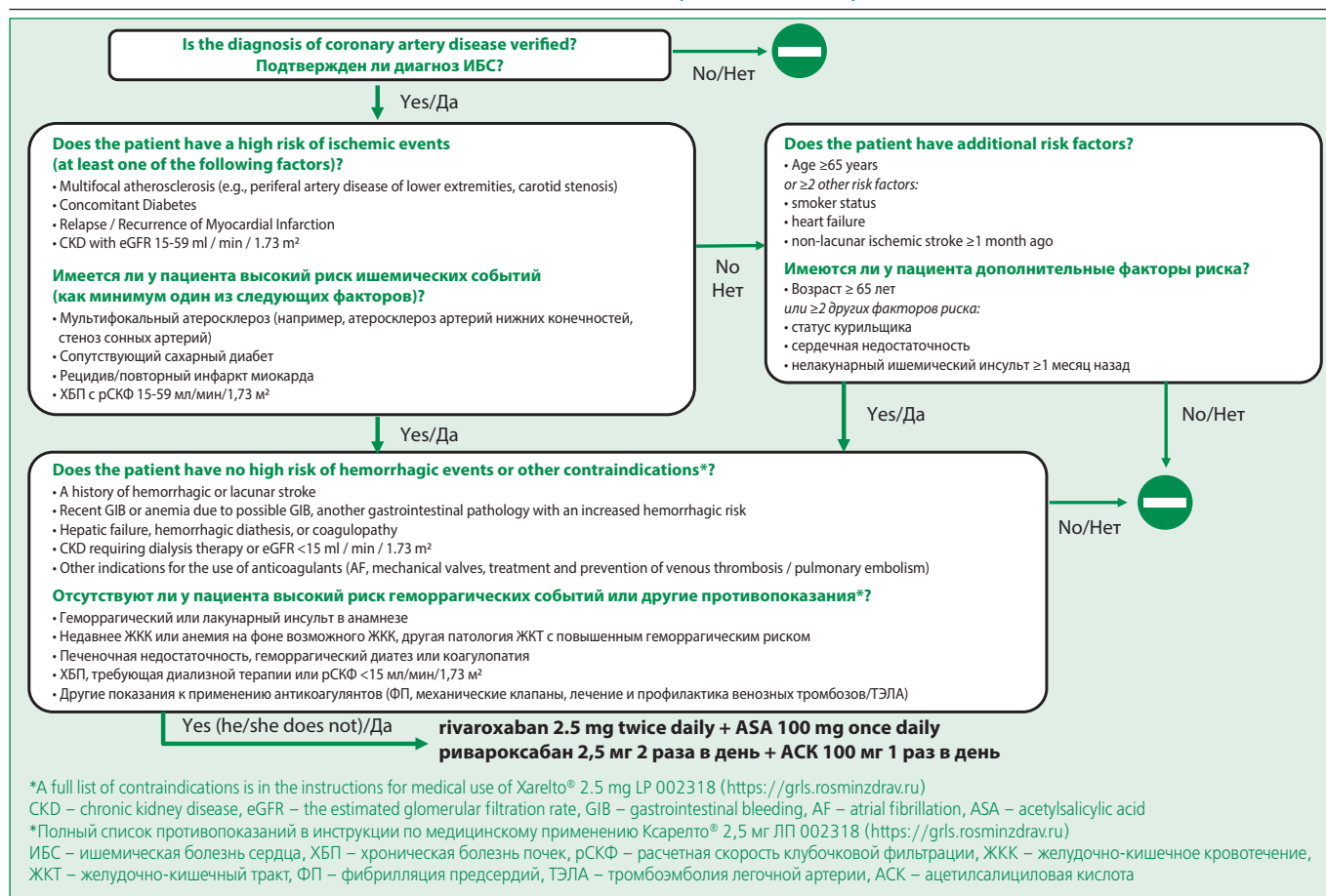


Figure 1. Patient selection algorithm for enhancing antithrombotic therapy using rivaroxaban 2.5 mg 2 times a day  
Рисунок 1. Алгоритм выбора пациента для усиления антитромботической терапии с использованием ривароксабана 2,5 мг 2 р/д

острого коронарного синдрома польза второго варианта комбинированной терапии становится более убедительной, учитывая отдаленное снижение смертности [39]. Двойная антитромбоцитарная терапия с использованием тикагрелора не снижала смертность пациентов со стабильной ИБС и СД [40], а также больных, перенесших ИМ более года назад [36].

Патогенетическая обоснованность одновременного ингибирования коагуляционного и тромбоцитарного звеньев тромбообразования у пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза не вызывает сомнений, подтверждается результатами рандомизированных и наблюдательных исследований. Комбинированная антитромботическая терапия поддерживается российскими экспертами и способна снизить смертность от болезней системы кровообращения, увеличить ожидаемую продолжительность активной жизни населения Российской Федерации при ее включении в национальные клинические рекомендации [41].

## Заключение

Убедительные позитивные результаты применения комбинированной антитромботической терапии низкой

дозой ривароксабана и аспирина указывают на возможность предотвращения существенного количества ишемических осложнений, в том числе, сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта и сосудистых осложнений ЗПА у пациентов с ИБС в группах высокого риска. Самый высокий риск сосудистых событий ассоциируется с наибольшей абсолютной выгодой от такого лечения и должен рассматриваться первым перед принятием решения о назначении терапии. Критериями высокого риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений являются мультифокальные атеросклеротические поражения, СН, СД или ХБП. Доступные в настоящее время результаты субанализов исследования COMPASS и некоторых других недавно опубликованных работ помогут клиницистам выбирать обоснованную тактику ведения пациентов с ИБС и высоким риском неблагоприятных сосудистых событий.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией АО «Байер», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect author's own opinion.

## References / Литература

1. Fox K.A.A., Metra M., Morais J., Atar D. The myth of 'stable' coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(1):9-21. DOI:10.1038/s41569-019-0233-y.
2. Ma T.T., Wong I.C.K., Man K.K.C., et al. Effect of evidence-based therapy for secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210988. DOI:10.1371/journal.pone.0210988.
3. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al.; for the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319-30. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
4. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., et al.; on behalf of the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):219-29. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
5. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. on behalf of the COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):205-18. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
6. Sanmartin M., Bellmunt S., Cosin-Sales J., et al. Role of rivaroxaban in the prevention of atherosclerotic events. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(8):771-80. DOI:10.1080/17512433.2019.1637732.
7. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R., et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849-60. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J., O'Connell R., Voysey M., et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385(9976):1397-405. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
9. Collins R., Reith C., Emberson J., et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388(9976):2532-61. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
10. 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.
11. Dagenais G.R., Pogue J., Fox K., et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet.* 2006;368(9535):581-88. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69201-5.
12. Cowie M.R., Lamy A., Levy P., et al. Health economic evaluation of rivaroxaban in the treatment of patients with chronic coronary artery disease or peripheral artery disease. *Cardiovasc Res.* 2019 Nov 28;cvz278. doi: 10.1093/cvr/cvz278. Online ahead of print.
13. Poghosova N.V., Panov A.V., Kulikov A.Yu., et al. Pharmacoeconomic study of rivaroxaban and acetylsalicylic acid combination use in patients with coronary artery disease and/or peripheral artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(12):76-86 (In Russ.) [Погосова Н.В., Панов А.В., Куликов А.Ю., и др. Фармакоэкономическое исследование применения комбинированной терапии ривароксabanом с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или заболеванием периферических артерий. *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;24(12):76-86]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-12-76-86.
14. Kruger P.C., Guzik T.J., Eikelboom J.W. How can the results of the COMPASS trial benefit patients with coronary or peripheral artery disease in Poland? *Kardiologia Pol.* 2019;77(7-8):661-69. DOI:10.33963/KP.14855.
15. Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol.* 2017;33(8):1027-35. DOI:10.1016/j.cjca.2017.06.001.
16. Anand S.S., Eikelboom J.W., Dyal L., et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(25):3271-80. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.079.
17. Darmon A., Sorbets E., Ducrocq G., et al. Association of Multiple Enrichment Criteria With Ischemic and Bleeding Risks Among COMPASS-Eligible Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(25):3281-91. DOI:10.1016/j.jacc.2019.04.046.
18. Kruger P.C., Guzik T.J., Eikelboom J.W. How Can the Results of the COMPASS Trial Benefit Patients with Coronary or Peripheral Artery Disease in Poland? *Kardiologia Pol.* 2019;77(7-8):661-9. DOI:10.33963/KP.14855.
19. Branch K.R., Probstfield J.L., Eikelboom J.W., et al. Rivaroxaban with or Without Aspirin in Patients with Heart Failure and Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease. *Circulation.* 2019;140(7):529-537. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039609.
20. Fox K.A.A., Eikelboom J.W., Shestakovsky O., et al. Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Vascular Disease and Renal Dysfunction: From the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(18):2243-50. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.048.
21. Wilson P.W., D'Agostino R. Sr., Bhatt D.L., et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med.* 2012;125(7):695-703. DOI:10.1016/j.amjmed.2012.01.014.
22. Hothorn T., Hornik K., Zeileis A. Unbiased recursive partitioning: a conditional inference framework. *J Comput Graph Stat.* 2006;15:651-74. DOI:10.1198/106186006X133933.
23. Vanassche T., Verhamme P., Anand S.S., et al. Risk factors and clinical outcomes in chronic coronary and peripheral artery disease: An analysis of the randomized, double-blind COMPASS trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(3):296-307. DOI:10.1177/2047487319882154.
24. Eikelboom J.W., Bosch J.J., Connolly S.J., et al. Major Bleeding in Patients With Coronary or Peripheral Artery Disease Treated With Rivaroxaban Plus Aspirin. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(12):1519-28. DOI:10.1016/j.jacc.2019.07.065.
25. Ducrocq G., Wallace J.S., Baron G., et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2010;31(10):1257-65. DOI:10.1093/eurheartj/ehq021.
26. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
27. Ezekowitz M.D., Reilly P.A., Nehmiz G., et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol.* 2007;100(9):1419-26. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.06.034.
28. Kent D.M., Steyerberg E., van Klaveren D. Personalized evidence based medicine: predictive approaches to heterogeneous treatment effects. *BMJ.* 2018;363:k4245. DOI:10.1136/bmj.k4245.
29. de Vries T.I., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. Estimating individual lifetime benefit and bleeding risk of adding rivaroxaban to aspirin for patients with stable cardiovascular disease: results from the COMPASS trial. *Eur Heart J.* 2019;40(46):3771-78. DOI:10.1093/eurheartj/ehz404.
30. Chao T.F., Liao J.N., Tuan T.C., et al. Incident co-morbidities in patients with atrial fibrillation initially with a CHA2DS2-VASc score of 0 (males) or 1 (females): implications for reassessment of stroke risk in initially 'low-risk' patients. *Thromb Haemost.* 2019;119(7):1162-70. DOI:10.1055/s-0039-1683933.
31. Capodanno D. Risk stratification with the DAPT score: carefully read the instructions and use as intended. *Thromb Haemost.* 2017;117(10):1836-9. DOI:10.1160/TH17-07-0495.
32. Desperak P., Hudzik B., Gasior M. Assessment of patients with coronary artery disease who may benefit from the use of rivaroxaban in the real world: implementation of the COMPASS trial criteria in the TERCET registry population. *Pol Arch Intern Med.* 2019;129(7-8):460-68. DOI:10.20452/pamw.14907.
33. Dyrbus K., Osadnik T., Desperak P., et al. Evaluation of dyslipidaemia and the impact of hypolipidemic therapy on prognosis in high and very high risk patients through the Hyperlipidaemia Therapy in Tertiary Cardiological cEnTer (TERCET) Registry. *Pharmacol Res.* 2018;132:204-10. DOI:10.1016/j.phrs.2017.12.015.
34. Pymirat E., Schiele F., Zeller M., et al. Do randomized clinical trial selection criteria reflect levels of risk as observed in a general population of acute myocardial infarction survivors? The PEGASUS trial in the light of the FAST-MI 2005 registry. *Int J Cardiol.* 2016;223:604-10. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.08.191.
35. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R., et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395-1407. DOI:10.1056/NEJMoa1915922.
36. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1791-800. DOI:10.1056/NEJMoa1500857.
37. Bradley S.M., Hess G.P., Stewart P., et al. Implications of the PEGASUS-TIMI 54 trial for US clinical practice. *Open Heart.* 2017;4(1):e000580. DOI:10.1136/openhrt-2016-000580.
38. De Luca L., Piscione F., Colivicchi F. et al. Contemporary management of patients referring to cardiologists one to three years from a myocardial infarction: The EYESHOT Post-MI study. *Int J Cardiol.* 2018;273:8-14. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.08.055.
39. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):205-18. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
40. Steg P.G., Bhatt D.L., Simon T., et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(14):1309-20. DOI:10.1056/NEJMoa1908077.
41. Kanorski S.G., Vasuk Y.A., Gridasova R.A., et al. Treatment of Patients with Stable Manifestations of Atherosclerotic Vascular Disease: New Possibilities (Conclusion of the Council of Experts from November 16, 2018, Rostov-on-Don). *Kardiologia.* 2019;59(9):97-100 (In Russ.) [Канорский С.Г., Васюк Ю.А., Гридасова Р.А., и др. Лечение пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза: новые возможности (Заключение совета экспертов от 16 ноября 2018 г., г. Ростов-на-Дону). *Кардиология.* 2019;59(9):97-100].

PP-XAR-RU-0448-1

### About the Author:

**Sergey G. Kanorski** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy №2, Kuban State Medical University

### Сведения об авторе:

**Канорский Сергей Григорьевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии №2, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет

# Новый диагностический алгоритм при обследовании больных с подозрением на хронический коронарный синдром: вопросы остаются?

Алексей Николаевич Сумин\*

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

В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов по хроническому коронарному синдрому предложен новый диагностический алгоритм у пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС). Целью данного алгоритма было предложить решение накопившихся проблем в диагностике ИБС, в частности – большая частота отрицательных неинвазивных тестов и неизменных коронарных артерий при инвазивной коронароангиографии. Новый диагностический алгоритм включает пересмотр шкалы предтестовой вероятности, введение понятия клинической вероятности, уточняет роль различных неинвазивных тестов с центральной ролью неинвазивного тестирования на ишемию миокарда. Однако из-за отсутствия данных по ряду ключевых вопросов остаются существенные пробелы, затрудняющие использование данного алгоритма в практике. Рассмотрению проблемных вопросов предложенного алгоритма посвящен данный обзор, при этом проведен критический анализ самого алгоритма и оценка публикаций последних лет. Подробно рассматриваются различные аспекты применения новой шкалы оценки предтестовой вероятности, определения клинической вероятности ИБС, выбор неинвазивных и инвазивных диагностических тестов, место электрокардиографического теста с нагрузкой в диагностике ИБС. Рассматриваются пробелы в доказательной базе и ограничения алгоритма, а также возможности его использования в российских условиях. Данный обзор может помочь в адаптации новых рекомендаций к отечественным условиям, а также поможет практическим врачам в своей повседневной работе.

**Ключевые слова:** хронический коронарный синдром, алгоритм диагностики.

**Для цитирования:** Сумин А.Н. Новый диагностический алгоритм при обследовании больных с подозрением на хронический коронарный синдром: вопросы остаются? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):474-480. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-14

## A New Diagnostic Algorithm for Examining Patients with Suspected Chronic Coronary Syndrome: Questions Remain?

Aleksei N. Sumin\*

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Sosnovy bulv. 6, Kemerovo, 650002 Russia

In the new recommendations of the European Society of Cardiology for Chronic Coronary Syndrome, a new diagnostic algorithm is proposed in patients with suspected coronary artery disease (CAD). The purpose of this algorithm was to propose a solution of the accumulated problems in the diagnosis of CAD, in particular, a high frequency of negative non-invasive tests and unchanged coronary arteries during invasive coronary angiography. The new diagnostic algorithm includes a revision of the pre-test probability scale, the introduction of the concept of clinical probability, clarifies the role of various non-invasive tests with the central role of non-invasive testing for myocardial ischemia. However, due to the lack of data on a number of key issues, significant gaps remain that impede the use of this algorithm in practice. This review is devoted to the consideration of problematic issues of the proposed algorithm, while a critical analysis of the algorithm itself and an assessment of recent publications are carried out. Various aspects of the application of a new scale for assessing pre-test probability, determining the clinical probability of CAD, the choice of non-invasive and invasive diagnostic tests, the place of the load electrocardiography test in the diagnosis of coronary heart disease are examined in detail. Gaps in the evidence base and limitations of the algorithm are considered, as well as the possibility of its use in Russian conditions. This review can help in adapting new recommendations to domestic conditions, as well as help practitioners to use it in their daily work.

**Keywords:** chronic coronary syndrome, diagnostic algorithm.

**For citation:** Sumin A.N. A New Diagnostic Algorithm for Examining Patients with Suspected Chronic Coronary Syndrome: Questions Remain? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):474-480. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-14

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

## Введение

В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) [1] вместо термина «стабильная ишемическая болезнь сердца» (ИБС) введено новое понятие – «хронический коронарный синдром» (ХКС). Тем самым подчеркивается, что поражение коронарных артерий является динамическим процессом, ко-

торый характеризуется разными клиническими проявлениями во времени, что требует разных подходов к диагностике, лечению и профилактике. Также предложены 6 клинических профилей пациентов в амбулаторном звене. В диагностическом плане наиболее важными представляются 2 категории больных – пациенты с подозрением на ИБС, симптомами стабильной стенокардии и/или одышки, а также пациенты со стенокардией и подозрением на вазоспастическую или микрососудистую стенокардию. Понятно, что перспек-

Received/Поступила: 24.10.2019

Accepted/Принята в печать: 22.11.2019

тивными являются вмешательства у пациентов с начальными клиническими проявлениями ХКС до развития острых коронарных событий. Оптимальная медикаментозная терапия, профилактика и в случае необходимости – реваскуляризация миокарда способны благоприятно влиять на течение заболевания и максимально улучшить прогноз. Соответственно, существенные усилия исследователей и клиницистов были направлены на выявление среди пациентов с подозрением на ИБС тех, у которых имеются обструктивные изменения коронарных артерий и которым возможно проведение реваскуляризации миокарда. Однако при обследовании данной категории больных имеется проблема, которую не удалось решить до настоящего времени: у значительного числа больных при проведении инвазивной коронароангиографии (КАГ) выявляли неизмененные коронарные артерии [2]. Можно вспомнить данные национального регистра США – обструктивные поражения коронарных артерий выявлены только у 37,6% из почти 400 тысяч обследованных с помощью КАГ больных [2]. В отдельных отечественных публикациях также приводятся сходные цифры – в когорте больных с подозрением на ИБС неизмененные коронарные артерии (КА) были выявлены в 38% случаев [3]. Если смотреть на проблему в национальном масштабе, то по данным Б.Г. Алекина в 2017 г. в Российской Федерации проведено 434608 КАГ, и только в 243000 случаев проведена последующая реваскуляризация миокарда (коронарное шунтирование или чрескатетерное вмешательство) [4]. Следует понимать, что среди этих больных были пациенты с установленным диагнозом ИБС и пациенты с острым коронарным синдромом, а не только пациенты с подозрением на ИБС, так что реальная частота неизмененных коронарных артерий среди последних может вполне приближаться к данным зарубежных авторов. Понятно, что международные эксперты пытались разработать оптимальные диагностические алгоритмы, можно упомянуть рекомендации ЕОК [5], рекомендации American College of Cardiology / American Heart Association [6], британские рекомендации NICE [7,8], однако анализ последующей клинической практики показал, что проблема оказалась далекой от разрешения [9-12]. Неудивительно, что клиницисты с интересом ожидали предложений по данному вопросу в новых рекомендациях ЕОК по ХКС. Первые сообщения на тему диагностики ХКС на Европейском и Российском конгрессах вызвали много вопросов, в том числе, и у докладчиков [13,14]. В данном обзоре мы попытаемся понять причину возникновения этих вопросов, а также – насколько удалось продвинуться в создании оптимального диагностического алгоритма у больных с подозрением на ИБС в новых рекомендациях.

## Что нового в рекомендациях ЕОК?

Диагностический алгоритм у больных с подозрением на ИБС стал проще и более четким, состоит из 6 шагов [1]. Если три первых шага остаются традиционными (оценка неотложности симптоматики, оценка наличия сопутствующей патологии и рутинное обследование – электрокардиография (ЭКГ) в покое, биохимические анализы, рентгенография органов грудной клетки и эхокардиография у отдельных пациентов), то на 4-м шаге появились существенные изменения. Прежде всего, они касаются определения предтестовой вероятности (ПТВ) ИБС, которая по-прежнему основывается на трех параметрах (пол, возраст, характер симптомов). Но в данных рекомендациях эти значения оказались существенно ниже, чем в предыдущей шкале оценки ПТВ в рекомендациях 2013 г. [5]. При сопоставлении этих шкал видно, что у отдельных категорий больных значения ПТВ по новой шкале оказались в 2-3 раза ниже, чем в предыдущей. Если ранее большинство пациентов имели промежуточные значения ПТВ (в пределах 15-85%) и требовали дальнейших неинвазивных тестов, то при использовании новой шкалы 57% больных с болями в грудной клетке имели низкую ПТВ (менее 15%), что может подразумевать отказ от дальнейшего обследования. Такой подход напрашивался, поскольку практически во всех исследованиях последних лет отмечалось значительное расхождение между ПТВ по использованной шкале и реальной частотой обструктивных поражений коронарных артерий [9,15-18]. Следующим шагом стала оценка ПТВ не только у больных с болевым синдромом в грудной клетке, но и с наличием одышки как ведущего или единственного симптома. Действительно, уже в исследовании CONFIRM было показано, что по частоте выявления обструктивных поражений КА наличие одышки было сопоставимо с наличием атипичной стенокардии [15], данное наблюдение было подтверждено и в дальнейшем анализе трех исследований [19], и нашло отражение в новых рекомендациях. Кстати, включение в настоящий алгоритм больных с неангинозной болью и одышкой отличает его от алгоритма NICE 2016 г., в котором данные категории больных при отсутствии изменений ЭКГ покоя отнесены к лицам без наличия ИБС и не требующим дальнейшего обследования [8]. Однако исследования последних лет подтверждают наличие небольшой, но, все-таки, ненулевой вероятности наличия ИБС и у этих больных.

В рекомендациях по ХКС предложен также новый термин – клиническая вероятность. В проводимых ранее исследованиях предпринимались попытки улучшить шкалы оценки ПТВ за счет включения в них дополнительных параметров – факторов риска, данных обследования. Можно вспомнить шкалу Duke, пред-



лагавшуюся для применения британскими рекомендациями NICE 2010 г., в которой ПТВ оценивалась в зависимости от базовых параметров и наличия/отсутствия факторов риска (сахарный диабет, курение, дислипидемия) [7]. Однако на практике она также существенно завышала ожидаемую частоту обструктивных поражений КА, и в рекомендациях NICE 2016 г. вообще отказались от определения ПТВ [8]. Более удачным выглядел подход консорциума CAD, который разработал 3 варианта шкалы – базовая (на основе пола, возраста и симптомов), клиническая (+факторы риска) и расширенная (+факторы риска+кальциевый индекс) [20,21]. Тем не менее, в рекомендациях 2013 г. была представлена только базовая шкала оценки ПТВ. В рекомендациях 2019 г. пошли другим путем – резко снизили значения ПТВ по базовым показателям, а дополнительные показатели могут снизить, либо повысить клиническую вероятность ИБС. В первом случае это должен быть либо отрицательный нагрузочный ЭКГ-тест, либо отсутствие коронарного кальциноза при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) КА. Повышают клиническую вероятность ИБС факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, отягощенный семейный анамнез), изменения ЭКГ в покое, дисфункция левого желудочка, изменения ЭКГ при физической нагрузке, коронарный кальций при МСКТ КА [1].

На 5-м шаге проводятся неинвазивные тесты (НИТ) для уточнения диагноза ИБС. Здесь уже не предполагается использование нагрузочных ЭКГ-тестов, зато повышена роль МСКТ-ангиографии коронарных артерий. Если ранее проведение данного теста, в отличие от тестов с визуализацией, имело класс рекомендаций IIa, то сейчас все неинвазивные тесты имеют I класс рекомендаций. Более того, в зависимости от исходной клинической вероятности предлагаются разные диагностические стратегии: при низкой вероятности предпочтительнее проведение МСКТ-ангиографии коронарных артерий, при высокой – неинвазивные тесты с визуализацией для выявления ишемии миокарда, а при очень высокой и тяжелых симптомах, рефрактерных к терапии – сразу инвазивная КАГ. При этом подчеркивается, что анатомическая оценка состояния коронарных артерий должна сопровождаться и функциональной оценкой (инвазивной или неинвазивной) значимости коронарных стенозов. Для выбора неинвазивного теста дополнительно предлагается оценивать посттестовую вероятность ИБС, то есть, заранее до НИТ при помощи номограммы Fagan определить, способен ли тест перевести исходную промежуточную ПТВ в высокую вероятность при положительном его результате или в низкую – при отрицательном [1].

Наконец, на 6-м шаге диагностического алгоритма предлагается выбрать целесообразную терапию на ос-

новании симптомов и оценки риска событий. Для оценки риска предлагается использовать результаты как функциональных, так и нагрузочных тестов. К предикторам высокого риска событий относятся признаки обширной ишемии по данным нагрузочных тестов, либо анатомические признаки выраженного поражения КА.

Казалось бы, ситуация для отечественных кардиологов понятная и обычная – перевод европейских рекомендаций на русский язык и максимальная адаптация к российским условиям. Однако уже при презентациях данных рекомендаций на прошедшем Российском конгрессе кардиологов в Екатеринбурге прозвучали определенные сомнения в возможности использования нового диагностического алгоритма [14]. При более тщательном анализе рекомендаций становится понятно, что дело не только в российской специфике, но и в том, что авторам диагностического алгоритма не удалось избежать в нем существенных противоречий. Попробуем рассмотреть основные из них.

### **Новая шкала оценки предтестовой вероятности**

На первый взгляд, новая шкала ПТВ отвечает современным реалиям и более соответствует реально выявляемой в последних клинических исследованиях частоте нахождения обструктивных поражений КА. С одной стороны, базовые шкалы оценки ПТВ с оценкой минимального набора показателей существенно завышают вероятность ИБС, и это неизбежно приводит к избыточному нерациональному использованию диагностических ресурсов [22,23]. С другой стороны, было показано, что оценка ПТВ не превосходила клинической оценки в сочетании с учетом факторов риска по предсказательной точности выявления обструктивного поражения коронарных артерий [9].

Однако рассмотрение конкретных категорий пациентов в таблице оценки ПТВ неизбежно вызывает целый ряд вопросов. Например, ПТВ обструктивной ИБС для женщин с типичной стенокардией напряжения в возрасте 50-59 лет составляет 13%, то есть, только у одной из 7-8 женщин можно предположить данный диагноз. Для мужчин аналогичного возраста с типичной стенокардией – только в 32%, то есть, у каждого третьего. В то же время при неангинальных болях у мужчин 50-59 лет вероятность наличия ИБС достаточно велика, и составляет 11%. Наверное, дополнительная оценка клинической вероятности может как-то повлиять на эти весьма противоречивые цифры, но вполне логичным выглядит мнение опытного клинициста, что ценность данной шкалы ПТВ невелика [14], ведь традиционное представление о связи именно типичных симптомов стенокардии с наличием обструк-

тивной ИБС находит подтверждение и в ряде современных исследований [11].

Столь радикальные изменения в шкале оценки ПТВ авторы рекомендаций обосновывают снижением распространенности ИБС в развитых странах Запада вследствие снижения частоты встречаемости факторов риска и улучшения медикаментозной терапии. Однако это не объясняет ситуацию с низкой частотой прогнозируемой ИБС у больных при наличии клинической картины типичной стенокардии и наличие меньшей, но отнюдь не нулевой вероятности ИБС при неангинальных болях и одышке. Да, распространенность ИБС стала меньше, но получается, что и клиническая симптоматика стала проявляться по-другому? Попробуем разобраться, при анализе какой когорты пациентов получены результаты, взятые за основу при разработке данной шкалы [19].

В исследование были включены больные низкого риска, у большого числа из них обструктивные поражения КА верифицированы при МСКТ-ангиографии; критерием наличия обструктивных поражений были стенозы  $\geq 50\%$ . В обследованной когорте симптомы типичной стенокардии имелись у 16% больных, у 59% – атипичная стенокардия и у 25% – неангинальные боли. Обструктивные поражения КА в целом по когорте выявлены у 14,9% обследованных, при типичной стенокардии – у 23%, при атипичной стенокардии – у 14% и при неангинальной боли – у 8%. Можно отметить, что, с одной стороны, обследуемые пациенты в целом были низкого риска, с другой стороны, верификация обструктивных поражений КА также далека от оптимальной. Хорошо известно, что данные МСКТ-ангиографии коронарных артерий в рутинной практике могут заметно завышать тяжесть поражения коронарных артерий [18], данная методика более подходит для исключения поражения КА, поскольку обладает высокой предсказательной ценностью отрицательного результата. С другой стороны, наличие стенозов коронарных артерий на уровне 50%, как правило, не вызывает никакой клинической симптоматики, поэтому данный критерий также может размывать взаимосвязь между клинической картиной и наличием гемодинамически значимых обструктивных поражений коронарных артерий [18]. С другой стороны, использование в качестве стандарта инвазивной КАГ уже применялось в более ранних шкалах оценки ПТВ (например, в шкале Diamond-Forrester) и вследствие влияния отбора больных, в конечном счете, существенно завышала вероятность наличия ИБС. При настоящем уровне развития диагностических технологий данное противоречие пока не разрешено, но в перспективе решение проблемы видится в использовании неинвазивной оценки состояния коронарного русла с помощью более точных методов МСКТ-ангио-

графии коронарных артерий с неинвазивным определением значимости коронарных стенозов [24,25].

### Клиническая вероятность ИБС

В новых рекомендациях разграничены ПТВ, которую оценивают по базовым параметрам (возраст, пол, наличие симптомов), и клинические показатели. Однако практическое применение предложенной схемы оценки вызывает определенные вопросы. Пожалуй, только оценка кальциевого индекса коронарных артерий выглядит вполне уместной. Например, похожий подход предложен в британских рекомендациях NICE 2016 г., когда оценка этого параметра предлагается всем больным с подозрением на ИБС и наличием типичной и атипичной стенокардии. При отсутствии коронарного кальциноза считается, что у больного ИБС нет обструктивной ИБС, и нет необходимости дальнейшего обследования [8]. Использование нагрузочного ЭКГ-теста в данном контексте предлагается впервые и требует проверки в клинических условиях. Другие параметры, увеличивающие вероятность наличия обструктивных поражений КА (факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, изменения зубца Q или сегмента ST/зубца T на ЭКГ покоя, дисфункция левого желудочка, предполагающая ИБС), отчасти напоминают расширенную версию шкалы консорциума CAD [20,21] или шкалу Duke [7], однако практическое использование последних оказалось не более эффективным, чем применение базовых шкал. С другой стороны, в отличие от той же шкалы Duke, в которой удельный предсказательный вес дополнительных клинических факторов четко прописан [7], для оценки клинической вероятности таких рекомендаций нет. Единственное, что достаточно определено – это то, что при наличии этих факторов у больных с исходной ПТВ в пределах 5-15% надо продолжать обследование и проводить неинвазивные тесты. Возможно, дальнейшие исследования позволят уточнить данные рекомендации, но пока они выглядят весьма расплывчатыми.

### Выбор неинвазивных и инвазивных диагностических тестов

Широкое использование неинвазивных тестов у больных с подозрением на ИБС привело к неожиданному результату – только 6-10% НИТ на ишемию миокарда имели положительный результат [26], и в предыдущих рекомендациях при ПТВ менее 15% предлагалось не проводить дальнейшего обследования [5]. Дальнейшие исследования подчеркнули обоснованность использования отметки именно 15% как критерия непроведения дальнейших диагностических тестов. При анализе когорты пациентов из исследований PROMISE и SCOT-HEART значения ПТВ менее 15%

выявлены в 2,5% и 19,8% случаев, соответственно. При сопоставлении с выявлением обструктивной ИБС по данным МСКТ-ангиографии КА негативное предсказательное значение низкой ПТВ составило 0,972 в исследовании PROMISE и 0,951 – в SCOT-HEART. Также в этих группах больных низкого риска была низкая частота сердечно-сосудистых событий (смерть или нефатальный инфаркт миокарда) – 0,8% в течение года в исследовании PROMISE и 0,5% – в течение 3-х лет в исследовании SCOT-HEART [27]. При ознакомлении с новой шкалой оценки ПТВ выясняется, что по ней у 57% больных ПТВ составляет менее 15%, и возникает естественный вопрос – как относиться к данным пациентам, также отказываться от дальнейшего обследования? Разработчики новых рекомендаций предлагают сместить границы низкой вероятности ИБС до 5%, а у больных с ПТВ в пределах 5-15% оценивать клиническую вероятность, что уже обсуждалось ранее. При ПТВ более 15% предлагается проведение дальнейшего обследования. Надо сказать, что в рекомендациях четко не прописано, какие критерии позволяют говорить о низкой или высокой клинической вероятности, по-видимому, с этой целью предполагается использовать определение посттестовой вероятности ИБС. Действительно, в опубликованной статье J. Knuuti и соавт. [28] на основании анализа 156 исследований предложена схема выбора НИТ с целью подтверждения или исключения ИБС среди больных с промежуточными значениями ПТВ (в тот момент таковыми являлись значения в пределах 15-85%). То есть, на основании исходной ПТВ, чувствительности и специфичности НИТ можно было еще до теста оценить, возрастет ли вероятность наличия ИБС более 85% при положительном тесте, или снизится менее 15% при отрицательном тесте, и, таким образом, либо подтвердить, либо опровергнуть диагноз ИБС. Вычисление посттестовой вероятности ИБС авторы проводили с помощью номограммы Fagan, а для практических целей были предложены график и таблица, в которых этот процесс был прост и нагляден [28]. Исследований с использованием данного подхода пока не опубликовано, но, если придерживаться новой шкалы оценки ПТВ, то становится непонятным, как именно рассчитывать посттестовую вероятность. Если брать за основу новую ПТВ, то практически для всех категорий больных при положительном НИТ по расчетам не удастся достигнуть посттестовой вероятности более 85% (за исключением мужчин старше 70 лет с типичной стенокардией и положительными стресс-тестами при магниторезонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии) [19]. По-видимому, здесь должна использоваться не ПТВ, а клиническая вероятность, но, как уже было указано выше, в рекомендациях не предлагается каких-то конкретных цифр для

ее расчета. Кроме того, в рекомендациях выявлен явный диссонанс – наряду с новой шкалой оценки ПТВ приводится старая схема расчета посттестовой вероятности ИБС (основанная на предыдущей шкале ПТВ), которая вроде бы уже не должна использоваться.

### Место ЭКГ-стресс-теста в диагностике ИБС

В новых рекомендациях подчеркивается, что данный тест не может служить для диагностики ИБС из-за его низкой чувствительности. Соответственно, применение его для таких целей из класса I перешло в класс IIb (B) [1]. Если вспомнить отечественные реалии (когда большей части больных перед инвазивной КАГ не проводят либо никаких тестов, либо как раз ЭКГ-стресс-тест), то получается, что пациенты остаются вообще без нагрузочных тестов, которые либо недоступны (как тесты с визуализацией), либо их проводить нецелесообразно. На самом деле все не так плохо, и в рекомендациях подчеркивается, что ЭКГ с нагрузкой может быть рассмотрена как альтернативный тест для подтверждения или опровержения диагноза ИБС, когда неинвазивная визуализация недоступна. Также проведение теста с ЭКГ-нагрузкой предлагается для оценки толерантности к физической нагрузке, симптомов, аритмии, реакции артериального давления, риска события у некоторых пациентов (класс I C), и данный тест может быть рассмотрен у пациентов для оценки контроля над симптомами и ишемией (класс IIb C). Кроме того, для больных с базовой ПТВ в пределах 5-15% проведение ЭКГ-стресс-теста целесообразно для уточнения клинической вероятности ИБС [1]. Как мы видим, сфера применения нагрузочного ЭКГ-теста достаточно обширна, только следует помнить об ограничениях данного теста в плане диагностики ИБС.

### Использование нового алгоритма диагностики ХКС в российских условиях

Следует признать, что для применения в отечественных условиях данный алгоритм требует, во-первых, адаптации, и, во-вторых, дополнительных организационных мероприятий. Особенно это касается тестов на индуцирование ишемии с визуализацией. Во многих регионах возможность проведения таких тестов либо отсутствует, либо крайне ограничена. Поэтому высказывается предложение разработать маршрутизацию для диагностики больных с подозрением на ИБС (по аналогии с созданной сетью сосудистых центров). Например, на диагностической базе первичных сосудистых центров можно проводить оценку кальциноза коронарных артерий и ЭКГ-тесты с нагрузкой, на базе региональных – стресс-эхокардиографию, МСКТ-ангиографию коронарных артерий и инвазивную КАГ. Кроме того, по-видимому, надо отказываться

от мыслей, что отсутствие обструктивных поражений коронарных артерий при КАГ является признаком диагностической неудачи, требующей каких-то мероприятий по снижению числа таких пациентов. Такие результаты КАГ могут являться отправной точкой для дальнейшего обследования больных, в том числе, для проведения проб с ацетилхолином и аденозином, для исключения наличия у них вазоспастической или микрососудистой стенокардии [29]. Эти состояния также являются одним из профилей ХКС, имеют влияние на дальнейший прогноз пациентов, только корректируются не инвазивными вмешательствами, а соответствующей подобранной терапией.

### Пробелы в доказательной базе и ограничения алгоритма

Авторами рекомендаций подчеркивается, что на данный момент существуют определенные пробелы в доказательной базе по следующим вопросам:

- мало информации по влиянию различных факторов риска, биомаркеров и коморбидности на ПТВ обструктивной ИБС;
- необходимы дальнейшие рандомизированные клинические и исследования для сравнения различных диагностических стратегий, а также наилучшей интеграции диагностических тестов для достижения клинического результата и использования ресурсов;
- влияние индуцированной ишемии и ИБС при неинвазивных тестах на назначаемую терапию и улучшение прогноза;
- полезность биомаркеров у больных с подозрением на обструктивную ИБС.

Кроме того, яркой демонстрацией определенной ограниченности алгоритма служит приведенный в докладе профессора J. Knuuti на Европейском конгрессе клинический пример, показывающий примерный диагностический процесс по новому алгоритму [30].

Проводилось обследование женщины 69 лет с симптомами атипичной стенокардии. При определении ПТВ она оказалась в пределах 11%, при такой ПТВ необходима дополнительная информация для оценки клинической вероятности ИБС. На следующем шаге у больной выявлена дислипидемия, отягощенный семейный анамнез по ИБС, а при проведении ЭКГ-теста с нагрузкой возник болевой синдром и депрессия сегмента ST на 2,5 мм в нижних отведениях при ЧСС 164 уд/мин при нагрузке 7,4 метаболических единиц. То есть, у больной имеется клиническая вероятность наличия ИБС, однако невысокая ПТВ не позволяет провести нагрузочный тест с визуализацией для подтверждения ИБС, и поэтому проведена МСКТ-ан-

гиографии КА. При данном тесте выявлен выраженный кальциноз коронарных артерий, не позволяющий точно определить значимость коронарных стенозов, поэтому, согласно рекомендациям (при недиагностических результатах МСКТ-ангиографии показан тест с визуализацией миокарда – класс I) больной проведена стресс-позитрон-эмиссионная томография, определены зоны ишемии в бассейне передней нисходящей артерии. Это послужило основанием для проведения инвазивной КАГ, при которой выявлен гемодинамически значимый стеноз 1-й диагональной ветви [30].

Рассмотрение этого примера, с одной стороны, заставляет признать технологическую недостижимость исполнения данного протокола в большинстве регионов в настоящее время. С другой стороны, приходится задуматься, насколько экономически оправданным является его буквальное исполнение и проведение 3-х неинвазивных тестов, если уже после первого (ЭКГ-тест с болевым синдромом и выраженной депрессией сегмента ST) вполне можно было направить больную на инвазивную КАГ.

### Заключение

Новый диагностический алгоритм по обследованию больных с подозрением на ХКС в рекомендациях 2019 г. содержит ряд новых позитивных моментов, включая пересмотр шкалы предтестовой вероятности, введение понятия клинической вероятности, уточнение значения различных неинвазивных тестов с центральной ролью тестов с визуализацией для выявления ишемии миокарда. Однако из-за отсутствия данных по ряду ключевых вопросов остаются существенные пробелы, затрудняющие использование данного алгоритма в практике. На это накладывается неполное технологическое оснащение большинства отечественных клиник необходимой аппаратурой. Поэтому можно согласиться с высказанной на Российском национальном конгрессе мыслью, что «рекомендации – это направление для дальнейших действий врача, а затем врач должен принимать решение на основании своего опыта, кругозора, интуиции» [14]. Автор выражает надежду, что данный обзор расширит кругозор практическим врачам и поможет использовать новый алгоритм в своей повседневной работе.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** The author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.



## References / Литература

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Patel M.R., Peterson E.D., Dai D., et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886-95. DOI:10.1056/NEJMoa0907272.
3. Korok E.V., Sumin A.N., Sinkov M.A., et al. The prevalence of intact coronary arteries in relation with indications for scheduled coronary arteriography. *Russ J Cardiol*. 2016;2:52-9 (In Russ.) [Корок Е.В., Сумин А.Н., Синьков М.А. и др. Частота выявления интактных коронарных артерий в зависимости от показаний для плановой коронарной ангиографии. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;2:52-9]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-2-52-59.
4. Alekyan B.G., Grigor'yan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2017). *Endovaskulyarnaya hirurgiya*. 2018;2:93-240 (In Russ.) [Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации (2017). *Эндоваскулярная Хирургия*. 2018;2:93-240]. DOI:10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240.
5. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehz296.
6. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:e44-e164. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.013.
7. Smethell J., Skinner J.S., Ashcroft J., et al; Chest Pain Guideline Development Group. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *Br J Gen Pract*. 2010;60(577):607-10. DOI:10.3399/bjgp10X515124.
8. Timmis A., Roobottom C.A. National Institute for Health and Care Excellence updates the stable chest pain guideline with radical changes to the diagnostic paradigm. *Heart*. 2017;103(13):982-6. DOI:10.1136/heartjnl-2015-308341.
9. Rio P., Ramos R., Pereira-da-Silva T., et al. Yield of contemporary clinical strategies to detect patients with obstructive coronary artery disease. *Heart Int*. 2016;10(1):e12-9. DOI:10.5301/heartint.5000224.
10. Tashakkor A.Y., Stone J., Mancini G.B. Is it time to update how suspected angina is evaluated prior to the use of specialized tests implications based on a systematic review. *Cardiology*. 2016;133(3):181-90. DOI:10.1159/000441562.
11. Nakas G., Bechlioulis A., Marini A., et al. The importance of characteristics of angina symptoms for the prediction of coronary artery disease in a cohort of stable patients in the modern era. *Hellenic J Cardiol*. 2019;60(4):241-6. DOI:10.1016/j.hjc.2018.06.003.
12. Sechtem U., Mahrholdt H., Ong P., et al. Testing in patients with stable coronary artery disease - The debate continues. *Circ J*. 2016;80(4):802-10. DOI:10.1253/circj.CJ-16-0220.
13. Camici P.G., Crea F., Ferrari R. Commentary: The new ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2019;297:19-21. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.10.001.
14. Russian National Congress of Cardiology. September 24-26, 2019, Ekaterinburg. Video broadcast. Available from: [https://scardio.ru/events/rossiyskiy\\_nacionalnyy\\_kongress\\_kardiologov/rossiyskiy\\_nacionalnyy\\_kongress\\_kardiologov\\_2019/videotranslyaciya/](https://scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2019/videotranslyaciya/) (In Russ.) [Российский национальный конгресс кардиологов. 24-26 сентября 2019 г., Екатеринбург. Видеотрансляция. Доступно на: [https://scardio.ru/events/rossiyskiy\\_nacionalnyy\\_kongress\\_kardiologov/rossiyskiy\\_nacionalnyy\\_kongress\\_kardiologov\\_2019/videotranslyaciya/](https://scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2019/videotranslyaciya/)].
15. Cheng V.Y., Berman D.S., Rozanski A., et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011;124:2423-32, 1-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039255.
16. Reeh J., Thermo C.B., Heitmann M., et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019;40(18):1426-35. DOI:10.1093/eurheartj/ehy806.
17. Foldyna B., Udelsom J.E., Karady J., et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(5):574-81. DOI:10.1093/ehjci/jez182.
18. Winther S., Nissen L., Westra J., et al. Pre-test probability prediction in patients with a low to intermediate probability of coronary artery disease: a prospective study with a fractional flow reserve endpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1208-18. DOI:10.1093/ehjci/jez058.
19. Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Capodanno D., et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1198-207. DOI:10.1093/ehjci/jez054.
20. Genders T.S., Steyerberg E.W., Alkadhi H., et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: Validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011;32:1316-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehr014.
21. Genders T.S., Steyerberg E.W., Hunink M.G., et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012;344:e3485. DOI:10.1136/bmj.e3485.
22. Sumin A.N. The assessment of pretest probability in obstructive coronary lesion diagnostics: unresolved issues. *Russ J Cardiol*. 2017;11(151):68-76 (In Russ.) [Сумин А.Н. Оценка предтестовой вероятности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: нерешенные вопросы. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;11:68-76]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-11-68-76.
23. Genders T.S., Coles A., Hoffmann U., et al.; CAD Consortium and the PROMISE Investigators. The external validity of prediction models for the diagnosis of obstructive coronary artery disease in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11(3):437-46. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.02.020.
24. Renow Sand N.P., Nissen L., Winther S., et al. Prediction of Coronary Revascularization in Stable Angina: Comparison of FFR CT With CMR Stress Perfusion Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(4):994-1004. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.06.028.
25. Sonck J., Miyazaki Y., Collet C., et al. Feasibility of planning coronary artery bypass grafting based only on coronary computed tomography angiography and CT-derived fractional flow reserve: a pilot survey of the surgeons involved in the randomized SYNTAX III Revolution trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 Mar 18. pii: ivz046. DOI:10.1093/icvts/ivz046.
26. Thermo C., Galatius S., Heitmann M., et al. Low diagnostic yield of non-invasive testing in patients with suspected coronary artery disease: results from a large unselected hospital-based sample. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4(4):301-8. DOI:10.1093/ehjqcco/qcx048.
27. Adamson P.D., Newby D.E., Hill C.L., et al. Comparison of International Guidelines for Assessment of Suspected Stable Angina: Insights From the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(9):1301-10. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.06.021.
28. Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L.E., et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3322-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehy267.
29. Kaski J.C., Crea F., Gersh B.J., Camici P.G. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2018;138(14):1463-80. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373.
30. Knuuti J. Diagnostics in the era of reduced prevalence of coronary artery disease [cited by Oct 20, 2019]. Available from: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2019/2019-ESC-Guidelines-on-Chronic-Coronary-Syndromes/192032-diagnostics-in-the-era-of-reduced-prevalence-of-coronary-artery-disease#video>.

### About the Author:

**Aleksei N. Sumin** – MD, PhD, Chief of Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

### Сведения об авторе:

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

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Лекарственные взаимодействия и побочные эффекты совместного назначения хлорохина/гидроксихлорохина и азитромицина: к вопросу рациональной фармакотерапии пациентов с COVID-19 противомаларийными препаратами

Олег Владимирович Гайсенек\*

Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ  
Россия, 119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

С позиций рациональной фармакотерапии проведен анализ существующих подходов к лечению пациентов с COVID-19 противомаларийными препаратами. Особое внимание уделено лекарственным взаимодействиям и побочным эффектам совместного назначения хлорохина/гидроксихлорохина и азитромицина, с учетом проблемы кардиотоксичности и большой вероятности наличия сердечно-сосудистых заболеваний у лиц среднего и пожилого возраста с COVID-19. Рассматриваются перспективы применения еще одного представителя из группы противомаларийных препаратов – мефлохина в лечении COVID-19. Отдельное внимание уделено «проаритмогенным» побочным эффектам терапии азитромицином, а также проблеме резистентности микроорганизмов к макролидам при антибиотикотерапии пневмоний, в частности, к азитромицину. В заключении статьи рассматриваются возможности альтернативных методов лечения данного заболевания.

**Ключевые слова:** COVID-19, хлорохин, гидроксихлорохин, азитромицин, лекарственные взаимодействия, побочные эффекты.

**Для цитирования:** Гайсенек О.В. Лекарственные взаимодействия и побочные эффекты совместного назначения хлорохина/гидроксихлорохина и азитромицина: к вопросу рациональной фармакотерапии пациентов с COVID-19 противомаларийными препаратами. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):481-486. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-08

### Drug Interactions and Side Effects of Co-Administration of Chloroquine/Hydroxychloroquine and Azithromycin: on the Issue of Rational Pharmacotherapy of Patients with COVID-19 with Antimalarial Drugs

Oleg V. Gaisnenok\*

United Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation  
Michurinsky pr. 6, Moscow, 119285 Russia

This review analyzes existing approaches to the treatment of COVID-19 patients with antimalarial drugs from the standpoint of rational pharmacotherapy. Particular attention is paid to drug interactions and side effects of co-administration of chloroquine/hydroxychloroquine and azithromycin, considering the problem of cardiotoxicity and the high likelihood of cardiovascular disease in middle-aged and elderly people with COVID-19. The article discusses the prospects of using another representative from the group of antimalarial drugs – mefloquine in the treatment of COVID-19. Special attention is paid to the “proarrhythmogenic” side effects of azithromycin therapy, as well as to the problem of resistance of microorganisms to macrolides during antibiotic therapy of pneumonia, in particular to azithromycin. In conclusion, the article discusses the possibilities of alternative methods in the treatment of this disease.

**Keywords:** COVID-19, chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin, drug interactions, side effects.

**For citation:** Gaisnenok O.V. Drug Interactions and Side Effects of Co-administration of Chloroquine/Hydroxychloroquine and Azithromycin: on the Issue of Rational Pharmacotherapy of Patients with COVID-19 with Antimalarial Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3): 481-486. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-08

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ovgaisnenok@fgu-obp.ru

## Введение

Вызовы, связанные с пандемией коронавирусной инфекции, заставляют медицинское сообщество обращаться к поиску лекарственных стратегий, в том числе, к применению давно изученных препаратов для других заболеваний по новым показаниям.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, по-видимому, имеют повышенный риск неблагоприятных исходов при заболевании новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). Хотя в клинических проявлениях COVID-19 преобладают респираторные симптомы, у некоторых пациентов также может наблюдаться тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы. В исследовании G. Grasselli с соавт., опубликованном в JAMA,

Received/Поступила: 16.04.2020

Accepted/Принята в печать: 02.06.2020

описываются клинические данные 1591 пациента с COVID-19 (возраст от 56 до 70 лет, 82% мужчин), поступивших в тяжелом состоянии в одну из больниц Ломбардии (Италия) в период с 20 февраля 2020 г. по 18 марта 2020 г. Пациенты в 68% случаях имели по меньшей мере 1 сопутствующее заболевание, наиболее распространенным из которых была артериальная гипертензия (49%), а также другие сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет [1]. Безопасность применяемых лекарственных стратегий в отношении пациентов с COVID-19 требует анализа и понимания возможных побочных кардиальных эффектов применяемых препаратов, учитывая, что большинство из заболевших пациентов являются лицами старшего возраста, и как следствие, вероятнее всего, имеют сердечно-сосудистые заболевания.

Процесс поиска новых терапевтических показаний для используемых в настоящее время лекарственных средств получает все большее распространение, и определяется таким термином, как «repurposing» («перепрофилирование»). Попытки активного применения во всем мире противомалярийных препаратов в сочетании с азитромицином привели к включению данной схемы и во временные клинические рекомендации Минздрава РФ для пациентов с COVID-19 [2]. Обоснованием для выбора данной комбинации препаратов послужили патогенетические суждения о вероятном механизме противовирусного действия хлорохина и гидроксихлорохина, который предположительно может быть основан на блокировании проникновения вируса в клетки путем ингибирования гликозилирования рецепторов клетки-хозяина и эндосомального подкисления. Однако стоит отметить, что о результатах клинического применения комбинации гидроксихлорохина и азитромицина для пациентов с COVID-19 сообщается только в нерандомизированных исследованиях с небольшим числом участников. Наиболее цитируемым и упоминаемым, в том числе, во временных клинических рекомендациях Минздрава РФ, является исследование, проведенное французскими авторами [3]. При анализе данных этого исследования обращает на себя внимание небольшой размер выборки, только 20 человек в группе вмешательства и только 6 пациентов получали комбинацию гидроксихлорохина и азитромицина. Исходя из этого, можно судить о том, что документированные преимущества данной комбинации препаратов над другими схемами лечения крайне ограничены, и не имеют серьезной доказательной базы с позиций «evidence-based medicine». Для ее широкого применения преимущества данной схемы лечения должны быть подтверждены в рандомизированных клинических испытаниях, которые проводятся в настоящее время.

На основании опыта применения хлорохина и гидроксихлорохина в клинической практике и предыдущих исследований принято расценивать желудочно-кишечные и кожные проявления данной терапии как несерьезные нежелательные явления, а ретиальную, нервно-мышечную и кардиальную токсичность классифицировать как серьезные нежелательные явления [4].

Анализ литературы заставляет высказать настороженность по поводу широкого применения данной лекарственной комбинации (хлорохина/гидроксихлорохина и азитромицина) у этой категории пациентов.

### **Хлорохин/гидроксихлорохин**

Хлорохин является лекарственным препаратом из группы производных 4-аминохинолина, первоначально применявшимся как противопротозойное средство для лечения малярии и амебиаза. Механизм действия связан с торможением синтеза нуклеиновых кислот в клетках, также препарат обладает умеренным иммуносупрессивным противовоспалительным действием. В качестве иммуносупрессивного и противовоспалительного препарата применяется при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, аутоиммунном гломерулонефрите, саркоидозе, склеродермии. Кроме того, хлорохин обладает антиаритмическим действием, которое обусловлено снижением возбудимости сердечной мышцы. На основании инструкции к препарату официальными противопоказаниями к его применению являются гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, угнетение костномозгового кроветворения, выраженные поражения сердечной мышцы (с нарушением ритма), нейтропения, псориаз, псориатический артрит, порфириновая, беременность. Ограничениями к приему препарата являются дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ретинопатия, эпилепсия, миастения, тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, одновременный прием гепатотоксических средств. В прогнозировании развития побочных эффектов важно учитывать лекарственные взаимодействия: циметидин повышает концентрацию в плазме крови; несовместим с пеницилламином, фенилбутаном, цитостатиками, левамизолом (возрастает нейротоксичность); он увеличивает риск развития миопатии и кардиомиопатии в комбинации с глюкокортикоидами, увеличивает гепатотоксичность при одновременном приеме с этанолом, увеличивает риск развития гликозидной интоксикации при одновременном приеме с сердечными гликозидами [5].

Кардиальная токсичность препарата хорошо известна и широко описана в литературе – чаще как случаи развития кардиомиопатии, нарушений сердечного ритма и проводимости [6-8].

Другим противомалярийным препаратом является гидроксихлорохин, который также оказывает противовоспалительное и иммунодепрессивное действие при системной красной волчанке и ревматоидном артрите, что зарегистрировано его официальными показаниями к применению. Инструкция к применению препарата обращает внимание на то, что он должен применяться с осторожностью при нарушении проводимости сердца (блокада ножек пучка Гиса/атриовентрикулярная блокада) и при гипертрофии миокарда [9]. Гидроксихлорохин обладает кумулятивной активностью, но побочные эффекты могут проявляться относительно рано. Побочные эффекты, связанные с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, упоминаются в инструкции к препарату как «частота неизвестна». В то же время констатируется, что кардиомиопатия, которая может привести к сердечной недостаточности, в некоторых случаях может привести к летальному исходу. Что касается лекарственных взаимодействий, то гидроксихлорохин усиливает побочные эффекты глюкокортикоидов, салицилатов, антиаритмиков, гемато-, гепато- и нейротоксичных средств. У гидроксихлорохина также нельзя исключить перечисленных взаимодействий с другими лекарственными средствами, которые были описаны для хлорохина, но пока не наблюдались при приеме гидроксихлорохина.

Хлорохин или гидроксихлорохин-ассоциированное нарушение сердечной деятельности является редким, но тяжелым побочным эффектом, который может привести к смерти.

Нарушения проводимости являются основным побочным эффектом, который отмечался у 85% пациентов, получавших данные препараты. Клиницисты должны быть предупреждены, что связанные с приемом хлорохина или гидроксихлорохина побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, даже нарушения проводимости без тяжелых последствий, могут быть начальными проявлениями токсичности и потенциально необратимыми [10-12].

Пожилые пациенты подвергаются возрастным физиологическим изменениям, которые проявляются изменением фармакодинамики лекарственных препаратов, потенциально вызывая усиленное взаимодействие лекарств и риск развития их побочных эффектов. Лекарственные взаимодействия и побочные эффекты вследствие приема противомалярийных препаратов у пожилых людей могут возникать чаще из-за пролонгации интервала QT, уменьшения почечной элиминации и снижения метаболизма в печени [13]. Гидроксихлорохин удлиняет интервал QT, и не должен назначаться в сочетании с другими препаратами, имеющими потенциал развития сердечных аритмий. Существует повышенный риск развития желудочковой

аритмии при использовании гидроксихлорохина одновременно с другими аритмогенными препаратами (такими как амиодарон и некоторые антибиотики).

### **Азитромицин**

Выбор антибактериального препарата в пользу азитромицина в схемах лечения COVID-19 в сочетании с хлорохином или гидроксихлорохином настораживает с двух позиций: увеличения риска кардиальных аритмических побочных эффектов и роста данных по резистентности к монотерапии этим препаратом, что может сказаться на эффективности лечения пневмонии у пациента с COVID-19. Кроме того, уменьшение эффективности лечения может усугубиться на фоне дополнительной иммуносупрессии и угнетения собственного иммунитета на фоне приема таких противомалярийных препаратов, как хлорохин или гидроксихлорохин.

По данным многих исследований можно сделать вывод, что терапия макролидами была связана с риском развития кардиальных осложнений [14-17]. В исследовании D.F. Postma с соавт. было отмечено, что кардиальные события на фоне терапии макролидами были зарегистрированы у 6,9% пациентов из всей группы исследования (n=2107): сердечная недостаточность (4,8%), нарушения сердечного ритма (2,5%), ишемия миокарда (0,7%) [15].

При обобщенном анализе разных баз данных было констатировано, что использование азитромицина было связано с повышенным риском желудочковой аритмии по сравнению с неиспользованием антибиотиков (скорректированное отношение шансов [ОШ] 1,97; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,35-2,86). Этот повышенный риск исчезал, когда в качестве антибиотика сравнения использовался амоксициллин (скорректированное ОШ 0,90; 95% ДИ 0,48-1,71) [16]. Прием азитромицина вызывает эффекты, связанные с блокировкой многих ионных каналов, что проявляется значительной синусовой брадикардией и увеличением интервалов PR, QRS, QT и QTc на электрокардиограмме (ЭКГ) [17].

В связи с этим хочется привести клинический пример из собственной практики, когда у пациентки 68 лет, страдающей фибрилляцией предсердий и получающей на протяжении длительного времени профилактическую дозу амиодарона, назначение азитромицина в качестве антибиотика по поводу внебольничной пневмонии на 2-й день приема препарата привело к выраженной брадикардии, развитию блокады задней левой ветви пучка Гиса на фоне полной блокады правой ножки пучка Гиса и выраженному удлинению интервала QT (рис. 1).

Второй вопрос, связанный с азитромицином – это проблема резистентности. Резистентность к макролидам



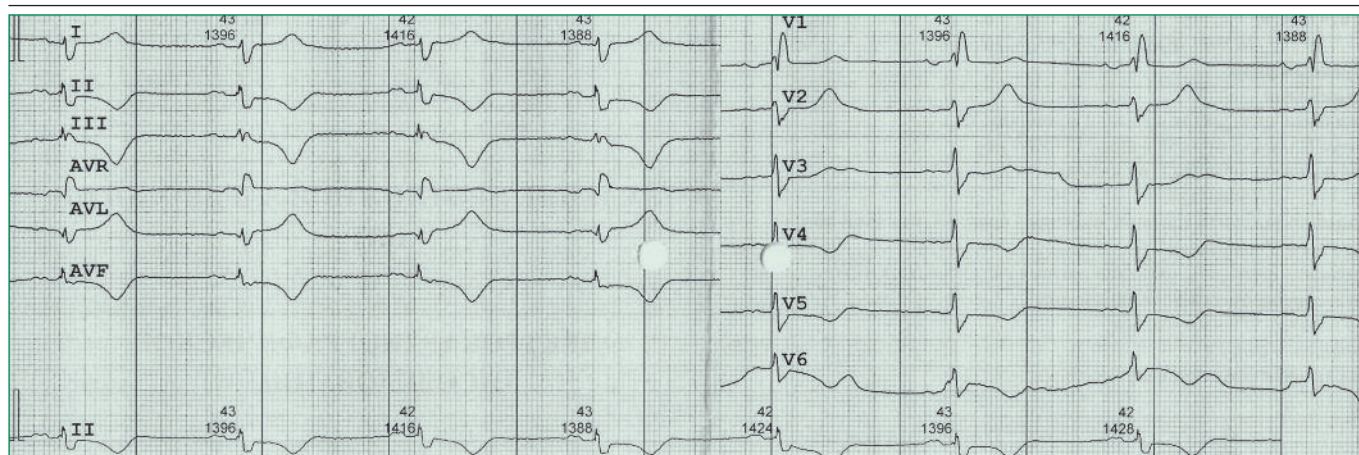


Figure 1. Electrocardiogram of a patient with impaired conduction and prolonged QT while taking azithromycin

Рисунок 1. Электрокардиограмма пациентки с нарушением проводимости и выраженным удлинением QT на фоне приема азитромицина

описывается в мире все чаще, в том числе, и к азитромицину, из-за его широкого использования в клинической практике за прошедшие десятилетия [18-22]. Особый интерес и внимание заслуживают последние публикации по данной проблематике из стран, в которых вспышка COVID-19 вывела их в первоначальные лидеры по числу заболевших, а также умерших от осложнений тяжелой пневмонии и респираторного дистресс-синдрома [23-24].

## Мефлохин

Мефлохин является еще одним противомаларийным препаратом, и, согласно официальной инструкции к применению, не имеет других показаний [25]. Мефлохин был разработан в США в начале 1970-х гг. и получил широкое распространение в 1980-х гг. [26]. Мефлохин в сравнении с хлорохином и гидроксихлорохином лишен кардиальных побочных эффектов, но имеет психоневрологические побочные эффекты [27]. В 2013 г. на основании данных более ранних исследований Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США заявило, что психоневрологические побочные эффекты могут возникнуть в любое время в течении приема препарата и продолжаться длительно после прекращения приема препарата [28]. Систематический обзор литературы для выявления критической оценки дальнейшего применения мефлохина в связи с риском психиатрических нарушений и риска суицида не выявил критических замечаний, подтверждающих эти риски в клинической практике для профилактического применения мефлохина [29]. Имеются данные, что, несмотря на возможность этих реакций, многие путешественники предпочитают мефлохин для профилактики малярии в сравнении другими противомаларийными препаратами [30].

В исследовании Н.Н. Fan с соавт., выполненном в начале этого года, мефлохин, наряду с двумя другими препаратами – цефарантином и селамектином – изучался как средство для лечения COVID-19. Данное исследование показало, что цефарантин, селамектин и мефлохин продемонстрировали полное ингибирование цитопатических эффектов в клеточной культуре. При этом цефарантин продемонстрировал наиболее сильное ингибирование инфекции с концентрацией 50% максимального эффекта [EC50] 0,98 мкмоль/л. Выход вирусной РНК в клетках, обработанных цефарантином 10 мкМ/л, был в 15,393 раза ниже, чем в клетках без обработки препаратом ( $[6,48 \pm 0,02] \times 10$  против  $1,00 \pm 0,12$ ;  $t=150,38$ ;  $p<0,001$ ) через 72 ч после введения [31].

Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА) России в апреле этого года сообщило об перспективах применения мефлохина в лечении COVID-19. Руководитель ФМБА России Вероника Скворцова 10 апреля 2019 г. сообщила: «Доказано, что мефлохин полностью блокировал развитие цитопатического действия вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток в концентрации 2 мкг/л. Такая концентрация в плазме крови достигается после приема препарата в терапевтических дозах, разрешенных к применению у человека» [32]. ФМБА России начало клинические исследования препаратов мефлохин, гидроксихлорохин и калидавир на базе Государственного медицинского центра им. А.И. Бурназяна ФМБА, в которых будут участвовать больные SARS-CoV-2, госпитализированные в данный центр.

## Заключение

Учитывая описанные лекарственные взаимодействия и возможные побочные эффекты, клиницисты должны быть насторожены в выборе оптимальной

терапии в каждом конкретном случае, учитывая наличие определенных заболеваний и особенности конкретного пациента. Не стоит забывать, что у пациентов с высокой вирусной нагрузкой может развиваться миокардит [33] как следствие прямого токсического действия вируса на миокард и повреждения миокарда, на что указывают работы по изучению динамики уровня тропонина и прогноза у этой категории больных [34]. В этом случае стоит отметить, что назначение препаратов с кардиотоксическим действием должно быть ограничено.

Для уменьшения риска развития побочных эффектов, связанных с кардиотоксичностью, перед назначением препаратов стоит оценить наличие у пациента следующих состояний, которые являются противопоказанием для назначения гидроксихлорохина: выраженная кардиальная патология, в том числе, значимые нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка, плановый прием амиодарона или карбамазепина, вес 50 кг и менее. Более оправданной с точки зрения безопасности в случае необходимости назначения представляется комбинация азитромицина не с хлорохином/гидроксихлорохином, а с мефлохином. В то же время у пациентов с ранее зарегистрированной желудочковой тахикардией и/или значимым удлинением интервала QT, вероятнее всего, стоит воздержаться от назначения азитромицина.

Для контроля кардиотоксичности и безопасности проводимой терапии необходимо проведение инструментального и клинического мониторинга, в том числе, контроля ЭКГ до начала лечения и в динамике не реже 1 р в 5 дней с оценкой изменений скорректированного интервала QT у пациентов с повышенным риском (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет), а также у пациентов вне зависимости от возраста, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания.

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью «off-label» против вирусной инфекции возможно, но их назначение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской

Федерации», Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения исследований с участием человека (Форталеа, Бразилия, 2013 г.) [35].

Патогенетически оправданным подходом в лечении новой коронавирусной инфекции могла бы рассматриваться этиотропная противовирусная лекарственная терапия, однако к настоящему моменту не определен эффективный противовирусный препарат с однозначно доказанным действием в отношении COVID-19 [36].

Перспективными для возможного последующего внедрения в клиническую практику являются противовирусные препараты, которые активно изучаются в настоящее время в клинических исследованиях у пациентов с COVID-19 – ремдесивир и фавипиравир [37-40].

Кроме того, другой патогенетически оправданной стратегией в лечении COVID-19 стоит рассматривать применение внутривенного иммуноглобулина и донорской реконвалесцентной плазмы, заготовленной методом плазмафереза у доноров, которыми могут быть пациенты, перенесшие инфекцию, в течение 2 нед после выздоровления и выписки [41].

Что касается выбора рациональной антибиотикотерапии внебольничной пневмонии, то он должен осуществляться в соответствии с существующими последними Национальными клиническими рекомендациями [42]. Дополнительным перспективным методом лечения пациентов с COVID-19 и пневмонией является хорошо зарекомендовавшая себя ранее методика [43], предложенная российскими авторами и активная изучаемая в настоящее время коллективом авторов во главе с академиком А.Г. Чучалиным – применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси («термического гелиокса») [44].

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** The author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323(16):1574-81. DOI:10.1001/jama.2020.5394.
2. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnostics and treatment of new coronaviral infection (COVID-19). Version 5. 08.04.2020 [cited by Apr 15, 2020]. Available from: [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_v5.pdf](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf) (In Russ.) [Временные методические рекомендации.

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020) [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_v5.pdf](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf).

3. Gautret F., Lagier J.C., Parola P., et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID19: results of an open label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20;105949. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

4. Plantone D., Koudriavtseva T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clin Drug Investig.* 2018;38(8):653-71. DOI:10.1007/s40261-018-0656-y.
5. Chloroquine (Chloroquinum). Instructions for use of the drug [cited by Apr 15, 2020]. Available from: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3a670ed0-fd8c-43f6-9001-46d752ea1a4e&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3a670ed0-fd8c-43f6-9001-46d752ea1a4e&t=) (In Russ.) [Хлорохин. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3a670ed0-fd8c-43f6-9001-46d752ea1a4e&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3a670ed0-fd8c-43f6-9001-46d752ea1a4e&t=).
6. Haeusler I.L., Chan X.H.S., Guérin P.J., White N.J. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Med.* 2018;16(1):200. DOI:10.1186/s12916-018-1188-2.
7. Blignaut M., Espach Y., van Vuuren M., et al. Revisiting the Cardiotoxic Effect of Chloroquine. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(1):1-11. DOI:10.1007/s10557-018-06847-9.
8. Yogasundaram H., Hung W., Paterson I.D., et al. Chloroquine-induced cardiomyopathy: a reversible cause of heart failure. *ESC Heart Fail.* 2018;5(3):372-75. DOI:10.1002/ehf2.12276.
9. Hydroxychloroquine (Hydroxychlorochinum). Instructions for use of the drug [cited by Apr 15, 2020]. Available from: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=252eb76a-5559-48aa-83be-cd1fa8341e9d&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=252eb76a-5559-48aa-83be-cd1fa8341e9d&t=) (In Russ.) [Гидроксихлорохин. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=252eb76a-5559-48aa-83be-cd1fa8341e9d&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=252eb76a-5559-48aa-83be-cd1fa8341e9d&t=).
10. Chatre C., Roubille F., Vernhet H., et al. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf.* 2018;41(10):919-31. DOI:10.1007/s40264-018-0689-4.
11. Dogar M.U., Shah N.N., Ishtiaq S., et al. Hydroxychloroquine-induced restrictive cardiomyopathy: a case report. *Postgrad Med J.* 2018;94(1109):185-6. DOI:10.1136/postgradmedj-2017-135236.
12. Mollerach F.B., Scolnik M., Catoggio L.J., et al. Causes of fetal third-degree atrioventricular block and use of hydroxychloroquine in pregnant women with Ro/La antibodies. *Clin Rheumatol.* 2019;38(8):2211-7. DOI:10.1007/s10067-019-04556-8.
13. Lewis J., Gregorian T., Portillo I., Goad J. Drug interactions with antimalarial medications in older travelers: a clinical guide. *J Travel Med.* 2020;27(1):pii:ta089. DOI:10.1093/jtm/ta089.
14. Polgreen L.A., Riedle B.N., Cavanaugh J.E., et al. Estimated Cardiac Risk Associated with Macrolides and Fluoroquinolones Decreases Substantially When Adjusting for Patient Characteristics and Comorbidities. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(9):pii:e008074. DOI:10.1161/JAHA.117.008074.
15. Postma D.F., Spitoni C., van Werkhoven C.H., et al. Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: post-hoc analysis of a cluster-randomized trial. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):17. DOI:10.1186/s12879-018-3630-7.
16. Trifiro G., de Ridder M., Sultana J., et al. Use of azithromycin and risk of ventricular arrhythmia. *CMAJ.* 2017;189(15):E560-E568. DOI:10.1503/cmaj.160355.
17. Yang Z., Prinsen J.K., Bersell K.R., et al. Azithromycin Causes a Novel Proarrhythmic Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(4):pii:e003560. DOI:10.1161/CIRCEP.115.003560.
18. Lee H., Yun K.W., Lee H.J., Choi E.H. Antimicrobial therapy of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(1):23-34. DOI:10.1080/14787210.2018.1414599.
19. Midouni Ayadi B., Mehiri E., Draoui H., et al. Phenotypic and molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* isolated in Tunisia. *J Med Microbiol.* 2020;69(4):505-20. DOI:10.1099/jmm.0.001151.
20. Rodriguez N., Mondeja B., Sardiñas R., et al. First detection and characterization of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains in Cuba. *Int J Infect Dis.* 2019;80:115-7. DOI:10.1016/j.jid.2018.12.018.
21. Kastrin T., Paragi M., Erčulj V., et al. Lack of correlation between reduced outpatient consumption of macrolides and macrolide resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Slovenia during 1997-2017. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;16:242-8. DOI:10.1016/j.jgar.2018.10.022.
22. Tanaka T., Oishi T., Miyata I., et al. Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infection, Japan, 2008-2015. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(10):1703-6. DOI:10.3201/eid2310.170106.
23. Loconsole D., De Robertis A.L., Mallamaci R., et al. First Description of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* in Adults with Community-Acquired Pneumonia in Italy. *Biomed Res Int.* 2019;2019:7168949. DOI:10.1155/2019/7168949.
24. Noori Goodarzi N., Pourmand M.R., Arfaatabar M., et al. First Detection and Characterization of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* from People with Community-Acquired Pneumonia in Iran. *Microb Drug Resist.* 2020;26(3):245-50. DOI:10.1089/mdr.2019.0223.
25. Mefloquin (Mefloquinum) Instructions for use of the drug [cited by Apr 15, 2020]. Available from: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=74e927b6-5498-4cf4-acf7-5db2ad5fa20&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74e927b6-5498-4cf4-acf7-5db2ad5fa20&t=) (In Russ.) [Мефлохин (Mefloquinum): Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=74e927b6-5498-4cf4-acf7-5db2ad5fa20&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74e927b6-5498-4cf4-acf7-5db2ad5fa20&t=).
26. Honegr K., Dulíček K., Mirovský P., Hozák A. Mefloquine in the treatment of malaria--initial experience in Czechoslovakia. *Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 1987;36(5):292-6.
27. Jensen J.J. Mefloquine: neuropsychiatric adverse effects are often severe and persistent long after withdrawal of the drug. *Ugeskr Laeger.* 1998;160(16):2413.
28. FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for antimalarial drug mefloquine hydrochloride due to risk of serious psychiatric and nerve side effects [cited by Apr 15, 2020]. Available from: <https://www.fda.gov/media/86285/download>.
29. Tickell-Painter M., Saunders R., Maayan N., et al. Deaths and parasuicides associated with mefloquine chemoprophylaxis: A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2017;20:5-14. DOI:10.1016/j.tmaid.2017.10.011.
30. Tickell-Painter M., Maayan N., Saunders R., et al. Mefloquine for preventing malaria during travel to endemic areas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD006491. DOI:10.1002/14651858.CD006491.pub4.
31. Fan H.H., Wang L.Q., Liu W.L., et al. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1051-6. DOI:10.1097/CM9.0000000000000797.
32. FMBA of Russia: the antiviral activity of Mefloquine against the pathogen COVID-19 has been proven [cited by Apr 15, 2020]. Available from: [http://fmba.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT\\_ID=38239](http://fmba.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=38239) (In Russ.) [ФМБА России: доказана противовирусная активность «Мефлохина» в отношении возбудителя COVID-19 [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: [http://fmba.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT\\_ID=38239](http://fmba.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=38239).
33. Kim I.C., Kim J.Y., Kim H.A., Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1859. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa288.
34. Guo T., Fan Y., Chen M., et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020:e201017. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1017.
35. Temporary methodical recommendations. drug therapy of acute respiratory viral infections in out-patient practice during COVID-19 epidemic. Version 1 (04/12/2020) [cited by Apr 15, 2020]. Available from: [https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/991/original/RESP\\_REC\\_V1.pdf](https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/991/original/RESP_REC_V1.pdf) (In Russ.) [Временные методические рекомендации. лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19. Версия 1 (12.04.2020) [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: [https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/991/original/RESP\\_REC\\_V1.pdf](https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/991/original/RESP_REC_V1.pdf).
36. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;323(18):1824-36. DOI:10.1001/jama.2020.6019.
37. Agostini M.L., Andres E.L., Sims A.C., et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio.* 2018 Mar 6;9(2):pii:e00221-18. DOI:10.1128/mBio.00221-18.
38. Wang M., Cao R., Zhang L., et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71. DOI:10.1038/s41422-020-0282-0.
39. Furuta Y., Komono T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(7):449-63. DOI:10.2183/pjab.93.027.
40. Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* 2018;153:85-94. DOI:10.1016/j.antiviral.2018.03.003.
41. Yu L., et al. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. [cited by Apr 15, 2020]. Available from: <https://gmcc.alibabacloud.com/prevention-manual>.
42. Clinical guidelines. Community-acquired pneumonia (2018) [cited by Apr 15, 2020]. Available from: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (In russ.) [Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония (2018) [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>].
43. Krasnovskii A.L., Grigor'ev S.P., Alekhin A.I., Potapov V.N. Application of heated oxygen-helium mixture for combined treatment of community-acquired pneumonia. *Klin Med (Mosk).* 2013;91(5):38-41 (In Russ.) [Красновский А.Л., Григорьев С.П., Алехин А.И., Потапов В.Н. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией. Клиническая Медицина. 2013;91(5):38-41].
44. Protocol for the treatment of thermal heliox (t-He/O2) in patients with acute and exacerbation of chronic respiratory failure syndrome. Moscow, 2018 [cited by Apr 15, 2020]. Available from: [http://spulmo.ru/download/%D0%2018.01.19,%2017.15\).pdf](http://spulmo.ru/download/%D0%2018.01.19,%2017.15).pdf) (In Russ.) [Протокол лечения термическим гелиоксом (t-He/O2) больных с синдромом острой и обострением хронической дыхательной недостаточности. Москва, 2018. [цитировано 15.04.2020]. Доступно на: [http://spulmo.ru/download/%D0%2018.01.19,%2017.15\).pdf](http://spulmo.ru/download/%D0%2018.01.19,%2017.15).pdf)].

#### About the Author:

**Oleg V. Gaisenk** – MD, PhD, Head of Therapeutic Department, United Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation

#### Сведения об авторе:

**Гайсенко Олег Владимирович** – к.м.н., зав. терапевтическим отделением, Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ



# Возможности фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в церебропротекции: фокус на комбинацию амлодипина и рамиприла

Алексей Иванович Кочетков<sup>1</sup>, Светлана Владимировна Батюкина<sup>1</sup>,  
Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2\*</sup>, Марианна Юрьевна Назранова<sup>2</sup>,  
Василий Николаевич Буторов<sup>1</sup>

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

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

Инсульт остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации как во всем мире, так и в Российской Федерации. Острое нарушение мозгового кровообращения имеет множество факторов риска своего развития, среди них важнейшим является артериальная гипертензия (АГ), которая предрасполагает к возникновению инсульта посредством прямого воздействия повышенного гидростатического давления крови на сосудистую систему центральной нервной системы с последующим ремоделированием мозговых артериол и повышением их ригидности. Помимо этого, в генезе инсульта на фоне АГ существенное значение имеет избыточная вариабельность артериального давления, активация тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также поражение органов-мишеней – в первую очередь – сердца в виде гипертрофии миокарда левого желудочка, почек в виде микроальбуминурии и снижения скорости клубочковой фильтрации. Дополнительным фактором риска инсульта служит гиперурикемия, включенная в действующие Европейские и Российские рекомендации по АГ в число новых факторов риска у пациентов с данным заболеванием. Современным принципом антигипертензивной терапии является назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, одна из комбинаций первой линии в отсутствии особых клинических ситуаций представлена сочетанием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция. Эталонными представителями обоих классов по праву являются рамиприл и амлодипин. Данные препараты способны обеспечивать высокий уровень церебропротекции не только благодаря сверхдлительному и мощному антигипертензивному эффекту, но и посредством уникального потенциала в органопротекции в виде регресса гипертрофии миокарда левого желудочка, антиатеросклеротических эффектов и улучшения функции эндотелия, нефропротекции, а также способности снижать уровень мочевой кислоты в крови.

**Ключевые слова:** инсульт, артериальная гипертензия, головной мозг, поражение органов мишеней, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации, рамиприл, амлодипин.

**Для цитирования:** Кочетков А.И., Батюкина С.В., Остроумова О.Д., Назранова М.Ю., Буторов В.Н. Возможности фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в церебропротекции: фокус на комбинацию амлодипина и рамиприла. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):487-497. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-10

## The Possibilities of Single-Pill Combinations of Antihypertensive Drugs in Cerebroprotection: Focus on the Combination of Amlodipine with Ramipril

Alexey I. Kochetkov<sup>1</sup>, Svetlana V. Batyukina<sup>1</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>, Marianna Yu. Nazranova<sup>2</sup>, Vasili N. Butorov<sup>1</sup>

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

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

Stroke remains one of the leading causes of death and disability both worldwide and in Russia. Acute cerebrovascular events have many risk factors, among them the most important is arterial hypertension (AH), which predisposes to the stroke development through the direct effect of increased hydrostatic blood pressure on the brain vascular system, followed by arterial remodeling and an increase in their stiffness. In addition, excessive blood pressure variability, activation of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system, as well as target-organ damage – primarily the heart in the form of left ventricular hypertrophy, kidneys in the form of microalbuminuria and decrease in glomerular filtration rates. An additional risk factor for stroke is hyperuricemia, which is included in the current European and Russian guidelines for the management of AH as one of the new risk factors in patients with this disease. The state-of-the-art approach to antihypertensive therapy is the using of antihypertensive single-pill combinations, one of the front-line combinations in the absence of special clinical conditions is a combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker. The reference drugs in both classes due to large body of evidence are ramipril and amlodipine, respectively. These drugs provide a high level of brain protection, not only due to the ultra-long and powerful antihypertensive action, but also through a unique potential in target-organ protection via left ventricular hypertrophy regression, antiatherosclerotic effects and improved endothelial function, renal protection, as well as the ability to decrease uric acid in the blood.

**Keywords:** stroke, arterial hypertension, brain, target organ damage, antihypertensive therapy, single-pill combination, ramipril, amlodipine.

**For citation:** Kochetkov A.I., Batyukina S.V., Ostroumova O.D., Nazranova M.Y., Butorov V.N. The Possibilities of Single-Pill Combinations of Antihypertensive Drugs in Cerebroprotection: Focus on the Combination of Amlodipine with Ramipril. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):487-497. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-10

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

Received/Поступила: 14.04.2020

Accepted/Принята в печать: 15.06.2020



## Введение

Инсульт является второй по частоте причиной смертности в мире, и ассоциирован приблизительно с 5,5 млн летальных исходов ежегодно, занимая третье место в структуре факторов, приводящих к инвалидизации [1,2]. Так, около 50% лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), остаются нетрудоспособными [2]. Хотя в настоящее время наблюдается тенденция к снижению распространенности, заболеваемости и смертности от инсульта, общая величина бремени данного заболевания с точки зрения абсолютного числа пациентов продолжает неуклонно увеличиваться [1]. В частности, в 2013 г. в мире было зарегистрировано 10,3 млн инсультов, а общая численность людей, перенесших ОНМК и оставшихся в живых, составляла около 25,6 млн человек [2]. В настоящее время в Европе ежегодно фиксируется свыше 1 млн инсультов, и по прогнозам к 2025 г. эта цифра может увеличиться из-за старения населения до 1,5 млн [1]. Общая распространенность инсульта варьирует от 1,7 случаев на 1000 человек на Филиппинах до 10,2 случаев на 1000 человек в Новой Зеландии [3]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется от 200 до 500 случаев заболевания инсультом на 100000 населения [4]. В последние годы в России, так же как и в глобальных масштабах, отмечается устойчивая тенденция к снижению смертности от инсультов, но так или иначе этот показатель все еще находится на относительно высоком уровне: в течение 2008-2016 гг. смертность от инсульта уменьшилась на 45% и составила в среднем 123 случая на 100000 населения [5].

Как было показано в исследовании INTERSTROKE (Study of the Importance of Conventional and Emerging Risk Factors of Stroke in Different Regions and Ethnic Groups of the World) [2], с развитием 90% инсультов ассоциированы 10 ведущих факторов риска: артериальная гипертензия (АГ), высокий уровень холестерина, курение в настоящее время, употребление алкоголя, сахарный диабет, стресс, ожирение, поражение сердца, гиподинамия и нарушение рациона питания. Среди них главным и важнейшим фактором является АГ, встречающаяся у 64% пациентов, перенесших инсульт, и повышающая риск развития его ишемического подтипа почти в 3 раза (отношение рисков [OR, odds ratio] 2,78; 95% доверительный интервал [ДИ] 2,50-3,10), а геморрагического – более чем в четыре раза (OR 4,09; 95%ДИ 3,51-4,77) [1,3,5,6]. Кроме того, известно, что повышение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, соответственно, на 20 и 10 мм рт.ст., связано с двукратным увеличением смертности от инсульта [6].

Важными дополнительными факторами риска инсульта являются также избыточное повышение АД в

ночные и ранние утренние часы, а также повышенная вариабельность АД [7-10]. В частности, в исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) [10] было обнаружено, что увеличение межвизитной вариабельности АД повышает риск развития инсульта более чем в 6 раз. Помимо непосредственно цифр АД с риском развития ОНМК тесным образом связано и поражение органов-мишеней (ПОМ), развивающееся на фоне АГ – гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), изменения со стороны почечного аппарата (микроальбуминурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации [СКФ]) и артериального русла (главным образом, увеличение жесткости артерий и прогрессирование атерогенеза) [11-18].

## Влияние антигипертензивной терапии на снижение риска инсульта

В силу вышесказанного, закономерно, что, поскольку АГ представляет собой ведущий фактор риска в развитии инсульта, снижение АД на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) должно способствовать снижению такого риска у пациента и улучшению прогноза. Это подтверждено в ряде исследований [19-22]. В частности, в метаанализе [19], посвященном вопросам профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с использованием АГТ (123 клинических исследования, 613815 пациентов), продемонстрировано, что снижение САД на 10 мм рт.ст. ассоциируется с уменьшением риска инсульта на 27% [относительный риск (RR, relative risk) 0,73; 95%ДИ 0,68-0,77]. По данным более ранних исследований уменьшение риска развития фатального/нефатального инсульта при снижении САД на 12-13 мм рт.ст. может достигать 37% [20].

Одним из ведущих звеньев, связывающих АГ с повышенным риском инсульта, является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и ангиотензин II как ее главный эффектор [23]. С одной стороны, ангиотензин II, представляя собой мощнейший вазоконстриктор, обуславливает повышение АД, которое непосредственно оказывает неблагоприятное воздействие на сосудистую систему головного мозга, способствует ремоделированию микроциркулярной сети, ишемии белого вещества головного мозга, появлению микрокровоизлияний, а также предрасполагает к нестабильности атеросклеротических бляшек и потенцирует их рост [23]. С другой стороны, ангиотензин II, как циркулирующий, так и локально синтезируемый в центральной нервной системе (в частности, астроцитами), помимо прямого стимулирующего влияния на симпатические центры служит триггером провоспалительных изменений, оксидативного стресса, угнетает продукцию оксида азота и еще больше усугубляет ремоделирование

сосудов, в том числе, оказывая действие на гладкие миоциты сосудов [23]. Перечисленные патофизиологические эффекты ангиотензина II также повышают риск возникновения различных неврологических расстройств, включая инсульт.

В 2018 г. вышли в свет Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ [21]. В этом документе подчеркивается, что снижение САД на 10 мм рт.ст. или ДАД на 5 мм рт.ст. ведет к снижению заболеваемости инсультом на 35%. В 2020 г. были также опубликованы Российские клинические рекомендации по АГ [22], и в обоих документах подчеркивается, что всем пациентам высокого и очень высокого риска, а также при АГ 2 и 3 степени на старте АГТ показано назначение двух антигипертензивных препаратов (АГП), причем, исключительно в виде фиксированных комбинаций (ФК). В отсутствии особых клинических ситуаций одной из предпочтительных ФК является сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и дигидропиридинового антагониста кальция (АК). В фокусе представленных выше механизмов взаимосвязи АГ и инсульта, а также роли РААС в этих процессах АГП из классов иАПФ и АК, помимо антигипертензивного эффекта должны потенциально обеспечивать и должный уровень церебропротекции. Ингибитор АПФ осуществляет это за счет подавления образования ангиотензина II, АК – за счет своих плеiotропных эффектов в виде торможения процессов атерогенеза и пролиферации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, а также защиты эндотелиоцитов от апоптоза и активации фибринолиза [21-25]. В связи с этим нам бы хотелось рассмотреть церебропротективный потенциал иАПФ рамиприла и АК амлодипина, которые имеют длительный опыт применения в клинической практике, обладают обширной доказательной базой своей эффективности и безопасности, в том числе, в церебропротекции. Благодаря этому каждый из них можно назвать эталонным АГП в своем классе.

Снижение риска инсульта тесно взаимосвязано с выраженностью снижения АД на фоне АГТ, то есть, зависит от антигипертензивной эффективности препарата. Поскольку борьба с АГ как с фактором риска инсульта должна быть постоянной, необходимо использовать препараты, не только снижающие АД, но доказавшие свою эффективность при длительном применении. Понятие «эффективность при длительном применении» включает собственно снижение АД в сочетании с хорошей переносимостью препарата при длительном использовании, низкой частотой прекращения лечения и удобством применения [21,26]. Здесь следует привести данные рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) [26], в котором был продемонстрирован стойкий антигипертензивный эффект

амлодипина при длительном применении. Целью исследования TOMHS являлось изучение влияния АГТ на уровень АД, качество жизни, динамику эхо- и электрокардиографических показателем, а также параметров биохимического анализа крови (прежде всего, липидного спектра) у пациентов с так называемой «мягкой» АГ (ДАД < 100 мм рт.ст.), как не получавших АГТ ранее, так и у тех, кто АГП принимал. Было сформировано 6 групп терапии: амлодипином (n=131), хлорталидом (n=136), ацебуталолом (n=132), эналаприлом (n=135), доксазозином (n=134) и группа плацебо (n=234). При недостижении целевого ДАД < 95 мм рт.ст. к монотерапии указанными препаратами разрешалось добавлять прочие АГП. Помимо АГТ, участникам исследования проводилась модификация образа жизни, направленная на снижение АД. В работу не включались больные, имевшие другие (кроме АГ) сердечно-сосудистые заболевания. Средний период наблюдения составлял 4,4 года, контрольные визиты совершались пациентами каждые 3 мес. Одним из важных результатов исследования стало то, что именно в группе амлодипина к концу периода наблюдения число пациентов, достигших целевого офисного АД и остававшихся исключительно на исходно назначенной терапии (амлодипин 5 мг/сут), было максимальным – 82,5% (p=0,01), тогда как в прочих группах эта цифра составляла от 67,5% до 77,8%, и лечение данным АК демонстрировало наилучший профиль переносимости. Кроме того, на фоне применения амлодипина было отмечено наиболее выраженное снижение офисного ДАД (-12,2 мм рт.ст.) [26].

Рассматривая влияние на амлодипина на риск инсульта, необходимо привести результаты проспективного многоцентрового двойного-слепого рандомизированного исследования VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [27], в котором изучалось влияние вариантов АГТ, основанных либо на блокаторе РААС (n=7649), либо на амлодипине (n=7596), на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В работу включались пациенты с АГ (как получавшие ранее АГТ, так и без нее) в возрасте 50 лет и старше с наличием факторов риска/ассоциированных клинических состояний (курение, повышенный уровень общего холестерина, сахарный диабет, ГЛЖ протеинурия, креатинин крови 150-265 мкмоль/л, ишемическая болезнь сердца [ИБС], цереброваскулярные заболевания, окклюзирующие поражения периферических артерий). Основными критериями исключения служили острый инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда и/или цереброваскулярное осложнение в течение предшествующих 3 мес, тяжелая хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с приемом иАПФ. Первичной конечной точкой являлось время до наступления пер-

вого сердечно-сосудистого осложнения, в число которых входила сердечно-сосудистая смертность, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, ХСН, требующая госпитализации, экстренная реваскуляризация для предотвращения инфаркта миокарда. В качестве вторичных точек рассматривались фатальные и нефатальные инсульты, инфаркты миокарда, ХСН. Доза амлодипина и блокатора РААС титровалась от минимальной до максимально возможной с шагом в месяц до достижения целевого АД < 140/90 мм рт.ст. Допускалось также добавление гидрохлоротиазида и прочих АГП при недостижении целевого АД на максимальных дозировках исследуемых препаратов. Продолжительность периода наблюдения составляла  $4,2 \pm 1,2$  лет. Средний возраст пациентов находился в пределах 67 лет, инсульт в анамнезе перенесли приблизительно 20% участников исследования. В результате было установлено, что амлодипин обладает статистически значимо более выраженным антигипертензивным эффектом в сравнении с блокатором РААС – соответственная степень снижения САД/ДАД в группах к концу периода наблюдения составила 17,3/9,9 мм рт.ст и 15,2/8,2 мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,0001$ ). Частота наступления первичной конечной точки была несколько выше в группе блокатора РААС (10,6%) по сравнению с группой амлодипина (10,4%), однако эти различия не достигали статистической значимости (OR 1,04; 95%ДИ 0,94-1,15;  $p = 0,49$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении всех сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (в том числе, и инсульта): их число на фоне лечения блокатором РААС равнялось 1074, на фоне применения амлодипина – 1021 (OR 1,06; 95%ДИ 0,98-1,16;  $p = 0,17$ ).

Далее нам бы хотелось представить возможности иАПФ рамиприла в церебропротекции и снижении риска развития инсульта, поскольку, как было указано в начале данного обзора, ангиотензин II, помимо непосредственной роли в повышении АД, способен оказывать и иные неблагоприятное патофизиологическое влияние на центральную нервную систему в виде ремоделирования микроциркуляторного ложа головного мозга, нарушения церебро-васкулярной реактивности, повреждения механизмов ауторегуляции, нарушения структурно-функциональных характеристик гематоэнцефалического барьера, а также ингибирования эндотелий-зависимой вазодилатации [28]. Центральной работой, доказавшей наличие у рамиприла церебропротективных эффектов, а также способности в целом улучшать прогноз в отношении сердечно-сосудистых событий стало двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) [29]. В работу вошли мужчины и женщины в возрасте 55 лет и старше

с наличием ИБС, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания периферических артерий; диабета в сочетании с любым другим фактором риска (АГ, дислипидемией, курением, микроальбуминурией). Основными критериями исключения служили наличие хронической сердечной недостаточности, снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%, исходный прием иАПФ или витамина Е, а также выраженная нефропатия. Первичной конечной точкой являлось сочетание инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности. Также проводился анализ по ее составным компонентам по отдельности. Моменту рандомизации предшествовал вводный период, в течение которого скринированные пациенты получали рамиприл 2,5 мг/сут на протяжении 7-10 дней, а затем – плацебо еще в течение 10-14 дней. По итогам вводного периода из дальнейшего участия были исключены больные, имевшие низкую приверженность к терапии, нежелательные лекарственные реакции и отозвавшие информированное согласие. Согласно дизайну исследования были сформированы группа терапии рамиприла ( $n = 4889$ ) и группа плацебо ( $n = 4652$ ). Также всем пациентам к терапии добавлялся витамин Е 400 МЕ, либо его плацебо-вариант. Стартовая доза рамиприла составляла 2,5 мг/сут в течение 1-й нед, затем составляла 5 мг/сут на протяжении 3 нед, после чего увеличивалась до 10 мг/сут. Также была сформирована группа больных, получавших рамиприл в неполной дозе (2,5 мг/сут) на протяжении всего исследования (244 человека из общей группы рамиприла). Планируемая продолжительность периода наблюдения составляла 5 лет. В основной итоговый анализ, включавший в себя пациентов, принимавших рамиприл 10 мг/сут и плацебо, вошло 9297 лиц (средний возраст  $66 \pm 7$  лет; 27,5-25,8% женщин). Статистически значимые различия между группой рамиприла и плацебо по всем исходным характеристикам, в том числе, по сопутствующим заболеваниям и применяемым лекарственным средствам, отсутствовали. Количество больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе, составляло в группах, соответственно, 10,8% и 11,0%, инфаркт миокарда – 51,9% и 53,4%, АГ имели 47,6% и 46,1% пациентов, сахарный диабет – 38,9% и 38,0%, ИБС – 79,5% и 81,4%, микроальбуминурию – 20,5% и 21,6%. В результате исследования HOPE [29] было установлено, что лечение рамиприлом статистически значимо снижает цереброваскулярный и сердечно-сосудистый риск: частота развития всех инсультов на фоне применения данного иАПФ снизилась на 32% (RR 0,68; 95%ДИ 0,56-0,84;  $p < 0,001$ ), сердечно-сосудистая смертность на 26% (RR 0,74; 95%ДИ 0,64-0,87;  $p < 0,001$ ), риск инфаркта миокарда – на 20% (RR 0,80; 95%ДИ 0,70-0,90;  $p < 0,001$ ), а риск наступления в целом

первичной конечной точки – на 22% (RR 0,78; 95% 0,70-0,86;  $p<0,001$ ).

Также J. Bosch и соавт. проводился субанализ [30] исследования HOPE, посвященный влиянию изучаемой терапии исключительно на риск возникновения транзиторных ишемических атак и различных типов инсульта. Было продемонстрировано, что на фоне применения рамиприла снижается вероятность как фатального инсульта – на 61% (RR 0,39; 95%ДИ 0,22-0,67), так и нефатального – на 24% (RR 0,76; 95%ДИ 0,61-0,94). Аналогичным образом данный иАПФ обеспечивал снижение риска возникновения ишемического и геморрагического инсультов на 36% (RR 0,64; 95%ДИ 0,50-0,82) и 26% (RR 0,74; 95%ДИ 0,35-1,57), соответственно.

Объяснить благоприятное прогностическое влияние рамиприла в отношении инсульта, с одной стороны, можно непосредственной блокадой представленных выше негативных эффектов ангиотензина II на головной мозг. Но, с другой стороны, здесь имеют значение и прочие органопротективные эффекты рамиприла, поскольку к настоящему времени доказано, что наличие ПОМ, обусловленных АГ, ассоциируется с повышением риска, в частности, цереброваскулярных осложнений [11-18].

### **Другие факторы риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией** **Повышенная вариабельность артериального давления**

Однако не только абсолютные значения АД, но и его вариабельность имеют важное значение в повышении риска развития инсульта, и комбинированная АГТ, включающая в себя амлодипин и иАПФ, способна нивелировать данный фактор. Одной из первых масштабных работ, доказавших это, явилось упоминавшееся выше многоцентровое проспективное рандомизированное исследование ASCOT-BPLA [10], в которое вошли 19257 больных с АГ в сочетании, по меньшей мере, с еще 3 факторами сердечно-сосудистого риска. Пациенты рандомизировались либо в группу приема амлодипина в дозе 5-10 мг ( $n=9639$ ), к которому затем для достижения целевого АД добавляли иАПФ, либо в группу терапии атенололом 50-100 мг ( $n=9618$ ), к которому при необходимости добавляли тиазидный диуретик. В исследовании ASCOT-BPLA средний возраст больных составлял  $63,0\pm 8,5$  лет, преобладали лица мужского пола (почти  $\frac{3}{4}$  включенных пациентов), чаще, чем в среднем у пациентов с АГ, встречались заболевания периферических артерий и сахарный диабет 2 типа (примерно у каждого четвертого). Большинство больных имели избыточную массу тела и сохранную функцию почек. До включения в исследование 19,1% пациентов не получали АГТ в принципе, один АГП использовали 44,4%, два и более

– 36,5%. Первичной конечной точкой являлся нефатальный инфаркт миокарда или фатальный исход ИБС, а в число вторичных точек входили, в том числе, все случаи инсультов (фатальных и нефатальных). Исследование ASCOT-BPLA было прекращено также досрочно, через 5,5 года после начала, так как в группе терапии атенололом и тиазидным диуретиком риск развития неблагоприятных исходов по сравнению со схемой амлодипин/иАПФ был статистически значимо выше. В группе амлодипин/иАПФ наблюдался более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с группой атенолол/тиазидный диуретик – в среднем разница в уровне САД/ДАД составила 2,7/1,9 мм рт.ст. в пользу комбинированной терапии с амлодипином, различия были статистически значимы. Однако главным результатом исследования ASCOT-BPLA стало то, что именно комбинация амлодипин/иАПФ оказывала благоприятное влияние на прогноз пациентов, в числе прочего она обуславливала снижение риска фатальных и нефатальных инсультов на 23% (OR 0,77; 95%ДИ 0,66-0,89;  $p=0,0003$ ). Такие различия не могли быть вызваны только разницей в силе антигипертензивного эффекта изучаемых комбинаций. Этот факт продиктовал необходимость изучения дополнительных механизмов действия комбинации амлодипин/иАПФ, и было обнаружено, что показатели межвизитной вариабельности САД и ДАД статистически значимо ( $p<0,0001$ ) в большей степени снизились в группе «амлодипин/иАПФ», по сравнению лечением атенололом в сочетании с тиазидным диуретиком [31]. В дополнение к этому в рамках исследования ASCOT обнаружено, что комбинация амлодипин/иАПФ, в отличие от комбинации атенолол/тиазидный диуретик, статистически значимо снижает вариабельность САД внутри визита [31]. Наконец, в исследовании ASCOT оценивали также влияние 2 комбинаций на суточную вариабельность АД [31]. Сходным образом преимущества также имела комбинация амлодипин/иАПФ, статистически значимо более выражено снижавшая вариабельность САД и ДАД в дневное время по сравнению с терапией атенолол/тиазидный диуретик. Аналогичные тенденции выявлены и в отношении вариабельности АД в ночное время.

В результате исследования ASCOT было обнаружено, что вариабельность САД между визитами является сильным статистически значимым предиктором развития инсульта, независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), от возраста и пола пациентов. Долгосрочная вариабельность (вариабельность между визитами) ДАД также имела прогностическое значение, хотя и меньшее, чем вариабельность САД. Авторы также установили, что вариабельность САД в рамках визита – статистически значимый предиктор развития



инсульта, хотя значимость вариабельности АД в рамках одного визита и уступала прогностической ценности вариабельности АД между визитами [32].

### **Антиатеросклеротические эффекты антигипертензивных препаратов в снижении риска развития инсульта**

О связи утолщения комплекса интима-медиа (КИМ) и наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях с повышенным риском инсульта свидетельствуют данные ряда исследований [11-12]. В одно из них [11] вошло 4476 пожилых лиц (65 лет и старше; средний возраст  $72,5 \pm 5,5$  лет), не имевших на момент включения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Из них 39,9% страдали АГ, 3,0% – фибрилляцией предсердий и 12,9% – сахарным диабетом. Медиана периода наблюдения составила 6,2 лет. По итогам исследования обнаружено, что после поправки на пол, возраст и прочие факторы риска увеличение толщины КИМ наружных и внутренних сонных артерий служит предиктором возникновения – при утолщении КИМ на одно стандартное отклонение риск ОНМК повышается на 33% (RR 1,33; 95%ДИ 1,20-1,47;  $p < 0,001$ ). Кроме того, при толщине КИМ общей сонной артерии  $\geq 1,18$  мм риск инсульта статистически значимо повышается более чем в 2 раза (RR 2,13; 95%ДИ 1,38-3,28;  $p < 0,001$ ). Аналогичные данные имеются и в отношении наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях. В частности, в масштабном популяционном одноцентровом проспективном Роттердамском исследовании [12], проведенном в Нидерландах в период с 1991 по 1995 гг. ( $n=4217$ ), продемонстрировано, что у лиц в возрасте  $\geq 55$  лет наличие атеросклеротических бляшек повышает риск инсульта в среднем в 1,5 раза, при распространенном атеросклерозе каротидных артерий это цифра может возрастать до 10 раз и более (RR лакунарного инсульта при локализации бляшек в 5-6 сегментах внечерепных отделов магистральных артерий головы равняется 10,8; 95%ДИ 1,7-69,7).

В ряде исследований [33,34] получены данные об антиатеросклеротических эффектах амлодипина, которые также могут иметь значение в снижении риска инсульта, поскольку, как уже было рассмотрено выше, атеросклеротическое поражение сосудов, особенно с наличием нестабильности бляшек, служит прогностически неблагоприятным фактором данного цереброваскулярного осложнения [11,12].

Благоприятные эффекты амлодипина в отношении регресса выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий были подтверждены в двойном-слепом плацебо контролируемом исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) [33]. В работу вошли 825

больных с ангиографически верифицированной ИБС (средний возраст – около 57 лет; приблизительно 20% – женщины). Данный АК назначался в дозе 5-10 мг. Период наблюдения равнялся 36 мес. Амлодипин способствовал уменьшению толщины КИМ сонных артерий на 0,0126 мм. В отличие от в группе плацебо, этот показатель увеличился на 0,033 мм ( $p=0,007$ ). Также в группе амлодипина отмечалось снижение частоты госпитализаций, ассоциированных с нестабильной стенокардией и ХСН (OR 0,65; 95%ДИ 0,47-0,91;  $p=0,01$ ), и уменьшение количества процедур реваскуляризации миокарда (OR 0,57; 95%ДИ 0,41-0,81;  $p=0,001$ ), причем, что важно, независимо от сопутствующей гиполипидемической терапии, назначения  $\beta$ -адреноблокаторов и нитратов.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis) [34] выполнялся сравнительный анализ влияния эналаприла в дозе 20 мг и амлодипина в дозе 10 мг на темпы прогрессирования атеросклероза и прогноз. В исследование вошли пациенты ( $n=1991$ ) с нормальным уровнем АД и наличием ангиографически верифицированной ИБС (стеноз венечных артерий  $>20\%$ ). Период наблюдения составлял 24 мес. Первичная конечная точка включала в себя, в том числе, инсульт и транзиторную ишемическую атаку, а также сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда, успешно проведенные реанимационные мероприятия в связи с остановкой сердечной деятельности, процедуры реваскуляризации миокарда, случаи госпитализации по поводу стенокардии и ХСН, новые случаи заболеваний периферических артерий. Авторы установили, что сердечно-сосудистые осложнения возникли у 23,1% пациентов в группе плацебо, у 16,6% больных, принимавших амлодипин (OR 0,69; 95%ДИ 0,54-0,88;  $p=0,003$ ), и у 20,2% пациентов на фоне лечения эналаприлом (OR 0,85; 95%ДИ 0,67-1,07;  $p=0,16$ ). В рамках исследования отдельной подгруппе больных ( $n=274$ ) проводилось внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий. По его результатам в группе амлодипина по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, в конце периода наблюдения выявлена тенденция ( $p=0,12$ ) к замедлению прогрессирования атеросклероза коронарных артерий.

Известно, что нарушение упруго-эластических свойств сонных артерий является предиктором инсульта, независимым от других сердечно-сосудистых факторов риска и жесткости аорты [13]. Повышенная ригидность каротидных артерий может приводить к развитию церебральных осложнений посредством множества механизмов. С одной стороны, она способствует росту пульсового давления и росту нагрузки на сосудистую

систему головного мозга [13-15]. Последняя оказывается весьма уязвимой к таким изменениям гемодинамики, поскольку имеет низкое сопротивление, позволяющее повышенному давлению непосредственно воздействовать на микроциркуляторное ложе. Это в конечном счете проявляется ишемией и возникновением участков геморрагий. Возрастающее пульсовое АД ведет к компенсаторному на начальных этапах процесса ремоделированию стенки церебральных сосудов и их утолщению для того, чтобы противостоять распространению повышенного давления на микроциркуляторную сеть [14-16]. Со временем такой протективный механизм трансформируется в патологический, способствуя нарушению сосудистой реактивности, развитию гипоперфузии и хронической ишемии. С другой стороны, повышение жесткости артерий эластического типа (к числу которых относятся и сонные) ведет к избыточной вариабельности АД [14-16], что увеличивает чувствительность органов с высоких удельным кровотоком, в том числе, головного мозга, к колебаниям давления на фоне измененной реактивности микроциркуляторного звена [14-16]. Здесь следует вновь упомянуть исследование ASCOT-BPLA [10], в котором была продемонстрирована негативная прогностическая роль повышенной вариабельности АД в отношении инсульта. Наконец, повышенная ригидность сонных артерий опосредует развитие цереброваскулярных осложнений, способствуя образованию склонных к разрывам атеросклеротических бляшек [15,16].

В связи с этим следует отметить, что рамиприл, как и амлодипин, обладает антиатеросклеротическими эффектами [33,34]. Это, в частности, доказано в исследовании SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E) [35] – субисследовании исследования HOPE [29]. В SECURE выявлено, что на фоне применения данного иАПФ замедляется прогрессирование утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий, его среднее увеличение (по максимальным значениям) в группе плацебо составляло 0,0217 мм/год; в группе рамиприла 2,5 мг/сут – 0,0180 мм/год, в группе рамиприла 10 мг/сут – 0,0137 мм/год. Также есть работы, подтверждающие статистически значимое положительное влияние ФК амлодипин/рамиприл на параметры жесткости артерий, индекс аугментации и скорость пульсовой волны [36].

### **Регресс гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне антигипертензивной терапии в снижении риска инсульта**

Со стороны сердца признаком его поражения на фоне повышенного АД является ГЛЖ [21,22]. Одной из работ, продемонстрировавшей взаимосвязь ГЛЖ и риска развития инсульта, явился субанализ [17] на-

блюдательного регистра PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) [37] по анализу заболеваемости и смертности у больных с АГ. В него вошли данные 2363 пациентов с АГ, исходно не получавших АГТ (средний возраст  $51 \pm 12$  лет; 47% женщин), и не имевших других ассоциированных сердечно-сосудистых состояний. У 17,6% из них ГЛЖ была диагностирована по данным электрокардиографии (ЭКГ) с помощью Перуджийской шкалы (Perugia score), и еще у 23,6% – на основании М-модальной эхокардиографии (критерием являлся индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ)  $125 \text{ г/м}^2$ ). В качестве конечных точек рассматривались инсульт и транзиторная ишемическая атака (ТИА). Средний период наблюдения составлял 5 лет. После поправки на пол, возраст, диагностированный сахарный диабет и среднесуточные значения АД по данным суточного мониторинга было обнаружено, что наличие ГЛЖ как на основании ЭКГ, так и на основании эхокардиографических критериев служит прогностически неблагоприятным фактором в отношении цереброваскулярных осложнений (RR, соответственно 1,79 [95%ДИ 1,17-2,76] и 1,64 [95%ДИ 1,07-2,68]). Кроме того, при увеличении иММЛЖ на одно стандартное отклонение ( $29 \text{ г/м}^2$ ) наблюдалось независимое увеличение риска инсульта и ТИА на 31% (RR 1,31; 95%ДИ 1,09-1,58).

Следует отметить, что справедлива и обратная закономерность – регресс ГЛЖ на фоне АГТ косвенно способствует улучшению прогноза в отношении цереброваскулярных осложнений. Это, в частности, было показано в исследовании LIFE (The Losartan Intervention For End point reduction) [38, 39]. В нем приняли участие 9193 больных с АГ в возрасте 55-80 лет с ЭКГ-признаками ГЛЖ. Были сформированы 2 группы пациентов – первая получала блокатор РААС, другая – бета-адреноблокатор. Средний период наблюдения составил 4,8 года. По итогам работы продемонстрированы преимущества блокатора РААС в снижении риска развития инсульта (приблизительно на 25%), сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Это напрямую объясняется статистически значимо более выраженным регрессом ГЛЖ на фоне лечения блокатором РААС, причем, за счет механизмов, не связанных с уровнем АД, так как степень снижения АД в 2-х лечебных группах не различалась [38,39].

Среди АГП существует класс-эффекты в отношении снижения выраженности ГЛЖ, и таким класс-эффектом обладают иАПФ и АК – рамиприл и амлодипин как представители данных фармакологических групп [21, 22].

Здесь необходимо привести данные открытого проспективного рандомизированного исследования RACE (Ramipril cardioprotective evaluation) [40] с ослепленными конечными точками, в котором выполнялся сравни-

тельный анализ влияния рамиприла ( $n=56$ ) и ателолола ( $n=55$ ) у пациентов с АГ на выраженность ГЛЖ и уровень АД. В работу включались лица в возрасте 25-70 лет, с уровнем ДАД 95-115 мм рт.ст. в положении сидя после двухнедельного вводного периода плацебо, имеющие не увеличенный левый желудочек (ЛЖ) и ГЛЖ, согласно эхокардиографически рассчитанному ИММЛЖ (более 98 г/м<sup>2</sup> для женщин и более 120 г/м<sup>2</sup> для мужчин). Стартовая доза рамиприла и ателолола составляла, соответственно, 2,5 мг и 50 мг с возможностью их удвоения через 14 дней при недостижении целевого ДАД ниже 90 мм рт.ст. Если еще через 2 нед ДАД вновь составляло 90 мм рт.ст. и более, допускалось назначение диуретиков. Период наблюдения составлял 6 мес. Регистрация ЭКГ, проведение эхокардиографии и анализов крови (клинический и биохимический) осуществлялось исходно, через 3 и 6 мес. Измерялось офисное АД, его динамика оценивалась на 2 и 4 нед терапии, а также через 2 и 6 мес. Из 111 пациентов, у которых были доступны эхокардиографические данные, критериям включения в исследование удовлетворяли 88 человек – по 44 в группе рамиприла и ателолола. В результате исследования было продемонстрировано, что только на фоне терапии рамиприлом происходит статистически значимый ( $p<0,001$ ) регресс ИММЛЖ по сравнению с аналогичным показателем в группе ателолола – соответственно, со  $135,5\pm 4,2$  г/м<sup>2</sup> до  $117\pm 4,4$  г/м<sup>2</sup> и со  $139,8\pm 3,8$  г/м<sup>2</sup> до  $133\pm 7$  г/м<sup>2</sup>. В группе рамиприла снижение ИММЛЖ через 3 и 6 мес терапии составило, соответственно, -4,5% и -14%, на фоне лечения ателололом аналогичные показатели были одинаковыми, статистически незначимыми и равнялись -4%. Следует отметить, что в обеих группах произошло снижение САД и ДАД без статистически значимых различий между группами.

### **Уменьшение микроальбуминурии на фоне антигипертензивной терапии в снижении риска инсульта**

Еще одним ПОМ, тесно коррелирующим с риском инсульта, являются поражения почек, в том числе, микроальбуминурия. Это, в частности, было показано в работе F.C. Luft и соавт. [18], которую по своему дизайну можно назвать исследованием реальной клинической практики. В него были включены клинко-лабораторные данные 11343 пациентов с АГ (средний возраст 57,3 лет; среднее АД 165,9/98,4 мм рт.ст.), не получавших исходно АГП и не имевших сахарного диабета, 5% из них перенесли инсульт, 6% страдали заболеваниями периферических артерий, 17% имели ГЛЖ, а 25% – ИБС. Микроальбуминурия выявлялась с помощью тест-полосок и наблюдалась в изучаемой популяции у 32% мужчин и 28% женщин. Было об-

наружено, что у пациентов с микроальбуминурией, в отличие от лиц с без микроальбуминурии, статистически значимо чаще встречался инсульт (соответственно, 5,8% против 4,2%), а также ИБС, ГЛЖ, инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий и ретинопатия, ассоциированная с АГ ( $p<0,001$  во всех случаях). Также было показано, что микроальбуминурия является предиктором развития инсульта ( $p<0,05$ ).

В этой связи необходимо представить возможности рамиприла в нефропротекции как инструменте, потенциально способном снизить цереброваскулярный риск у пациентов с АГ. Влияние рамиприла на состояние почек у пациентов с недиабетической нефропатией изучалось в проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании REIN (The Ramipril Efficacy In Nephropathy) [41]. В него включались пациенты в возрасте 18-70 лет, как с наличием АГ, так и без нее, имевшие нефропатию (клиренс креатинина 20-70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение предыдущих 3 мес) и стойкую протеинурию (не менее 1 г белка в моче в сутки) и не получавшие иАПФ, по меньшей мере, в предшествующие 2 мес. Основными критериями исключения служили неконтролируемая АГ (САД  $\geq 220$  мм рт.ст. и/или ДАД  $\geq 115$  мм рт.ст.), инфаркт миокарда или цереброваскулярное событие в предшествующие 6 мес, диагностированное реноваскулярное заболевание или подозрение на него, инсулин-зависимый сахарный диабет, терапия кортикостероидами. Перед рандомизацией пациенты проходили в течение мес вводный период плацебо. Стартовая доза рамиприла составляла 1,25 мг. При недостижении целевого ДАД  $<90$  мм рт.ст. через каждые 2 нед допускалось ее удвоение до 5 мг/сут. Согласно дизайну исследования разрешалось добавление к терапии прочих АГП, однако их дозы должны были быть минимальными. Пациенты ( $n=352$ ) также были разделены на 2 группы в зависимости от исходного уровня экскреции белка с мочой – 1,0-2,9 г/сут и  $\geq 3$  г/сут. Первичной конечной точкой являлась интенсивность снижения СКФ, вторичными точками служили динамика протеинурии и концентрации креатинина крови. Важнейшие результаты были продемонстрированы среди больных с исходной протеинурией  $\geq 3$  г/сут (средний возраст 49-50 лет; 85-73% мужчин; средняя исходная СКФ 40,2-37,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; средняя выраженность протеинурии 5,6-5,1 г/сут). Количество пациентов с АГ составляло 86-88%. Медиана периода наблюдения равнялась 16 мес (от 1 до 52 мес). Как обнаружено по результатам исследования, в группе рамиприла имело место статистически значимо менее выраженное снижение СКФ – соответственно,  $0,53\pm 0,08$  мл/мин и  $0,88\pm 0,13$  мл/мин ( $p=0,03$ ). На фоне терапии рамиприлом через 1 мес после начала лечения также отмечено статистически значимое

( $p < 0,01$ ) снижение выраженности протеинурии на 23%, через 12 мес – на 33% и через 24 мес – на 50%.

Способность рамиприла обеспечивать высокий уровень органопroteкции можно объяснить с позиций его уникальных фармакологических свойств, в первую очередь, выраженной аффинности к тканевому АПФ (рамиприл входит в число трех лидеров класса иАПФ с точки зрения этого свойства), а также высокой липофильности, позволяющей ему проникать в ткани [42,43]. Для препаратов, блокирующих РААС, свойство высокой липофильности и тропности к тканевому АПФ играет принципиальную роль, поскольку, во-первых, как считается, на плазменный компонент данной системы приходится только 10%, в то время как тканевое ее звено составляет, соответственно, 90% объема, и во-вторых, что самое важное – именно с тканевой РААС в наибольшей степени связано развитие ПОМ [44]. С другой стороны, немаловажную роль может играть длительный эффект рамиприла – как известно, первая фаза периода полувыведения данного препарата составляет до 7 ч, а вторая фаза составляет около 120 ч, и, кроме того, препарат можно обнаружить в сыворотке крови лабораторными методами даже спустя 24 ч после приема [43].

Внимания также заслуживает исследование ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Lliving with Systolic Hypertension) [45], где у более чем 11000 человек выполняли сравнительный анализ эффективности и безопасности терапии двумя ФК АГП – блокатором РААС в сочетании с гидрохлоротиазидом и блокатором РААС в комбинации с амлодипином. В работу вошли пациенты высокого риска в возрасте  $>60$  лет с САД  $\geq 160$  мм рт.ст. и выше, либо пациенты, принимающие АГП и имеющие ПОМ на фоне АГ. Также в исследовании принимали участие пациенты 55-59 лет с САД  $\geq 160$  мм рт.ст. и наличием двух и более ПОМ. Среднее исходное АД составляло 145/80 мм рт.ст., 97% участников получали АГП до включения в исследование, причем, 75% больных принимали свободные комбинации АГП. Исходя из этих фактов, можно заключить, что контингент больных в исследовании ACCOMPLISH соответствовал условиям реальной клинической практики. Суммарный период наблюдения в работе варьировал от трех до пяти лет. Главным результатом исследования ACCOMPLISH явился вывод о преимуществах терапии амлодипином в сочетании с блокатором РААС в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Одна из конечных точек в работе представляла собой прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), критерием которого служило увеличение в 2 раза исходного уровня креатинина или переход к терминальной стадии ХБП (СКФ  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или необходимость гемодиализа). Из общей по-

пуляции больных 1093 человека имели ХБП, у 10389 лиц она отсутствовала, соответственно, в данных популяциях СКФ равнялась  $45,1 \pm 8,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $82,5 \pm 19,0$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; средний уровень креатинина –  $139,7 \pm 26,5$  мкмоль/л и  $81,3 \pm 17,7$  мкмоль/л. По итогам исследования был проведен субанализ [46], целью которого явилась оценка влияния указанных схем АГТ на почечные исходы. Как установлено, частота прогрессирования на фоне комбинированной терапии амлодипином и блокатором РААС по сравнению с лечением гидрохлоротиазидом и блокатором РААС наступала статистически значимо реже – соответственно, 2,0% и 3,7% (OR 0,52; 95%ДИ 0,41-0,65;  $p < 0,0001$ ), и авторы сделали вывод о предпочтительности применения комбинированной АГТ с включением амлодипина для замедления усугубления снижения функционального статуса почечного аппарата у пациентов с АГ.

### Гиперурикемия как фактор риска развития инсульта

Еще одним фактором риска развития инсульта является повышенный уровень мочевой кислоты [47,48], и, кроме того, согласно обновленным Европейским (2018) и Российским (2020) рекомендациям по АГ [21,22] гиперурикемия является прогностически неблагоприятным фактором, повышающим сердечно-сосудистый риск. Так, в исследовании S. Lehto и соавт. [47] изучалась взаимосвязь уровня мочевой кислоты с риском развития инсульта у 1017 пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом и отсутствием клинически значимой нефропатии (уровень креатинина  $< 125$  мкмоль/л). Средний возраст пациентов составлял около 57-60 лет, 54,2% – мужчины. Период наблюдения равнялся 7,2 годам. Авторами было установлено, что повышенный уровень мочевой кислоты (превышающий медианное значение в 295 мкмоль/л) ассоциировался с повышенным риском фатального и нефатального инсульта (OR 1,93; 95%ДИ 1,30-2,86;  $p = 0,001$ ), эта зависимость оставалась статистически значимой после поправки на все сердечно-сосудистые факторы риска (OR 1,91; 95%ДИ 1,24-2,94;  $p = 0,003$ ). В другой работе [48], представляющей собой субанализ Норвежского проспективного популяционного исследования The Tromso Study [49], было показано, что у мужчин уровень мочевой кислоты четко взаимосвязан с риском ишемического инсульта (OR 1,31; 95%ДИ 1,14-1,50), сходная тенденция наблюдалась и у женщин (OR 1,13; 95%ДИ 0,94-1,36). В данный суб-анализ вошло 5700 человек с отсутствием сахарного диабета, инфаркта миокарда и ишемического инсульта в анамнезе.

Положительное влияние ФК амлодипина и рамиприла на уровень мочевой кислоты было выявлено в



исследовании RAMONA (Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkó zással Nem járó Adatgyűjtése) [50, 51], в котором принимали участие пациенты с АГ. В ходе данного исследования проводилась оценка эффективности и безопасности различных фиксированных доз комбинации рамиприла и амлодипина у ранее леченых больных ( $n=6423$ ) с мягкой или умеренной АГ, у которых не удалось достичь целевого уровня АД, несмотря на проводимую терапию. Первичной конечной точкой открытого проспективного многоцентрового исследования RAMONA была оценка эффективности ФК амлодипина/рамиприла в течение 4 мес лечения пациентов с АГ, у которых не был достигнут целевой уровень АД на фоне предшествующей АГТ [50, 51]. Вторичной конечной точкой исследования была оценка влияния ФК амлодипина/рамиприла на метаболические показатели, в том числе, уровень мочевой кислоты и приверженность к лечению. Во время лечения врач-исследователь определял дозы ФК (5/5 мг, 10/5 мг, 5/10 мг и 10/10 мг) амлодипина/рамиприла для каждого пациента в отдельности на основании результатов измерения АД пациента, проводимого трижды на трех визитах (1 день, 1 мес., 4 мес) в течение 4 мес наблюдения [50, 51]. В общей сложности были отобраны 9169 пациентов, 6423 из них выполнили протокол исследования [50, 51]. Протокол исследования завершили 194 пациента с ХБП (44% мужчин, 56% женщин, средний возраст  $68,5 \pm 11,8$  года, средняя продолжительность АГ  $15,6 \pm 9,9$  года). Терапия в данной подгруппе, помимо выраженного антигипертензивного эффекта, сопровождалась рядом положительных влияний на метаболические параметры [50, 51]. В частности, обращает на себя внимание статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) снижение уровня мочевой кислоты (с  $360,20 \pm 94,98$  мкмоль/л в начале исследования до  $349,70 \pm 97,58$  мкмоль/л через 4 мес лечения ФК амлодипин/рамиприл). Была выявлена способность ФК амлодипин/рамиприл снижать уровень мочевой кислоты, что служит важным дополнительным механизмом церебропротективного действия препарата. Кроме того, в подгруппе больных с АГ в сочетании с

ХБП продемонстрировано положительное влияние рассматриваемой ФК на функциональное состояние почечного аппарата: СКФ статистически значимо возросла с  $46,30 \pm 1,49$  до  $49,00 \pm 19,58$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) за относительно короткий период наблюдения продолжительностью 4 мес.

## Заклучение

Таким образом, инсульт как цереброваскулярное осложнение у пациентов с АГ имеет высокую клиническую значимость, ассоциируясь с массивным бременем смертности и снижения трудоспособности. Важнейшим фактором риска инсульта служит повышенное АД, однако, помимо этого, прогностически неблагоприятными факторами в отношении развития ОНМК служат ПОМ, возникающие на фоне АГ – прежде всего, ГЛЖ, поражение артерий и нарушение функционального состояния почек. АГТ способна снижать риск инсульта, и одними из таких АГП являются рамиприл и амлодипин, которые обладают обширной доказательной базой как своей антигипертензивной и органопротективной эффективности, так и способности влиять непосредственно на риск ОНМК. В силу уникальных свойств рамиприла и амлодипина в настоящее время созданы ФК данных АГП, заключающие в себе весь их клинический потенциал. Такой ФК, в частности, является препарат Эгипрес (Эгис, Венгрия), который, с одной стороны, полностью отвечает требованиям новейших Российских и Европейских рекомендаций по ведению пациентов с АГ, представляя собой препарат первой линии для абсолютного большинства больных с этим заболеванием, а с другой стороны, как следует из представленных в обзоре данных, позволяет обеспечить должный уровень церебропротекции и достоверно снизить риск развития инсульта.

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

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Egis, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Wajngarten M., Silva G.S. Hypertension and Stroke: Update on Treatment. Eur Cardiol. 2019;14(2):111-5. DOI:10.15420/eur.2019.11.1.
2. Donkor E.S. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. Stroke Res Treat. 2018;2018:3238165. DOI:10.1155/2018/3238165.
3. Pistoia F., Sacco S., Degan D., et al. Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2016;23(1):9-18. DOI:10.1007/s40292-015-0115-2.
4. [cited by Jan 20, 2020]. Available from: <https://russian.rt.com/russia/article/442868-rossiya-insult-smertnost-snizhenie> (In Russ.) [Отбить удар: в Минздраве заявили о снижении смертности от инсульта [цитировано 20.01.2020]. Доступно на: <https://russian.rt.com/russia/article/442868-rossiya-insult-smertnost-snizhenie>].
5. Guzik A., Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. Continuum (Minneapolis). 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):15-39. DOI:10.1212/CON.0000000000000416.
6. Béjot Y. Targeting blood pressure for stroke prevention: current evidence and unanswered questions. J Neurol. 2019 Jun 26. DOI:10.1007/s00415-019-09443-5.
7. Peixoto A.J., White W.B. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. Kidney Int. 2007;71(9):855-60. DOI:10.1038/sj.ki.5002130.
8. Elliott W.J. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. Stroke. 1998;29:992-6. DOI:10.1161/01.STR.29.5.992.
9. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. Hypertension. 2010;56(5):765-73. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
10. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
11. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1999;340(1):14-22. DOI:10.1056/NEJM199901073400103.
12. Hollander M., Bots M.L., Del Sol A.I., et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam study. Circulation. 2002;105(24):2872-7. DOI:10.1161/01.cir.0000018650.58984.75.
13. van Sloten T.T., Stehouwer C.D. Carotid Stiffness: A Novel Cerebrovascular Disease Risk Factor. Pulse (Basel). 2016;4(1):24-27. DOI:10.1159/000445354.

14. Mitchell G.F. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol*. 2008;105:1652-60. DOI:10.1152/jap-physiol.90549.2008.
15. O'Rourke M.F., Safar M.E. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*. 2005;46:200-4. DOI:10.1161/01.HYP.0000168052.00426.65.
16. Tzourio C., Laurent S., Debet S. Is hypertension associated with an accelerated aging of the brain? *Hypertension*. 2014;63:894-903. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00147.
17. Verdecchia P., Porcellati C., Reboldi G., et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation*. 2001;104(17):2039-44. DOI:10.1161/hc4201.097944.
18. Luft F.C., Agrawal B. Microalbuminuria as a predictive factor for cardiovascular events. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33 Suppl 1:S11-5. DOI:10.1097/00005344-199900001-00003.
19. 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.
20. Rutan G.H., Kuller L.H., Neaton J.D., et al. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1988;77(3):504-14. DOI:10.1161/01.cir.77.3.504.
21. 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):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
22. Categories of clinical guidelines of Ministry of Health of the Russian Federation: clinical guidelines "Arterial hypertension in adults" [cited by Jan 20, 2020]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687> (In Russ.) [Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации: клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых»] [цитировано 20.01.2020]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687>.
23. Vasudeva K., Balyan R., Munshi A. ACE-Triggered Hypertension Incites Stroke: Genetic, Molecular, and Therapeutic Aspects. *Neuromolecular Med*. 2020;22(2):194-209. DOI:10.1007/s12017-019-08583-1.
25. Weir M.R. Targeting mechanisms of hypertensive vascular disease with dual calcium channel and renin-angiotensin system blockade. *J Hum Hypertens*. 2007;21(10):770-9. DOI:10.1038/sj.jhh.1002254.
26. Neaton J.D., Grimm R.H.Jr, Prineas R.J., et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA*. 1993;270(6):713-24. DOI:10.1001/jama.1993.03510060059034.
27. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022-31. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16451-9.
28. Iadecola C., Gorelick P.B. Hypertension, angiotensin, and stroke: beyond blood pressure. *Stroke*. 2004;35(2):348-50. DOI:10.1161/01.STR.0000115162.16321.AA.
29. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S., Sleight P., Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53. DOI:10.1056/NEJM200001203420301.
30. Bosch J., Yusuf S., Pogue J., et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*. 2002;324(7339):699-702. DOI:10.1136/bmj.324.7339.699.
31. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., et al.; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):469-80. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70066-1.
32. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:895-905. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
33. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000;102(13):1503-1510. DOI:10.1161/01.cir.102.13.1503.
34. Nissen S.E., Tuzcu E. M., Libby P., et al. for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217-25. DOI:10.1001/jama.292.18.2217.
35. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V., et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation*. 2001;103(7):919-25. DOI:10.1161/01.cir.103.7.919.
36. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. The new fixed combination of amlodipine and ramipril in the treatment of hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):327-32 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Новая фиксированная комбинация амилодипина и амлодипина в лечении артериальной гипертензии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):327-32]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-3-327-332.
37. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., et al. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(2):383-90. DOI:10.1016/S0735-1097(97)00493-2.
38. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2003;108(6):684-90. DOI:10.1161/01.CIR.0000083724.28630.C3.
39. Wachtell K., Okin P.M., Olsen M.H., et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation*. 2007;116(7):700-5. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666594.
40. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palù C., et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group. *J Hypertens*. 1995;13(11):1325-34. DOI:10.1097/00004872-199511000-00015.
41. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997;349(9069):1857-63. DOI:10.1016/S0140-6736(96)11445-8.
42. Dzau V.J., Bernstein K., Celermajer D., et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol*. 2001;88(9A):1L-20L. DOI:10.1016/S0002-9149(01)01878-1.
43. Meisel S., Shamiss A., Rosenthal T. Clinical pharmacokinetics of ramipril. *Clin Pharmacokinet*. 1994;26(1):7-15. DOI:10.2165/00003088-199426010-00002.
44. Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Bondarets O.V. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the physician's practice: similarities and differences. *Meditsinskiy Sovet*. 2011;5-6:50-7 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Бондарец О.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в практике врача: сходства и различия. Медицинский Совет. 2011;5-6:50-7].
45. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al. for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-2428. DOI:10.1056/NEJMoa0806182.
46. Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R., et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a pre-specified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-81. DOI:10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
47. Lehto S., Niskanen L., Rönnemaa T., Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998;29(3):635-9. DOI:10.1161/01.str.29.3.635.
48. Storhaug H.M., Norvik J.V., Toft I., et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:115. DOI:10.1186/1471-2261-13-115.
49. Jacobsen B.K., Eggen A.E., Mathiesen E.B., et al. Cohort profile: the Tromsø Study. *Int J Epidemiol*. 2012;41(4):961-7. DOI:10.1093/ije/dyr049.
50. Tomcsány J.A. Ramiprilés Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának Monitoringja és beavatkozással járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány). *Hypertonia és Nephrologia*, 2013;17:49-96.
51. Ostroumova O.D., Zykov A.A. Effectiveness of fixed combination of ramipril/amlodipine in therapy of arterial hypertension, chronic kidney disease and diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;13:16-23 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Зыкова А.А. Эффективность фиксированной комбинации амилодипин/амлодипин в лечении артериальной гипертензии, хронической болезни почек и сахарного диабета. Медицинский Совет. 2016;13:16-23]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-13-16-23.

#### About the Authors:

**Alexey I. Kochetkov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Svetlana V. Batyukina** – Resident, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Olga D. Ostroumova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

**Marianna Yu. Nazranova** – Student, Sechenov University

**Vasilii N. Butorov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

#### Сведения об авторах

**Кочетков Алексей Иванович** – к.м.н., доцент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

**Батюкина Светлана Владимировна** – ординатор, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Назранова Марианна Юрьевна** – студентка, Сеченовский Университет

**Буторов Василий Николаевич** – к.м.н., доцент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

# Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике нарушений сердечного ритма

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

Одним из трендов современной кардиологии является применение препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ -3 ПНЖК) в профилактике нарушений сердечного ритма и предотвращении внезапной сердечной смерти. В экспериментальных исследованиях установлено, что  $\omega$ -3 ПНЖК обладают разнообразными плеiotропными эффектами: снижают образование кислородных радикалов, уменьшают реперфузионные осложнения, снижают уровень тромбоксана и агрегацию тромбоцитов, улучшают эндотелиальную функцию. Доказана способность  $\omega$ -3 ПНЖК оказывать противовоспалительное действие, которое включает в себя ингибирование хемотаксиса лейкоцитов, экспрессии молекул адгезии, образование эйкозаноидов и биологически активных веществ, обладающих мощными противовоспалительными свойствами. Одним из наиболее значимых эффектов  $\omega$ -3 ПНЖК можно считать их антиатерогенное действие. Антиаритмические свойства  $\omega$ -3 ПНЖК связаны с воздействием на ионные каналы кардиомиоцитов, они способны активировать «медленные» кальциевые каналы, повышать активность  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы и уменьшать работу натриевых каналов. В экспериментах на животных было показано, что в условиях ишемии или адренергической стимуляции  $\omega$ -3 ПНЖК стабилизируют мембрану кардиомиоцитов, способны увеличивать длительность эффективного рефрактерного периода и предупреждать развитие различных нарушений сердечного ритма. Проведенные клинические исследования доказывают, что назначение  $\omega$ -3 ПНЖК в дополнение к стандартному лечению способствует снижению риска развития новых случаев фибрилляции предсердий, желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти.

**Ключевые слова:** омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, фибрилляция предсердий, аритмии, внезапная сердечная смерть, профилактика.

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике нарушений сердечного ритма. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):498-502. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-01

## The Value of Omega-3 Fatty Acids in the Prevention of Heart Rhythm Disorders

Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova\*

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

One of the trends in modern cardiology is the use of omega-3 polyunsaturated fatty acids ( $\omega$ -3 PUFA) in the prevention of heart rhythm disorders and the prevention of sudden cardiac death. In experimental studies, it was found that  $\omega$ -3 PUFAs have a variety of pleiotropic effects: they reduce the formation of oxygen radicals, reduce reperfusion complications, reduce the level of thromboxane and platelet aggregation, and improve endothelial function. The ability of  $\omega$ -3 PUFA to have an anti-inflammatory effect, which includes the inhibition of leukocyte chemotaxis, the expression of adhesion molecules, the formation of eicosanoids and biologically active substances with powerful anti-inflammatory properties. One of the most significant effects of  $\omega$ -3 PUFA can be considered their anti-atherogenic effect. Antiarrhythmic properties of  $\omega$ -3 PUFA are associated with the effect on the ion channels of cardiomyocytes, they are able to activate "slow" calcium channels, increase the activity of  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase and reduce the work of sodium channels. In animal experiments, it has been shown that in conditions of ischemia or adrenergic stimulation,  $\omega$ -3 PUFA stabilizes the cardiomyocyte membrane, can increase the duration of the effective refractory period, and prevent the development of various heart rhythm disorders. Clinical studies have shown that the administration of  $\omega$ -3 PUFA in addition to standard treatment reduces the risk of new cases of atrial fibrillation, ventricular arrhythmias and sudden cardiac death.

**Keywords:** omega-3 fatty acids, atrial fibrillation, arrhythmias, sudden cardiac death, prevention.

**For citation:** Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. The Value of Omega-3 Fatty Acids in the Prevention of Heart Rhythm Disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):498-502. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-01

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

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) отнесена мировым медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века» наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом. Возникновение ФП значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего, ишемического инсульта [1, 2].

На сегодняшний день можно с уверенностью говорить, что ФП является одним из триггеров сердечно-сосудистого континуума, который представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений

из-за воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний до развития синдрома ХСН и смертельного исхода [3].

Несмотря на достижения в применении хирургических катетерных вмешательств при ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается медикаментозным. Существуют две основные стратегии в лечении больных с ФП: контроль ритма и контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС). К преимуществам тактики контроля ЧЖС при ФП относятся хорошая переносимость препаратов и отсутствие побочных эффектов, недостатком считают сохранение симптомов аритмии. Восстановление и удержание синусового ритма у пациентов с ФП позволяет уменьшить симптомы аритмии. Однако эффективность лечения при назначении боль-

Received/Поступила: 15.05.2020

Accepted/Принята в печать: 21.05.2020

шинства антиаритмических препаратов остается очень низкой, а риск развития побочных эффектов достаточно высоким. На протяжении последних лет проводятся все новые и новые попытки создания универсального антиаритмического препарата с высоким уровнем противорецидивной эффективности и безопасности. Накопленные данные пока не позволяют говорить о радикальном изменении тактики ведения больных с ФП.

Некоторые группы лекарственных препаратов, не обладающих непосредственными антиаритмическими свойствами, могут уменьшать появление новых случаев ФП или снижать частоту ее рецидивирования [4]. Данное направление лечения получило название «upstream» или «дополнительная терапия», в дословном переводе – «не лежащая в рамках привычной антиаритмической терапии». К этой группе препаратов относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины, антагонисты альдостерона и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω-3 ПНЖК). Все эти лекарственные средства могут воздействовать на патогенетические механизмы ФП, поэтому «upstream терапия» может называться патогенетической. Одним из современных и перспективных направлений в первичной профилактике ФП является использование ω-3 ПНЖК. В современном мире появилось большое количество продуктов ω-3 ПНЖК, но при назначении с целью лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний необходимо использовать лекарственные препараты с наличием доказательной базы.

В последние годы активно обсуждается роль воспаления в патогенезе развития ФП. В многочисленных исследованиях было отмечено увеличение плазменных концентраций гомоцистеина, С-реактивного белка и воспалительных цитокинов у пациентов с впервые выявленной и пароксизмальной формой ФП [5,6].

### **Препараты ω-3 ПНЖК и фибрилляция предсердий**

Профилактический эффект ω-3 ПНЖК при ФП связывают с улучшением функции эндотелия, противовоспалительным и антиоксидантным действием. ω-3 ПНЖК являются универсальными компонентами клеточной стенки кардиомиоцитов, оказывая на них стабилизирующее действие, снижают флуоресцентную анизотропию мембран и окислительный стресс, подавляют вызванное растяжением укорочение рефрактерного периода сердца [7-9].

На животных моделях с ФП назначение ω-3 ПНЖК способствовало уменьшению электрического и структурного ремоделирования предсердий. В экспериментальных работах на собаках применение ω-3 ПНЖК приводило к уменьшению индукции ФП при электрокардиостимуляции [9].

В исследовании Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study у 2174 мужчин в возрасте от 42 до 60 лет более высокий уровень ω-3 ПНЖК в сыворотке крови ассоциировался со снижением риска развития ФП [10].

Одним из наиболее перспективных направлений при назначении ω-3 ПНЖК в первичной профилактике ФП можно считать их протективный эффект в послеоперационном периоде аорто-коронарного шунтирования у больных ИБС. В исследовании L. Calo и соавт. было показано, что назначение ω-3 ПНЖК за 5 дней до проведения аортокоронарного шунтирования в дополнение к стандартному лечению способствует снижению риска развития новых случаев ФП на 58% [11].

В исследовании G. Skuladottir и соавт. было включено 125 пациентов, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда [12]. Всем больным определяли плазменные концентрации ПНЖК перед операцией и на третий день после вмешательства. Авторы показали, что у пациентов с исходной низкой концентрацией ПНЖК в плазменных фосфолипидах риск развития послеоперационной аритмии статистически значимо выше, чем у больных с нормальным значением данного показателя. Исследователи сделали вывод, что назначение ω-3 ПНЖК больным с дефицитом жирных кислот в плазменных фосфолипидах может предотвратить возникновение ФП.

Назначение ω-3 ПНЖК во вторичной профилактике ФП является предметом дискуссии и имеет ряд сторонников и их оппонентов [13-14]. В исследовании S. Nodari и соавт. прием ω-3 ПНЖК приводил к снижению частоты развития ФП после проведения электрической кардиоверсии. В группе больных, принимавших ω-3 ПНЖК на протяжении 6 мес после электрической кардиоверсии, пароксизмы ФП были отмечены только в 13% случаев, в то время как аналогичный показатель в контрольной группе составил 40% [14].

Таким образом, применение ω-3 ПНЖК является многообещающим направлением первичной профилактики ФП, так как они обладают противовоспалительным, антиоксидантным и прямым электрофизиологическим действием.

### **Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти**

До настоящего времени сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной смерти во всем мире, при этом более 25% пациентов умирают внезапно [15]. Число случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) составляет 1,4 на 100000 населения в год, риск ее возникновения выше у мужчин [16,17].

Основные причины развития ВСС имеют отличия в разных возрастных группах. В молодом возрасте преобладает патология ионных каналов, кардиомиопатии, миокардиты и интоксикации, а в более старшем возрасте



ВСС возникает у пациентов с ИБС, клапанными пороками и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [18-20]. Установлено, что в подавляющем большинстве случаев механизмами развития ВСС являются желудочковые тахикардии – желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков с последующим развитием асистолии [21].

Одним из трендов современной кардиологии является применение препаратов  $\omega$ -3 ПНЖК в профилактике желудочковых тахикардий и предотвращении ВСС. В экспериментальных исследованиях установлено, что  $\omega$ -3 ПНЖК обладают разнообразными плеiotропными эффектами: снижают образование кислородных радикалов, уменьшают реперфузионные осложнения, понижают уровень тромбксана и агрегацию тромбоцитов, улучшают эндотелиальную функцию [22-26]. Доказана способность  $\omega$ -3 ПНЖК оказывать противовоспалительное действие, которое включает в себя ингибирование хемотаксиса лейкоцитов, экспрессию молекул адгезии, образование эйкозаноидов и биологически активных веществ, обладающих мощными противовоспалительными свойствами [27-30]. Одним из наиболее значимых эффектов  $\omega$ -3 ПНЖК можно считать их антиатерогенное действие, данные препараты рекомендованы Европейским обществом кардиологов для лечения гипертриглицеридемии [31].

Антиаритмические свойства  $\omega$ -3 ПНЖК связаны с воздействием на ионные каналы кардиомиоцитов, они способны активировать «медленные» кальциевые каналы, повышать активность  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы и уменьшать работу натриевых каналов [23,24,32]. В экспериментах на животных было показано, что в условиях ишемии или адренергической стимуляции  $\omega$ -3 ПНЖК стабилизируют мембрану кардиомиоцитов, способны увеличивать длительность эффективного рефрактерного периода и предупреждать развитие различных нарушений сердечного ритма [33]. Включение  $\omega$ -3 ПНЖК в мембрану кардиомиоцитов уменьшает электрическую возбудимость клеток и оказывает на них стабилизирующее действие. В ряде работ показано, что  $\omega$ -3 ПНЖК улучшают показатели вариабельности сердечного ритма, оказывая модифицирующее влияние на основные и второстепенные факторы риска ВСС [34].

Впервые внимание исследователей к антиаритмическим свойствам  $\omega$ -3 ПНЖК привлек феномен эскимосов – коренных жителей Гренландии. Несмотря на высокое потребление животных жиров и незначительное количество растительных продуктов в рационе питания, уровень смертности от сердечно-сосудистых событий в популяции жителей Гренландии был достоверно ниже, чем в Дании. В 1970 г. датские ученые доказали, что снижение риска сердечно-сосудистой смерти было связано с высоким потреблением рыбы, мяса тюленей и китов, в котором более высокий уровень  $\omega$ -3 ПНЖК [35].

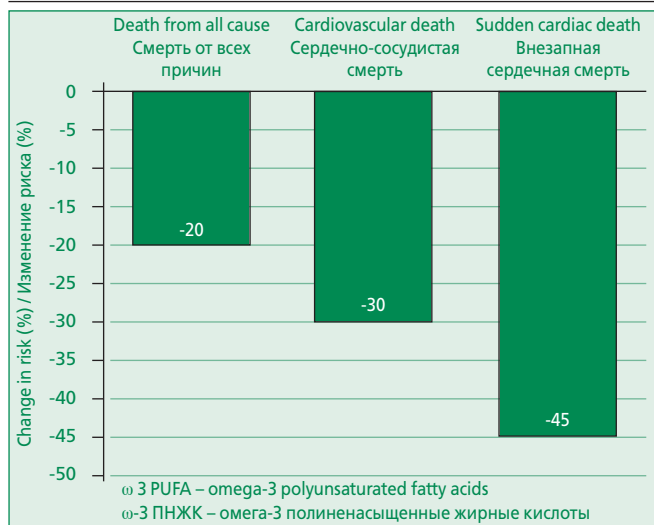
Аналогичные данные были получены японскими исследователями, установивших позитивное влияние большого потребления рыбы и морепродуктов на снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [36].

В 1989 г. были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования DART, в котором проводилась оценка эффективности диеты, содержащей обязательное потребление в рационе питания рыбы не менее 2 р/нед [37]. В исследовании приняло участие 2033 пациента с перенесенным ранее инфарктом миокарда. Авторы сделали вывод, что потребление в рационе жирной рыбы снижало сердечно-сосудистую летальность на 29%, преимущественно, за счет уменьшения случаев желудочковых тахикардий [37].

Одним из наиболее хорошо изученных лекарственных средств, содержащее высокую концентрацию этиловых эфиров  $\omega$ -3 ПНЖК (46% этилового эфира эйкозопентаеновой кислоты и 38% этилового эфира докозагексаеновой кислоты) является препарат Омакор (Abbott Laboratories, США). Другие препараты  $\omega$ -3 ПНЖК представляют собой не лекарственные средства, а пищевые добавки, не имеющие доказательной базы их эффективности и безопасности применения. Убедительная доказательная база в отношении Омакора была получена во многих рандомизированных клинических исследованиях [38-41], одной из наиболее крупных работ, изучавших влияние  $\omega$ -3 ПНЖК на прогноз пациентов с ИБС с перенесенным инфарктом миокарда, было исследование GISSI-Prevenzione [38]. Общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 11324 человек, из которых 5666 больных в дополнение к стандартной терапии в связи с ИБС получали Омакор в дозе 1 г/сут.

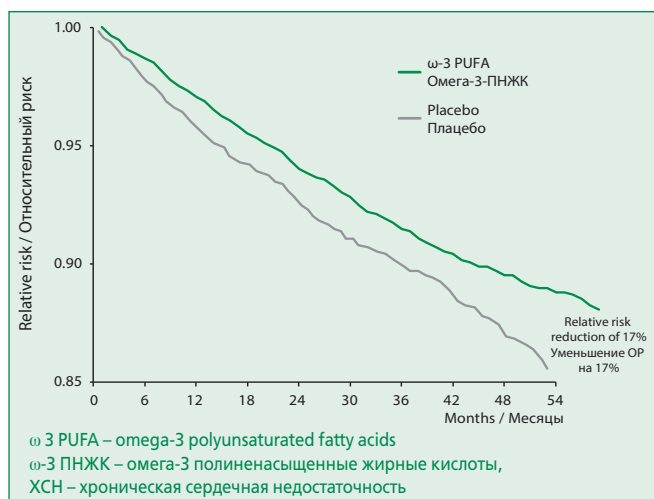
При длительном наблюдении за пациентами было показано, что назначение  $\omega$ -3 ПНЖК привело к статистически значимому снижению риска смерти от любых причин на 20%, риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 30%, нефатальных инфаркта миокарда и инсульта на 20% и риска внезапной смерти на 45% (рис. 1). Снижение риска ВСС достигло статистической значимости уже через 4 мес после начала лечения (на 53%;  $p=0,048$ ) [38]. В исследовании GISSI-Prevenzione было доказано, что назначение препарата Омакор больным ИБС с перенесенным инфарктом миокарда позволяет уменьшить риск развития фатальных аритмий и ВСС.

В многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование GISSI-HF были включены 7046 пациентов с ХСН II-IV функционального класса [39], из которых 566 больных имели имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Для вторичной профилактики жизнеугрожающих аритмий пациентам дополнительно назначали препараты  $\omega$ -3 ПНЖК, продолжительность наблюдения составила в среднем 3,9 лет.



**Figure 1. Reducing the risk of total, cardiovascular and sudden cardiac death with the taking of  $\omega$ -3 PUFAs (adapted from [38])**

**Рисунок 1. Снижение риска общей, сердечно-сосудистой и внезапной сердечной смерти при назначении  $\omega$ -3 ПНЖК (адаптировано из [38])**



**Figure 2. Reducing the risk of ventricular arrhythmias in patients with heart failure taking  $\omega$ -3 PUFAs (adapted from [39])**

**Рисунок 2. Снижение риска развития желудочковых аритмий у пациентов с ХСН при назначении  $\omega$ -3 ПНЖК (адаптировано из [39])**

Назначение Омакора у пациентов с ХСН привело к статистически значимому снижению общей смертности на 9%, уменьшению риска госпитализаций по причине сердечно-сосудистых событий на 8%, снижению риска развития желудочковых нарушений ритма на 17% (рис. 2). В подгруппе пациентов с ИКД частота развития аритмий, потребовавших кардиоверсий ИКД, снизилась на 20% [39].

При проведении субанализа исследования GISSI-HF у больных, получавших препараты  $\omega$ -3 ПНЖК, было выявлено статистически значимое увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 8,1%

через 1 год, на 11,1% – через 2 года и на 11,5% – через 3 года лечения [39].

В ретроспективном исследовании GPRD была оценена эффективность  $\omega$ -3 ПНЖК во вторичной профилактике у пациентов с инфарктом миокарда [40]. Назначение Омакора больным в течение первых 90 дней после инфаркта миокарда позволило уменьшить риск смерти на 21,8%. Наибольшее снижение риска смерти – до 32% наблюдалось у тех пациентов, которым лечение препаратами  $\omega$ -3 ПНЖК было начато в первые 14 дней [40].

Недавно завершилось двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование REDUCE-IT с участием 8179 пациентов, доказавшее позитивное влияние препарата  $\omega$ -3 ПНЖК (икосапент этила) в улучшении прогноза пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или сахарным диабетом [41]. Критериями включения пациентов в исследование были установленные в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания или сахарный диабет 2 типа в сочетании со следующими факторами риска: уровень триглицеридов  $>2,3$  ммоль/л и менее 5,6 ммоль/л, достигнутый целевой уровень липопротеидов низкой плотности  $>1,03$  ммоль/л и  $<2,6$  ммоль/л.

Конечными точками в исследовании REDUCE-IT были: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ишемический инсульт, реваскуляризация, нестабильная стенокардия. Медиана длительности наблюдения составила 4,9 лет.

В группе пациентов, принимавших  $\omega$ -3 ПНЖК, в сравнении с плацебо наблюдалось снижение относительного риска развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 25% ( $p<0,001$ ). Частота первичной конечной точки в группе  $\omega$ -3 ПНЖК составила 17,2%, в группе плацебо – 22,0% (отношение шансов 0,75; 95% доверительный интервал 0,68-0,83;  $p=0,001$ ). Было выявлено статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности в группе больных, принимавших  $\omega$ -3 ПНЖК [41].

Также необходимо отметить, что применение препарата Омакор обоснованно с фармакоэкономической точки зрения. Назначение этого препарата для профилактики аритмий после аорто-коронарного шунтирования приводит к снижению расходов на лечение – в зависимости от выбранной базы – на 6-50% [42].

## Закключение

Таким образом, проведенные клинические исследования убедительно доказывают наличие у препарата Омакор антиаритмогенных свойств, что позволяет рекомендовать его применение в составе комплексной терапии для профилактики нарушений сердечного ритма и ВСС пациентам высокой категории риска сердечно-сосудистых заболеваний.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Эбботт Лэбораториз, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

## References / Литература

1. Friberg L. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012;33:1500-10. DOI:10.1093/eurheartj/ehs488.
2. January C.T., Wann L.S., Calkins H., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2019;16(8):e66-e93. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
3. Shukla A. Avoiding permanent atrial fibrillation: treatment approaches to prevent disease progression. *Vascular Health and Risk Management.* 2014;10:1-12. DOI:10.2147/VHRM.S49334.
4. Aviles R.J. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108(24):3006-10. DOI:10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F.
5. Asselbergs F.W. C-reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2005;98(1):73-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2003.12.028.
6. Savelieva I. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace.* 2011;13(3):308-28. DOI:10.1093/europace/euq002.
7. Savelieva I. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5:30-41. DOI:10.1038/npcardio1038.
8. Savelieva I. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2010;381:1-13. DOI:10.1007/s00210-009-0468-y.
9. Sarrazin J.F., Comeau G., Daleau P., et al. Reduced incidence of vagally induced atrial fibrillation and expression levels of connexins by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(15):1505-12. DOI:10.1016/j.jacc.2007.05.046.
10. Virtanen J., Murus J., Voutilainen S., Tuomainen T. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hospital diagnosis of atrial fibrillation in men. *Circulation.* 2009;120:2315-21. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.852657.
11. Calo L. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1723-8. DOI:10.1016/j.jacc.2005.02.079.
12. Skuladottir G.V., Heidarsdottir R., Arnar D.O., et al. Plasma n-3 and n-6 fatty acids and the incidence of atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:995-1003. DOI:10.1111/j.1365-2362.2011.02497.x.
13. Kumar S., Sutherland F., Lee J.M., et al. Effects of high dose intravenous fish oil on human atrial electrophysiology: implications for possible anti- and pro-arrhythmic mechanisms in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2754-60. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.03.053.
14. Nodari S., Triggiani M., Campia U., et al. n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective, randomized study. *Circulation.* 2011;124(10):1100-6. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.022194.
15. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C. 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J.* 2015;36(41):2757-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehv445.
16. Niemeijer M.N., van den Berg M.E., Leening M.J., et al. Declining incidence of sudden cardiac death from 1990 - 2010 in a general middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study. *Heart Rhythm.* 2015;12:123-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.09.054.
17. Eckart R.E., Shry E.A., Burke A.P., et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1254-61. DOI:10.1016/j.jacc.2011.01.049.
18. Vassalini M., Verzeletti A., Restori M., De Ferrari F. An autopsy study of sudden cardiac death in persons aged 1-40 years in Brescia (Italy). *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(6):446-53. DOI:10.2459/JCM.0000000000000234.
19. Mazzanti A., O'Rourke S., Ng K., et al. The usual suspects in sudden cardiac death of the young: a focus on inherited arrhythmogenic diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12:499-519. DOI:10.1586/14779072.2014.894884.
20. Wellens H.J., Schwartz P.J., Lindemans F.W., et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J.* 2014;35:1642-51. DOI:10.1093/eurheartj/ehu176.
21. Pedersen C.T., Kay G.N., Kalman J., et al. EHRA/HRS/APHS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace.* 2014;16:1257-83. DOI:10.1093/europace/euu194.
22. De Caterina R. n-3 Fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2011;364:2439-50. DOI:10.1056/NEJMr1008153.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Abbott Laboratories, but it did not affect own opinion of the authors.

23. Leaf A., Xiao Y., Kang J., Billman G. Membrane effects of the n-3 fish oil fatty acids, which prevent fatal ventricular arrhythmias. *J Membr Biol.* 2005;206:129-39. DOI:10.1007/s00232-005-0789-9.
24. Oh D., Talukdar S., Bae, E. et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell.* 2010;142(5):687-98. DOI:10.1016/j.cell.2010.07.041.
25. Calder P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):645-62. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x.
26. Cawood A., Ding R., Napper F., et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. *Atherosclerosis.* 2010;212(1):252-9. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.022.
27. Leaf A., Kang J.X., Xiao Y.F., Billman G.E. Clinical prevention of sudden cardiac death by omega-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by omega-3 fish oils. *Circulation.* 2003;107:2646-52. DOI:10.1161/01.CIR.0000069566.78305.33.
28. Leaf A., Xiao Y.F., Kang J.X., Billman G.E. Prevention of sudden cardiac death by omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol Ther.* 2003;98:355-77. DOI:10.1016/s0163-7258(03)00039-1.
29. Segal-Isaacs C.J., Wyllie-Rosett J. The cardiovascular effects of fish oils and omega-3 fatty acids. *Heart Dis.* 1999;1:149-54.
30. Von Schacky C. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7:131-6. DOI:10.1097/00075197-200403000-00005.
31. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
32. Li G., Sun H., Zhang X. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultrarapid delayed rectifier K<sup>+</sup> currents and Na<sup>+</sup> current in human atrial myocytes. *Cardiovasc Res.* 2009;81:286-93. DOI:10.1093/cvr/cvn322.
33. Ninio D., Murphy K., Howe P., Saint D. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1189-94. DOI:10.1111/j.1540-8167.2005.50007.x.
34. London B., Albert C., Anderson M.E., et al. Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation.* 2007;116:e320-35. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.12984.
35. Bang H.O., Dyerbert J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. In: Draper H, ed. *Advances in Nutrition Research.* New York, NY: Plenum Press; 1980:1-22.
36. Kagawa Y., Nishizawa M., Suzuki M., et al. Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular diseases. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1982;28:441-53. DOI:10.3177/jnsv.28.441.
37. Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F., et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet.* 1989;2:757-61. DOI:10.1016/s0140-6736(89)90828-3.
38. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico. *Lancet.* 1999;354:447-55.
39. GISSI-HF investigators. Effect of ω-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1223-130. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
40. Poole C., Halcox J., Jenkins-Jones S., et al. Omega-3 fatty acids and mortality outcome in patients with and without type 2 diabetes after myocardial infarction: A retrospective, matched-cohort study. *Clin. Ther.* 2013;35(1):40-51. DOI:10.1016/j.clinthera.2012.11.008.
41. Bhatt D., Steg P., Miller M. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22. DOI:10.1056/NEJMoa1812792.
42. Plavinskii S.L., Barinova A.N. Use of Highly Concentrated Polyunsaturated Fatty Acids for Prevention of Complications After Myocardial Infarction. Cost-Utility Analysis. *Kardiologiya.* 2018;58(2):75-88 (In Russ.). [Плавинский С. Л., Баранова А. Н. Использование препарата высококонцентрированных этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот в профилактике осложнений после перенесенного инфаркта миокарда. Анализ стоимости-полезность. *Кардиология.* 2018;58(2):75-88]. DOI:10.18087/cardio.2018.2.10089.

### About the Authors:

**Valery I. Podzolkov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, Director of the Therapeutic Clinic, University Clinical Hospital №4, Sechenov University

**Aida I. Tarzimanova** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

### Сведения об авторах:

**Подзолков Валерий Иванович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, директор клиники факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

**Тарзиманова Аида Ильгизовна** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет



## Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал  
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»  
на второе полугодие 2020 г. вы можете не только с помощью:

- каталога «агентства Роспечать» (индекс 20168)
- объединенного каталога «Пресса России» (индекс 81306)
- интернет-каталога агентства «Книга-Сервис» (индекс 81306)
- каталогов стран СНГ (индекс 81306)

но и через издательство «Столичная издательская компания»

**Стоимость подписки на второе полугодие 2020 г.  
1050 руб.**

### ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ  
включена в подписную цену.

### Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"  
(наименование получателя платежа)  
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в 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

### Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"  
(наименование получателя платежа)  
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в 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

2020





## ПОДПИСКА НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2020 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2020 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 этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес плательщика»

### Анкета читателя

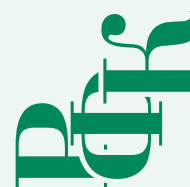
Фамилия .....

Имя .....

Отчество .....

Почтовый индекс .....

Адрес доставки (подробно) .....



Контактный телефон с кодом города .....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

# Эгипрес®

амлодипин + рамирип

♥ Двойная  
уверенность



Lazar  
Lazarevich  
Lazarevich



#### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭГИПРЕС®

Регистрационное удостоверение ЛП-002402. Торговое название: ЭГИПРЕС®. Международное непатентованное название: амлодипин + рамирип. Лекарственная форма: Капсулы, каждая капсула содержит 5 или 10 мг рамирипа, 5 или 10 мг амлодипина в разных соотношениях (5/5, 5/10, 10/5, 10/10) 30 капсул в упаковке. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор + блокатор «медленных» кальциевых каналов). **Способ применения и дозы:** По 1 капсуле 1 раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Доза препарата Эгипрес подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: рамирипа и амлодипина у пациентов с АГ. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия амлодипином и рамирипом в дозах, как в комбинации). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Ангине некротического сердца в анамнезе, в том числе и связанной с предшествующей терапией ингибиторами АПФ. Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Острая стадия инфаркта миокарда. Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана. Беременность и период грудного вскармливания. Первичный гиперальдостеронизм. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин), шок. Обструктивный процесс, затрудняющий выброс крови из левого желудочка. Гемодиализ, гемофильтрация, нефролиз. Одновременное применение препаратов, содержащих ализкирен, у пациентов с нарушением функции почек (СК менее 60 мл/мин) и пациентов с сахарным диабетом. Алопеция, липопропротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности). Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых - пчел, ос. Возраст до 18 лет. **Побочное действие:** Со стороны ССС: периферические отеки (лодыжки и стопы), ощущение сердцебиения, чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, ощущение «легкости» в голове, ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость; Со стороны дыхательной системы: «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка; Со стороны пищеварительной системы: боль в брюшной полости, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, жажда, воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота; Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: кожная сыпь, в частности, макулопапулезная; Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: мышечные судороги, миалгия; Со стороны обмена веществ, питания и лабораторных показателей: повышение содержания калия в крови, Общие нарушения: боли в груди, чувство усталости. Код АТХ: C09BB04.

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

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





КАРДИОМАГНИЛ  
*Дарит Вам время*



# КАРДИОМАГНИЛ

- ♥ Длительный ежедневный прием Кардиомагнил — это доказанная защита от инфаркта и тромбоза
- ♥ Кардиомагнил — это качество, проверенное временем

АО «Нижфарм»: ул. Салганская, д. 7, г. Нижний Новгород, 603950;

тел.: +7 831 278 8088, факс: +7 831 430 7213, e-mail: med@stada.ru, www.stada.ru

Адаптировано из материалов: Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Lancet. 2009; 373: 1849–60

STADA

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ  
ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ИЛИ ОБРАТИТЕСЬ К СПЕЦИАЛИСТУ