

# СЕРДЦЕ

ТОМ 15, №1, 2016

## ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Официальный рецензируемый журнал Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности» и рабочей группы по сердечной недостаточности Российского кардиологического общества



ISSN 1728-4724

ОБЩЕСТВО  
СПЕЦИАЛИСТОВ



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# С БРИЛИНТОЙ ВЫ СПАСАЕТЕ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ<sup>1</sup>

 **БРИЛИНТА**<sup>®</sup>  
тикагрелор таблетки

**ПРЕДОТВРАЩАЕТ БОЛЬШЕ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СМЕРТЕЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С ИМ, ЧЕМ КЛОПИДОГРЕЛ<sup>1</sup>**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата БРИЛИНТА<sup>®</sup>. Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта<sup>®</sup>. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта<sup>®</sup>, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (неустойчивой стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST [STEMI], включая больных, получающих лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрезмерному коронарному вмешательству (КОВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ)). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата; активное патологическое кровотечение; внутреннее кровоизлияние в анамнезе; умеренная или тяжелая печеночная недостаточность; совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СУР34А (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодолом, ритонавиром и атазанавиром); детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта<sup>®</sup>. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-й степени; обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта<sup>®</sup> (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию, тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта<sup>®</sup> уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Обочное действие», «Особые указания»), в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта<sup>®</sup> рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрация дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамил и хинидин), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Следует начать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта<sup>®</sup>, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушибы и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. Мегаблизм и питание: редко — гиперурикемия. Нервная система: нечасто — внутреннее кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко — парестезия, спутанность сознания. Органы зрения: нечасто — кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные) Органы слуха: редко — кровоизлияние в ухо, вертиго. Дыхательная система: часто — одышка, носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье. Пищеварительная система: часто — желудочно-кишечное кровотечение; нечасто — рвота с кровью, кровотечения из язвы ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко — ретроперитонеальное кровотечение, запор Кожа и подкожные ткани: часто — подкожные или кожные гематомы, синяки; нечасто — сыпь, зуд Опорно-двигательная система: редко — гемартроз. Мочевыводящая система: нечасто — кровотечение из мочевыводящих путей. Repродуктивная система: нечасто — вагинальное кровотечение (включая метроррагии). Отклонения лабораторных показателей: редко — увеличение концентрации креатинина в крови Прочие: часто — кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто — кровотечение после процедуры; редко — кровотечение из раны, травматическое кровотечение. Постмаркетинговое применение. Нарущения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротической отек (см. раздел «Противопоказания»). Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения — 21.05.2014.

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al for the PLATO Investigators. N Engl J Med. 2009; 361: 1045-1057.  
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта<sup>®</sup> (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 27.10.2011  
3. Полную редакцию раздела Способ применения и дозы смотрите в полном варианте инструкции.  
4. Полную редакцию раздела Побочное действие смотрите в полном варианте инструкции.

## СЕРДЦЕ: ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ» И РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА. ЖУРНАЛ ПУБЛИКУЕТ ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ, ОБЗОРЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ И РЕКОМЕНДАЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, А ТАКЖЕ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.

**Главный редактор:** Беленков Ю. Н., академик РАН, профессор, д.м.н., Москва

**Заместитель главного редактора:** Мареев В. Ю., профессор, д.м.н., Москва

**Ответственный секретарь:** Арутюнов Г. П., профессор, д.м.н., Москва

**Научный редактор:** Рылова А. К., профессор, д.м.н., Москва

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т., профессор, д.м.н. (Москва)	Лопатин Ю. М., профессор, д.м.н. (Волгоград)
Акчурин Р. С., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)	Мартынов А. И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Анкер Штефан, профессор (Германия)	Моисеев В. С., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ардасhev А. В., профессор, д.м.н. (Москва)	Недогода С. В., профессор, д.м.н. (Волгоград)
Аронов Д. М., профессор, д.м.н. (Москва)	Оганов Р. Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Беркинбаев С. Ф., профессор, д.м.н. (Казахстан)	Орлова Я. А., д.м.н. (Москва)
Бойцов С. А., профессор, д.м.н. (Москва)	Панченко Е. П., профессор, д.м.н. (Москва)
Васюк Ю. А., профессор, д.м.н. (Москва)	Перепеч Н. Б., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Галывич А. С., профессор, д.м.н. (Казань)	Руда М. Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Гарганеева А. А., профессор, д.м.н. (Томск)	Сеферович Петар, профессор (Сербия)
Гендлин Г. Е., профессор, д.м.н. (Москва)	Сидоренко Б. А., профессор, д.м.н. (Москва)
Гиляревский С. Р., профессор, д.м.н. (Москва)	Ситникова М. Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Глезер М. Г., профессор, д.м.н. (Москва)	Скибицкий В. В., профессор, д.м.н. (Краснодар)
Голыцын С. П., профессор, д.м.н. (Москва)	Сторожаков Г. И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Грацианский Н. А., профессор, д.м.н. (Москва)	Тарловская Е. И., профессор, д.м.н. (Нижний Новгород)
Гуревич М. А., профессор, д.м.н. (Москва)	Терещенко С. Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Деев А. Д., к.ф.-м.н. (Москва)	Филиппатос Герасимос, профессор (Греция)
Довгалеvский П. Я., профессор, д.м.н. (Саратов)	Фомин И. В., профессор, д.м.н. (Нижний Новгород)
Драпкина О. М., профессор, д.м.н. (Москва)	Чесникова А. И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Дупляков Д. В. (Самара)	Шляхто Е. В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Задонченко В. С., профессор, д.м.н. (Москва)	Явелов И. С., д.м.н. (Москва)
Карпов Ю. А., профессор, д.м.н. (Москва)	
Кобалава Ж. Д., профессор, д.м.н. (Москва)	
Козиолова Н. А., профессор, д.м.н. (Пермь)	
Коротеев А. В., профессор, д.м.н. (Москва)	
Лазебник Л. Б., профессор, д.м.н. (Москва)	

**Издательство:** КлиниМед Консалтинг. Руководитель издательства: Чайковский М. Э.

**Редакция:** E-mail: magazine@ossn.ru. Web: www.ossn.ru

**Распространение:** subscriptions@ossn.ru

Журнал издается с 2002 года.

Специализированное издание для медицинских и фармацевтических работников.

Журнал включен в перечень периодических научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ (с апреля 2008 г.).

ISSN 1728–4724.

Зарегистрировано в Федеральном агентстве по печати и массовым коммуникациям РФ ПИ № 77–9824 от 4 сентября 2001 года.

Подписной индекс в каталоге «Газеты. Журналы»

ОАО «Агентство Роспечать» – 81172.

Мнение ОССН или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Периодичность: 6 раз в год. Тираж – 17500 экземпляров.

Вверху: портрет академика А. Л. Мясникова (художник Щербakov Б. В.).



### RUSSIAN HEART JOURNAL

IT IS AN OFFICIAL PEER-REVIEWED JOURNAL OF RUSSIAN HEART FAILURE SOCIETY AND RUSSIAN CARDIOLOGY SOCIETY HEART FAILURE WORKING GROUP. EACH ISSUE CONTAINS ORIGINAL RESEARCH, ACCOMPANYING REVIEWS AND CLINICAL CASES COVERING ALL ASPECTS OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND COMORBID CONDITIONS.

**Chief Editor:** Belenkov Yu. N. (Moscow)

**Deputy Editor:** Mareev V. Yu. (Moscow)

**Executive Editor:** Arutyunov G. P. (Moscow)

**Associate Editor:** Rylova A. K. (Moscow)

### EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)	Koroteev A. V. (Moscow)
Akchurin R. S. (Moscow)	Lasebnik L. B. (Moscow)
Anker S. (Germany)	Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Ardashev A. V. (Moscow)	Martynov A. I. (Moscow)
Aronov D. M. (Moscow)	Moiseev V. S. (Moscow)
Berkinbaev S. F. (Kazakhstan)	Nedogoda S. V. (Volgograd)
Boytsov S. A. (Moscow)	Oganov R. G. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)	Orlova Ia. A. (Moscow)
Galyavich A. S. (Kazan)	Panchenko E. P. (Moscow)
Garganeeva A. A. (Tomsk)	Perpech N. B. (S-Petersburg)
Gendlin G. E. (Moscow)	Ruda M. Ya. (Moscow)
Gilyarevsky S. R. (Moscow)	Seferovich P. (Serbia)
Glezer M. G. (Moscow)	Sidorenko B. A. (Moscow)
Golitsyn S. P. (Moscow)	Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)
Gratsiansky N. A. (Moscow)	Skibitskii V. V. (Krasnodar)
Gurevich M. A. (Moscow)	Storozhakov G. I. (Moscow)
Deev A. D. (Moscow)	Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)
Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)	Tereshchenko S. N. (Moscow)
Drapkina O. M. (Moscow)	Filippatos G. (Greece)
Zadionchenko V. S. (Moscow)	Fomin I. V. (N-Novgorod)
Karpov Yu. A. (Moscow)	Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)
Kobalava Zh. D. (Moscow)	Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)
Kozioлова N. A. (Perm)	Yavelov I. S. (Moscow)

**Publishing House:** ClinMed Consulting. Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

**Contact information:** E-mail: magazine@ossn.ru. Web: www.ossn.ru

**Subscription:** subscriptions@ossn.ru

The Journal was published from the 2002.

ISSN 1728–4724.

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.

The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors, and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.

Published 6 time per year. Turnover – 17500.

On this page: Portrait of academician A. L. Myasnikov (artist Scherbakov B. V.).

## СОДЕРЖАНИЕ

### ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Клинические предикторы геморрагических осложнений при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST  
*Кочергина А. М., Кашталап В. В., Леонова В. О., Барбараш О. Л.*

3

Регистр пациентов стабильной со стенокардией на антиангинальной терапии: что ВЫбирают врачи в Российской Федерации?  
*Карпов Ю. А.*

9

Антиангинальная и антиатеросклеротическая эффективность стандартной терапии ИБС, ее комбинации с изосорбидом динитратом и никорандилом у пациентов со стенокардией и ожирением  
*Солодова Ю. А., Адамчик А. С.*

16

Основные аспекты применения ацетилсалициловой кислоты в кардиологической практике  
*Воробьева Н. М.*

24

### НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Возможности Омакора в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции  
*Линчак Р. М., Недбайкин А. М., Комков Д. С., Давиденко М. Н., Борискина Е. А., Свешников А. С., Коваль А. П., Компаниец О. Г., Агафонова Г. А.*

34

Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек  
*Татарский Б. А., Арутюнов Г. П.*

40

### В ПОВСЕДНЕВНУЮ ПРАКТИКУ

Кардиотоксичность химиотерапии  
*Селиверстова Д. В., Евсина О. В.*

50

### СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Внезапная сердечная смерть больного с поздним инфекционным эндокардитом биопротеза аортального клапана

*Гендлин Г. Е., Рязанцева Е. Е., Сторожак Г. И., Маркина Е. Ю., Ивжиц М. А., Захарова И. И., Сертакова О. В.*

58

Констриктивный перикардит: клинический случай

*Осипова О. А., Комисов А. А., Малай Н. В., Клеткина А. С., Басараб Д. А., Аскар И. В., Перуцкий Д. Н., Перуцкая Е. А.*

69

## CONTENTS

### ISCHEMIC HEART DISEASE

Clinical predictors of hemorrhagic complications in ST segment elevation acute myocardial infarction  
*Kochergina A. M., Kashtalap V. V., Leonova V. O., Barbarash O. L.*

3

Registry of patients with stable angina receiving antianginal therapy: What is the physicians' CHOICE in the Russian Federation?

*Karpov Yu. A.*

9

Antianginal and anti-atherosclerotic efficacy of the standard therapy for IHD, its combination with isosorbide dinitrate and nicorandil in patients with angina and obesity

*Solodova Yu. A., Adamchik A. S.*

16

Major aspects of using acetylsalicylic acid in clinical practice

*Vorobjeva N.M.*

24

### HEART RHYTHM DISORDERS

Possibilities of Omacor in prevention of recurrent atrial fibrillation after radiofrequency ablation

*Linchak R. M., Nedbaykin A. M., Komkov D. S., Davidenko M. N., Boriskina E. A., Sveshnikov A. S., Koval A. P., Kompaniets O. G., Agafonova G. A.*

34

Anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease

*Tatarsky B. A., Arutyunov G. P.*

40

### TO EVERYDAY PRACTICE

Cardiotoxicity of chemotherapy

*Seliverstova D. V., Evsina O. V.*

50

### CASE REPORT

Sudden cardiac death of a patient with late infectious endocarditis of bioprosthetic aortic valve

*Gendlin G. E., Ryazantseva E. E., Storozhakov G. I., Markina E. Yu., Ivzhits M. A., Zakharova I. I., Sertakova O. V.*

58

Constrictive pericarditis: a case report

*Osipova O. A., Komisov A. A., Malay N. V., Kletkina A. S., Basarab D. A., Askary I. V., Perutsky D. N., Perutskaya E. A.*

69

Кочергина А. М.<sup>1</sup>, Кашталап В. В.<sup>1</sup>, Леонова В. О.<sup>2</sup>, Барбараш О. Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

<sup>2</sup> – ГБОУ ВПО «КемГМА» МЗ РФ, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

DOI: 10.18087/рнж.2016.1.2148

УДК 616.127–005.8–005.1

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кровотечение, ОКС, риск кровотечений

*Ссылка для цитирования:* Кочергина А. М., Кашталап В. В., Леонова В. О., Барбараш О. Л. Клинические предикторы геморрагических осложнений при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15 (1):3–8

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Проблема геморрагических осложнений при ОКС, как следствия активного применения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), остается актуальной. Оценка частоты возникновения геморрагических осложнений затруднена. **Цель.** Оценить возможность использования различных шкал для прогнозирования геморрагических осложнений в госпитальном периоде острого ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ). **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены 407 пациентов (средний возраст 61,75±10,46 лет), госпитализированных в 2012 году с острым ИМпСТ. Сформированы две группы в зависимости от факта зарегистрированного геморрагического осложнения. Оценен возможный риск кровотечения по шкалам CRUSADE, ACTION, REACH. **Результаты.** Пациенты, имевшие геморрагическое осложнение, были достоверно старше (67,62±9,20 против 60,7±11,67 лет; p=0,0003); представлены в основном лицами женского пола (60% против 26,61%; p=0,000). Группа пациентов с кровотечениями имела сниженную скорость клубочковой фильтрации – СКФ (58,37±18,21 против 71,0±21,12 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; p=0,0003) на момент поступления в клинику. Группы с наличием и отсутствием геморрагических осложнений не различались по степени выраженности коронарного атеросклероза и риску кровотечений, оцененного по шкале CRUSADE. Достоверные различия получены при оценке риска по шкале ACTION (40,2±3,39 балла против 44,02±5,8 балла; p=0,000). **Заключение.** Пациенты с ИМпСТ с геморрагическими осложнениями характеризуются традиционными ФР кровотечений, такими как возраст, женский пол, почечная дисфункция. У пациентов с ИМпСТ возможно использование шкалы ACTION для стратификации риска кровотечений.

Kochergina A. M.<sup>1</sup>, Kashtalap V. V.<sup>1</sup>, Leonova V. O.<sup>2</sup>, Barbarash O. L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases” at the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Sosnovy Bulvar 6

<sup>2</sup> – State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, “Kemerovo State Medical Academy” of the RF Ministry of Health Care, Voroshilova 22a, Kemerovo 650029

### CLINICAL PREDICTORS OF HEMORRHAGIC COMPLICATIONS IN ST SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

**KEYWORDS:** BLEEDING, ACS, RISK OF BLEEDING

*For citation:* Kochergina A. M., Kashtalap V. V., Leonova V. O., Barbarash O. L. Clinical predictors of hemorrhagic complications in ST segment elevation acute myocardial infarction. Russian Heart Journal. 2016;15 (1):3–8

### SUMMARY

**Background.** The issue of hemorrhagic complications in ACS as a consequence of active, dual antiplatelet therapy (DAPT) and transcatheter coronary interventions (TCI) remains relevant. Evaluating the incidence of hemorrhagic complications is difficult. **Aim.** To evaluate a possibility of using different scales for prediction of hemorrhagic complications in the hospital period of ST segment elevation acute IM (STEMI). **Materials and methods.** This retrospective study included 407 patients (mean age, 61.75±10.46) admitted for acute STEMI in 2012. Two groups were formed based on the presence of documented hemorrhagic complications. Possible risk of hemorrhage was evaluated by CRUSADE, ACTION, and REACH scales. **Results.** Patients with hemorrhagic complications were significantly older (67.62±9.20 vs. 60.7±11.67, p=0.0003) and they were mostly female (60% vs. 26.61%; p=0,000). Glomerular filtration rate (GFR) was reduced in the group of patients with hemorrhages (58.37±18.21 vs. 71.0±21.12 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, p=0.0003) on admission. Groups with and without hemorrhagic complications did not differ in severity of coronary atherosclerosis and the risk of hemorrhages evaluated by the CRUSADE scale. Significant differences were observed in evaluation of the risk using the ACTION scale (scores 40.2±3.39 vs. 44.02±5.8, p=0.000). **Conclusion.** STEMI patients with hemorrhagic complications were characterized by traditional risk factors for hemorrhages, such as age, female gender, and renal dysfunction. The ACTION scale can be used for stratification of hemorrhage risk in patients with STEMI.

Современные взгляды на оказание помощи пациентам с ОКС предусматривают применение антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии в сочетании с инвазив-

ными методами реперфузии. Несмотря на эффективность такого подхода к снижению числа неблагоприятных ишемических событий, проблема геморрагических осложнений,

как следствия активного применения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), остается актуальной [1]. Оценка частоты возникновения геморрагических осложнений затруднена, так как до сих пор не существует их общепринятой классификации. Кроме того, частота регистрации геморрагических осложнений значительно варьирует в зависимости от типа проводимого исследования – рандомизированного или регистрового (рис. 1) [2]. Согласно данным зарубежной литературы частота «больших» или «тяжелых» кровотечений при ОКС варьирует от 1 до 10% [3, 4].

Отечественных работ, посвященных оценке частоты развития геморрагических осложнений при ОКС, крайне мало, в основном это данные регистровых исследований (РЕКОРД, РЕКОРД-2) [5]. Официальные показатели статистики здравоохранения РФ, связанные с проблемой ОКС, не требуют выделения геморрагических осложнений, поэтому любые клинические исследования, ставящие целью оценку распространенности кровотечений при ОКС, в настоящее время более чем актуальны.

Цель исследования: оценить клинические различия пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) в зависимости от наличия/отсутствия геморрагических осложнений в госпитальном периоде, выявить предикторы развития кровотечений и возможность использования различных шкал для прогнозирования их риска.

## Материалы и методы

Исследование проведено в МБУЗ Кемеровский кардиологический диспансер, анализу подверглись результаты наблюдения за 407 пациентами с ИМпСТ разного возраста, госпитализированными в клинику в 2012 г. Исследование носило ретроспективный наблюдательный характер. Критерием включения стал типичный болевой синдром давностью не более 24 часов от его начала, сопровождающийся подъемом сегмента ST на ЭКГ.

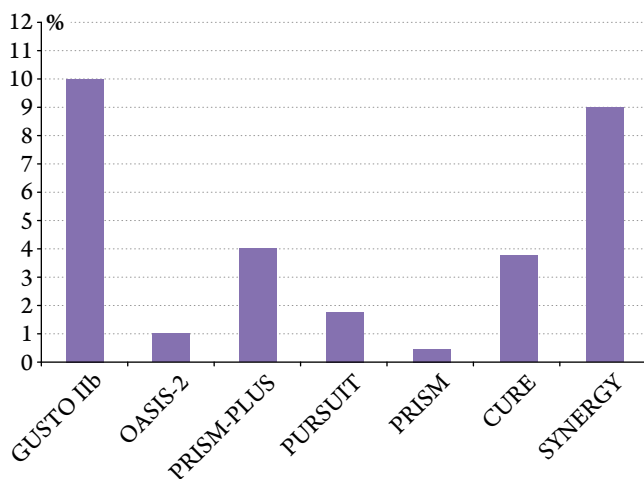


Рисунок 1. Частота «больших» кровотечений при ЧКВ в различных исследованиях

Из медицинской документации получены социально-демографические, клинико-anamнестические, ангиографические данные и результаты госпитального периода.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование – 61,75±10,46 лет, 72,75% из них были мужчины. Среднее время от начала заболевания до госпитализации составило 9,42±6,74 часов, неосложненный ИМпСТ имел место у 84,29% пациентов, снижение ФВ ЛЖ регистрировалось в 37 (10,39%) случаях. Ранее переносили ИМ 44 (12,35%) пациента, подвергались тому или иному виду реваскуляризации миокарда 20 (5,61%). Большинство (n=309, 86,79%) госпитализированных имели АГ и дислипидемию (n=295, 82,86%), около трети (n=97, 27,24%) – снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (формула СКД-ЕР1). Сахарный диабет 2 типа на момент госпитализации имели 23,87% (n=85) пациентов, 29,21% (n=104) были активными курильщиками.

В госпитальном периоде все пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию, включая ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел, статины, β-АБ и иАПФ. Диуретики в госпитальный период получали 122 (34,27%) пациента, в инотропных препаратах нуждались 54 (15,68%). Расчет дозировки антикоагулянтов производился без учета массы тела пациента, возраста и значения СКФ. Медикаментозное сопровождение ЧКВ в сравниваемых группах было одинаковым: 5000 ЕД гепарина болюсно на этапе установочной коронароангиографии (КАГ), 5000 ЕД гепарина дополнительно при последующем интракоронарном вмешательстве.

Настоящее исследование носило ретроспективный характер, ввиду чего оценка геморрагических осложнений проводилась по данным, полученным из медицинской документации. Полученные результаты представлены отдельно для группы пациентов, которые лечились консервативно, и для пациентов, которым была выполнена экстренная КАГ. За критерии оценки геморрагических осложнений взяты следующие: упоминание в медицинской документации о наличии гематомы в месте сосудистого доступа учитывалось, как гематома места пункции; при ультразвуковом подтверждении паравазального кровотока состояние трактовалось, как «пульсирующая гематома»; любое кровотечение, требовавшее гемотрансфузии, учитывалось как большое кровотечение. В настоящем исследовании эту группу составили пациенты только с кровотечениями из желудочно-кишечного тракта.

Риск кровотечений оценивался по трем шкалам: CRUSADE, ACTION, REACH и рассчитывался с помощью он-лайн калькулятора [6].

Для статистической обработки использовали стандартный пакет прикладных программ «STATISTICA 8.0». Применены методы непараметрической статистики. Качественные значения представляли в абсолютных чис-

лах (n) и процентах (%), которые сравнивались по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Количественные данные представлены в виде среднего и ошибки среднего. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Уровень критической значимости (p) был принят равным 0,05.

### Результаты

Из 407 проанализированных случаев геморрагические осложнения регистрировались у 40 (9,82%) пациентов. У 20 пациентов выявлены: гематомы места доступа (50% от всех осложнений, 4,91% от всех пациентов); 10 случаев пульсирующих гематом (25% от всех зафиксированных осложнений, 2,45% от всех пациентов, включенных в исследование); большие геморрагические осложнения были представлены гастроинтестинальными кровотечениями и зарегистрированы также у 10 пациентов.

Пациенты с геморрагическими осложнениями отличались от пациентов без них более старшим возрастом, преобладанием лиц женского пола, более частым наличием в анамнезе перенесенного ранее ИМ. В отношении остальных параметров, представленных в таблице 1, достоверных различий получено не было.

Анализ течения госпитального этапа заболевания позволил выявить, что группа пациентов с кровотечениями чаще имела почечную дисфункцию на момент поступления в стационар (СКФ средняя  $58,37 \pm 18,21$  против  $71,0 \pm 21,12$  мл/мин/м<sup>2</sup>;  $p=0,0003$ ). В этой группе больных отмечена тенденция к более низкой сократительной способности миокарда, оцененной при поступлении в клинику. Факт возникновения кровотечения достоверно удлинял сроки лечения пациента в стационаре ( $16,47 \pm 10,82$  против  $14,17 \pm 5,43$  дней;  $p=0,0254$ ), а также обуславливал тенденции к более высоким показателям госпитальной летальности (17,5% против 8,17%;  $p=0,0519$ ) (табл. 2).

Безусловно, проведение инвазивного вмешательства, как ЧКВ, так и экстренной КАГ, можно считать самостоятельным ФР кровотечений. Очевидно, что пациенты, которым исходно выбрана консервативная тактика ведения, надежно защищены от локальных и пульсирующих гематом. В то же время патогенез больших кровотечений (интракраниальных, гастроинтестинальных) при остром

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИМпСТ

Показатели	Без геморрагического осложнения (n=367)	С геморрагическим осложнением (n=40)	p
Средний возраст (лет)	60,7±11,67	67,62±9,20	0,0003
Мужской пол, (n, %)	269 (73,29)	16 (40)	0,0000
СД 2 типа, (n,%)	90 (24,52)	10 (25)	0,9466
Активное курение (n,%)	89 (24,31)	14 (35)	0,1408
Дислипидемия (n,%)	289 (80,27)	35 (87,5)	0,2692
Артериальная гипертензия, (n,%)	364 (99,18)	40 (100)	0,5657
ИМ в анамнезе, (n,%)	55 (14,98)	11 (27,5)	0,0420
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (любая) (n,%)	22 (5,99)	3 (7,5)	0,7058

ИМ мультифакториален и включает в себя не только факт инвазивного вмешательства, но и гипоперфузию органов, предсуществующую соматическую патологию и ряд нейрогуморальных механизмов. Одним из эффективных способов профилактики геморрагических осложнений является предпочтительное использование трансрадиального (ТР) доступа при проведении первичных ЧКВ. Ретроспективный анализ показал, что в группе лиц с осложнениями ТР доступ для проведения КАГ использовался достоверно реже (25,71% против 45,79%;  $p=0,001$ ).

Частота возникновения больших кровотечений была одинаковой независимо от факта проведения инвазивного вмешательства и составила 2,06% в группе лиц с выполненной КАГ и 1,92% в группе лиц с консервативным ведением ( $p=0,9284$ ).

В таблице 3 приведены результаты сравнения отдельно в подгруппе пациентов с выполненной КАГ. Клиническими предикторами развития кровотечений по результатам проведенного анализа явились принадлежность к женскому полу, возраст, АГ, снижение СКФ и ИМ в анамнезе.

При анализе частоты встречаемости геморрагических осложнений в различных возрастных группах (рис. 2) выявлены достоверные различия в отношении желудочно-кишечных кровотечений, в то время как в отношении локальных геморрагических осложнений группы были сопоставимы.

Таблица 2. Характеристика госпитального этапа

Показатели	Без геморрагического осложнения	С геморрагическим осложнением	p
Время симптом–госпитализация, часы	9,57±7,65	8,87±6,04	0,5759
ОСН (Killip >1), (n,%)	77 (22,62)	13 (32,5)	0,1630
ФВ среднее (по Симпсону), на момент госпитализации (M±m)	50,21±10,17	47,1±9,82	0,0661
СКФ (СКД-ЕП) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , на момент поступления (M±m)	71,0±21,12	58,37±18,21	0,0003
Продолжительность госпитализации, дни (M±m)	14,17±5,43	16,47±10,82	0,0254
Госпитальная летальность, (n,%)	30 (8,17)	7 (17,5)	0,0519

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов, которым выполнена КАГ

Параметр	Без геморрагического осложнения (n=348)	С геморрагическим осложнением (n=38)	P
Средний возраст (лет)	59,77±10,95	66,73±8,55	0,0002
Мужской пол, (n, %)	259 (74,42)	15 (39,47)	0,000
СД 2 типа, (n,%)	85 (24,42)	10 (26,31)	0,7974
Активное курение (n,%)	87 (25)	14 (36,84)	0,1157
Дислипидемия, (n,%)	282 (81,03)	34 (89,47)	0,2006
Артериальная гипертензия, (n,%)	346 (99,42)	38 (100)	0,000
ИМ в анамнезе, (n,%)	47 (13,5)	10 (26,31)	0,0352
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (любая) (n,%)	21 (6,03)	3 (7,89)	0,6522
Время симптом-госпитализация, часы	9,45±6,84	8,98±6,08	0,6847
ОСН (Killip >1), (n,%)	64 (18,39)	11 (28,94)	0,1194
ФВ, (M±m) на момент поступления	50,37±9,55	47,47±9,87	0,0773
СКФ (СКД-EPI) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , (M±m) на момент поступления	72,1±20,38	59,07±18,32	0,0002
Баллы по шкале Syntax (M±m)	15,0±8,97	16,45±8,7	0,3433
Продолжительность госпитализации, дни (M±m)	14,64±4,82	15,34±7,78	0,4294
Госпитальная летальность, (n, %)	11 (3,16)	5 (13,15)	0,0027

В настоящее время актуальным является вопрос прогнозирования геморрагических осложнений у пациентов с ОКС. Однако шкалы оценки риска в рутинной практике практически не используются. Более того, для пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST валидной шкалы не разработано.

Нами предпринята попытка использования шкалы оценки риска кровотечений CRUSADE наряду со шкалой ACTION, а также со шкалой оценки риска кровотечений при выполнении оперативного вмешательства, разработанной в ходе регистрового исследования REACH. Результаты представлены в таблице 4.

Достоверные различия у пациентов с развившимися геморрагическими осложнениями и при их отсутствии отмечены при использовании шкалы ACTION, в то время как шкала CRUSADE не показала различий сравниваемых групп. Не получено статистически достоверных различий и при использовании шкалы REACH, хотя средний пока-

Таблица 4. Оценка риска кровотечений по различным шкалам

Шкала	Без геморрагического осложнения (n=367)	С геморрагическим осложнением (n=40)	P
CRUSADE, средний балл (M±m)	9,41±4,79	9,08±4,07	0,6751
ACTION, средний балл (M±m)	40,2±3,39	44,02±5,8	0,0000
Шкала REACH, средний балл (M±m)	3,45±1,63	5,22±7,1	0,11

затель в группе с состоявшимся осложнением оказался выше по сравнению с группой пациентов без осложнения.

### Обсуждение

Несмотря на то, что частота осложнений ОКС, в том числе геморрагических, на протяжении последних десятилетий снижается, поскольку совершенствуются методы прогнозирования и профилактики таковых у пациентов с ОКС, риск развития кровотечения зачастую лимитирует оказание помощи некоторым категориям пациентов [7]. Особенно актуальна проблема безопасности проведения ЧКВ у пациентов с ОКС пожилого и старческого возраста. Вместе с тем информация о частоте геморрагических осложнений, развивающихся у пациентов старшего возраста, наиболее актуальна [8]. В клинические исследования, посвященные ОКС, значительно реже включаются лица пожилого возраста, и, как правило, данная подгруппа менее гетерогенна в отношении применяемых методов лечения. Подавляющее большинство пациентов с ОКС пожилого возраста по данным регистров ведется консервативно. Этот факт является одной из главных причин отсутствия достоверных результатов оценки эффективности и безопасности инвазивного подхода к ведению больных с ОКС [9, 10].

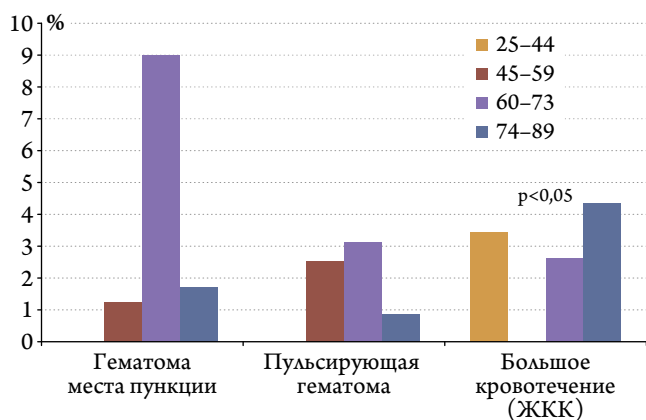


Рисунок 2. Частота возникновения геморрагических осложнений и их вид в группах разного возраста (от всех 388 человек, направленных на КАГ)



По данным литературы [11], факторами, ассоциированными с непроведением реперфузии, являются: возраст 75 и более лет, женский пол, атипичные клинические проявления заболевания, позднее поступление, застойная СН. Учитывая то, что все указанные факторы являются атрибутами пациента пожилого возраста, именно эта категория больных дискриминирована в отношении проведения эффективных реперфузионных мероприятий. Нельзя отрицать тот факт, что частота развития геморрагических осложнений у лиц пожилого и старческого возраста выше, чем у более молодых [12–14]. По данным Zielinska M. с соавт. [15], в группе из 92 больных с ОКС в возрасте  $78,82 \pm 3,32$  лет частота кровотечений при первичном ЧКВ составила 3,26%, локальных гематом – 4,35%. Тем не менее, поскольку современные взгляды на ведение ОКС предусматривают первичное ЧКВ без возрастных ограничений, поиск иных клинических предикторов кровотечений и способов их прогнозирования является крайне актуальным.

На основе собственных результатов и данных литературы можно разделить все предикторы кровотечений на три группы: необратимые, потенциально обратимые и обратимые (рис. 3).

По результатам проведенного анализа, можно отметить безусловное влияние возраста на риск развития геморрагических осложнений. Так, пациенты в группе с состоявшимся осложнением были достоверно старше ( $67,62 \pm 9,2$  лет против  $60,7 \pm 11,67$  лет). Помимо этого, любая из использованных нами шкал в той или иной степени учитывает возраст при прогнозировании риска кровотечения.

Следует акцентировать внимание и на гендерном аспекте в отношении риска кровотечения. Группу лиц с осложнениями на 60% составляют женщины, в то время как в группе без кровотечений доля пациентов женского пола составила всего 26,1% ( $p=0,001$ ). Приведенные

нами в работе риск-шкалы также придают гендерному различию большое внимание.

В целом в изученной группе пациентов геморрагические осложнения зарегистрированы у 40 (9,82%) пациентов из 407 включенных в исследование. Половину из них составили пациенты с гематомами места пункции. У 10 (25%) из 40 пациентов с геморрагическими осложнениями выявлены пульсирующие гематомы. Наконец, у такого же количества зарегистрированы большие (гастроинтестинальные) кровотечения. Всем этим пациентам выполнялась гемотрансфузия.

Вышеописанные факторы являются традиционными в отношении прогнозирования риска кровотечений и часто включались в различные риск-шкалы. В настоящей работе нами проанализирована возможность применения трех шкал: CRUSADE, ACTION, REACH. Первая – наиболее известна, была разработана в ходе регистрового исследования [16, 17], включавшего в себя пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Помимо этого, создатели шкалы ставили своей целью прогнозирование исключительно больших кровотечений. Так как данная шкала разработана на большой выборке, а также доказала свою валидность при использовании у пациентов с ОКСбпST, представляется обоснованной попытка ее использования и для пациентов с ОКСпST. Критериями включения в крупнейшее регистровое исследование REACH, посвященное проблематике мультифокального атеросклероза, было наличие у пациента 3-х и более ФР развития атеросклероза и/или документированное наличие атеросклероза любой локализации. Одним из результатов этого проекта стало создание риск-шкалы, прогнозирующей развитие больших кровотечений в период последующих 2 лет. Несмотря на то, что речь идет о стабильных пациентах, критерии включения соответствуют «портрету» пациента с ОКС – наличие ФР и атеросклеротического поражения [18]. Помимо клинических данных, в этой шкале учитывается исходная медикаментозная терапия (аспирин, антикоагулянты).

В нашем исследовании наиболее точной оказалась шкала, разработанная в ходе регистра ACTION, анализ которого продолжается на момент написания данной статьи. В этот проект включаются пациенты с любым ОКС и выбранной тактикой ведения, что позволило авторам создать универсальную шкалу оценки риска для всех типов ОКС. В анализируемой шкале учитывается не только возраст пациента, принадлежность к женскому полу, наличие почечной дисфункции и СД, прием антикоагулянтов, но и такой фактор, как наличие пониженной массы тела. Известно, что как дефицит, так и избыток массы тела являются самостоятельным прогностическим фактором в отношении риска развития кровотечений. Кроме того, данная шкала позволяет ранжировать степень риска



Рисунок 3. Факторы риска геморрагических осложнений (адаптировано и дополнено)

у пациентов различного возраста, имеет градации по возрастным декадам – от 40 до 90 лет и в целом учитывает наибольшее количество клинических и лабораторных показателей, чем другие шкалы [19, 20].

Многообразие клинико-anamnestических показателей, оценивающихся в данной шкале, а также факт включения в регистр ACTION пациентов с ОКС с подъемом ST делает ее наиболее перспективной для оценки риска кровотечений у данной категории пациентов.

Таким образом, пациенты с ИМпST с геморрагическими осложнениями характеризуются традиционными ФР

кровотечений, такими как возраст, женский пол, почечная дисфункция. Вероятное прогностическое влияние могут иметь перенесенный ранее ИМ, а также сниженная ФВ ЛЖ. Группа пациентов с кровотечением характеризовалась более длительным пребыванием в стационаре, а также более высокими показателями госпитальной летальности. По результатам проведенного анализа возможно рекомендовать использование шкалы ACTION для стратификации риска кровотечений у пациентов с ОКСпST. Частота развития больших кровотечений была одинаковой в группах консервативного и инвазивного ведения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Daugherty SL, Thompson LE, Kim S, Rao SV, Subherwal S, Tsai TT et al. Patterns of use and comparative effectiveness of bleeding avoidance strategies in men and women following percutaneous coronary interventions: an observational study from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2013 May 21;61 (20):2070–8.
2. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, García-Acuña JM, González-Juanatey JR. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. *World J Cardiol.* 2014 Nov 26;6 (11):1140–8.
3. Kadakia MB, Desai NR, Alexander KP, Chen AY, Foody JM, Cannon CP et al. Use of anticoagulant agents and risk of bleeding among patients admitted with myocardial infarction: a report from the NCDR ACTION Registry – GWTG (National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry – get with the guidelines). *JACC Cardiovasc Interv.* 2010 Nov;3 (11):1166–77.
4. Кочергина А.М., Кочергин Н.А. Проблема кровотечений при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пожилых пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиническая медицина.* 2015;93 (4):5–11.
5. Харченко М.С., Эрлих А.Д., Косенков Е.И., Масенко В.П., Грацианский Н.А. Добавление уровня цистатина С к подсчету баллов по шкале GRACE повышает точность оценки риска кровотечений у неинвазивно леченных больных с острым коронарным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012;11 (6):38–43.
6. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 2006 Mar;151 (3):713–9.
7. Buğan B, Yildirim E, Çelik T. Reperfusion primary percutaneous coronary intervention in the elderly: catheterization or conservative approach? *J Clin Anal Med.* 2014;5 (2):164–7.
8. Rao SV. Hemorrhage in patients with acute coronary syndrome: from annoying observation to major challenge. *Rev Esp Cardiol.* 2010 Jan;63 (1):1–4.
9. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for health-care professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation.* 2007 May 15;115 (19):2570–89.
10. Mehta RH, Granger CB, Alexander KP, Bossone E, White HD, Sketch MH. Reperfusion strategies for acute myocardial infarction in the elderly: benefits and risks. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Feb 15;45 (4):471–8.
11. Rao SV, McCoy LA, Spertus JA, Krone RJ, Singh M, Fitzgerald S, Peterson ED. An updated bleeding model to predict the risk of post-procedure bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Sep;6 (9):897–904.
12. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation.* 2009 Apr 14;119 (14):1873–82.
13. Daugherty SL, Thompson LE, Kim S, Rao SV, Subherwal S, Tsai TT et al. Patterns of use and comparative effectiveness of bleeding avoidance strategies in men and women following percutaneous coronary interventions: an observational study from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2013 May 21;61 (20):2070–8.
14. Doyle BJ, Ting HH, Bell MR, Lennon RJ, Mathew V, Singh M et al. Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and impact on long-term survival among 17,901 patients treated at the Mayo Clinic from 1994 to 2005. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008 Apr;1 (2):202–9.
15. Zielinska M, Kaczmarek K, Krekora J, Koniarek W. Early clinical results of primary angioplasty and stenting in acute myocardial infarction in the elderly. *New Medicine.* 2003;3:49–52.
16. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation.* 2009 Apr 14;119 (14):1873–82.
17. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A, Chen AY, Miller C et al. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J.* 2010 Jul;160 (1):80–7.
18. Ducrocq G, Wallace JS, Baron G, Ravaud P, Alberts MJ, Wilson PW et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2010 May;31 (10):1257–65.
19. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, Wang TY, Chin CT, Fonarow GC et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry (R) – GWTG. *Am J Cardiol.* 2011 Apr 15;107 (8):1136–43.
20. Chin CT, Chen AY, Wang TY, Alexander KP, Mathews R, Rumsfeld JS et al. Risk adjustment for in-hospital mortality of contemporary patients with acute myocardial infarction: the acute coronary treatment and intervention outcomes network (ACTION) registry-get with the guidelines (GWTG) acute myocardial infarction mortality model and risk score. *Am Heart J.* 2011 Jan;161 (1):113–22.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 05/07/2015

Карпов Ю. А.

ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

## РЕГИСТР ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НА АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ: ЧТО ВЫБИРАЮТ ВРАЧИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ?

DOI: 10.18087/рнж.2016.1.2178

УДК 616.127-005.4-085

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА, РЕГИСТР, СТЕНОКАРДИЯ, ЛЕЧЕНИЕ, ТРИМЕТАЗИДИН, ПРЕДУКТАЛ

**Ссылка для цитирования:** Карпов Ю. А. Регистр пациентов со стабильной стенокардией на антиангинальной терапии: что Выбирают врачи в Российской Федерации? *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016;15 (1):9-15

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Основной целью лечения больных стенокардией является не только улучшение прогноза, но и уменьшение ишемических эпизодов (приступов стенокардии) или повышение качества жизни. Однако несмотря на значительный прогресс в лечении, у значительной части больных ИБС сохраняются приступы стенокардии. **Цель.** Целью программы ВЫБОР являлись получение достоверной информации о терапии, клиническом статусе больных ИБС, а также оценка подходов врачей по изменению терапии в случае неэффективности предшествующего антиангинального лечения. **Материалы и методы.** Программа включала эпидемиологическую и наблюдательную части. Общая продолжительность составила 2 мес. В рамках первого визита проводилась эпидемиологическая часть программы (данные анамнеза, ФР, клинико-инструментального обследования и опросы качества жизни и др.) и врач принимал решение о переводе пациента в наблюдательную часть (изменение терапии). Регистрировались данные инструментальных методов обследования и переносимость физической нагрузки. В рамках второго визита проводилась оценка эффективности проводимой терапии. Всего в эпидемиологическую часть программы были включены 3 598 пациентов, в наблюдательную – 2 273 пациента со стабильной стенокардией I–IV ФК. **Результаты.** Было включено 3 598 амбулаторных пациентов со стабильной стенокардией. Основным клиническим проявлением, который отмечали больные, была боль при физической нагрузке (92,8%). Анализ показал, что 91,6% больных получали антиагреганты, оральные антикоагулянты – 3%, статины – 77,1%, иАПФ – 60%, блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) – 25,6%, β-АБ – 78,3%, АСа<sup>2+</sup> – 28,2%, ивабрадин – 6,5%, нитраты короткого действия – 54,8%, длительного действия – 36%, триметазидин – 26,4%, из них предуктал МВ – 16,9%, диуретики – 43,4%. По завершении программы увеличилось число пациентов, получающих статины, β-АБ, АСа<sup>2+</sup>, предуктала МВ, оральные антикоагулянты. Меньше стало пациентов, принимавших нитраты короткого действия (с 57,8 до 37,4%) и длительного действия (с 37 до 24,5%), других триметазидинов (с 9,2 до 1,2%). Количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось с 5,9 ± 5,5 до 2,2 ± 3,0 (p < 0,00001), а количество доз нитроглицерина в неделю уменьшилось с 4,9 ± 5,2 до 1,5 ± 2,5 (p < 0,00001). На фоне лечения отмечалось значимое повышение приверженности пациентов терапии (с 35,3 до 50,6%). **Заключение.** Внесение корректив в проводимую терапию существенно улучшает ситуацию, особенно в повышении качества жизни, за счет уменьшения количества приступов стенокардии и других показателей, характеризующих течение ИБС. Эти данные свидетельствуют о недостаточно используемых в реальной клинической практике ведения пациентов со стабильной ИБС всех возможностей современной антиангинальной терапии.

Karpov Yu. A.

Federal State Budgetary Institution, “Russian Cardiology Science and Production Center” of the RF Ministry of Health Care, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552

## REGISTRY OF PATIENTS WITH STABLE ANGINA RECEIVING ANTIANGINAL THERAPY: WHAT IS THE PHYSICIANS' CHOICE IN THE RUSSIAN FEDERATION?

**KEYWORDS:** CORONARY HEART DISEASE, REGISTER, ANGINA, TREATMENT, TRIMETAZIDINE, PREDUCTAL

**For citation:** Karpov Yu. A. Registry of patients with stable angina receiving antianginal therapy:

What is the physicians' CHOICE in the Russian Federation? *Russian Heart Journal.* 2016;15 (1):9-15

### SUMMARY

**Background.** The major treatment goal of therapy for angina is not only improvement of prognosis but also decreasing ischemic episodes (angina attacks) or enhancing quality of life. However, despite a considerable progress in treatment angina attacks still persist in many IHD patients. **Aim.** The aim of the CHOICE program was obtaining reliable information about therapy and clinical status of patients with IHD as well as evaluation of medical approaches to changing the therapy if a previous antianginal treatment failed. **Materials and methods.** The program included epidemiological and observational parts. Total duration was two months. At the first visit, the epidemiological part of program was performed (history, RFs, clinical and instrumental examination, quality of life surveys, etc.) and the physician made a decision about transferring the patient to the observational part (changing therapy). **Results** of the instrumental examination and exercise tolerance were recorded. At the second visit, the effectiveness of administered treatment was evaluated. The epidemiological part of program included 3 598 patients, and the observational part included 2 273 patients with FC I–IV stable angina. The major clinical manifestation noted by patients was pain during exercise (92.8%). Analyses showed that 91.6% of patients received

antithrombotic treatment, 3% – anticoagulants, 77.1% – statins, 60% – ACE inhibitors, 25.6% – angiotensin receptor blockers (ARB), 78.3% –  $\beta$ -blockers, 28.2% – calcium antagonists, 6.5% – ivabradine, 54.8% – short-acting nitrates, 36% – long-acting nitrates, 26.4% – trimetazidine (16.9% of them received Preductal MR), and 43.4% – diuretics. We observed decreases in proportions of patients receiving short-acting (from 57.8% to 37.4%) and long-acting nitrates (from 37% до 24.5%) and other trimetazidines (from 9.2% to 1.2%). The frequency of angina attacks per week decreased from  $5.9 \pm 5.5$  to  $2.2 \pm 3.0$  ( $p < 0.00001$ ), and the number of nitroglycerine doses per week decreased from  $4.9 \pm 5.2$  to  $1.5 \pm 2.5$  ( $p < 0.00001$ ). The treatment was associated with significant improvement of patients' compliance (from 35.3% to 50.6%). *Conclusion.* Adjustment of the administered therapy considerably improved the situation, particularly the quality of life by reducing the number of angina attacks and other parameters characterizing the course of IHD. These data evidence that not all options of current antianginal therapy are sufficiently used for management of patients with IHD in real-life clinical practice.

По данным Министерства здравоохранения РФ в 2014 г. в стране с диагнозом ИБС находилось под наблюдением 7 млн. 651 тыс. больных, причем впервые в течение года этот диагноз был установлен у более чем 984 тыс. пациентов [1]. В том же году диагноз ИБС в качестве причины смерти был указан в 492 303 случаях, что выводит ИБС на первое место среди всех причин смерти в нашей стране. Также ИБС является самой частой причиной обращаемости взрослых в медицинские учреждения среди всех ССЗ – 28% случаев.

На заболеваемость ИБС и связанную с ней смертность влияют многие ФР, как модифицируемые (АД, липидные и углеводные показатели, курение, физическая активность и др.), так и с трудом поддающиеся воздействию, например, социоэкономический статус, качество системы здравоохранения и др. [2, 3]. Основной целью лечения больных стенокардией является не только улучшение прогноза, но и уменьшение ишемических эпизодов (приступов стенокардии) или повышение качества жизни [2]. Как показали данные недавно проведенного регистра CLARIFY, выживаемость больных ИБС тесно связана с частотой приступов стенокардии (ишемии миокарда): при уменьшении количества приступов стенокардии риск смерти достоверно снижается [4]. Однако несмотря на значительный прогресс в терапии, появление новых лекарственных средств, а также все увеличивающееся количество чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и операций по коронарному шунтированию (КШ), у значительной части больных ИБС сохраняются приступы стенокардии.

В этой ситуации было принято решение о проведении программы, включающей эпидемиологическую и наблюдательную части, по оценке клинического состояния и текущей терапии больных ИБС с сохраняющимися приступами стенокардии, а также по изучению подходов врачей к коррекции терапии у данных пациентов в реальной клинической практике. При планировании программы и анализе ее результатов учитывался опыт аналогичных ранее проведенных крупных проектов, таких как ПРЕМЬЕРА [5], ПЕРСПЕКТИВА [6], АЛЬТЕРНАТИВА [7], КОНТРОЛЬ-2 [8] у амбулаторных пациентов со стабильной ИБС.

Целью программы, которая получила название ВЫБОР или Регистр пациентов со стабильной стенокардией на антиангинальной терапии (что ВЫбирают врачи в РоссийскОй ФедеРации?), было получение достоверной информации о получаемой терапии, клиническом статусе больных ИБС, а также оценка подходов врачей по изменению терапии в случае неэффективности предшествующего антиангинального лечения. Полученные данные позволят проанализировать эффективность различных подходов к лекарственной терапии пациентов со стабильной ИБС, а также помогут дать рекомендации по улучшению качества медицинской помощи для данной категории больных.

## Материалы и методы

Исследование было открытым несравнительным. Программа включала две части: эпидемиологическую и наблюдательную. Общая продолжительность исследования составила 2 мес. За это время было проведено 2 визита пациента к врачу. В рамках первого визита выполнялась эпидемиологическая часть программы (данные анамнеза, ФР, клинико-инструментального обследования и опросы качества жизни и др.) и врач принимал решение врачом о переводе пациента в наблюдательную часть (изменение терапии). В рамках второго визита проводилась оценка эффективности проводимой терапии.

Целями эпидемиологической части было:

- выявление основных характеристик российской популяции пациентов со стабильной стенокардией;
- описание используемых методов терапии стабильной стенокардии;
- оценка влияния течения стабильной стенокардии на повседневную активность больных;
- приверженность пациентов к терапии.

В этой части программы ВЫБОР приняли участие 362 врача из 40 регионов Российской Федерации. Включались пациенты старше 18 лет с диагнозом стабильной стенокардии любого из 4-х ФК согласно классификация стенокардии Канадского общества кардиологов. Предшествующая медикаментозная терапия должна была быть без изменений на протяжении 3-х мес до включения в программу. Критериями невключения в эпидемиологическую часть были: ИМ давностью менее 3-х

мес, нестабильная стенокардия, неконтролируемая АГ, тяжелая СН (NYHA III–IV ФК), планируемое оперативное лечение ИБС в течение следующих 2-х мес, тяжелые или декомпенсированные заболевания, беременность, лактация, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, невыполнение рекомендаций по терапии.

Всего в эпидемиологическую часть программы было включено 3 598 пациентов. Каждый больной был осмотрен и обследован во время одного визита. На пациента заполнялась регистрационная карта с результатами физикального обследования, анамнеза и информацией о лечении.

Вторая (наблюдательная) часть программы проводилась с целью оценки подходов врачей к смене терапии у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии при неэффективности предшествующего лечения. Критерии включения и невключения в наблюдательную часть соответствовали таковым для эпидемиологической части за исключением того, что пациенты должны были иметь только II или III ФК стенокардии.

В наблюдательную часть было включено 2 273 пациента, что составило 63,17% от включенных в эпидемиологическую часть. Данный этап программы включал в себя два визита пациента к врачу. В рамках первого визита (совмещен с визитом в эпидемиологической части) врач принимал решение об изменении проводимой терапии при ее неэффективности в соответствии со своей клинической практикой, о чем делал запись в регистрационной карте пациента. При включении триметазидина модифицированного высвобождения (Предуктал МВ, «Лаборатории Сервье», Франция) в терапию пациента препарат назначался согласно инструкции по применению в дозе 35 мг 2 раза в день. Также отражалось количество приступов стенокардии, приема таблеток/спрея нитроглицерина короткого действия в неделю и ограничение повседневной физической активности. При наличии в карту вносились данные инструментальных методов обследования (ЭКГ и ЭхоКГ).

На заключительном визите (через 2 месяца) проводилось физикальное обследование пациента, определение текущего ФК стабильной стенокардии, отражалось количество приступов, приема таблеток/спрея нитроглицерина короткого действия в неделю и ограничение повседневной физической активности. При этом в карту вносились данные инструментальных методов обследования (ЭКГ и ЭхоКГ).

Визиты проводились в утренние часы. У каждого врача имелись протокол и карта (с информированным согласием). Больные самостоятельно заполняли опросник о приверженности к терапии и передавали его лечащему врачу.

Во время программы у пациентов не было каких-либо дополнительных ограничений диеты и физической активности.

Оценка приверженности к терапии проводилась по тесту Мориски–Грина. Анкеты заполнялись на первом и последнем визитах. Безопасность/переносимость терапии оценивались на основании зарегистрированных в ходе программы нежелательных явлений (НЯ). Все НЯ, возникающие в процессе проведения программы, анализировались с указанием их частоты, вида, серьезности и причинной связи с получаемым препаратом.

Анализ результатов программы проводился по следующим критериям: в эпидемиологической части были проанализированы: характеристики популяции пациентов с ИБС (демографические данные, физикальное обследование); анамнез ИБС; текущая терапия пациентов с ИБС; влияние ИБС на повседневную активность пациентов. В наблюдательной части – оценка подходов к коррекции терапии у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии при неэффективности предшествующего лечения; критерии эффективности терапии после ее коррекции; количество приступов стенокардии; количество таблеток нитроглицерина короткого действия в неделю; ограничение повседневной физической активности.

### **Статистическая обработка результатов**

Описательный статистический анализ включал в себя для количественных показателей, распределенных по нормальному закону: среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, медиана; для количественных показателей, не распределенных по нормальному закону: среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, а также медиана и первый и третий квартили; для качественных показателей или количественных показателей, принимающих только небольшое число возможных значений: абсолютную и относительную частоту встречаемости каждого из возможных значений.

При сравнении параметров до начала терапии и после терапии в одной и той же популяции или группе пациентов использованы следующие статистические критерии: для количественных параметров, распределенных по нормальному закону – критерий Стьюдента для парных выборок; для количественных параметров, не распределенных по нормальному закону – критерий Уилкоксона.

При сравнении параметров в двух исследуемых группах использованы следующие статистические критерии: для количественных параметров, распределенных по нормальному закону – критерий Стьюдента для двух независимых выборок; для количественных параметров, распределенных не по нормальному закону – критерий Манна–Уитни; для качественных параметров – критерий  $\chi^2$ . Все используемые статистические критерии двухсторонние.

## Результаты

Больные включались в программу в феврале-апреле 2014 г. (эпидемиологическая часть) и до июня 2014 г. находились под наблюдением (наблюдательная часть). Было включено 3598 амбулаторных пациентов со стабильной стенокардией (мужчины – 47,6%), средний возраст составил  $64,4 \pm 10,0$  лет (<50 лет – 5,8%, 50–59 лет – 28,4%, 60–69 лет – 36,4%, 70–79 лет – 21,8%, более 80 лет – 7,6%). Продолжительность анамнеза ИБС составила в среднем  $6,7 \pm 5,4$  лет. Средний возраст начала заболевания (постановки диагноза) составил  $58,0 \pm 9,6$  лет. У 16% пациентов начало заболевания (лечения стенокардии) пришлось на возраст моложе 50 лет (из них 2% – моложе 40 лет). Указания на ранее перенесенный ИМ были у 54,7% пациентов.

При анализе распределения пациентов по ФК стенокардии отмечено следующее соотношение: I ФК – 5,9%, II ФК – 60,8%, III ФК – 30,3%, IV ФК – 0,9%. Основным клиническим проявлением, который отмечали пациенты, была боль при физической нагрузке (92,8%). Боль в покое регистрировалась у 19,3% больных. Эквиваленты стенокардии в виде одышки отмечали 67,8% включенных в исследование больных. Из числа включенных в эпидемиологическую часть пациентов, 14,2% в прошлом проводилось ЧКВ, 7,3% – коронарное шунтирование.

Среди включенных пациентов 84,8% имели диагноз ХСН (24% – I ФК, 52% – II ФК, у остальных ФК не указан). Среди сопутствующей патологии самой частой был СД (29,5%), далее хроническая болезнь почек (ХБП) – у 11%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 10,7%, инсульт/ТИА в анамнезе – у 9,8%, перемежающаяся хромота – у 4,7%. Средний ИМТ составил  $29,2 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup>, при этом ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> имели 83,8% включенных пациентов. На момент включения в программу или в прошлом курили 34% участников.

Анализ медикаментозной терапии показал, что 91,6% больных получали различные антиагреганты, оральные антикоагулянты – 3%, статины – 77,1%, иАПФ – 60%, блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) – 25,6%, β-АБ – 78,3%, АСа<sup>2+</sup> – 28,2%, ивабрадин – 6,5%, нитраты короткого действия – 54,8%, длительного действия – 36%, триметазидин – 26,4% (из них предуктал МВ – 16,9%), диуретики – 43,4%.

Артериальная гипертензия имела у 67,7% участников. Среднее АД составило  $141,6 \pm 17,0 / 85,1 \pm 9,9$  мм рт. ст., средняя ЧСС –  $74,3 \pm 10,1$  уд/мин (по ЭКГ –  $73,2 \pm 10,7$  уд/мин). У 6% пациентов на ЭКГ была зафиксирована фибрилляция предсердий.

В рамках эпидемиологической части программы лечащие врачи выясняли у пациентов влияние имеющейся у них стенокардии на их повседневную активность. Отметили значительное ограничение своей повседнев-

ной активности 16,8% больных, 53,6% указали на умеренное ограничение, 15,3% – на легкое ограничение. Остальные пациенты не отметили какого-либо влияния заболевания на их активность. Среди участников программы 18,2% пациентов отмечали, что не удовлетворены, а 57,1% – отчасти удовлетворены той терапией, которую они получают на данный момент.

В наблюдательную часть было включено 2273 пациента (мужчины – 47,6%), средний возраст составил  $64,5 \pm 9,9$  лет (<50 лет – 5,1%, 50–59 лет – 28,7%, 60–69 лет – 37,6%, 70–79 лет – 21,9%, более 80 лет – 6,7%). Основные клинические характеристики пациентов, включенных во вторую часть программы, не имели статистически значимых различий с таковыми для пациентов эпидемиологической части. Исключением явилась удовлетворенность пациентов проводимой антиангинальной терапией. В эпидемиологической части число пациентов (19,6%), удовлетворенных при включении антиангинальной терапией, было достоверно больше, чем в наблюдательной части (14,1%) (рис. 1).

В соответствии с протоколом в наблюдательной части программы лечащие врачи вносили коррективы в недостаточно эффективную терапию (достижение целевых показателей АД и липидов) или назначали вновь рекомендуемые препараты, если таковые больной не получал. По завершении программы увеличилось число пациентов, получающих статины (с 76,6 до 91,8%), β-АБ (с 78,9 до 82,9%), АСа<sup>2+</sup> (с 28 до 33,9%), ивабрадин (с 5,8 до 14,6%), предуктал МВ (с 10,8 до 91,6%), оральные антикоагулянты (с 2,8 до 3,3%). Меньше стало пациентов, принимавших нитраты короткого действия (с 57,8 до 37,4%) и дли-

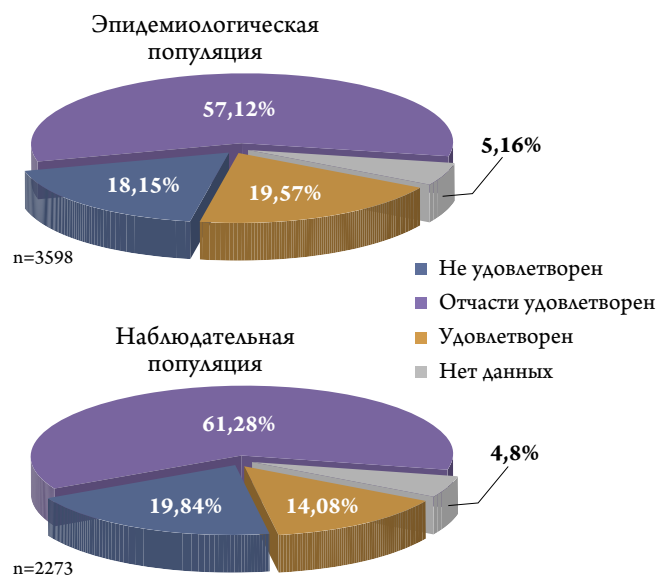


Рисунок 1. Удовлетворенность пациентов антиангинальной терапией при включении в исследование

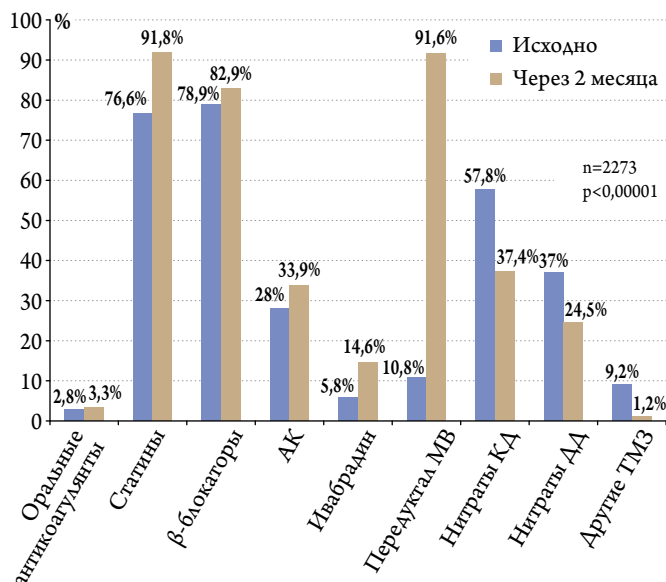


Рисунок 2. Изменение терапии в ходе исследования

Таблица 1. Влияние терапии на ФК стенокардии

ФК	Исходно, %	Через 2 мес., %
1	4,2	30,1
2	61,2	58,2
3	32,4	8,5
4	0,7	0,1

тельного действия (с 37 до 24,5%), других триметазидинов (с 9,2 до 1,2%) (рис. 2).

Проведенная коррекция терапии сопровождалась значительным улучшением самочувствия пациентов. Количество приступов стенокардии в неделю за 2 мес лечения уменьшилось с  $5,9 \pm 5,5$  до  $2,2 \pm 3,0$  ( $p < 0,00001$ ), а количество доз нитроглицерина в неделю уменьшилось с  $4,9 \pm 5,2$  до  $1,5 \pm 2,5$  ( $p < 0,00001$ ) (рис. 3). Через 2 мес терапии произошло перераспределение пациентов по ФК стенокардии в сторону его уменьшения (табл. 1).

Пациенты отметили улучшение переносимости физической нагрузки (табл. 2).

Отмечалась положительная динамика АД – снижение со  $141,5 \pm 17,1 / 85,1 \pm 9,9$  до  $127,4 \pm 10,6 / 78,3 \pm 6,8$  мм рт. ст. Также статистически достоверно уменьшилась ЧСС – с  $74,5 \pm 10,2$  ( $73,4 \pm 10,8$  по ЭКГ) уд/мин до  $66,4 \pm 6,4$  ( $65,4 \pm 7,1$  по ЭКГ) уд/мин. На фоне лечения уменьши-

Таблица 2. Влияние терапии на ограничение повседневной физической активности

Условия возникновения приступа стенокардии	Исходно, %	Через 2 мес., %
Приступ возникает при энергичной или быстрой, или длительной физической нагрузке во время работы или отдыха	19,0	43,2
Приступ возникает при прохождении более двух кварталов по ровной поверхности или при подъеме более чем на один пролет обычной лестницы с нормальной скоростью и при нормальных условиях	45,3	38,9
Приступ возникает при прохождении 1 или 2 кварталов по ровной поверхности или при подъеме более чем на один лестничный пролет при нормальных условиях	28,8	8,5
Невозможность выполнить обычную физическую активность без дискомфорта, приступ стенокардии может возникнуть в покое	2,5	0,3

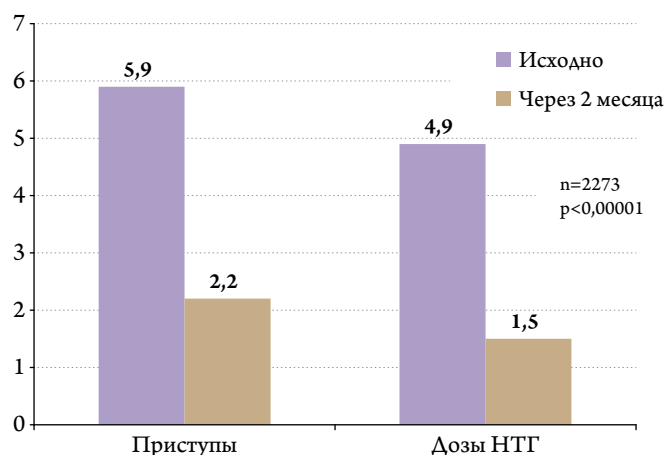


Рисунок 3. Динамика приступов стенокардии и количества доз нитроглицерина в ходе исследования

Таблица 3. Изменение суммы баллов теста Мориски–Грина в ходе терапии

Количество баллов	Исходно, %	Через 2 мес., %
0 баллов	1,45	0,35
1 балл	3,78	3,04
2 балла	7,26	1,54
3 балла	19,49	11,79
4 балла	35,33	50,59

лись ишемические изменения сегмента ST и/или зубца Т: до коррекции терапии были у 36,4%, после – только у 13,3% пациентов.

На фоне лечения отмечалось значимое повышение приверженности пациентов к терапии (табл. 3). Число пациентов, приверженных к терапии, увеличилось с 35,3 до 50,6%.

### Обсуждение

Современные стандарты лечения больных ИБС рекомендуют рациональную многокомпонентную антиангинальную ко-терапию у пациентов с сохраняющимися приступами. К препаратам, уменьшающим выраженность симптомов заболевания или улучшающим качество жизни, относят  $\beta$ -АБ; АСа<sup>2+</sup>; нитраты и нитратоподобные средства (молсидомин); ивабрадин; никорандил; ранолазин и триметазидин. Порядок их назначения, включая применение в составе комбинированной терапии, про-

писан в клинических рекомендациях по ведению пациентов со стабильной стенокардией [2]. Инвазивные методы лечения рекомендуются только в тех случаях, когда правильно проводимая антиангинальная терапия, включая комбинации, не дает полноценного эффекта.

В ходе реализации программы ВЫБОР мы определили несколько наиболее важных показателей, характеризующих эффективность лечения пациентов стабильной стенокардией: это частота приступов стенокардии в неделю, контроль АД и ЧСС, приверженность к лечению, ФК стенокардии, качество жизни. Также была прослежена их динамика при изменении антиангинальной терапии.

По данным эпидемиологического исследования ПЕРСПЕКТИВА (Перспектива антиангинальной терапии в России. Предупреждение МВ в комплексной вторичной профилактике у пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями), которое проводилось в 2010 г., у 27,7% пациентов со стабильной ИБС определен III–IV ФК [7]. Несмотря на комплексную медикаментозную терапию, среднее число приступов стенокардии в неделю составило 5, а у 17,7% отмечалось >10 приступов. Как показало только что закончившееся исследование ВЫБОР, такой показатель, как средняя частота приступов стенокардии в неделю, практически не изменяется. Только после коррекции антиангинальной терапии удалось существенно снизить их частоту (количество приступов стенокардии в неделю за 2 мес лечения уменьшилось с 5,9 до 2,2) и параллельно уменьшить количество принимаемого нитроглицерина (количество доз нитроглицерина в неделю уменьшилось с 4,9 до 1,5). Это свидетельствует о недостаточной активности в ведении пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике и об имеющихся резервах улучшения результатов лечения.

В программе ВЫБОР исходно средняя ЧСС составила 74,3 уд/мин (по ЭКГ – 73,2 уд/мин). Как показали в 2008 г. результаты российского исследования АЛЬТЕРНАТИВА (Антиангинальная эффективность и переносимость кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией), где наблюдалось около 4000 амбулаторных пациентов со стабильной ИБС, частота приступов стенокардии у пациентов прямо связана с частотой ритма сердца [6]. В том исследовании средняя ЧСС у пациентов стенокардией в реальной клинической практике, даже находящихся на терапии β-АБ, составляла 81 уд/мин. Это обусловлено главным образом тем, что эти препараты назначались в недостаточных дозах. В соответствии с рекомендациями 2013 г. [2] приоритетными в лечении стенокардии в настоящее время являются препараты, контролирующие ЧСС (β-АБ, ритмурежающие АСа<sup>2+</sup>, ивабрадин). Следует отметить, что по сравнению с данными

исследования АЛЬТЕРНАТИВА наблюдается определенный прогресс в контроле ЧСС у больных стабильной ИБС, однако и его удалось существенно улучшить до 66,4 уд/мин при усилении антиангинальной терапии в наблюдательной части программы ВЫБОР. Усиление ритмурежающей терапии произошло главным образом за счет назначения ивабрадина: с 5,8% получающих этот препарат исходно до 14,6%, и в меньшей степени за счет β-АБ – с 78,9 до 82,9%. Следует особо отметить: присоединение к ранее проводимой антиангинальной терапии оригинального триметазида МВ (с 10,8 до 91,6%) также оказало положительное влияние на снижение частоты эпизодов ишемии миокарда при хорошей переносимости. В ранее проведенных исследованиях уже был продемонстрирован такой результат при включении этого цитопротективного препарата в схему лечения больных стабильной стенокардией [7, 9–11].

Обращает на себя внимание и значительное улучшение контроля АД. Если исходно АД в среднем составляло 141,5/85,1 мм рт. ст., то после коррекции терапии оно снизилось до 127,4/78,3 мм рт. ст. Одновременно со снижением АД и урежением ЧСС, как и в других исследованиях [5], наблюдалось уменьшение количества приступов стенокардии, ишемических изменений на ЭКГ и необходимости в приеме короткодействующих нитратов.

Одной из главных задач в лечении стабильной стенокардии является улучшение качества жизни пациентов, которое во многом зависит от частоты приступов стенокардии. Как было показано в эпидемиологической части программы, 85,7% пациентов имели той или иной степени выраженности ограничения в своей повседневной активности, причем у подавляющего большинства весьма значительные. Многие больные по данным опроса исходно были не удовлетворены проводимой терапией. При коррекции терапии не только существенно снизился ФК стенокардии, но и многие больные отметили увеличение физических нагрузок в повседневной жизни, что подтверждает еще раз неадекватность ранее проводимой антиангинальной терапии. Улучшение самочувствия больных, по-видимому, сыграло очень важную роль в значительном повышении приверженности к терапии, что можно рассматривать, как благоприятный фактор улучшения прогноза, снижения риска развития сердечно-сосудистых событий.

Безусловный интерес представляют данные о числе пациентов со стабильной стенокардией, у которых антиангинальная терапия не привела к улучшению состояния и для них потребовалось инвазивное лечение. Этот вопрос не изучался в нашей программе. Вместе с тем эти данные представляли бы несомненный практический интерес, в том числе и для планирования потребности в инвазивном лечении пациентов со стабильной ИБС



в нашей стране и, соответственно, выделения необходимых ресурсов. Однако полученные данные позволяют уверенно говорить о том, что правильно спланированная антиангинальная терапия позволяет в большинстве случаев получать оптимальный результат. Ясно также и то, что ее большой потенциал остается до сих пор невостребованным в реальной клинической практике.

Таким образом, по данным регистра ВЫБОР у амбулаторных больных стабильной ИБС не в полной мере используются современные возможности медикаментозного лечения. Это находит отражение в большой частоте приступов стенокардии, низком качестве жизни пациентов из-за ограничений в повседневной жизни, отсутствии должного контроля за ЧСС, низкой приверженности к терапии. Как продемонстрировали результаты данной программы, добиться существенного снижения коли-

чества приступов стенокардии удалось за счет внесения изменений в медикаментозную терапию, включая значительное увеличение назначений триметазидина модифицированного высвобождения (препарат Предуктал МВ). Внесение корректив в проводимую терапию существенно улучшает ситуацию, особенно в повышении качества жизни, за счет уменьшения количества приступов стенокардии и других показателей, характеризующих течение ИБС. Эти данные свидетельствуют о недостаточно используемых в реальной клинической практике ведения пациентов стабильной ИБС всех возможностей современной антиангинальной терапии.

Выражаем благодарность всем врачам, принимавшим участие в исследовании, а также фармацевтической компании «Лаборатории Сервье» (Франция) за помощь в реализации программы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный доклад Министерства здравоохранения РФ о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2014 г. Доступно на: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/gosudarstvennyy-doklad-o-realizatsii-gosudarstvennoy-politiki-v-sfere-ohrany-zdorovya-za-2014-god>
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34 (38):2949–3003.
3. Чазов Е.И., Карпов Ю.А. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей. 2-е изд., испр. и доп. – М.: Литтерра, 2014. – С. 318–332.
4. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif JC, Ferrari R, Al-Zaibag M et al. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable CAD: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med*. 2014 Oct;174 (10):1651–9.
5. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Престариум у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы. *Кардиология*. 2006;6:32–8.
6. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛЬТЕРНАТИВА – исследование Антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа. *Кардиология*. 2008;5:30–5.
7. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г., Путылина А.С. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (часть I). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9 (6):47–56.
8. Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А., Сайгитов Р.Т., Школьник Е.Л. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10 (8):83–9.
9. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology*. 2011;120 (2):59–72.
10. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis*. 2003 Apr;14 (2):171–9.
11. Vitale C, Spoletini I, Malorni W, Perrone-Filardi P, Volterrani M, Rosano GM. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina – the VASCO-angina study. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168 (2):1078–81.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 27/10/2015

Солодова Ю. А., Адамчик А. С.

ГБОУ ВПО «КубГМУ» МЗ РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4

## **АНТИАНГИНАЛЬНАЯ И АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ИБС, ЕЕ КОМБИНАЦИИ С ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТОМ И НИКОРАНДИЛОМ У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОКАРДИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ**

DOI: 10.18087/рнж.2016.1.2170

УДК 616.127-005.4-085

**Ключевые слова:** ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА, СТЕНОКАРДИЯ НАПРЯЖЕНИЯ, НИКОРАНДИЛ, ОЖИРЕНИЕ, ОКСИДАТИВНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

*Ссылка для цитирования:* Солодова Ю. А., Адамчик А. С. Антиангинальная и антиатеросклеротическая эффективность стандартной терапии ИБС, ее комбинации с изосорбида динитратом и никорандилом у пациентов со стенокардией и ожирением. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15 (1):16–23

### **РЕЗЮМЕ**

**Актуальность.** В связи с неуклонным ростом числа больных ИБС с ожирением поиск новых подходов к лечению пациентов с ожирением, страдающих стенокардией, является весьма актуальным. **Цель.** Исследовать антиишемические и антиатеросклеротические эффекты стандартной терапии ИБС, терапии с включением препарата никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) и изосорбида динитрата при долгосрочном приеме у пациентов со стабильной стенокардией и ожирением. **Материалы и методы.** Включено 93 пациента со стенокардией напряжения II–III ФК, рандомизированных на 3 группы. Все больные получали стандартную терапию ИБС. Больным 2-й группы к терапии был добавлен изосорбида динитрат, больным 3-ей группы – никорандил. Обследование больных включало определение веса, роста и ИМТ, ЭхоКГ, велоэргометрию (ВЭМ), ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сонных артерий, пробу с реактивной гиперемии, определение содержания в крови высокочувствительного С-реактивного белка (Вч-СРБ), фибриногена, общего ХС, ЛПНП, ТГ, изучалась потребность в нитроглицерине до и после 24 недель лечения. **Результаты.** Включение в состав стандартной терапии ИБС никорандила или изосорбида динитрата приводит к более значимым изменениям клинического течения заболевания, уменьшению дисфункции эндотелия и процессов атерогенеза, снижает уровень провоспалительных маркеров. Данные эффекты были более выражены в подгруппах больных с нормальным и избыточным весом, чем в подгруппах с ожирением. **Заключение.** Высокая распространенность ожирения в популяции и его роль в патогенезе ИБС требуют более детального изучения этой проблемы, комплексного подхода к лечению пациентов, страдающих стенокардией в сочетании с избыточным весом и ожирением.

Solodova Yu. A., Adamchik A. S.

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education,

“Kuban State Medical University” of the RF Ministry of Health Care, Sedina 4, Krasnodar 350063

### **ANTIANGINAL AND ANTI-ATHEROSCLEROTIC EFFICACY OF THE STANDARD THERAPY FOR IHD, ITS COMBINATION WITH ISOSORBIDE DINITRATE AND NICORANDIL IN PATIENTS WITH ANGINA AND OBESITY**

**KEYWORDS:** CORONARY HEART DISEASE, EXERTIONAL ANGINA, NICORANDIL, OBESITY, OXIDATIVE DAMAGE

*For citation:* Solodova Yu. A., Adamchik A. S. Antianginal and anti-atherosclerotic efficacy of the standard therapy for IHD, its combination with isosorbide dinitrate and nicorandil in patients with angina and obesity. Russian Heart Journal. 2016;15 (1):16–23

### **SUMMARY**

**Background.** Due to continuously growing number of IHD patients, search for new approaches in the treatment of obese patients with angina is highly relevant. **Aim.** To study anti-ischemic and anti-atherosclerotic effects of a standard therapy for IHD, a treatment including nicorandil (Cordinik, PIK-FARMA) and isosorbide dinitrate in long-term treatment of patients with stable angina and obesity. **Materials and methods.** The study included 93 patients with FC II-III exertional angina randomized to three groups. All patients received a standard therapy for IHD. Isosorbide dinitrate was added to the therapy of group 2 patients, and nicorandil was added to the therapy of group 3 patients. Examination of patients included measurement of weight, height and BWI, EchoCG, cycle ergometry (CEM), Doppler ultrasound of carotid arteries (DUSCA), reactive hyperemia test, measurements of blood high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), fibrinogen, total cholesterol, LDL, and TG; requirement for nitroglycerin was determined before and after 24 weeks of treatment. **Results.** The inclusion of nicorandil or isosorbide dinitrate into the standard therapy resulted in greater changes in the clinical course of disease, reduced endothelial dysfunction and atherogenic processes, and decreased levels of proinflammatory markers. These effects were more pronounced in subgroups with normal weight and overweight than in subgroups with obesity. **Conclusion.** High prevalence of obesity in the population and its role in the pathogenesis of IHD require more detailed study of this issue and a comprehensive approach to management of patients with angina in combination with overweight and obesity.



# Кординик®

никорандил

Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство

## Европейский стандарт здоровья

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



Per. № - ЛСР 006552/09

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



ПИК-ФАРМА

**Никорандил включен в рекомендации:**

- ✓ "Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике", класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика"

Атеросклероз и такие его осложнения, как ИБС, инсульт, заболевания периферических артерий, аорты, являются настоящими бедствиями современной цивилизации [1]. На сегодняшний день ИБС является главной причиной заболеваемости и смертности населения [2]. Распространенность хронической формы ИБС – стабильной стенокардии в возрастной популяционной группе старше 65 лет достигает 20% [3]. Важной причиной, ведущей к атеросклерозу, является ожирение, которое во многом реализует свое патологическое влияние через эндотелиальную дисфункцию. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации коронарных артерий с последующей парадоксальной вазоконстрикцией также может приводить к снижению перфузии и ишемии миокарда. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) активно моделирует архитектуру бляшек, усиливая их уязвимость к повреждению и разрыву. Накопленный к настоящему времени весомый клинический и экспериментальный материал позволяет рассматривать атеросклероз не только как местный воспалительный процесс, но и как системное заболевание с развитием системной иммунной реакции [4, 5]. А совокупность вазоконстрикторных и воспалительных механизмов в атеросклеротически измененных сосудах может приводить к дестабилизации ИБС и сердечно-сосудистым осложнениям [6, 7].

В связи с неуклонным ростом численности больных ИБС с ожирением, а также учитывая коморбидность этих нозологий, поиск новых подходов к лечению пациентов с ожирением, страдающих стенокардией, является весьма актуальным.

Мероприятия с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений ИБС включают в себя уменьшение прогрессирования атеросклеротической бляшки, стабилизацию бляшки путем уменьшения воспаления, предотвращение тромбоза в результате изъязвления или разрыва бляшки. Для этого назначаются статины, антитромбоцитарные препараты, а также, в соответствии с сопутствующей патологией, иАПФ или АРА (АРА II). Медикаментозная терапия, направленная на профилактику приступов стенокардии, включает в себя препараты первой линии:  $\beta$ -АБ (БАБ), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), а в случае их недостаточной эффективности или непереносимости к лечению ИБС в качестве препаратов второй линии могут быть добавлены ивабрадин, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин [8]. Причем ранолазин и триметазидин рекомендованы пациентам с диабетом.

Пролонгированные нитраты – одна из наиболее часто используемых групп медикаментов у пациентов со стенокардией. Механизм действия нитратов, в процессе метаболизма которых образуется оксид азота, заключается в вызываемой ими вазодилатации, приводящей к депони-

рованию крови в венах и снижению так называемой преднагрузки на сердце, а затем к снижению конечно-диастолического давления в ЛЖ и снижению потребности миокарда в кислороде. Определенную роль в этом играет и прямое вазодилатирующее действие нитратов на коронарные артерии, как пораженные атеросклерозом, так и интактные [9, 10]. Однако и клинические, и доклинические исследования установили наличие у этих препаратов эффекта индукции дисфункции эндотелия сосудов и возникновения толерантности при их применении [11].

Активатор калиевых каналов никорандил обладает двойным механизмом действия благодаря наличию в его структуре активной нитратной группы и остатка амидной части никотиновой кислоты. Один из его механизмов запускается высвобождающимся оксидом азота, что приводит к преимущественно венозной дилатации, т.е. снижению преднагрузки. Второй механизм, связанный с активацией АТФ-зависимых калиевых каналов, приводит к гиперполяризации мембран, ингибированию притока ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов и последующей периферической вазодилатации (непрямое блокирование кальциевых каналов) [12], что вызывает вазодилатацию преимущественно мелких артерий (т.е. к снижению посленагрузки). Прием никорандила эффективно уменьшает ишемию миокарда, обеспечивая одновременное снижение после- и преднагрузки на ЛЖ при минимальном влиянии на гемодинамику, и не имеет многих недостатков, характерных для стандартных противоишемических средств. Открывая АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрии, никорандил полностью воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования: способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии и реперфузии [13]. Показано, что долгосрочная терапия никорандилом способна снижать частоту развития аритмий [14], уменьшать агрегацию тромбоцитов [15], стабилизировать коронарную бляшку [16], способствовать уменьшению выраженности свободнорадикального окисления [17], нормализовать функцию эндотелия [18] и симпатическую нервную активность в сердце [19, 20]. Кроме того, в крупномасштабном исследовании IONA было показано, что длительный прием никорандила способен положительно влиять на прогноз у больных стабильной ИБС: на 17% снижался риск смерти от ИБС, нефатального ИМ и внеплановой госпитализации в связи с сердечной болью ( $p=0,014$ ) [21].

Изучение препаратов, которые могут быть использованы для купирования и профилактики ишемии, и к тому же способны снижать риск смерти от ССЗ, представляет особый интерес. Целью данной работы явилось исследование антиишемических и антиатеросклеротиче-

ских эффектов стандартной терапии ИБС с включением препарата никорандила отечественного производства (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) или изосорбида динитрата при долгосрочном приеме у пациентов со стабильной стенокардией и ожирением.

### Материалы и методы

В исследование были отобраны 107 пациентов, после скрининга и первичного сбора анамнеза и жалоб рандомизированы на три группы 93 пациента со стенокардией напряжения II–III ФК. У всех больных было получено информированное согласие на данное исследование. Средний возраст больных составил  $69,9 \pm 8,1$  лет, из них 38 мужчин и 55 женщин. В группу 1 вошел 31 человек, в группу 2 – 30 человек, в группу 3 – 32 человека. Пациенты всех трех групп получали стандартную терапию ИБС, включавшую БАБ (бисопролол 5–10 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту (аспирин) 75–100 мг/сут, АРА II (валсартан 40–160 мг/сут) и статины (розувастатин 10 мг/сут с коррекцией дозы до 20 мг/сут через 6 и 12 нед. терапии).

Больные 1-й группы принимали бисопролол, аспирин, валсартан и розувастатин. Вторая группа в дополнение к стандартной терапии получала препарат группы пролонгированных нитратов – изосорбида динитрат в дозе 20–40 мг 2 раза в сутки. К основной терапии пациентам 3-й группы был добавлен никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в дозе 10 мг 2 раза в сутки с титрованием дозы в течение 5–7 дней до 20 мг 2 раза в сутки. Для купирования приступов стенокардии при необходимости пациенты всех групп пользовались таблетками нитроглицерина, лица с избыточной массой тела и ожирением получали рекомендации по диетотерапии.

Пациенты должны были соответствовать следующим критериям: длительность стенокардии напряжения более 3 мес до включения в исследование, клиническая стабильность, строгое соблюдение режима терапии, подтвержденный диагноз ИБС (на основании данных тестов с физической нагрузкой, наличие перенесенного ИМ давностью более 6 месяцев и проведенной реваскуляризации, наличие клинических проявлений коронарной недостаточности). Критериями исключения во всех группах стало наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии обострения, СД, нестабильной стенокардии, фибрилляции предсердий, острого инфаркта или инсульта, прием препаратов с целью снижения веса и гиполипидемических средств в течение последних трех месяцев перед исследованием.

По основным антропометрическим, возрастным и клиническим критериям группы были сбалансированы. Среднее значение ИМТ у пациентов 1 группы соста-

вило  $30,09 \pm 5,3$  кг/м<sup>2</sup>, во 2-й группе  $29,40 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup> и в 3-й группе  $31,05 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup>. С целью дальнейшего анализа группы исследования были разделены на подгруппы в зависимости от ИМТ: подгруппы с нормальным весом (ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>), избыточным весом (ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>) и ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). При этом в процентном соотношении доля лиц с нормальным весом в 1 группе составила 16,1%, во 2-й группе 23,3%, в 3-й группе – 18,75%. Доля пациентов с избыточной массой тела составила в 1 группе 38,7%, во 2-й группе 30%, в 3-й группе – 31,25%. Доля лиц с ожирением составила в 1 группе 45,2%, во 2-й группе 46,7%, в 3-й группе – 50%. Общая продолжительность исследования составила 24 недели.

Исследование включало антропометрию с определением веса, роста и ИМТ, проведение ЭхоКГ, велоэргометрию (ВЭМ) с определением максимальной мощности нагрузки и общего времени нагрузки, ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сонных артерий (толщина комплекса интима-медиа – ТИМ, наличие атеросклеротических бляшек и процент стенозирования ими просвета артерий), пробу реактивной гиперемии с определением процента прироста диаметра плечевой артерии после ее окклюзии, а также определение содержания в крови высокочувствительного С-реактивного белка (Вч-СРБ), фибриногена, общего ХС, ЛПНП, ТГ до и после 24 недель лечения.

Статистическая обработка материала проведена с помощью программы Statistica 10.1 с использованием параметрических и непараметрических методов. Статистически значимыми признаны результаты при  $p < 0,05$ . В качестве критерия оценки статистической значимости отличия средних был применен метод наименьшей значимой разности (НЗР).

### Результаты и обсуждение

За 24 недели значимое улучшение клинического состояния на фоне рекомендованной терапии было отмечено у пациентов всех трех групп: наблюдалось сопоставимое улучшение самочувствия, уменьшение частоты и интенсивности ангинозных болей, потребности в нитроглицерине, повышение работоспособности.

Через 24 недели (табл. 1) в трех группах исследования было отмечено значительное снижение средней частоты ангинозных приступов в неделю (ЧАП) и потребности в приеме нитроглицерина (ПНГ): ЧАП к концу исследования в группе 1 составила  $16,13 \pm 10,7$  (–46,73% по сравнению с исходными данными;  $p < 0,001$ ), в группе 2 –  $15,18 \pm 11,9$  (–47,95%;  $p < 0,001$ ), в группе 3 –  $12,30 \pm 11,2$  (–59,45%;  $p < 0,001$ ). Потребность в нитроглицерине через 24 недели в группе 1 составила  $12,73 \pm 10,3$  (–51,77% по сравнению с исходными данными;  $p < 0,001$ ), в груп-

**Таблица 1.** Динамика изменения клинических показателей антиангинальной эффективности терапии больных 1, 2 и 3 групп, %

Показатели после лечения	Группа 1 (M±m)	Группа 2 (M±m)	Группа 3 (M±m)
Частота ангинозных приступов в неделю	-46,73±18,0**	-47,95±31,6**	-59,45±30,4**
Потребность в нитроглицерине в неделю	-51,7±30,1**	-54,61±33,9**	-69,04±29,1**
Частота эпизодов ишемии миокарда, ед.	-49,81±30,5**	-50,06±34,0**	-63,96±28,8**
Продолжительность суточной ишемии миокарда, мин.	-50,81±28,9**	-59,67±25,6**	-68,17±24,8**
Глубина смещения сегмента ST, мм	-44,92±28,9**	-35,00±22,5**	-59,25±31,2**
ЧСС, в 1 мин	-18,11±8,7**	-15,67±9,0**	-17,11±9,4**
Мах мощн., Вт	24,86±14,15*	27,77±15,6*	40,25±22,7*
Общее время нагрузки, сек	48,14±25,7*	53,45±35,1*	74,57±28,5*

\* – p<0,05, \*\* – p<0,001, где «р» уровень – достоверность различий с исходными данными по критерию Вилкоксона. M±m – среднее значение показателя и его стандартное отклонение. Группа 1 – стандартная терапия, группа 2 – стандартная терапия + изосорбида динитрат, группа 3 – стандартная терапия + никорандил.

**Таблица 2.** Анализ взаимосвязи изменения клинических показателей антиангинальной эффективности и ИМТ в подгруппах с нормальным, избыточным весом и ожирением

Показатель	Группа	Нормальный вес (M±m)	Избыточный вес (M±m)	Ожирение (M±m)	Корреляционная связь ИМТ и показателя, γ
ЧАП, %	Группа 1	-60,41±16,87	-55,00±15,31	-32,09±11,16	0,48*
	Группа 2	-78,56±17,51	-31,46±41,53	-40,38±11,92	0,46*
	Группа 3	-95,00±10,00	-75,19±27,66	-40,25±18,24	0,57*
ПНГ, %	Группа 1	-83,33±28,87	-79,33±34,85	-60,24±13,14	0,33*
	Группа 2	-70,99±30,43	-48,23±43,50	-46,43±23,17	0,30*
	Группа 3	-94,50±11,00	-85,61±29,64	-51,95±19,85	0,64*
ЧЭИМ, %	Группа 1	-72,22±25,46	-58,64±38,20	-42,68±15,13	0,41*
	Группа 2	-70,24±26,67	-43,49±43,05	-41,74±28,03	0,64*
	Группа 3	-89,50±14,18	-80,83±22,59	-45,37±19,64	0,68*
ПСИМ, %	Группа 1	-62,63±24,42	-61,47±33,95	-42,30±13,18	0,36*
	Группа 2	-80,72±15,45	-59,34±30,54	-45,90±18,25	0,46*
	Группа 3	-86,00±18,90	-82,44±19,92	-52,08±16,22	0,69*

\* – p<0,05, где «р» уровень – достоверность значимости критерия корреляции (γ) гамма, характеризующего степень взаимосвязи между ИМТ и клиническими показателями. M – среднее значение показателя.

пе 2 – 10,82±9,3 (-54,61%; p<0,001), в группе 3 – 7,96±7,6 (-69,04%; p<0,001). По данным дисперсионного анализа в группе 3 (с никорандилом) удалось достичь достоверно значимой разницы клинических показателей ЧАП и ПНГ по сравнению с группой получавших только стандартную терапию (p=0,05 и p=0,04 соответственно).

Эффективность стандартной терапии в сочетании с пролонгированным нитратом была сравнима и статистически не отличалась от эффективности приема никорандила в комплексе со стандартной терапией. Однако при регулярном приеме изосорбида динитрата в течение 6 мес четверо больных (13,3% из группы 2) прекратили прием препарата из-за развития головной боли, а по антиангинальной эффективности показатели 2-й группы практически сравнялись с таковыми 1-й, из чего можно сделать выводы о возможной развившейся потере эффективности изосорбида динитрата у части больных со стабильной стенокардией.

По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ в конце периода наблюдения у пациентов всех трех групп отмечалось сопоставимое достоверное снижение

среднесуточной ЧСС, количества эпизодов ишемии миокарда, продолжительности суточной ишемии миокарда (ПСИМ) и глубины ишемического смещения сегмента ST (ГИС ST). Необходимо отметить более выраженное снижение продолжительности суточной ишемии и ГИС ST у пациентов, принимавших никорандил, которое по данным однофакторного дисперсионного анализа достигло значимой разницы в сравнении со стандартной терапией по показателю ПСИМ (-68,17% против -50,81% соответственно, p=0,026) и в сравнении с группой пролонгированных нитратов по показателю СМГИС (-59,26% против -35% соответственно; p=0,0259).

Такая же динамика сохранилась и при проведении нагрузочных проб. Показатели ВЭМ: максимальная мощность нагрузки (Мах мощн.) и общее время нагрузки до возникновения клинических и ЭКГ признаков ишемии миокарда достоверно значимо увеличились к концу 24-й недели терапии во всех трех группах. Увеличение физической работоспособности было более выражено у пациентов группы 3 в сравнении группой 1 (ΔМах мощн. 40,25% против 24,86%; p=0,05 и ΔОбщее

**Таблица 3.** Динамика показателей УЗДГ БЦА и пробы реактивной гиперемии больных 1, 2 и 3 групп, М±m

Показатели	Группа 1 (М±m)		Группа 2 (М±m)		Группа 3 (М±m)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ТИМ ПОСА, мм	1,09±0,2	1,02±0,2*	1,10±0,2	1,02±0,1*	1,07±0,2	0,95±0,2*
ТИМ ЛОСА, мм	1,08±0,2	0,99±0,2*	1,11±0,1	1,03±0,1*	1,12±0,2	0,98±0,1*
ППД ПА, %	6,77±5,2	9,72±5,4*	5,22±4,8	7,44±4,1*	5,05±6,3	7,75±5,4*
ПСП БЦА, %	15,83±10,6	14,83±9,6	17,21±15,2	15,88±15,5	17,42±10,5	14,16±8,8*

\* –  $p < 0,05$ , где «р» уровень – достоверность различий с исходными данными по критерию Вилкоксона. М±m – среднее значение показателя и его стандартное отклонение. ТИМ – толщина комплекса интима-медиа, ПОСА – правая общая сонная артерия, ЛОСА – левая общая сонная артерия, ППД ПА – процент прироста диаметра плечевой артерии, ПСП БЦА – процент стенозирования просвета брахиоцефальных артерий.

**Таблица 4.** Изменения лабораторных показателей на фоне лечения

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа	
	До лечения	Через 6 мес	До лечения	Через 6 мес	До лечения	Через 6 мес
ОХС, ммоль/л	6,12±1,6	4,98±0,8**	5,67±1,4	4,58±0,7*	6,14±1,3	5,08±1,1**
ЛПНП, ммоль/л	3,49±0,8	2,45±0,5**	2,96±1,1	2,12±0,7**	3,45±1,2	2,58±1,0**
ТГ, ммоль/л	2,03±0,8	1,58±0,4**	2,38±1,6	1,73±1,0**	2,44±1,1	2,05±1,0**
Фибриноген, ммоль/л	3,84±1,0	3,45±0,7*, Δ –8,05%	4,35±1,2	3,81±1,1*, Δ –11,66%	3,98±1,5	3,22±1,0**, Δ –16,46%
Вч-СРБ, мг/л	3,02±1,7	2,23±1,0**, Δ –22,16%	3,32±2,0	2,41±1,5**, Δ –23,38%	3,84±1,9	2,45±1,5**, Δ –37,08%

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$ , Δ – процент изменения показателя в процессе лечения.

время нагрузки 74,57% против 48,14%;  $p=0,02$  соответственно), между 2 и 3 группами достоверность отличий не была достигнута.

При сравнении антиангинальной эффективности примененных в исследовании комбинаций препаратов у пациентов в подгруппах с ожирением и без такового было выявлено снижение эффектов с увеличением ИМТ. Эти результаты подтвердились достоверной корреляционной связью между ИМТ и изменениями клинических показателей во всех трех группах (табл. 2). Полученные данные были сопоставимы с наличием у пациентов с ожирением более высоких уровней липидов и глюкозы, маркеров системного воспаления и, как следствие, большей ригидностью сосудистой стенки, распространенностью атеросклероза.

Необходимо также отметить, что дозы препаратов в этом исследовании были среднетерапевтическими, не учитывали выраженность избыточного веса.

Через 24 нед наблюдения по данным УЗДГ сонных артерий (табл. 3) у больных трех групп было отмечено достоверное уменьшение ТИМ правой и левой общих сонных артерий (ПОСА и ЛОСА): ТИМ ПОСА и ЛОСА в группе 1 уменьшились на 6,9 и 7,53% ( $p=0,011$  и  $p=0,028$  соответственно), в группе 2 на 6,79 и 6,63% ( $p=0,03$  и  $p=0,01$  соответственно), в группе 3 на 10,4 и 11,84% ( $p < 0,001$ ). Диаметр плечевой артерии в ходе пробы реактивной гиперемии с временной окклюзией, отражающей процессы дисфункции эндотелия, во всех группах значимо увеличился: ППД ПА в группе 1 увеличился на 46,18% ( $p=0,002$ ), в группе 2 на 44,49% ( $p=0,02$ ),

в группе 3 на 62,37% ( $p=0,0014$ ). Также произошло уменьшение размеров бляшек, стенозировавших просвет брахиоцефальных артерий; в ходе исследования показатель ПСП БЦА в группах 1 и 2 снизился на 4,52 и 9,41% ( $p=0,15$  и  $p=0,23$  соответственно), а в группе 3 на 16,5%, достигнув статистической значимости ( $p=0,028$ ).

Следует отметить, что несмотря на наличие доказанного клиническими исследованиями негативного влияния нитратов на процессы в эндотелии сосудов [22], связанного с прооксидативными эффектами, статинов, входивший в состав стандартной терапии совместно с изосорбида динитратом, за счет своего плеiotропного действия нивелировал эти процессы и значимо уменьшил показатели ТИМ ПОСА и ЛОСА, а также увеличил ППД ПА в группе 2. В группе 3 с включением никорандила произошло большее ослабление оксидативного воздействия на эндотелий, выразившееся в более значимом уменьшении ТИМ ПОСА и ЛОСА, увеличении ППД ПА. Доказанное влияние статинов на липидный спектр, стабилизацию атеросклеротических бляшек, опосредованное через маркеры воспаления, возможное подавление ангиогенеза в бляшках [23] привели к уменьшению процента стенозирования ими просвета сосудов во всех группах. Данный эффект в группе 3 превзошел таковые в группах 1 и 2 в несколько раз. Дополнительное уменьшение размеров бляшек в брахиоцефальных артериях вероятно, было вызвано активностью никорандила в отношении противовоспалительных и антиоксидантных механизмов [18]. К тому же Y. Izumiya с соавт. [16] показали, что регрессия бляшек при приеме никорандила может

быть связана с увеличением в ней количества фиброзной ткани и уменьшением объема некротического ядра.

Необходимо указать, что длительная терапия препаратами всех трех групп не приводила к негативным изменениям лабораторных показателей (табл. 4).

Во всех трех группах наблюдалось снижение всех показателей липидного спектра (общий ХС, ЛПНП, ТГ), без значимых отличий между группами. Данный результат был обеспечен в значительной мере гипополипдемическим действием розувастатина, обладающего также рядом плейотропных эффектов [24], таких как снижение выраженности свободно-радикального окисления, эндотелиальной дисфункции, воспалительных процессов стенки сосудов. Эти «нелипидные» свойства сыграли свою роль в процессе снижения уровня Вч-СРБ и фибриногена, отражающих процессы хронического системного воспаления, сопровождающего ИБС. Однако в группе никорандила снижение уровня фибриногена превосходило более чем в 2 раза показатели группы стандартной терапии (–16,46% против –8,05% соответственно,  $p=0,042$ ), а концентрация Вч-СРБ значимо снизилась в 3 группе как в сравнении с 1-й (–37,08% против –22,16% соответственно,  $p=0,003$ ), так и со 2-й (–37,08% против –23,38% соответственно,  $p=0,04$ ), что может являться подтверждением его положительного влияния на процессы редуцирования оксидативного повреждения и системного воспаления.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о высокой антиангинальной и антиишемической эффективности стандартной терапии ИБС, включающей бисопролол, валсартан, аспирин и статины, у пациентов со стенокардией напряжения, усиливающейся с добавлением изосорбида динитрата и отечественного препарата никорандила (Кординик, компания ПИК-

ФАРМА). Данные эффекты были более выражены в подгруппах больных с нормальным и избыточным весом, чем в подгруппах с ожирением, что было подтверждено достоверной корреляцией между ИМТ и клиническими показателями. Частота ангинозных приступов, продолжительность суточной ишемии миокарда по данным ХМ ЭКГ, максимальная мощность и общее время нагрузки при выполнении ВЭМ достоверно более значимо улучшились в группе 3 с добавлением никорандила по сравнению с группой 1, получавшей только бисопролол, аспирин и статины (стандартную терапию), и были сопоставимы с показателями группы 2 (с добавлением изосорбида динитрата). Также прием комбинаций данных препаратов во всех трех группах в течение 6 мес привел к уменьшению дисфункции эндотелия сосудов, в 1 и 2 группах имелась тенденция к сокращению размеров атеросклеротических бляшек, достигшая статистической значимости в группе 3. Можно отметить, что никорандил, сочетая в себе свойства агониста АТФ-зависимых калиевых каналов и нитратоподобный вазодилатирующий эффект, активирует процессы ишемического прекодиционирования, в составе стандартной терапии способен более активно, чем комбинация стандартной терапии с пролонгированными нитратами, редуцировать оксидативное повреждение и системное воспаление, что в конечном итоге приводит к замедлению прогрессирования эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, обеспечивая антиишемическое действие и длительную эндотелиопротекцию. Высокая распространенность ожирения в популяции и его роль в патогенезе ИБС требуют более детального изучения этой проблемы, комплексного подхода к лечению пациентов, страдающих стенокардией в сочетании с избыточным весом и ожирением.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina I: approach to the patient, diagnosis, pathophysiology, risk stratification, and gender disparities. *Vasc Health Risk Manag.* 2010 Aug 9;6:635–56.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012 Jan 3;125 (1):e2–e220.
3. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010 Feb 23;121 (7):948–54.
4. Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2003 Mar;1 (1):65–70.
5. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost.* 2009 Jul;7 (Suppl 1):332–9.
6. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002 Feb 5;105 (5):546–9.
7. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr.* 2012 May;23 (4):222–31.
8. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013 Oct;34 (38):2949–3003.
9. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med.* 1998 Feb 19;338 (8):520–31.
10. Reid J. Organic nitrate therapy for angina pectoris. *Med J Aust.* 1994 Feb 7;160 (3):129–33.
11. Munzel T, Daiber A, Gori T. Nitrate therapy: new aspects concerning molecular action and tolerance. *Circulation.* 2011 May 17;123 (19):2132–44.
12. Gayet JL, Paganelli F, Cohen-Solal A. Update on the medical treatment of stable angina. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011 Oct;104 (10):536–44.
13. Kinoshita M, Sakai K. Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990 Aug;4 (4):1075–88.
14. Meany TB, Richardson P, Camm AJ, Coltart J, Griffith M, Maltz MB, Signy M. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1989 Jun 20;63 (21):66–70.



15. Airaksinen KE, Huikuri HV. Antiarrhythmic effect of repeated coronary occlusion during balloon angioplasty. J Am Coll Cardiol. 1997 Apr;29 (5):1035–8.
16. Sakamoto T, Kaikita K, Miyamoto S, Kojima S, Sugiyama S, Yoshimura M, Ogawa H. Effects of nicorandil on endogenous fibrinolytic capacity in patients with coronary artery disease. Circ J. 2004 Mar;68 (3):232–5.
17. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S, Araki S, Usuku H, Matsubara J et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. Atherosclerosis. 2011 Feb;214 (2):415–21.
18. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. Drugs. 2000 Oct;60 (4):955–74.
19. Sekiya M, Sato M, Funada J, Ohtani T, Akutsu H, Watanabe K. Effects of the long-term administration of nicorandil on vascular endothelial function and the progression of arteriosclerosis. J Cardiovasc Pharmacol. 2005 Jul;46 (1):63–7.
20. Kasama S, Toyama T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction. J Nucl Med. 2007 Oct;48 (10):1676–82.
21. Kasama S, Toyama T, Hatori T, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S et al. Comparative effects of nicorandil with isosorbide mononitrate on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy. Am Heart J. 2005 Sep;150 (3):477.
22. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002 Apr 13;359 (9314):1269–75.
23. Thomas GR, DiFabio JM, Gori T, Parker JD. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical-mediated mechanism. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar 27;49 (12):1289–95.
24. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med. 2007 Nov 29;357 (22):2248–61.



**24-ЧАСОВОЙ  
КОНТРОЛЬ АД<sup>1,2</sup>**



**КАРДИОПРОТЕКЦИЯ<sup>5,7</sup>**



**ЗАЩИТА ОТ ИНСУЛЬТА<sup>5,6</sup>**



**УМЕНЬШЕНИЕ  
МИКРОАЛБУМИУРИИ<sup>8</sup>**

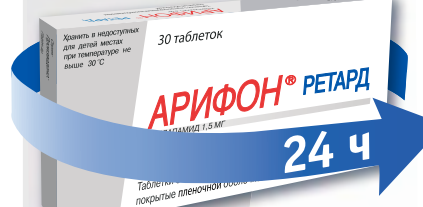


**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ  
НЕЙТРАЛЬНОСТЬ<sup>3</sup>**



**БЕЗОПАСЕН  
ДЛЯ УРОВНЯ КАЛИЯ<sup>9</sup>**

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 22/09/2015



**УСИЛИВАЕТ  
ЛЮБУЮ  
АГ-ТЕРАПИЮ<sup>4</sup>**

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АРИФОН® РЕТАРД**

**Состав:** Арифон Ретард: одна таблетка содержит Индапамид 1,5 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы:** Внутрь одна таблетка в сутки, желательно утром. Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин): Арифон Ретард противопоказан. Пожилые пациенты: У пожилых пациентов следует контролировать плазменный уровень креатинина с учетом возраста, массы тела и пола. Дети до 18 лет: не рекомендуется. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонамида или к любому из вспомогательных веществ, тяжелая почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия или желтуха, нарушения функции печени, гипокалиемия. **Особые указания:** **Нарушения функции печени:** При развитии печеночной энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить. **Фоточувствительность:** В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. Не рекомендуется больным с гипертензией, глаукомой, глаукомой, глюко-алкалозной мальабсорбцией, водно-электролитный баланс. Содержание ионов натрия в плазме крови: до начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. **Содержание ионов калия в плазме крови:** Необходимо избегать риска развития гипокалиемии, у больных следует контролировать содержание ионов калия в плазме крови с помощью регулярного контроля содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. **Содержание кальция в плазме крови:** Следует отметить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез. **Мочевая кислота:** У больных подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Диуретические препараты и функция почек: Следует учитывать, что в начале лечения у больных может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. **Сахарный диабет:** Следует применять с осторожностью; необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом. **Спортсмены:** Активное вещество, входящее в состав препарата, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** **Нежелательное сочетание лекарственных веществ:** препараты лития. **Сочетание препаратов, требующее особого внимания:** Препараты, способные вызывать аритмию типа «пултуэ»: антиаритмические препараты II класса (амиодарон, пропафенон, флекаинид, дисопирамид), антиаритмические препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), некоторые нейротропные: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тизоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульприд, сульторипид, тиарипид), бутирифоны (дроперидол, галоперидол), другие: бетуридил, цизаприл, дифенгидин, эритроцитин (в/в), галафрантин, мизолантин, пентамидин, спарфлантин, моксифлоксацин, астемизол, винкамин (в/в), нестероидные противовоспалительные препараты (при системном назначении), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы салицилатов (≥ 3 г/сутки), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), другие препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника, даклофен, сердечные гликозиды. **Сочетание препаратов, требующее внимания:** калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), мепрофен, йодсодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), соли кальция, циклоспорин, такролимус, кортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном назначении). **Беременность:** В период беременности не следует назначать диуретические препараты. Нельзя использовать эти препараты для лечения физиологических отеков при беременности. **Период кормления грудью:** Не рекомендуется назначать кормящим матерям. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций:** у некоторых людей в ответ на снижение артериального давления могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. **Побочные эффекты:** Частое: закружение головы, головная боль, головокружение, гипотензия, ортостатическая гипотензия, слабость, тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, аритмия, выраженное снижение АД, панкреатит; почечная недостаточность, нарушение функции печени, ангионевротический отек и/или крапивница, токсический эритематозный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, гиперкальциемия; Неустойчивая частота оборотов, аритмия типа «пултуэ», печеночная энцефалопатия, в случае печеночной недостаточности, гепатит у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания, фоточувствительность, увеличение QT интервала на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности «печеночного трансаминаза», снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, дегидратацией и ортостатической гипотензией. **Передозировка:** Индапамид даже в очень высоких дозах не оказывает токсического действия. **Свойства:** Индапамид относится к производным сульфонамида с идиональным реорсорбцией и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Не влияет на показатели обмена липидов и углеводов. **Форма выпуска:** Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Упаковка для стационаров: По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 10 блистеров в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную.

\* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Jaillon P, Asmar R. And the Investigators of the 32-h ABPM study. J Hypertens. 2001; 19(suppl 2):S234. 2. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Am J Hypertension. 2006; 19:113–121. 3. Gosse P, DeGautreaux J-P et al. J Hypertens. 1998; 16: 1677–1684. 4. Akram J, Sheikh UE, Mahmood M, Donnelly R. Cur Med Res Opin. 2007; 23:2929–2935. 5. Cacciatore G, Symonds M, Gattuso J, et al. J Hypertens. 2000; 18:1257–1259. 6. Beckert NS, Peters R, Fletcher AE, et al. N Engl J Med. 2008; 358:1887–1898. 7. Amos P, Sheridan DJ, Zannad F et al. J Hypertens. 2000; 18:1465–1475. 8. Marra M, Garcia J, Kokot F, et al. J Hypertens. 2004; 22:1613–1622. EDPISO 11 FL1015 VA – This document is intended only for the use of Servier representatives. 9. Nedgora C.B., Сердце. 2007, Том 6 №3

Воробьева Н. М.

ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

## ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

DOI: 10.18087/рнж.2016.1.2169

УДК 616.12–008–085

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, ацетилсалициловая кислота, лечение

*Ссылка для цитирования:* Воробьева Н. М. Основные аспекты применения ацетилсалициловой кислоты в кардиологической практике. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016;15 (1):24–33

### РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены основные аспекты применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в кардиологической практике. Рассмотрены вопросы первичной и вторичной профилактики ССЗ и безопасности длительного лечения АСК. Подробно обсуждается проблема резистентности к АСК. Показано, что в кардиологической практике наиболее оптимальным с позиций эффективности и безопасности длительного лечения является использование буферной формы АСК, содержащей наряду с простой АСК невоссасывающийся антацид, который оказывает протективное воздействие на слизистую оболочку желудка и при этом не снижает антиагрегантный эффект АСК.

Vorobjeva N. M.

Federal State Budgetary Institution, “Russian Cardiology Science and Production Center” of the RF Ministry of Health Care, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552

### MAJOR ASPECTS OF USING ACETYLSALICYLIC ACID IN CLINICAL PRACTICE

**KEYWORDS:** CARDIOVASCULAR DISEASES, ACETYLSALICYLIC ACID, TREATMENT

*For citation:* Vorobjeva N. M. Major aspects of using acetylsalicylic acid in clinical practice. *Russian Heart Journal.* 2016;15 (1):24–33

### SUMMARY

The review presents major aspects of using acetylsalicylic acid (ASA) in cardiology practice. The author focuses on issues of primary and secondary prevention of CVD and safety of the long-term ASA treatment. The issue of resistance to ASA is discussed in detail. It is shown that in cardiology practice, the most effective and safe chronic treatment should include the buffered ASA form. This ASA form contains, along with the regular ASA, a non-absorbable antacid, which protects the stomach mucosa and, at the same time, does not impair the antiplatelet effect of ASA.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной заболеваемости и смертности населения в мире. Если в 1900 г. на долю ССЗ приходилось менее 10% смертельных исходов, то в 2000 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, ССЗ стали основной причиной смертности. В 1996 г. от ССЗ в мире умерло 15 млн. человек, по прогнозам экспертов к 2020 г. эта цифра может достичь 25 млн. [1]. Кроме того, ССЗ считаются одной из наиболее частых причин инвалидизации населения, включая лиц трудоспособного возраста, а финансовые затраты, выделяемые из бюджетов здравоохранения на лечение данной патологии, возрастают с каждым годом. Учитывая высокую медицинскую и социальную значимость ССЗ, проблема своевременной и адекватной профилактики данных заболеваний и их осложнений представляется чрезвычайно актуальной.

Эффективным средством первичной и вторичной профилактики ССЗ являются антиагреганты, в частности, ацетилсалициловая кислота (АСК), которая известна в качестве лекарственного средства с 1899 г. Несмотря на более чем 100-летний опыт использования в медици-

не и появление в последние годы новых антиагрегантов, АСК удалось сохранить за собой позиции «золотого стандарта» антиагрегантной терапии.

### Механизм действия АСК

В основе антиагрегантного действия АСК лежит ее способность необратимо ингибировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов, вследствие чего снижается образование тромбоксана (Тх) А<sub>2</sub> – мощного стимулятора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Циклооксигеназа имеет две изоформы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. При том, что АСК блокирует обе изоформы, ее активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50–100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках воспаления. Поскольку тромбоциты не имеют ядра и поэтому не способны синтезировать белки, необратимое ингибирование ЦОГ-1 приводит к тому, что блокада синтеза Тх А<sub>2</sub> под действием АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцитов (в течение 7–10 дней). Именно способность необратимо блокировать ЦОГ-1 обуславливает стабильный и длительный антиагрегантный эффект АСК [2].

### Первичная профилактика ССЗ

В настоящее время АСК является единственным антиагрегантом, рекомендованным для первичной профилактики ССЗ, однако целесообразность ее рутинного применения до сих пор окончательно не определена. Имеются данные, что эффективность терапии АСК возрастает пропорционально увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений, являясь наиболее очевидной у лиц с высоким риском. У лиц без ССЗ, имеющих низкий или средний риск развития сердечно-сосудистых осложнений, эффект АСК значительно менее выражен, чем при высоком риске, при практически таком же риске кровотечений. Кроме того, эффект АСК неодинаков у мужчин и женщин, а также зависит от возраста. До конца не ясно, насколько эффективно и безопасно назначать АСК пожилым людям (особенно старше 80 лет) и больным СД без ССЗ. По мнению многих экспертов, в ряде случаев для предупреждения ССЗ вполне достаточно коррекции имеющихся ФР ССЗ, и назначение АСК таким пациентам не приносит дополнительной выгоды.

Для уточнения целесообразности применения АСК с целью первичной профилактики ССЗ в разные годы был выполнен ряд рандомизированных контролируемых исследований. В настоящее время известны результаты 6 таких исследований: British Doctors' Study (BDT), US Physicians' Health Study (PHS), Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT), Primary Prevention Project (PPP) и Women's Health Study (WHS). В 2009 г. были опубликованы результаты крупного мета-анализа [3], организованного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов и объединившего все 6 исследований, который включил 95 тыс. человек, 660 тыс. пациенто-лет, 3 554 неблагоприятных сердечно-сосудистых события.

В целом использование АСК сопровождалось снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 12% (0,51% в год для АСК против 0,57% в год для плацебо;  $p=0,0001$ ), главным обра-

зом, за счет уменьшения риска нефатального ИМ (0,18% в год для АСК против 0,23% в год для плацебо;  $p<0,0001$ ). Эффект АСК в отношении первичной профилактики инсульта не был значительным (ишемический инсульт – 0,2% в год для АСК против 0,21% в год для плацебо;  $p=0,4$ ; геморрагический инсульт – 0,04% в год для АСК против 0,03% в год для плацебо;  $p=0,05$ ; другой инсульт – 0,16% в год для АСК против 0,18% в год для плацебо;  $p=0,08$ ). Сердечно-сосудистая смертность у принимавших АСК и плацебо не различалась (0,19% в год для АСК против 0,19% в год для плацебо;  $p=0,7$ ), причем как у мужчин, так и у женщин. Терапия АСК ассоциировалась с более высоким риском больших (главным образом желудочно-кишечных) кровотечений (0,1% в год для АСК против 0,07% в год для плацебо;  $p<0,0001$ ), при этом основные ФР атеротромбоза одновременно являлись и ФР кровотечений.

Мета-анализ показал, что в целом прием АСК позволяет предотвратить около 8 случаев ИМ на каждую 1 тыс. мужчин и примерно 2 ишемических инсульта на каждую 1 тыс. женщин. Также было подсчитано, что назначение АСК с целью первичной профилактики способно предупредить развитие 5 нефатальных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при риске возникновения 3 желудочно-кишечных и 1 внутричерепного кровотечения на 10 тыс. пациентов в год.

Следует отметить, что результаты данного мета-анализа несколько затруднены для интерпретации, поскольку представленные исследования были выполнены в разные годы и включали весьма разнородную категорию участников, начиная от здоровых людей без каких-либо симптомов и ФР ССЗ до лиц с различными ФР и больных АГ с разным уровнем АД (табл. 1). Первые исследования (BDT и PHS) были проведены в конце 80-х гг. прошлого века, когда стратегии первичной профилактики ССЗ еще только развивались. Представленные исследования значительно отличаются друг от друга по многим критериям, таким как число участников, демографические характеристики,

**Таблица 1.** Характеристика исследований по первичной профилактике ССЗ

Исследование	Год	Обследуемая популяция	Число участников	Средний возраст, годы	Доза АСК	Длительность наблюдения, годы	Плацебо
BDT	1988	Врачи-мужчины	5 139	<70	300 или 500 мг ежедневно	5,6	Нет
PHS	1989	Врачи-мужчины	22 071	53	325 мг через день	5	Да
TPT	1998	Мужчины с ФР ССЗ	5 085	58	75 мг ежедневно	6,7	Да
HOT	1998	Мужчины и женщины с АГ	18 790	62	75 мг ежедневно	3,8	Да
PPP	2001	Мужчины и женщины с ФР ССЗ	4 495	64	100 мг ежедневно	3,6	Нет
WHS	2005	Здоровые женщины	39 876	55	100 мг через день	10,1	Да

BDT – British Doctors' Study; PHS – Physicians' Health Study; TPT – Thrombosis Prevention Trial; HOT – Hypertension Optimal Treatment Trial; PPP – Primary Prevention Project; WHS – Women's Health Study

используемые дозы (от 75 до 500 мг/сут) и режимы дозирования (ежедневно или через день) АСК, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и прочим показателям.

Первоначально исследователи не предполагали каких-либо различий в эффективности АСК у мужчин и женщин, поэтому в первые 3 исследования (BDT, PHS и ТРТ) включали только мужчин, а число женщин в HOT и PPP было невелико. Однако при проведении мета-анализа первых 5 исследований (BDT, PHS, ТРТ, HOT и PPP), результаты которого были опубликованы в 2002 г. [4], обратили внимание на небольшое число женщин-участниц. Тогда и возникло предположение о том, что эффект АСК может зависеть от половой принадлежности. Через некоторое время стали доступными результаты исследования WHS, участниками которого были почти 40 тыс. здоровых женщин. Результаты другого мета-анализа, выполненного Berger J. S. с соавт. [5], свидетельствовали об уменьшении риска развития инсульта на 17% на фоне приема АСК у женщин и об отсутствии аналогичных преимуществ АСК у мужчин. Кроме того, исследование WHS показало, что и у женщин эффект АСК также неодинаков и зависит от возраста, при этом наибольшая польза от ее применения отмечена у женщин старше 65 лет.

Результаты мета-анализа не позволяют рекомендовать прием АСК с целью первичной профилактики ССЗ лицам старше 80 лет в связи с тем, что имеющихся данных недостаточно для оценки баланса риска и пользы терапии АСК у пожилых, поскольку во всех 6 исследованиях подавляющее большинство испытуемых были моложе 70 лет. При этом мета-анализ показал, что с возрастом увеличивается не только частота сердечно-сосудистых осложнений, но также существенно возрастает и риск кровотечений, особенно из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6], что в пожилом возрасте нередко приводят к летальному исходу [7]. Поэтому оценка соотношения риск/польза у пожилых должна быть очень тщательной и к назначению АСК следует подходить взвешенно и осторожно.

Известно, что больные СД без ССЗ имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, чем сопоставимые по возрасту и полу лица без СД [8]. С другой стороны, у больных СД эффект от приема АСК может быть снижен, поскольку они более подвержены возникновению резистентности к АСК, чем здоровые лица. Все исследования по первичной профилактике ССЗ включали небольшое число больных СД, т. к. не ставили перед собой задачу оценить эффективность АСК конкретно у данной категории пациентов. Выполненные сравнительно недавно мета-анализы исследований, в которых использовался широкий диапазон доз АСК (75–500 мг/сут), показали снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД всего на 9%, которое, к тому же, не было статистически значимым [9–11].

Не так давно были опубликованы результаты исследований Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study (POPADAD) и Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes Trial (JPAD), в которые включались только пациенты с наличием СД. В POPADAD [12] участвовали больные СД с бессимптомным атеросклерозом периферических артерий, доза АСК составила 100 мг/сут. В японском исследовании JPAD [13] больные СД не имели сопутствующего атеросклеротического поражения артерий, а дозы АСК составляли 81 или 100 мг/сут. Результаты обоих исследований оказались сопоставимы и не показали значимого снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД. В качестве причины недостаточной эффективности АСК исследователи рассматривают широкое использование статинов у этих пациентов. Так, в JPAD статины принимали приблизительно 25% больных СД, а процент их назначения в POPADAD не сообщается, но предполагается, что он довольно высокий, поскольку результаты обеих работ опубликованы в 2008 г., а в это время частота применения статинов была в несколько раз выше, чем в 90-е годы прошлого века, когда проводились первые исследования по первичной профилактике ССЗ.

В 2012 г. были опубликованы результаты последнего крупного мета-анализа [14], посвященного оценке эффективности АСК при первичной профилактике ССЗ. Кроме уже упомянутых нами исследований BDT, PHS, ТРТ, HOT, PPP и WHS, в него включили данные еще трех исследований – POPADAD, JPAD и AAA (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial). Как и в предыдущем мета-анализе, в данной работе было показано уменьшение частоты любых сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема АСК на 10%, достигнутое главным образом за счет снижения частоты нефатального ИМ на 20%. Существенного влияния терапии АСК на риск фатальных ИМ, инсультов, общей и сердечно-сосудистой смертности отмечено не было. При этом эффективность АСК нивелировалась за счет увеличения на 70% частоты кровотечений, в том числе серьезных (фатальных, жизнеугрожающих, внутричерепных, требующих госпитализации и гемотрансфузии) на 30%. Анализ подгрупп обнаружил наибольшее снижение риска сердечно-сосудистых осложнений в старшей возрастной группе, а риск серьезных кровотечений оказался несколько выше у более молодых пациентов.

В настоящее время эксперты международных медицинских сообществ рекомендуют использовать АСК с целью первичной профилактики ССЗ в следующих ситуациях: в дозе 75 мг/сут – во всех случаях, когда потенциальный профилактический эффект превышает риск кровотечения [15]; в дозах 75–162 мг/сут – у больных СД с 10-летним риском развития ССЗ по край-

ней мере в 10% [9]; в дозе 81 мг/сут или 100 мг через день – у женщин с высоким риском ССЗ или в возрасте 65 лет и старше при условии хорошего контроля АД и если профилактический эффект превышает риск кровотечения [16]. Российские эксперты предписывают назначать АСК в дозах 75–150 мг/сут больным АГ с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или при очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений даже при отсутствии других ССЗ [17]. Не рекомендуется применять АСК для первичной профилактики ССЗ у мужчин моложе 50 лет и у женщин моложе 60 лет с 10-летним риском ССЗ менее 5%, т. е. у лиц с низким и средним риском. Нужно отметить, что в 2014 г. эксперты Европейского кардиологического общества [18] предложили повысить градации сердечно-сосудистого риска и считать высоким 10-летний риск ССЗ более 20%, а риск менее 10% рассматривать как низкий (и, соответственно, не рекомендовать таким пациентам первичную профилактику ССЗ). Лиц с уровнем риска 10–20%, по мнению экспертов, следует считать «потенциально имеющими право» на первичную профилактику, но назначать им АСК следует с осторожностью, тщательно оценивая риск и пользу для каждого больного. Данное предложение экспертов пока не отражено в клинических рекомендациях.

### **Вторичная профилактика ССЗ**

Если целесообразность назначения АСК для первичной профилактики ССЗ в ряде клинических ситуаций до сих пор вызывает сомнения, то в отношении вторичной профилактики ССЗ позиции АСК более прочные, поскольку подкреплены обширной доказательной базой многочисленных клинических испытаний. Так, в 2002 г. были опубликованы результаты мета-анализа 287 исследований с участием 135 тыс. больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [4]. По данным мета-анализа, ежедневный прием низких доз АСК снижает риск развития нефатального ИМ на одну треть, нефатального инсульта – на одну четверть, сердечно-сосудистой смерти – на одну шестую, любых сердечно-сосудистых осложнений – на одну четверть. При этом снижение абсолютного риска сосудистых осложнений (в расчете на 1 тыс. человек) составило 38 среди больных острым ИМ, 36 у лиц с ИМ или инсультом в анамнезе, 22 у больных со стабильной стенокардией, фибрилляцией предсердий и атеросклерозом периферических артерий, 9 – у больных острым инсультом.

Результаты другого крупного мета-анализа [3], включившего 17 тыс. пациентов высокого риска, 43 тыс. пациенто-лет и 3306 неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, продемонстрировали 19%-е снижение риска сосудистых осложнений на фоне терапии АСК,

при этом ежегодная частота неблагоприятных событий составила 6,7 и 8,2% ( $p < 0,0001$ ) среди принимавших и не принимавших АСК.

На основании результатов этих и других клинических исследований АСК была включена во все современные российские и международные рекомендации по лечению ИМ, ишемического инсульта и атеросклероза периферических артерий с высоким уровнем доказательности (класс IA).

### **Лекарственные формы АСК**

В настоящее время на фармацевтическом рынке доступны 3 лекарственных формы АСК: простая (некишечнорастворимая, не покрытая оболочкой), кишечнорастворимая (покрытая оболочкой) и буферная. Кишечнорастворимую и буферную формы АСК также называют защищенными, указывая тем самым на их протективное воздействие на слизистую ЖКТ, которое достигается за счет покрытия простой АСК специальной кишечнорастворимой оболочкой или посредством добавления к ней кислотного буфера. Защищенные формы АСК практически полностью заменили простую АСК в повседневной клинической практике.

Известно, что АСК быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, время ее полужизни в кровотоке составляет всего 15–20 мин. При попадании АСК в организм, в т. ч. в кишечник, происходит процесс ее деацетилирования с образованием неактивного салицилата, в связи с чем биодоступность препарата составляет около 50% [19]. При этом простая АСК всасывается в желудке, где низкий pH предотвращает ее деацетилирование и сохраняет АСК в неионизированной форме, которая лучше всасывается. Концентрация АСК в плазме достигает пика через 30–40 мин после приема, а подавление функции тромбоцитов – через 1 ч [20].

В отличие от этого высвобождение АСК из препаратов с кишечнорастворимой оболочкой происходит в верхней части тонкой кишки, где уровень pH почти нейтральный и, следовательно, инактивация АСК происходит быстрее. Поскольку всасывание кишечнорастворимых форм замедлено, то и концентрация АСК достигает пика лишь через 3–4 ч. Поэтому биодоступность АСК при использовании препаратов с кишечнорастворимой оболочкой может быть меньше.

Буферная форма содержит простую АСК в сочетании с кислотным буфером, в качестве которого обычно используют невсасывающиеся антациды. Такая комбинация сохраняет все преимущества простой формы АСК (быстрое и полное всасывание в желудке, быстрое начало действия, более прогнозируемый антитромбоцитарный эффект), которые дополняются протективным действием антацида на слизистую ЖКТ.

Целью разработки защищенных форм АСК являлась защита слизистой ЖКТ от неблагоприятного воздействия кислоты, т.е. повышение безопасности длительного лечения. Однако дальнейшие исследования и клинический опыт врачей показали, что лекарственная форма АСК влияет не только на безопасность лечения, но и определяет его эффективность, а также рассматривается в качестве одной из основных причин резистентности больных к антиагрегантной терапии.

### **Резистентность к АСК**

По данным уже упоминавшегося нами мета-анализа [4], терапия АСК предупреждает только 25% неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и у ряда пациентов сердечно-сосудистые осложнения возникают на фоне ее регулярного приема. Изучение данного феномена привело к появлению такого понятия, как «резистентность к АСК». Резистентность к АСК – явление достаточно распространенное и встречается, по разным данным [21–24], с частотой от 5 до 48%. Несмотря на то, что в медицинской литературе термин «резистентность к АСК» используется очень часто, эта проблема пока изучена недостаточно. Более того, до сих пор не существует единого общепринятого определения этого термина. В настоящее время выделяют клиническую и биохимическую резистентность к АСК [25]. Под клинической резистентностью понимают неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного. Биохимическую резистентность определяют, как недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема АСК по результатам различных лабораторных тестов.

Обсуждается много причин возникновения резистентности к АСК. Согласно Меморандуму рабочей группы по изучению резистентности к АСК Международного общества по тромбозу и гемостазу [26], она может быть обусловлена снижением биодоступности препарата, функциональным состоянием тромбоцитов, взаимодействием тромбоцитов с другими клетками крови, генетическими причинами и даже такими факторами, как курение, гиперхолестеринемия, физическая нагрузка и стресс. Резистентность, связанная со снижением биодоступности АСК, подразумевает низкую приверженность лечению, недостижение оптимальной дозы препарата, плохую абсорбцию из ЖКТ (АСК в кишечнорастворимой оболочке) и конкурентное взаимодействие АСК с другими лекарствами (например, с НПВП). Резистентность, обусловленная функциональным состоянием тромбоцитов, включает в себя недостаточное подавление образования  $Tx A_2$ , усиленное обновление популяции тромбоцитов с поступлением в кровоток тромбоцитов, не подвергнутых воздействию АСК, стресс-индуцированную экспрес-

сию ЦОГ-2 в тромбоцитах, стимуляцию активности тромбоцитов под влиянием АДФ и коллагена. Генетические причины резистентности к АСК связаны с единичными нуклеотидными полиморфизмами рецепторов гликопротеина IIb/IIIa и коллагена, а также ферментов ЦОГ-1, ЦОГ-2 и тромбоксансинтетазы. Установлено, что независимо от причины резистентности недостаточный «ответ» на прием АСК ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [27, 28].

В последнее время исследователи все чаще склоняются к тому, что истинная фармакологическая резистентность к АСК, являющаяся результатом неполной блокады ЦОГ-1 и недостаточного подавления синтеза  $Tx$ , встречается крайне редко. Предполагают, что она обусловлена исключительно генетическими факторами. В подавляющем большинстве случаев устойчивости к АСК речь идет о так называемой псевдорезистентности, которая чаще всего является следствием низкой приверженности к лечению, использования неоптимальных доз АСК или ее взаимодействия с другими лекарствами. Указанные причины псевдорезистентности к АСК можно выявить, как правило, у больных ССЗ, длительно принимающих АСК, но не у здоровых лиц. Более того, эти факторы являются модифицируемыми, но даже после их коррекции или устранения резистентность к АСК у некоторых больных сохраняется. Именно поэтому многие исследователи полагают, что основным механизмом псевдорезистентности к АСК является фармакокинетический, связанный с замедленным или неполным всасыванием кишечнорастворимой формы препарата в ЖКТ, который также объясняет и резистентность к АСК у здоровых лиц, выявленную в ряде работ. В этой связи несомненный интерес представляют опубликованные в 2013 г. результаты крупного исследования по изучению влияния различных форм АСК на агрегацию тромбоцитов у здоровых добровольцев [29].

В данном исследовании приняли участие 400 здоровых некурящих добровольцев в возрасте 18–55 лет, не получавших никаких лекарственных препаратов и биологически активных добавок в период тестирования. Лабораторные тесты эффективности АСК включали измерение агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой; определение сывороточной концентрации  $Tx B_2$ , являющегося стабильным метаболитом  $Tx A_2$ , и экскреции метаболитов  $Tx$  с мочой. Основным критерием эффективности АСК был тест агрегации тромбоцитов.

Испытуемых, у которых прием АСК вызывал ингибирование агрегации тромбоцитов на 60% и более, считали «ответчиками». Напротив, лиц со снижением агрегации тромбоцитов менее чем на 60% определяли как «неответчиков». Все лабораторные тесты были выполне-

ны до и после приема АСК. Участников исследования, у которых обнаружили резистентность к АСК, подвергли повторному тестированию. Те из них, кто дважды «не ответил» на прием АСК, продолжили участие в исследовании с перекрестным дизайном и получали кишечнорастворимую форму АСК в дозе 81 мг/сут или клопидогрел в дозе 75 мг/сут (каждый препарат в течение 1 недели).

В первой фазе исследования все испытуемые приняли перорально 325 мг АСК однократно в разных формах. Участники группы 1 (n=40) получили простую (некишечнорастворимую) АСК, тестирование эффективности препарата у них проводили через 8 ч. В группе 2 (n=210) назначали кишечнорастворимую форму АСК, эффективность которой тестировали через 8 ч. Испытуемые из группы 3 (n=150) также получили кишечнорастворимую форму АСК, но эффективность препарата определяли через 4 ч. Эффективность простой АСК была установлена у всех участников группы 1 (табл. 2). Среди остальных испытуемых, получивших кишечнорастворимую АСК, резистентность к препарату была обнаружена у 17% в группе 2 и у 49% в группе 3.

Во вторую фазу исследования включили 108 участников, продемонстрировавших резистентность к АСК, и 149 чувствительных к ней. После 14-дневного периода «отмывки» все обследуемые снова приняли перорально 325 мг АСК в разных формах. Участники группы 1 (n=12) получили простую АСК, группы 2 (n=125) и группы 3 (n=120) – кишечнорастворимую форму. Тестирование эффективности АСК проводили в те же сроки, что и в первой фазе работы. Результаты этого этапа обнаружили, что 120 испытуемых оказались «ответчиками» на АСК по итогам и первой, и второй фазы; 95 человек – «ответчиками» по итогам только одной фазы (или первой, или второй); 42 участника являлись «неответчиками» на прием АСК как на первой, так и на второй фазах работы. Исследователи установили, что и восприимчивость, и резистентность к АСК не являются постоянными; они имеют транзитный характер и могут изменяться с течением времени.

В третьей фазе исследования приняли участие 27 человек, продемонстрировавших резистентность

к АСК, и 25 человек, чувствительных к АСК по итогам двух предыдущих этапов работы. После 14-дневного периода «отмывки» все испытуемые принимали кишечнорастворимую АСК 81 мг/сут или клопидогрел 75 мг/сут в течение 7 дней каждый препарат (исследование имело перекрестный дизайн). Результаты работы показали, что 26 из 27 участников, ранее демонстрировавших резистентность к АСК, оказались восприимчивы к препарату после его недельного применения. Только 1 доброволец среди «неответчиков» оказался нечувствительным к длительной терапии низкими дозами АСК. Однако этот же участник одновременно оказался нечувствительным и к клопидогрелу, поэтому в данном случае исследователи расценили выявленную резистентность как неспецифическую и не рассматривали ее как истинную резистентность к АСК. Среди 25 «ответчиков» на АСК у 2 человек снижение агрегации тромбоцитов составило менее 60%, т.е. эти испытуемые, ранее показавшие восприимчивость к АСК после однократного приема 325 мг, оказались нечувствительными к недельной терапии низкими дозами АСК.

Итак, в этой работе не было выявлено ни одного случая истинной фармакологической резистентности к АСК среди 400 здоровых добровольцев. Исследователи сделали вывод, что резистентность к АСК не имеет генетической основы и является транзитной. У всех «неответчиков» устойчивость к АСК была расценена как псевдорезистентность. Результаты первой фазы исследования подтвердили предположение о том, что фармакокинетический механизм, связанный с замедлением или снижением всасывания кишечнорастворимых форм, является основным в развитии псевдорезистентности, поскольку была продемонстрирована 100%-я эффективность простой АСК в отношении ингибирования агрегации тромбоцитов. В то же время эффективность кишечнорастворимой АСК оказалась существенно ниже. Так, через 4 ч после приема АСК препарат не ингибировал в достаточной степени агрегацию тромбоцитов почти у половины (49%) участников исследования. Через 8 ч число «неответчиков» составило 17%, что свидетельствует о замедленном действии кишечнорастворимой формы АСК.

**Таблица 2.** Отсутствие «ответа» на прием 325 мг АСК в первой и второй фазах исследования Grosser T. с соавт.

% , n	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	Простая АСК, оценка через 8 часов (n=40)		КР АСК, оценка через 8 часов (n=210)		КР АСК, оценка через 4 часа (n=150)	
	-	+	-	+	-	+
АСК ex vivo	-	+	-	+	-	+
«Неответчики» в фазе 1	0 (0/40)	0 (0/40)	17 (35/210)	0 (0/210)	49 (73/150)	12 (18/150)
«Неответчики» в фазе 1 и фазе 2	0 (0/40)	0 (0/40)	6 (12/209)	0 (0/209)	20 (30/150)	4 (6/150)

КР – кишечнорастворимая

Результаты данной работы указывают на то, что для преодоления псевдорезистентности целесообразно использовать простую АСК, поскольку ее антиагрегантный эффект более предсказуем, чем у кишечнорастворимой формы. Также имеет смысл рекомендовать простую АСК пациентам, перенесшим неблагоприятные сердечно-сосудистые события, такие как ИМ и инсульт, на фоне приема кишечнорастворимой АСК, т. е. лицам с клинической резистентностью к АСК.

Нужно отметить, что, по общему мнению экспертов, в настоящее время нет достаточных данных, указывающих на то, что обязательное исследование функции тромбоцитов во время применения антиагрегантов может повысить клиническую эффективность лечения. Это связано прежде всего с отсутствием адекватной стандартизации используемых методик. Антиагреганты должны назначаться в соответствии с клиническими показаниями в дозах, эффективность и безопасность которых документированы в крупных контролируемых клинических испытаниях [30].

### **Безопасность терапии АСК**

Терапия АСК обычно хорошо переносится больными. Побочные эффекты выявляются приблизительно в 5–8% случаев. Наиболее опасными, но достаточно редкими побочными эффектами считаются желудочно-кишечные и внутричерепные кровотечения. При этом тяжесть и частота их возникновения в первую очередь определяются дозой препарата. Результаты крупного мета-анализа [31] показали, что частота больших кровотечений у получавших низкие (30–81 мг/сут) дозы АСК составила менее 1%, средние (100–200 мг/сут) – 1,56%, высокие (283–1300 мг/сут) – более 5%.

Неблагоприятное (так называемое ulcerогенное) воздействие на ЖКТ – наиболее частый побочный эффект АСК, основными проявлениями которого являются диспепсические расстройства (тошнота, изжога, боли в эпигастральной области и т. д.) и эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ. Возникновение данных побочных эффектов обусловлено как локальным, так и системным воздействием АСК. Локальный эффект заключается в прямом повреждающем действии АСК на слизистую оболочку желудка, особенно при осаждении на ней нерастворившихся крупинок препарата. Системный эффект связан с ингибированием ЦОГ-1 и последующей блокадой синтеза простагландинов  $E_2$  и  $F_{2a}$ , оказывающих защитное действие на слизистую желудка. Считается также, что только лишь снижения концентрации эндогенных простагландинов недостаточно для возникновения повреждений слизистой желудка. Существенная роль в их развитии принадлежит пепсину и соляной кислоте. На фоне приема АСК нарушает-

ся защитный слизистый барьер, а при снижении интрагастрального уровня pH ниже 4 усиливается обратная диффузия ионов водорода в слизистую желудка [32, 33]. Накопление АСК в слизистой оболочке желудка нарушает целостность слизистого барьера и при участии ионов водорода и пепсина приводит к развитию структурных повреждений в виде язв и эрозий, а также желудочных кровотечений [34, 35].

Именно с целью уменьшения ulcerогенного действия используют защищенные формы АСК – буферные и кишечнорастворимые. Примером буферной формы АСК является препарат Кардиомагнил, который содержит невсасывающийся антацид гидроксид магния. Кишечнорастворимые формы (например, Тромбо АСС и Аспирин Кардио) имеют защитную оболочку, обеспечивающую всасывание АСК в тонком кишечнике и позволяющую защитить слизистую оболочку желудка от повреждающего действия кислоты.

Поскольку в большинстве ранее выполненных работ по влиянию АСК на слизистую оболочку ЖКТ изучали состояние слизистой оболочки только желудка и 12-перстной кишки, но не тонкого кишечника, то длительное время считалось, что использование кишечнорастворимых форм АСК, действительно, безопаснее простой или буферной формы. С развитием эндоскопической техники и появлением капсульной эндоскопии появилась возможность оценить эффект АСК и на слизистую тонкого кишечника [36]. Оказалось, что кишечнорастворимая оболочка не защищает в полной мере тонкий кишечник от неблагоприятного воздействия АСК. Как показало исследование Endo H. с соавт. [37], частота возникновения эрозий и язв в слизистой тонкого кишечника при приеме кишечнорастворимой формы АСК оказалась выше в 1,6 и 5,7 раза соответственно по сравнению с буферной формой. Еще в одной работе [38] было продемонстрировано, что при практически одинаковой частоте явных желудочно-кишечных кровотечений на фоне терапии простой и кишечнорастворимой АСК риск скрытых кровотечений был почти в 6 раз выше у принимавших кишечнорастворимую форму препарата.

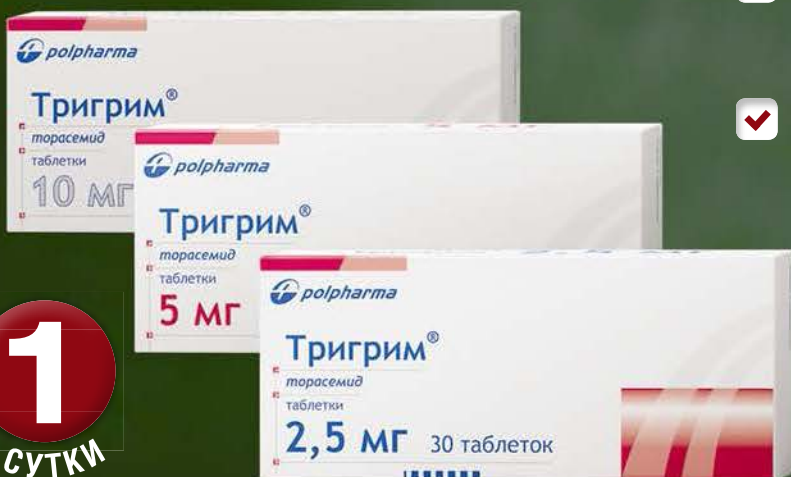
За последние годы в нашей стране выполнен ряд исследований, продемонстрировавших преимущества буферных форм АСК над кишечнорастворимыми (во всех исследованиях Тромбо АСС сравнивали с Кардиомагнилом). Это работы Баркагана З. С. и Котовшиковой Е. Ф. [39], Верткина А. Л. с соавт. [40], Яковенко Э. П. с соавт. [41], Ломакина Н. В. с соавт. [42]. Во всех работах отмечена меньшая частота и выраженность диспепсических расстройств на фоне терапии Кардиомагнилом по сравнению с приемом препарата Тромбо АСС. Кроме того, в работе Верткина А. Л. с соавт. [40] дополнительно был выполнен фармакоэко-



современный диуретик  
**Тригрим**®  
торасемид

## Три доказанных преимущества торасемида

- ✓ Снижает сердечно-сосудистую смертность<sup>1</sup>
- ✓ Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов<sup>2</sup>
- ✓ Снижает риск гипокалиемии, метаболически нейтрален<sup>1,2</sup>



**1**  
РАЗ В СУТКИ

1 - Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4 (4). – 507-13.

2 - Lopez B, Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 11, 2004:2028–35

ЛСР-004423/09

номический анализ применения различных форм АСК, результаты которого свидетельствуют о том, что назначение Кардиомагнила целесообразно и оправдано не только с клинических, но и с финансовых позиций. В двух исследованиях [39, 42] на основании измерения спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов было обнаружено, что Кардиомагнил оказывает более выраженный антитромбоцитарный эффект, чем Тромбо АСС. В работе Ломакина Н. В. с соавт. [42] также была выявлена меньшая частота резистентности к АСК у принимавших Кардиомагнил по сравнению с лицами, получавшими Тромбо АСС.

Поскольку побочное действие АСК на ЖКТ является дозозависимым, то для его минимизации, кроме лекарственной формы, важно выбрать оптимальную дозу препарата. Согласно рекомендациям для первичной и вторичной профилактики ССЗ в настоящее время применяют низкие (75–150 мг/сут) дозы АСК, назначение которых обосновано как с фармакологической, так и с клинической точек зрения. Для лечения большинства ССЗ минимально эффективной признана доза АСК 75 мг/сут. По данным крупного мета-анализа [4], объединившего результаты 65 исследований с участием почти 60 тыс. пациентов, именно терапия АСК в дозах 75–150 мг/сут сопровождалась наибольшим снижением риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким риском их развития. При этом назначение

АСК в более низких дозах (менее 75 мг/сут) оказалось наименее эффективным по сравнению как с дозами 75–150 мг/сут, так и с дозировками, превышающими 150 мг/сут. В нескольких прямых сравнительных исследованиях, выполненных у больных, перенесших транзитную ишемическую атаку или малый ишемический инсульт [43], эндартерэктомию [44] и операцию аортокоронарного шунтирования [45], также было показано, что увеличение дозы АСК не приводит к повышению эффективности лечения. Таким образом, на основании выполненных исследований оптимальной для длительной терапии ССЗ признана доза АСК 75–150 мг/сут.

Исходя из вышеизложенного, наиболее оптимальным в кардиологической практике представляется использование буферной формы АСК, в частности, Кардиомагнила, который содержит низкие дозы АСК, соответствующие российским и международным рекомендациям. Он имеет 2 дозировки: 75 мг (+15,2 мг гидроксида магния) и 150 мг АСК (+30,4 мг гидроксида магния). Входящий в состав Кардиомагнила гидроксид магния не влияет на биодоступность АСК и не снижает ее антитромбоцитарный эффект, но оказывает протективное действие на слизистую оболочку желудка, защищая ее от раздражающего воздействия кислоты, что обеспечивает меньшую частоту диспепсических расстройств и лучшую переносимость длительного лечения, чем у простой и кишечнорастворимой форм АСК.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8 (6 Прил 3):1–80.
2. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. – М.: Спорт и культура, 1999. – 464с.
3. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto 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 May 30;373 (9678):1849–60.
4. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324 (7329):71–86.
5. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006 Jan 18;295 (3):306–13.
6. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk for upper gastrointestinal complications. *BMC Med*. 2006 Sep 20;4:22.
7. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ*. 1995 Jul 22;311 (6999):222–6.
8. Wilson R, Gazzala J, House J. Aspirin in primary and secondary prevention in elderly adults revisited. *South Med J*. 2012 Feb;105 (2):82–6.
9. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010 Jun 22;121 (24):2694–701.
10. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Nov 6;339: b4531.
11. Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Feb;87 (2):211–8.
12. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008 Oct 16;337: a1840.
13. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Jinnouchi H et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Nov 12;300 (18):2134–41.
14. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, Ray KK. Effect of aspirin on vascular and non-vascular outcomes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 Feb 13;172 (3):209–16.
15. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009 Mar 17;150 (6):396–404.

16. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Mar 22;123 (11):1243–62.
17. Подзолков В. И., Перепеч Н. Б., Ощепкова Е. В., Остроумова О. Д., Оганов Р. Г., Никитин Ю. П. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7 (6 Прил 2):1–32.
18. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 22;64 (3):319–27.
19. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med*. 1984 Nov 8;311 (19):1206–11.
20. Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 2001 Jan;119 (1 Suppl): 39S–63S.
21. Eikelboom JW, Hankey GJ. Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events? *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 19;41 (6):966–8.
22. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 19;41 (6):961–5.
23. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes*. 2007 Dec;56 (12):3014–9.
24. Neubauer H, Kaiser AF, Endres HG, Kruger JC, Engelhardt A, Lask S et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance – the BOchum CLopidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy. *BMC Med*. 2011 Jan 12;9:3.
25. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2003 Jan;2 (1):15–28.
26. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, Gurbel P, Kottke-Marchant K, Kunicki TJ et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost*. 2005 Jun;3 (6):1309–11.
27. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin ‘resistance’ and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 Jan 26;336 (7637):195–8.
28. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Abbate R, Gensini GF. Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events – a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2008 Aug 18;128 (2):166–71.
29. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation*. 2013 Jan 22;127 (3):377–85.
30. Панченко Е. П., Явелов И. С., Гиацианский Н. А., Кропачёва Е. С., Аверков О. В., Барбараш О. Л. и др. Атеротромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Национального общества по атеротромбозу. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8 (6 Прил 6):1–26.
31. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patient without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circulation*. 2002 Jul 16;106 (3):388–91.
32. Насонов Е. А., Каратеев А. Е. Поражения желудка, связанные с приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клиническая медицина*. 2000;78 (4):4–9.
33. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs – differences and similarities. *N Engl J Med*. 1991 Jul 13;324 (24):1716–25.
34. Wallace JL, McKnight GW. The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat. A high-pH microenvironment dissipated by non-steroidal antiinflammatory drugs and endothelin. *Gastroenterology*. 1990 Aug;99 (2):295–304.
35. Somasundaram S, Hayllar H, Rafi S, Wrigglesworth JM, Macpherson AJ, Bjarnason I. The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract: a review and hypothesis. *Scand J Gastroenterol*. 1995 Apr;30 (4):289–99.
36. Endo H, Hosono K, Inamori M, Kato S, Nozaki Y, Yoneda K et al. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers. *Digestion*. 2009;79 (1):44–51.
37. Endo H, Sakai E, Higurashi T, Yamada E, Ohkubo H, Iida H et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis*. 2012 Oct;44 (10):833–8.
38. Hirata Y, Kataoka H, Shimura T, Mizushima T, Mizoshita T, Tanida S et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Jul;46 (7-8):803–9.
39. Баркаган З. С., Котовщикова Е. Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004;13 (3):1–4.
40. Верткин А. Л., Аристархова О. Ю., Адонина Е. В., Галкин И. В., Коцелапова Э. Ю. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *Русский медицинский журнал*. 2009;17 (8):570–5.
41. Яковенко Э. П., Краснолобова Л. П., Яковенко А. В., Агафонов Н. А., Иванов А. Н., Богомолова Е. А. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце*. 2013;12 (3):148–53.
42. Ломакин Н. В., Русанова А. В., Бурячковская Л. И., Вершинина М. Г. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты. *Сердце*. 2014;78 (4):206–15.
43. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1991 Oct 31;325 (18):1261–6.
44. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 Jun 26;353 (9171):2179–84.
45. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002 Oct 24;347 (17):1309–17.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 09/09/2015

Линчак Р. М.<sup>1</sup>, Недбайкин А. М.<sup>2</sup>, Комков Д. С.<sup>1</sup>, Давиденко М. Н.<sup>1</sup>, Борискина Е. А.<sup>1</sup>,  
Свешников А. С.<sup>3</sup>, Коваль А. П.<sup>4</sup>, Компаниец О. Г.<sup>5</sup>, Агафонова Г. А.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> – ФГБУ «ГНИЦПМ» МЗ РФ, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

<sup>2</sup> – ГАУЗ «БОКД», 241050, Брянск, ул. Октябрьская, д. 44

<sup>3</sup> – ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

<sup>4</sup> – ГБУЗ «БГП № 7», 241030, Брянск, ул. Молодой Гвардии, д. 86

<sup>5</sup> – ГБОУ ВПО «КубГМУ» МЗ РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4

<sup>6</sup> – МБУЗ «Городская поликлиника № 3», 352913, Краснодарский край, Армавир, ул. Маркова, д. 100

## Возможности Омакора в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции

DOI: 10.18087/рнж.2016.1.2163

УДК 616.12–008.313.2–089

**Ключевые слова:** омега-3 жирные кислоты, радиочастотная абляция, фибрилляция предсердий

*Ссылка для цитирования:* Линчак Р. М., Недбайкин А. М., Комков Д. С., Давиденко М. Н., Борискина Е. А., Свешников А. С. и др. Возможности Омакора в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15 (1):34–39

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** У каждого 5–6 пациента с фибрилляцией предсердий (ФП) после радиочастотной абляции (РЧА) отмечается рецидив аритмии в течение года, в связи с чем повышение эффективности РЧА – актуальная задача. **Цель.** Изучить эффективность различных режимов терапии препаратом  $\omega$ -3 ПНЖК Омакором в профилактике ФП после РЧА. **Материалы и методы.** Были сформированы три группы по 60 человек: I группа принимала Омакор в дозе 2 г/сут за 2 недели до РЧА, в последующем 1 г/сут до года, II группа – Омакор в дозе 1 г/сут в течение года, III группа (контрольная) не получала Омакор. **Результаты.** В первые 3–6 мес различий в частоте рецидивов ФП в трех группах не отмечено. Через 6–12 мес после РЧА в I группе частота рецидивов ФП составила 15%, что оказалось достоверно меньше, чем в III группе (27%;  $p < 0,05$ ). **Заключение.** Назначение Омакора в дозе 2 г/сут за 2 недели до РЧА с последующим переходом на 1 г/сут в течение года позволяет достоверно уменьшить частоту рецидивов ФП в период 6–12 мес по сравнению с лицами, не принимавшими препарат.

Linchak R. M.<sup>1</sup>, Nedbaykin A. M.<sup>2</sup>, Komkov D. S.<sup>1</sup>, Davidenko M. N.<sup>1</sup>, Boriskina E. A.<sup>1</sup>,  
Sveshnikov A. S.<sup>3</sup>, Koval A. P.<sup>4</sup>, Kompaniets O. G.<sup>5</sup>, Agafonova G. A.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> – Federal State Budgetary Institution, “National Research Center for Preventive Medicine”  
of the RF Ministry of Health Care, Petroverigsky Per. 10, Bldg. 3, Moscow 101990

<sup>2</sup> – State Autonomous Institution of Health Care, “Bryansk Region  
Cardiology Health center”, Oktyabrskaya 44, Bryansk 241050

<sup>3</sup> – Federal State Budgetary Institution, “N. I. Pirogov National Medical Surgery Center”  
of the RF Ministry of Health Care, Nizhnyaya Pervomayskaya 70, Moscow 105203

<sup>4</sup> – State Budgetary Institution of Health Care, “Bryansk Municipal Clinic #7”, Molodoy Gvardii 86, Bryansk 241030

<sup>5</sup> – State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education,  
“Kuban State Medical University” of the RF Ministry of Health Care, Sedina 4, Krasnodar 350063

<sup>6</sup> – Municipal Institution of Health Care, “Municipal Clinic #3”, Markova 100, Armavir, Krasnodar Territory 352913

### POSSIBILITIES OF OMACOR IN PREVENTION OF RECURRENT ATRIAL FIBRILLATION AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION

**KEYWORDS:** OMEGA-3 FATTY ACIDS, RADIOFREQUENCY ABLATION, ATRIAL FIBRILLATION

*For citation:* Linchak R. M., Nedbaykin A. M., Komkov D. S., Davidenko M. N., Boriskina E. A., Sveshnikov A. S. et al. Possibilities of Omacor in prevention of recurrent atrial fibrillation after radiofrequency ablation. Russian Heart Journal. 2016;15 (1):34–39

### SUMMARY

**Background.** Arrhythmia recurrence is observed in every fifth or sixth patient with atrial fibrillation (AF) within a year after radiofrequency ablation (RFA), which makes increasing the RFA effectiveness a relevant objective. **Aim.** To study effectiveness of treatment with a  $\omega$ -3 PUFA, Omacor, in different regimens for prevention of AF after RFA. **Materials and methods.** Three groups each containing 60 patients were formed. Group I received Omacor 2 g/day for two weeks prior to RFA followed by 1 g/day for the rest of year; group II received Omacor 1 g/day for one year; and group III (control) did not receive Omacor. **Results.** For the first 3–6 months, no difference between the rate of AF relapse in these three groups was observed. At 6–12 months of RFA, the relapse rate of AF in group I was significantly lower than in group III (15% vs. 27%,  $p < 0.05$ ). **Conclusion.** Omacor 2 g/day administered for two weeks prior to RFA with subsequent switch to 1 g/day for a year significantly reduced the relapse rate of AF in 6–12 months compared to patients not receiving the drug.

Предложенный в конце 90-х годов прошлого столетия независимо Haissaguerre M. (Франция) и Rappone S. (Италия) способ лечения фибрилляции предсердий (ФП) – радиочастотная абляция (РЧА) легочных вен к настоящему времени продемонстрировал свою весьма высокую, хотя и дифференцированную у разных категорий пациентов с ФП, эффективность. Так, отсутствие рецидива ФП после процедуры колеблется от 41–62% при персистирующей и перманентной формах аритмии до 64–86% – при пароксизмальной ФП [1–5].

За последние годы, безусловно, улучшились технологии проведения РЧА, появились охлаждаемые электроды и управляемые интродьюсеры, трехмерные навигационные системы для создания электроанатомического образа левого предсердия и легочных вен с возможностью интеграции с данными контрастной томографии. Накопленный опыт проведения процедур РЧА практически нивелировал различия в результатах, полученных специалистами ведущих университетских клиник и остальных аритмологических центров с достаточным количеством выполняемых операций [6, 7].

Вместе с тем следует отметить, что в подавляющем большинстве исследований для достижения такой эффективности лечения у 25–35% больных потребовалось проведение повторной, а в некоторых случаях и третьей операции РЧА [2, 5, 7, 8]. Кроме того, всем пациентам в послеоперационном периоде для усиления эффекта назначались антиаритмические препараты I–III классов по классификации E. Vaughan Williams и D. Harrison (или их комбинации). Необходимо также учесть, что РЧА является весьма дорогостоящей хирургической процедурой со своим спектром и частотой осложнений.

Эти данные обуславливают актуальность поиска дополнительных способов увеличения эффективности комплексного лечения таких больных с ФП. В последние годы повышенный интерес вызывают данные о возможной роли  $\omega$ -3 ПНЖК в первичной и вторичной профилактике ФП. Некоторые эпидемиологические исследования продемонстрировали снижение вероятности возникновения ФП при увеличенном употреблении в пищу источников  $\omega$ -3 ПНЖК, в частности, жирной рыбы [9, 10]. Существуют данные о протекторном в отношении рецидивов ФП влиянии рецептурного препарата  $\omega$ -3 ПНЖК Омакора после операции коронарного шунтирования [11, 12], стентирования инфаркт-связанной артерии у больных с ОКС и многососудистом поражением венечного русла [13], кардиоверсии [14], а также после процедуры РЧА легочных вен [15]. В то же время в других исследованиях подобное влияние  $\omega$ -3 ПНЖК не было установлено [16–19].

В этой связи нами была сформулирована цель собственного исследования – изучить возможную эффектив-

ность различных режимов терапии рецептурным препаратом  $\omega$ -3 ПНЖК во вторичной профилактике приступов ФП после РЧА.

### Материалы и методы

Последовательно была сформирована выборка из 249 пациентов с ФП неклапанной этиологии в возрасте от 21 года до 74 лет (средний возраст  $54,9 \pm 10,9$  лет), из них 148 мужчин и 101 женщина. У 136 (54%) больных верифицировалась персистирующая форма аритмии, у 83 (33%) пациентов – пароксизмальная ФП и еще 30 (13%) человек имели длительно персистирующую форму аритмии. Средняя длительность анамнеза ФП составила  $6,9 \pm 0,7$  лет. В качестве основных причин ФП выступали ИБС (58%), гипертоническая болезнь (ГБ) (20%), перенесенный миокардит (6%), еще у 16% больных не удалось выявить анамнеза какого-либо заболевания, ассоциированного с аритмией, что позволяло верифицировать идиопатическую форму ФП.

В качестве критериев исключения рассматривались: возраст <18 лет и >75 лет; перманентная форма ФП; объем левого предсердия (ЛП) более 180 мл; тромбоз ЛП; отсутствие или неадекватный уровень гипопоагуляции (МНО <2 или >3,5); нарушение функции щитовидной железы (гипертиреоз, гипотиреоз); острая форма или декомпенсация хронического заболевания (острая респираторная вирусная инфекция, ОКС, инсульт, острые воспалительные заболевания миокарда, перикарда, эндокарда, ХСН III–IV ФК, хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма, требующие применения  $\beta_2$ -агонистов, дыхательная недостаточность II–III ст.); врожденный или приобретенный порок сердца, включая порок клапанного аппарата сердца; отсутствие согласия пациента на проведение операции.

Сбор жалоб, анамнеза, исследование объективного статуса больных, определение показаний для РЧА проводились при первичном и повторных амбулаторных осмотрах кардиологами Брянского областного кардиологического диспансера (БОКД), а также в день поступления в клинику кардиологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова (НМЦХ). Все операции РЧА выполнялись в период с 2007 по 2010 г. в НМЦХ, наблюдение за пациентами осуществлялось кардиологами БОКД вплоть до апреля 2012 г.

Причиной направления больных на оперативное лечение была неэффективность профилактической антиаритмической терапии препаратами, преимущественно IA, IC, II, III групп по классификации Vaughan–Williams и D. Harrison, а также их комбинаций.

Все пациенты были проинформированы о существующих литературных данных относительно эффективности Омакора в профилактике рецидивов ФП после

РЧА, электрической кардиоверсии и коронарного шунтирования. В зависимости от предпочтений пациентов были сформированы три группы с различным режимом терапии. I группу составили 60 пациентов, которые дополнительно к антиаритмической терапии и варфарину принимали Омакор в нагрузочной дозе 2 г/сут. в течение 2 недель до оперативного вмешательства с последующим продолжением приема препарата в дозе 1 г/сут. в течение 12 мес. наблюдения. Во II группу вошли 60 пациентов, которые принимали Омакор в дозе 1 г/сут., начиная с 1 сут. после РЧА и до 12 мес. наблюдения. Оставшиеся пациенты (n=129) не получали дополнительно к антиаритмической терапии и варфарину каких-либо лекарств. Однако предварительный анализ показал, что по основным характеристикам (пол, возраст, форма и длительность аритмии, ассоциированные заболевания, размер ЛП, некоторые показатели гемодинамики) сопоставимыми можно было признать только группы I и II. В этой связи независимыми экспертами – кардиологом и статистиком из 129 пациентов методом подбора пар была сформирована III группа – группа сравнения, в которую вошли 60 человек с максимальным уровнем сопоставимости по анализируемым параметрам (табл. 1). Все пациенты I–III групп подписали информированное согласие.

После выполненной процедуры РЧА на срок 3–6 месяцев обязательным для всех больных являлось назначение комбинированной антиаритмической терапии (амиодарон 200 мг/сут. с аллапинином 75 мг/сут. на 6 месяцев при персистирующей или длительно персистирующей форме ФП, соталол 160 мг/сут. с аллапинином 75 мг/сут. на 3 месяца – при пароксизмальной ФП). Схема назна-

**Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов с ФП различных групп

Показатель	Группа I (n=60)	Группа II (n=60)	Группа III (n=60)
Возраст, лет	56,2±11,1	54,4±10,9	55,9±11,2
Пол: м/ж	37/23	35/25	34/26
Форма ФП:			
• пароксизмальная	15	17	15
• персистирующая	38	36	39
• длительно персистирующая	7	7	6
Длительность ФП, лет	6,4±1,9	7,2±1,9	6,8±2,0
Переднезадний размер ЛП, см	4,4±0,6	4,5±0,5	4,4±0,6
ЧСС, уд./мин.	78,1±10,8	75,6±11,7	80,0±10,5
САД, мм рт. ст.	126,8±12,3	128,1±11,9	125,9±11,0
ДАД, мм рт. ст.	75,4±8,2	74,3±9,0	76,2±8,7
Ассоциированные заболевания:			
• ИБС	29	28	30
• ГБ	10	12	11
• Постмиокардитический кардиосклероз	12	10	10
• Идиопатическая ФП	9	10	9

чения антиаритмической терапии была универсальной, а с учетом сопоставимости трех групп по проценту лиц с разными формами ФП, можно утверждать об идентичности проводимой базисной антиаритмической терапии в первые 3–6 месяцев наблюдения. В последующем решение о продолжении приема антиаритмиков принималось лечащим врачом на основании факта рецидива ФП, частоты, продолжительности и клинической значимости приступов аритмии. Подобных случаев было по 2 в группах I и III группах, и 3 – в группе II. У подавляющего же большинства больных с возвратом ФП приступы аритмии были кратковременными, редкими, гемодинамически незначимыми, что не потребовало повторного назначения антиаритмической терапии.

Все пациенты получали варфарин в подобранной дозе, обеспечивающей целевой уровень МНО, не менее 3–6 месяцев в зависимости от формы ФП, после чего на основании расчета риска инсульта по шкале CHADS<sub>2</sub>, после 2010 г. – CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, решался вопрос о необходимости продолжения и характере антитромботической терапии.

Критерием эффективности РЧА считали отсутствие рецидивов ФП в течение анализируемых периодов наблюдения – 3–6 и 6–12 месяцев, а также долю лиц с сохраненным синусовым ритмом. Факт рецидива аритмии подтверждался на основании ЭКГ регистрации ФП длительностью более 30 секунд в ходе съемки ЭКГ в 12 стандартных отведениях, либо в ходе 2-суточного мониторинга ЭКГ, независимо от субъективной значимости для пациента [8, 20].

Статистическая обработка материала выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0. Достоверность различий частотных характеристик ФП в сравниваемых группах больных проверялась с помощью  $\chi^2$  критерия Пирсона.

## Результаты

Эффективность различных режимов назначения Омакора дополнительно к антиаритмической терапии оценивалась по частоте подтвержденных документально приступов ФП в различные периоды наблюдения после РЧА (табл. 2).

В первые 3–6 месяцев послеоперационного периода наибольшая частота рецидивов аритмии регистрировалась в группе лиц, не принимавших рецептурный препарат  $\omega$ -3 ПНЖК (36%). Вместе с тем достоверных различий в частоте возврата ФП по сравнению с группами пациентов, принимавших Омакор (28 и 30% соответственно), не отмечалось ( $p>0,05$ ).

Через 6–12 месяцев после РЧА частота приступов ФП в целом была меньшей, чем в более ранние сроки (3–6 мес), при этом были установлены некоторые раз-



В первые 3–6 месяцев после операции этот показатель был примерно одинаковым в группах I (73%), II (69%) и III (70%), а различия между ними не достигли статистической значимости.

В то же время во втором полугодии послеоперационного периода наибольшая доля лиц с сохраненным синусовым ритмом регистрировалась в группе I (86%), и она оказалась статистически значимо больше, чем в группе III (66%;  $p < 0,01$ ). В группе II у 74% пациентов не удалось зафиксировать приступов ФП в этот период, а различия этого показателя с аналогичными в двух других группах оказались недостоверными.

## Обсуждение

Таким образом, нами было установлено, что дополнительное к антиаритмической терапии назначение Омакора в нагрузочной дозе 2 г/сут за 2 недели до операции с последующим переходом на поддерживающую дозу в 1 г/сут. в течение года позволяет достоверно почти вдвое снизить количество рецидивов аритмии через 6–12 месяцев после РЧА.

Интерес клиницистов к  $\omega$ -3 ПНЖК и их протективным в отношении ФП свойствам проявился после публикации результатов нескольких эпидемиологических исследований, в частности, Cardiovascular Health Study, включившем 4815 лиц старше 65 лет [9]. Было показано достоверное уменьшение на 31% риска развития ФП в группе более высокого употребления продуктов, содержащих  $\omega$ -3 ПНЖК (в частности, жирной рыбы). Сходные данные были получены и в финском испытании Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study с участием 2174 мужчин [10]. Между тем в других эпидемиологических трайлах подобных взаимосвязей не установлено [16, 17].

Дополнение к стандартной медикаментозной терапии Омакора в среднем 1,7 г в сутки позволило L. Calo с соавт. (2005) достоверно уменьшить частоту пароксизмов ФП в ранние сроки после операции коронарного шунтирования более чем в 2 раза. Кроме того, значимо уменьшались и сроки пребывания таких больных в реанимационных отделениях [11]. Подобные результаты были получены и отечественными авторами [12]. В то же время завершившееся в 2012 г. крупное испытание OPERA, в котором приняло участие 1516 пациентов, не установило эффективности дополнительного приема Омакора в профилактике ранних приступов ФП после операции коронарного шунтирования [18].

Заслуживает внимания отечественная работа М.Н. Синьковой с соавт. (2015), в которой авторы установили, что дополнительное к стандартной терапии ИБС назначение Омакора лицам, перенесшим ИМ с подъемом сегмента ST после эндоваскулярной рекана-

лизации симптом-связанной артерии приводит не только к достоверному более чем 4-кратному снижению частоты приступов ФП в течение 36 мес наблюдения, но и 2–4-кратному снижению таких твердых конечных точек, как повторный ИМ, инсульт, повторные реваскуляризации миокарда [13].

В небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, выполненном под руководством S. Nodari (2011), дополнительное к амиодарону и ингибиторам РААС назначение Омакора привело к существенному и достоверному снижению частоты рецидивов ФП после электрической кардиоверсии [14]. При этом эффект начал проявляться уже через 3 мес и сохранялся через год наблюдения. Вместе с тем, другие мультицентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, в том числе недавно завершившееся и самое крупное из них FORWARD (586 больных с ФП), не подтвердили эффективность Омакора во вторичной профилактике ФП [21].

Данные относительно возможной роли  $\omega$ -3 ПНЖК в предупреждении рецидивов ФП после операции РЧА немногочисленны. В исследовании D. Patel с соавт. (2009) [15] было показано, что применение Омакора в дополнение к антиаритмической терапии позволило более чем в 1,5 раза снизить частоту ранних рецидивов ФП, в то же время мета-анализ, выполненный I. Savelieva с соавт. (2010) [19], не подтверждает роли «up-stream therapy», включающей в том числе и  $\omega$ -3 ПНЖК, в профилактике рецидивов ФП после радиочастотной абляции.

Заслуживает отдельного внимания вопрос о различной эффективности разных режимов терапии Омакором, полученных в нашей работе. По сути, только один из них, включивший нагрузочную дозу препарата за 2 недели до операции с последующим переходом на 1 г препарата в сутки, оказался достоверно эффективнее, чем его неназначение. Наиболее вероятным объяснением этому факту могут служить данные о том, что максимальная концентрация  $\omega$ -3 ПНЖК в сердечной мышце и крови достигается через 2–3 недели его ежедневного приема [22]. Не исключено, что 2-недельный прием препарата в повышенной дозировке смог создать такой уровень  $\omega$ -3 ПНЖК в крови и кардиомиоцитах (возможно, достоверно больший, чем в группах сравнения, хотя мы специально не изучали этот вопрос), который оказал отчетливое протекторное действие во время РЧА и в послеоперационном периоде.

Закономерным становится вопрос о том, какие механизмы позволили Омакору достичь в ряде исследований, в том числе и нашем, положительных результатов. Следует отметить, что к настоящему времени в экспериментальных условиях установлены антиаритмические механизмы  $\omega$ -3 ПНЖК, проявляющиеся



вследствие блокады ряда ионных каналов клеточных мембран, в т.ч. кардиомиоцитов: быстрых вольтажзависимых Na-каналов,  $IK_{Cur}$ ,  $IK_{CaH}$ ,  $IK_{CaL}$ , а также медленных кальциевых каналов и Na/Ca-обменника [21, 23]. Одновременно  $\omega$ -3 ПНЖК оказывают мембраностабилизирующее действие, подавляют индуцированное растяжением сокращение рефрактерного периода и вызывают обратное структурное ремоделирование миокарда

предсердий, а также оказывают противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [19].

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют об эффективности рецептурного препарата  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот в дозе 2 г/сут в течение 2 недель до операции с последующим приемом 1 г/сут в профилактике рецидивов ФП у больных в течение 6–12 мес после РЧА.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардашев А. В., Желяков Е. Г., Долгушина Е. А., Рыбаченко М. С., Мангутов Д. А., Конев А. В. и др. Радиочастотная катетерная абляция хронической формы фибрилляции предсердий методом изоляции легочных вен и анатомической модификации субстрата аритмии. Кардиология. 2008;49 (1):39–46.
2. Бокерия Л. А., Ревиншвили А. Ш. Фибрилляция предсердий: новый подход к интервенционному и хирургическому лечению. Consilium medicum. Интервенционная кардиология. 2006;1 (3):124–9.
3. Барсамян С. Ж., Давтян К. В., Александрова С. А., Ревиншвили А. Ш. Радиочастотная абляция коллектора левых легочных вен при атипичном расположении устья ушка левого предсердия. Вестник аритмологии. 2012;68:66–8.
4. Kosakai Y. Treatment of atrial fibrillation using the maze procedure: the Japanese experience. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2000 Jan;12 (1):44–52.
5. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. Circulation. 2000 Mar 28;101 (12):1409–17.
6. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009 Dec;2 (6):626–33.
7. Terasawa T, Balk EM, Chung M, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Lau J, Ip S. Systematic review: comparative effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2009 Aug 4;151 (3):191–202.
8. Arora S, Mookadam F, Srivathsan K. Interventional management of atrial fibrillation. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010 Jul;8 (7):949–58.
9. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, Lemaitre RN, Burke GL, Lyles MF et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. Circulation. 2004 Jul 27;110 (4):368–73.
10. Virtanen JK, Mursu J, Voutilainen S, Tuomainen TP. Serum long-chain n-3-polyunsaturated fatty acids and risk of hospital diagnosis of atrial fibrillation in men. Circulation. 2009 Dec 8;120 (23):2315–21.
11. Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2005 May 17;45 (10):1723–8.
12. Панов А. В., Татарский Б. А., Гордеев М. Л., Нильк Р. Я. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008;4 (3):26–32.
13. Синькова М. Н., Пепеляева Т. В., Исаков Л. К., Тарасов Н. И., Тепляков А. Т., Мухарлямов Ф. Ю. Отдаленные эффекты введения омега-3 ПНЖК на течение ИБС у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на фоне многосудистого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. Сердце. 2015;14 (1):3–7.
14. Nodari S, Triggiani M, Campia U, Manerba A, Milesi G, Cesana BM et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective randomized study. Circulation. 2011 Sep 6;124 (10):1100–6.
15. Patel D, Shaheen M, Venkatraman P, Armaganijan L, Sanchez JE, Horton RP et al. Omega-3 polyunsaturated Fatty Acid supplementation reduced atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein antrum isolation. Indian Pacing Electrophysiol J. 2009 Nov 1;9 (6):292–8.
16. Brouwer IA, Heeringa J, Geleijnse JM, Zock PL, Witteman JC. Intake of very long-chain n-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam study. Am Heart J. 2006 Apr;151 (4):857–62.
17. Berry JD, Passman RJ, Prineas R et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and incident atrial fibrillation: the Women's Health Initiative. Heart Rhythm J. 2008;5 (Suppl): S22.
18. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, Sillelta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ et al. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 fatty acids for Prevention of post-operative atrial fibrillation (OPERA) randomized trial. JAMA. 2012 Nov 21;308 (19):2001–11.
19. Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol. 2010 Mar;381 (3):1–13.
20. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. Europace. 2007 Jun;9 (6):335–79.
21. Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61 (4):463–8.
22. Boland LM, Drzewiecki MM. Polyunsaturated fatty acid modulation of voltage-gated ion channels. Cell Biochem Biophys. 2008;52 (2):59–84.
23. Xiao YF, Ke Q, Chen Y, Morgan JP, Leaf A. Inhibitory effect of n-3 fish oil fatty acids on cardiac  $Na^+/Ca^{2+}$  exchange current in HEK293t cells. Biochem Biophys Res Commun. 2004 Aug 13;321 (1):116–23.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 04/09/2015

Татарский Б. А.<sup>1</sup>, Арутюнов Г. П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ФГБУ «СЗФМИЦ» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

<sup>2</sup> – ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

DOI: 10.18087/рнж.2016.1.2146

УДК 616.61–008.46–036:616.12–008.313.2]–085

**Ключевые слова:** антикоагулянтная терапия, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек

*Ссылка для цитирования:* Татарский Б. А., Арутюнов Г. П. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15 (1):40–49

### РЕЗЮМЕ

В настоящее время установлена связь нарушенной функции почек с фибрилляцией предсердий (ФП). Наличие ФП и хронической болезни почек повышает риск возникновения инсульта и системных тромбозов. Целью данного обзора является обсуждение безопасности и эффективности антитромботической терапии прямыми пероральными антикоагулянтами у пациентов, страдающих ФП и почечной недостаточностью.

Tatarsky B. A.<sup>1</sup>, Arutyunov G. P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – Federal State Budgetary Institution, “North-West Federal Medical Research Center” of the RF Ministry of Health Care, Akkuratova 2, St. Petersburg 97341

<sup>2</sup> – State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the RF Ministry of Health Care, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

## ANTICOAGULATION THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

**KEYWORDS:** ANTICOAGULANT THERAPY, ATRIAL FIBRILLATION, CHRONIC KIDNEY DISEASE

*For citation:* Tatarsky B. A., Arutyunov G. P. Anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. Russian Heart Journal. 2016;15 (1):40–49

### SUMMARY

At present time, a connection of impaired kidney function with atrial fibrillation (AF) is well established. Presence of AF and chronic kidney disease increases the risk of stroke and systemic thromboses. This review focuses on discussion of safety and efficacy of anti-thrombotic therapy with direct oral anticoagulants in patients with AF and renal insufficiency.

**В** настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) рассматривается как эпидемия с распространенностью, возрастающей от 0,5% в возрасте 50–59 лет до почти 10% в возрасте 80–89 лет. Наличие ФП ассоциировано с развитием инсульта и системной тромбэмболии (СЭ) с риском примерно в 5 раз большим, чем при отсутствии этой аритмии. Установлено, что частота возникновения инсульта, обусловленного ФП, увеличивается от 1,5% в возрасте 50–59 лет до 23,5% в возрасте 80–89 лет [1]. У пациентов с почечной недостаточностью также отмечается более высокий риск инсульта, СЭ и кровотечений по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [2]. Наличие ФП и хронической болезни почек (ХБП) часто сопутствуют друг другу: у 30% больных с ФП наблюдается умеренно выраженная или тяжелая стадия ХБП [2]; при умеренно выраженной и тяжелой степени ХБП у 15% больных регистрируется ФП, а риск инсульта возрастает в 1,4 раза [3]; ФП встречается примерно в три

раза чаще у пациентов с 3-й стадией ХБП, чем у пациентов соответствующего пола и возраста без ХБП. У пациентов с неклапанной ФП наличие ХБП считается фактором риска инсульта в системе стратификации R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> и ФР кровотечений по данным шкал определения риска HAS-BLED, HEMORR2HAGES и ATRIA [4].

Антикоагулянтная терапия (АКТ) показана пациентам с почечной недостаточностью и развившейся ФП [5]. Наиболее часто назначаемыми антикоагулянтами в этих ситуациях являются антагонисты витамина К (АВК), нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин (НМГ), но каждый из них имеет ограничения применения [6]. Использование варфарина является высокоэффективной терапией для профилактики инсульта с приемлемо низкой частотой кровотечений у большинства пациентов с ФП, что было подтверждено многочисленными рандомизированными исследованиями и длительным опытом применения [7]. Варфарин в настоящее время рекомендуется большинством мето-

дических руководств пациентам с ФП, имеющим существенный абсолютный риск инсульта.

Пациенты с прогрессирующим заболеванием почек исключались из участия в ряде рандомизированных исследований антитромботической терапии у пациентов с ФП из-за наличия у них повышенного риска кровотечений. Следовательно, эффективность профилактики инсульта и безопасность антикоагуляции были недостаточно определены для пациентов с ФП, страдающих ХБП.

Наличие известных практических трудностей, связанных с использованием варфарина, включающих постоянную регулировку дозы для поддержания интенсивности антикоагуляции в относительно узком терапевтическом диапазоне, взаимодействие с медикаментозными препаратами и рядом продуктов и т. д., послужили основным поводом разработки новых антикоагулянтов, лишенных этих ограничений. Недавно появились прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые являются селективными по своему антикоагулянтному механизму и более легкими в дозировании, не требующими регулярного лабораторного контроля антикоагулянтного эффекта [6]. Три ПОАК в настоящее время лицензированы для снижения частоты инсульта при ФП, как альтернатива варфарину, и одобрены регламентирующими органами: прямой ингибитор тромбина (IIa) дабигатран [8], ривароксабан [9] и апиксабан [10], оба ингибиторы Ха фактора (FXa). Эдоксабан, также блокатор FXa [11], уже зарегистрирован в США.

Проведенные рандомизированные исследования (RE-LY [8], ROCKET AF [9], ARISTOTLE [10], ENGAGE-AF [11]) показали, что ПОАК не хуже или лучше, чем варфарин в индивидуально подобранной дозе для профилактики инсульта. Для всех ПОАК было установлено [12], что этот класс в целом значительно снижает риск: инсульта или СЭ на 21% ( $p=0,001$ ); ишемического инсульта на 23% ( $p=0,001$ ); геморрагического инсульта на 53% ( $p=0,001$ ); смертность от всех причин на 12% ( $p=0,001$ ); кровотечений было меньше для любых ПОАК на 13% ( $p=0,001$ ) по сравнению с варфарином. Снижение риска внутричерепных кровоизлияний при приеме ПОАК по сравнению с варфарином являлось устойчивым и важным, поскольку внутричерепное кровоизлияние является наиболее тяжелым осложнением при лечении варфарином [13].

Следует отметить, что ряд экспертов предполагают наличие более высокого риска кровотечений при назначении ПОАК пациентам с почечной недостаточностью [14]. Во время терапии дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном доля активного биодоступного препарата, элиминируемого через почки, составляет примерно 80, 33 и 27% соответственно. По сравнению с лицами с нормальной функцией почек пациенты с дисфункцией почек,

**Таблица 1. Почечная функция и концентрация дабигатрана и ривароксабана**

Функция почек	СiCr (мл/мин)	Дабигатран (150 мг)	Ривароксабан (20 мг)
Норма	≥90	–	–
Легкая недостаточность	50–79	1,5×	1,4×
Умеренная недостаточность	49–30	2,7–3,2×	1,5×
Тяжелая недостаточность	<30	6,3×	1,6×

получая ту же дозу ПОАК, будут иметь повышенную концентрацию препарата в крови [15, 16]. Следует отметить, что результаты фармакокинетических исследований ингибиторов FXa свидетельствовали о сходной площади под кривой концентрации для сниженных доз препаратов у больных со сниженной функцией почек (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин) с таковой для более высоких доз у больных с нормальной функцией почек [3]. В то же время при сравнении почечной функции и концентрации дабигатрана и ривароксабана (фармакокинетическая AUC) отмечалось увеличение концентрации дабигатрана (табл. 1) при снижении клиренса креатинина (СiCr).

#### **Использование расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и расчетного клиренса креатинина (КК) для назначения лечения**

Представляется, что выбор АКТ терапии у пациентов с ФП и ХБП зависит от степени выраженности нарушений функции почек. Следовательно, для повышения эффективности и безопасности лечения у данной категории больных требуется более дифференцированный подход к градации ее тяжести. Все предложенные ранее классификации достаточно уязвимы с точки зрения современного понимания физиологии почек. Это обусловлено тем, что они основаны на показателе концентрации креатинина в плазме крови, нередко дающем искаженное представление о состоянии функции почек [17]. Наиболее точным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ. Этот показатель может измеряться с применением эндогенных и экзогенных маркеров фильтрации, рассчитываться по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации или по формулам, основанным на сывороточном уровне эндогенных маркеров [18].

По уровню СКФ рабочей группой Kidney Disease Outcome Quality Initiative Национального почечного фонда США для определения стадии ХБП была разработана классификация тяжести ХПН (табл. 2) [19].

В данной классификации были выделены 5 стадий, при этом показатель СКФ на уровне 90 мл/мин принят как нижняя граница нормы, а значение СКФ <60 мл/мин

Таблица 2. Классификация ХПН

Стадия	Характеристика	СКФ мл/мин/ 1,73 м <sup>2</sup>
1	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	90 и более
2	Повреждение почек с легким снижением СКФ	60–89
3	Умеренное снижение СКФ	30–59
4	Выраженное снижение СКФ	15–29
5	Терминальная почечная недостаточность	менее 15

выбрано ввиду соответствия гибели более 50% нефронов. Позже были предложены другие классификации, но поскольку во всех исследованиях, посвященных оценке эффективности и безопасности ПОАК и ХБП использовалась данная классификация, в дальнейшем в тексте в основном будут ссылки на классификацию K/DOQI. Расчетные методы оценки СКФ по СiСг просты в применении, валидированы. Наиболее широко используются формулы Кокрофта–Голта [20] и формула MDRD [21].

Формула Кокрофта–Голта:

$$1,228 \times [140 - \text{возраст}] \times \text{вес тела (кг)} \times 0,85 \text{ (для женщин)} \\ \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$$

Формула MDRD:

$$\text{СКФ} = 186 \times (\text{креатинин сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times \\ (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

В настоящее время существует и другой расчетный метод оценки СКФ, например, СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [22], расчет которой по сравнению с другими формулами (Кокрофта–Голта, MDRD) дает результаты, наиболее точно сопоставимые с данными, полученными при оценке клиренса <sup>99m</sup>Tc-DTPA, в том числе и при сохранной функции почек. Вместе с тем, как уже отмечалось, фактически все основные опубликованные рекомендации по регулированию дозы антикоагулянтов у пациентов с ФП и сниженной функцией почек, включая и резюме характеристик препаратов (SmPC), рассчитаны с использованием формулы Кокрофта–Голта (правда, в исследовании AVERROES расчетная СКФ определялась по формуле СКDEPI). Так, английские рекомендации [23] ссылаются на оценку функции почек по величине СКФ, но значения берутся из SmPC, в которых СiСг является расчетным показателем.

Эксперты считают, что расчет СКФ с помощью формулы Кокрофта–Голта следует использовать для препаратов с низким терапевтическим индексом (сравнение количества препарата, которое вызывает терапевтический эффект, с количеством, способным оказать токсическое действие) и высоким риском препарата. Результаты нескольких ретроспективных исследований показали,

что использование формулы MDRD для дозирования препарата приводит к назначению более высоких доз, чем применение формулы Кокрофта–Голта. Авторы заключают, что следует использовать наиболее консервативную оценку функции почек при назначении препаратов с узким терапевтическим окном и в подгруппах высокого риска, например, у пожилых пациентов (проба Реберга) [24–26].

Как отмечается в большинстве рекомендаций, решение вопроса о лечении антикоагулянтами пациентов с ХБП, имеющих ФП, должно основываться на оценке риска тромбоэмболических осложнений и риска кровотечения. Целесообразно использовать шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для оценки риска инсульта и СЭ, а также шкалу HAS-BLED [27] для оценки риска кровотечений (IA).

Выделяют следующие особенности АКТ при ХБП [5]:

1. При всех стадиях ХБП отмечается более высокий тромбоэмболический потенциал.
2. АКТ у пациентов с ХБП сопряжена с увеличением риска кровотечений.
3. При назначении АКТ пациентам с ХБП необходимо индивидуально оценивать риски тромбоза/кровотечений.
4. Ограничен выбор препаратов с доказанной эффективностью.
5. Дозы препаратов должны корректироваться в зависимости от степени нарушения функции почек (1/3 побочных эффектов обусловлены неправильной дозировкой, в 50% случаев – на начальном этапе лечения).

При назначении АКТ, как и других медикаментозных препаратов, следует учитывать влияние ХБП на фармакокинетику лекарств, которое проявляется в повышении биодоступности препаратов, нарушении их распределения, удлинении времени достижения максимальной концентрации и периода полувыведения, в снижении экскреции.

### Пациенты с ФП и ХБП 3-й стадии (умеренное снижение СКФ – 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

Независимым предиктором инсульта у пациентов с ФП является ХБП 3-й стадии (ОР примерно 1,5) после коррекции других ФР. Механизмы, лежащие в основе повышенного риска инсульта вследствие наличия ХБП 3-й стадии у пациентов с ФП неясны и, вероятно, множественны [28]. Представляется, что существует двусторонняя связь между ФП и дисфункцией почек (дисфункция почек повышает риск нового возникновения ФП, а ФП повышает риск развития почечной патологии). Возможно, что такая связь обусловлена наличием общих ФР и гипотетических механизмов, т. е. оба исхода могут быть следствием общих патологических процессов. Кроме того, возможной общей связью между ФП и ХБП является активация РААС [29].

Представляется, что всех пациентов с ФП и ХБП 3-й стадии следует рассматривать, как пациентов с умеренно выраженным риском инсульта, независимо от других прогностических факторов. На основании данных двух исследований, можно резюмировать, что величина, на которую ХБП 3-й стадии повышает риск инсульта, близка к таковой для других предикторов, использующихся в шкале CHADS<sub>2</sub> [30, 31].

Применение варфарина существенно снижает частоту развития инсульта у пациентов с ФП и ХБП 3-й стадии. При анализе подгруппы из 516 пациентов с ФП и ХБП 3-й стадии в рандомизированном исследовании SPAF III частота ишемического инсульта и СЭ снижалась на 76% (ДИ 95% 42–90;  $p < 0,001$ ) на индивидуально подобранной дозе варфарина по сравнению с аспирином или неэффективной дозой варфарина [30].

Каждое из исследований III фазы ПОАК у пациентов с ФП включало специальные правила относительно функции почек. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек (КК < 25 мл/мин в исследованиях ARISTOTLE и AVERROES или  $\leq 30$  мл/мин – в RE-LY и ROCKET AF) считались непригодными [32]). В исследовании RE-LY 19% участников имели КК < 50 мл/мин, но доза не корректировалась на основе функции почек. В исследовании ROCKET AF ривароксабан 15 мг однократно давался больным (21%) с КК от 30 до 49 мл/мин. В исследованиях ARISTOTLE и AVERROES апиксабан в дозе 2,5 мг (вместо 5 мг) 2 раза в день получали пациенты (от 5 до 6%) с прогнозируемой более высокой экспозицией препарата, определенной по сочетанию любых 2-х следующих критериев: возраст  $\geq 80$  лет, вес тела < 60 кг, уровень креатинина сыворотки крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 ммоль/л). Таким образом, в проведенные клинические исследования ПОАК было включено достаточно большое число больных со слабо или умеренно выраженной ХБП.

Следует отметить, что в этих рандомизированных исследованиях новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов ФП и ХБП 3-й стадии имелась стабильно более высокая частота тяжелых кровотечений при назначении варфарина, чем у других участников. Так, в исследовании ROCKET AF тяжелые кровотечения при терапии варфарином имели место с частотой 3,2% в год у пациентов с расчетным КК > 50 мл/мин (средний возраст 71 год) и с частотой 4,7% в год у пациентов с расчетным КК 30–49 мл/мин (средний возраст 79 лет). В исследовании ARISTOTLE частота тяжелых кровотечений была более чем в 2 раза выше у участников с расчетным КК 25–50 мл/мин, получавших варфарин, по сравнению с другими участниками (6,4 и 2,5% в год соответственно). Пациенты в исследовании RELY, которым был назначен варфарин, с расчетным КК 30–49 мл/мин имели значительную частоту тяжелых кровотечений (5,4%

в год), что было выше, чем у других участников (3,2% в год). Однако эти более высокие значения не были скорригированы относительно различий по возрасту.

При продольном анализе в когортах было выявлено, что ХБП 3-й стадии не являлось независимым предиктором тяжелых или незначительных кровотечений на фоне АКТ варфарином [33]. Вместе с тем пациенты с ФП и ХБП 3-й стадии имеют повышенную (примерно в 2 раза) частоту тяжелых кровотечений [со средним значением около 5% в год, по данным представленных клинических исследований на АКТ варфарином по сравнению с пациентами с лучшей функцией почек].

Представляют значительный интерес результаты, полученные в подгруппе пациентов с расчетным КК в пределах 30–49 мл/мин, а также во всех уже цитируемых исследованиях ПОАК 3-й фазы у пациентов с ФП и ХБП. В исследовании RELY, в котором сравнивались две дозы дабигатрана с варфарином, пациенты исключались из исследования при уровне расчетного КК < 30 мл/мин. Остаточный уровень дабигатрана коррелирует с эффективностью профилактики инсульта и изменяется у пациентов с ХБП, поскольку, как уже отмечалось, 80% дабигатрана выводится неизменными почками [34]. Была показана эффективность дабигатрана по сравнению с варфарином в подгруппе из 3 505 пациентов с расчетным КК 30–49 мл/мин. Частота инсульта и эмболий, не связанных с ЦНС, составила 2,8% в год у пациентов, получавших варфарин; при назначении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день – 1,5% в год ( $p < 0,01$ ) и 2,2% в год при приеме дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день [34]. Следует отметить, что в группе пациентов, получавших дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день, отмечалось значительно меньшее число тяжелых кровотечений, чем у пациентов, получавших варфарин. Частота развития тяжелых кровотечений была практически равной у пациентов, получавших варфарин и дабигатран с расчетным КК 30–49 мл/мин. Однако не отмечалось статистической разнородности результатов в зависимости от функции почек. Следовательно, требуется осторожная интерпретация того, чтобы данные об уменьшении частоты тяжелых кровотечений, полученные при дозировке дабигатрана 110 мг дважды в день были применимы для пациентов с ХБП 3-й стадии.

Итак, пациенты с расчетным КК 30–49 мл/мин, участвующие в исследовании RELY, имели значительно меньшую частоту инсульта при приеме дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день по сравнению с принимающими варфарин; при этом отмечалась сходная частота тяжелых кровотечений. Для дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином не было отмечено значимых различий в частоте инсульта и тяжелых кровотечений у пациентов с расчетным КК 30–49 мл/мин.

В исследовании AVERROES проводилось сравнение апиксабана с аспирином у пациентов с ФП, которым не был показан варфарин, большей частью по причине очевидного риска кровотечения или предпочтений пациента (40% пациентов ранее получали АВК). Пациентам назначалось лечение апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в день со снижением дозы до 2,5 мг 2 раза в день при уровне креатинина сыворотки  $\geq 1,5$  мг/дл ( $\geq 133$  мкмоль/л) и либо в возрасте  $\geq 80$  лет, либо с массой тела  $\leq 60$  кг. В подгруппе пациентов с ХБП 3-й стадии ( $n=1\,697$ , 30% когорты, средняя расчетная СКФ 49 мл/мин) апиксабан значительно снижал частоту развития инсульта по сравнению с аспирином (1,8 и 5,6% в год соответственно; ОР 0,32, 95% ДИ 0,18–0,55;  $p<0,001$ ). Не было выявлено значимых различий в частоте развития тяжелых кровотечений у пациентов с ХБП 3-й стадии в зависимости от лечения: 2,2% в год при приеме аспирина и 2,5% в год при приеме апиксабана (ОР 1,2, 95% ДИ 0,65–2,1). В рандомизированном исследовании ARISTOTLE исследовался апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день у 18 201 пациента с ФП. Было показано его преимущество над варфарином для профилактики инсульта и СЭ (ОР 0,79, 95% ДИ 0,66–0,95) при меньшей частоте кровотечений и меньшей смертности. Доза апиксабана снижалась до 2,5 мг 2 раза в день по уже изложенным ограничениям. При этом у 3 017 пациентов с расчетным КК 25–50 мл/мин (в 89% случаев 31–50 мл/мин) частота развития инсульта была выше, чем у других участников, но эффективность апиксабана относительно варфарина в данной подгруппе пациентов (ОР 0,78) не отличалась статистически от таковой у других участников исследования. Была выявлена значимая взаимосвязь между действием варфарина и апиксабана (применявшегося в сниженной дозе у многих пациентов со сниженным расчетным КК согласно протоколу исследования) и тяжелыми кровотечениями в зависимости от ухудшения функции почек ( $p<0,03$ ). Так, пациенты с расчетным КК 25–50 мл/мин имели вдвое меньшую частоту тяжелых кровотечений при приеме апиксабана (3,3%), чем при приеме варфарина (6,7%). На основании имеющихся результатов исследования ARISTOTLE, прием апиксабана в дозе, подобранной с учетом функции почек, сопровождался тенденцией к большей эффективности и значимо меньшему числу кровотечений, чем прием варфарина у пациентов со сниженным расчетным КК.

Следует отметить, что ROCKET AF – первое крупное исследование, в котором доза ривароксабана зависела от уровня КК: пациенты с расчетным КК 30–49 мл/мин получали пониженную дозу 15 мг в сутки [9]. У этих 2 950 пациентов (21% всей когорты пациентов) среднее время нахождения в терапевтическом диапазоне (TTR) составило 58% и не отличалось от TTR у пациентов с большим КК. При статистическом анализе всех вклю-

ченных пациентов (intention-to-treat analysis), частота инсульта и СЭ, возникших вне ЦНС, составила 3,4% в год при приеме варфарина и 3,0% в год при приеме ривароксабана (ОР 0,86, 95% ДИ 0,63–1,02) при отсутствии разнородности лечебного эффекта по сравнению с другими участниками исследования. У пациентов с ХБП частота возникновения композитной конечной точки тяжелых кровотечений и клинически значимых нетяжелых кровотечений была примерно равной как при приеме ривароксабана, так и варфарина (ОР 0,98, 95% ДИ 0,84–1,11). Уменьшение числа внутричерепных кровотечений при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином было очевидным у пациентов со сниженным расчетным КК при приеме в дозе 15 мг в сутки, хотя и не было статистически значимым (ОР 0,81, 95% доверительный интервал 0,41–1,6), но являлось сопоставимым с эффектом во всем исследовании. Таким образом, отсутствовало подтверждение различий в отношении любого исхода при сравнении действия ривароксабана и варфарина между пациентами с нормальным и сниженным расчетным КК. Предполагается, что на основании отсутствия различий общие результаты исследования пригодны для описания наилучшим образом эффекта препарата в подгруппе пациентов с расчетным КК 30–49 мл/мин при лечении ривароксабаном в суточной дозе 15 мг. Ривароксабан не хуже варфарина в отношении профилактики инсульта и сопровождается сходным риском тяжелых кровотечений и пониженным риском внутричерепных и смертельных кровотечений.

Эти выводы подтверждаются результатами исследования [35], в котором оценивалась безопасность ПОАК у пациентов с почечной недостаточностью и предпринималась попытка описать отношения между клиническими событиями и величиной почечной экскреции. В исследовании были включены 12 272 больных, получавших ПОАК, причем СКФ была  $< 50$  мл/мин. Основными точками безопасности и эффективности являлись массивные кровотечения и тромбоз. Мета-регрессионный анализ был проведен для оценки корреляции между эффектом лечения и величиной почечной экскреции. Анализ показал более выраженное снижение частоты большого кровотечения при применении ПОАК у пациентов со СКФ  $< 50\%$  (ОР 0,61; ДИ 0,51–0,74), чем при высокой почечной экскреции (ОР 0,96; ДИ 0,85–1,07) (тест взаимодействия;  $p<0,0001$ ). Линейная зависимость между относительным риском кровотечений и величиной экскреции почками составила ( $R(2)=0,66$ ;  $p=0,03$ ). Для тромбоза бóльший эффект лечения ПОАК против скорректированного АВК МНО наблюдался у пациентов со СКФ  $< 50$  мл/мин (ОР 0,78, ДИ 0,67–0,92). При этом отсутствовала корреляция между эффектом лечения и почечной экскрецией. Авторы делают вывод, что ПОАК, по крайней

# АТОРИС®

аторвастатин  
таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг и 40 мг

## Надежный путь к цели



### Показания к применению:

- Гиперлипидемия;
- Первичная профилактика ССО;
- Вторичная профилактика ССО у пациентов с ИБС.

### Способ применения и дозы:

Препарат Аторис® принимается один раз в сутки, независимо от приема пищи, в одно и то же время.

### Форма отпуска:

По рецепту врача.

### Упаковка:

10 мг и 20 мг по 30 и 90 таблеток;  
30 мг и 40 мг по 30 таблеток.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА».  
123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская,  
д. 13, стр. 41, этаж 5, стр. 43, этаж 6  
Тел.: (495) 981-10-95. Факс (495) 981-10-91, [www.krka.ru](http://www.krka.ru)



Реклама

**Таблица 3.** Новые оральные антикоагулянты в сравнении с варфарином у пациентов с ФП и умеренной почечной недостаточностью (частота инсульта или системной эмболии)

Исследование или подгруппы	НОАК		Контроль		Время ФП	Коэффициент риска (95% ДИ) М-Н, Random, 95% ДИ
	События	Всего	События	Всего		
<b>Ривароксабан</b>						
ROCKET-AF, 2011	77	1490	86	1459	31,4%	0,87 [0,63; 1,19]
Всего (95% ДИ)	-	1490	-	1459	31,4%	0,87 [0,63; 1,19]
Всего событий	77	-	86	-	-	
Гетерогенность: не применимо. Тест на общий эффект: Z=0,86 (p=0,39)						
<b>Апиксабан</b>						
ARISTOTLE, 2011	54	1502	69	1515	26,7%	0,78 [0,54; 1,12]
AVERROES, 2011	16	581	36	564	13,0%	0,42 [0,23; 0,76]
Всего (95% ДИ)	-	2083	-	2079	39,7%	0,60 [0,32; 1,10]
Всего событий	70	-	105	-	-	
Гетерогенность: Tau <sup>2</sup> =0,14; Chi <sup>2</sup> =3,12, df=1 (p=0,08), I <sup>2</sup> =68%. Тест на общий эффект: Z=1,65 (p=0,10)						
<b>Дабигаатран</b>						
RE-LY, 2009	88	2428	57	1126	28,9%	0,71 [0,50; 0,99]
Всего (95% ДИ)	-	2428	-	1126	28,9%	0,71 [0,50; 0,99]
Всего событий	88	-	57	-	-	
Гетерогенность: не применимо. Тест на общий эффект: Z=2,01 (p=0,04)						
<b>Всего (95% ДИ)</b>	<b>-</b>	<b>6001</b>	<b>-</b>	<b>4554</b>	<b>100%</b>	<b>0,72 [0,57; 0,92]</b>
<b>Всего событий</b>	<b>235</b>	<b>-</b>	<b>248</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

мере, столь же эффективен, как АВК, с уменьшенным риском кровотечений и тромбозов у больных со СКФ <50 мл/мин. Возможно, почечная экскреция этих ПОАК модифицирует изменения профиля безопасности в отличие от эффективности.

Значительный интерес представляют результаты недавно проведенного мета-анализа [36], в котором были проанализированы данные 10 рандомизированных исследований с участием у 40 693 пациентов: в 4 исследовался ривароксабан, в 3 – апиксабан и в 3 – дабигаатран. В 4 исследования были включены пациенты с ФП, в 2 исследованиях проводилось лечение тромбоза глубоких вен и тромбоемболии легочной артерии, в 4 исследованиях проводилось длительное лечение венозной тромбоемболии. Всего было включено 11 722 (28,6%) пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью. Из них 6 562 (56%) пациента с умеренно выраженной почечной недостаточностью получали ПОАК, а остальные – препарат сравнения. Не было получено различий в частоте тяжелых и клинически значимых нетяжелых кровотечений при приеме ПОАК по сравнению с препаратом сравнения (6,8 и 7,6%; ОШ 0,82; 95% ДИ: 0,59–1,14) при использовании модели со случайными эффектами. Вместе с тем преимущество ПОАК достигало клинической значимости при оценке с помощью модели с фиксированными эффектами (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,68–0,92).

Риск тяжелых и клинически значимых нетяжелых кровотечений не различался у пациентов с ФП, получавших ПОАК и другие антикоагулянты (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,54–1,21). При этом риск кровотечения (тяже-

лого или клинически значимого нетяжелого) значительно не отличался у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью, принимавших один из ПОАК, по сравнению с варфарином (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,47–1,16), с низкомолекулярным гепарином (НМГ) или НМГ с последующим переходом на варфарин (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,43–1,90), с аспирином (ОШ 1,22; 95% ДИ 0,63–2,38) или с плацебо (ОШ 1,79; 95% ДИ 0,48–6,69). Риск инсульта и СЭ был значительно ниже при приеме НОАК, чем при приеме стандартных антикоагулянтов (3,9 и 5,3%; ОШ 0,72; 95% ДИ 0,57–0,92) у пациентов с ФП и ХБП 3-й стадии (табл. 3).

Подводя итог результатов анализа 5 рандомизированных исследований с участием 11 685 пациентов ФП и ХБП 3-й стадии (у некоторых из них была ХБП 4-й стадии), а также данных приведенного мета-анализа (при всех известных ограничениях, присущих данному методу), следует отметить ряд моментов. Принимая во внимание значительную частоту тяжелых кровотечений при применении варфарина у больных с ФП и ХБП 3-й стадии, возникает вопрос: перевешивает ли снижение абсолютного числа случаев инсульта повышение абсолютного числа случаев тяжелых кровотечений? Так, у лиц с ХБП 3-й стадии, участвовавших в исследовании AVERROES, отмечалось абсолютное снижение случаев инсульта на 3,8% в год и увеличение числа случаев тяжелых кровотечений на 0,3% в год при приеме апиксабана по отношению к аспирину [31]. Но по данным проведенных исследований, у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью ПОАК обладают



Таблица 4. Сводные данные применения НОАК у больных с ХБП

Показатель	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
Экскреторная функция почек	80%	27%	50%	35%
Одобрено для CrCl	≥30 мл/мин	≥15 мл/мин	N/A	≥15 мл/мин
Рекомендации по дозированию	CrCl ≥50 мл/мин: 150 мг два раза в день	SCr ≥1,5 мг/дл: 5 мг два раза в день	N/A	CrCl ≥50 мл/мин: 20 мг раз в день
Дозирование при ХБП	При CrCl 30–49 мл/мин: можно 150 мг 2 раза в день, но если «высокий риск кровотечения», то 110 мг два раза в день	CrCl 15–29 мл/мин: 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с возрастом ≥80 лет или весом ≤60 кг или с другими ФР	N/A	15 мг раз в день, когда CrCl 15–49 мл/мин

ХБП – хронические заболевания почек; CrCl – клиренс креатинина; SCr –уровень сывороточного креатинина; N/A – не имеется данных

равной безопасностью со стандартными препаратами (варфарин, НМГ). Хотя данные фармакокинетических и ограниченного числа клинических исследований указывают, что более высокие концентрации ПНОАК отмечаются у пациентов с нарушением функции почек, повышая при этом риск кровотечений, ПНОАК потенциально могут в реальности достигать уровня безопасности и эффективности. Эти уровни сопоставимы с таковыми в общей популяции пациентов, участвовавших в исследованиях, где были больные с преимущественно сохранной функцией почек. Одним из объяснений этому является тот факт, что рекомендованные дозировки ПНОАК основаны на данных доклинических и фармакокинетических исследований и изменены для поддержания безопасности и эффективности в важнейших рандомизированных клинических исследованиях.

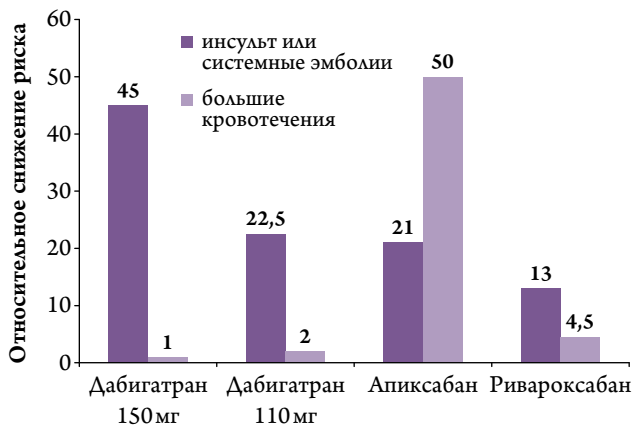
В связи с потенциально сниженным выведением и повышенным уровнем препарата в плазме крови у пациентов с нарушенной функцией почек дабигатран, ривароксабан и апиксабан следует использовать с осторожностью [37–39]. Для дабигатрана европейскими уполномоченными органами не рекомендуется корректировка дозы у пациентов с ФП, основываясь на функции почек (КК <30 мл/мин является противопоказанием для дабигатрана). Низкая доза дабигатрана в 75 мг 2 раза в день была одобрена в США для использования у пациентов с КК 15–29 мл/мин, что основывается на данных фармакокинетического моделирования, показавших, что концентрация препарата в плазме сравнима с таковой при стандартной дозе препарата (150 мг 2 раза в день) у пациентов с ФП и нормальной функцией почек (КК >60 мл/мин). Вместе с тем, эффективность и безопасность препарата в режиме сниженной дозировки (75 мг 2 раза в день) независимо не подтверждена. Представляется, что следует проявлять осторожность у пациентов с умеренным снижением функции почек (КК 30–50 мл/мин), получающих дабигатран, особенно у таковых с высоким риском кровотечений (HAS-BLED ≥3). Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день у этих пациентов следует предпочитать дозе 150 мг 2 раза в день.

В инструкции по применению дабигатрана оговаривается, что всем пациентам до начала терапии и периодически во время лечения следует оценивать функцию почек.

Более низкая дозировка ривароксабана (15 мг 1 раз в день вместо 20 мг 1 раз в день) рекомендуется пациентам с ФП, имеющим КК от 15 до 49 мл/мин. Наличие ранее упоминавшихся критериев требует снижения дозировки апиксабана до 2,5 мг дважды в день. У лиц с умеренно выраженными нарушениями функции почек сниженные дозы ривароксабана и апиксабана представляются безопасными и эффективными по сравнению со стандартной терапией; не обнаружено документального подтверждения большего числа кровотечений. В таблице 4 представлены сводные данные о применении НОАК у больных с ФП и ХБП.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что ПНОАК при приеме в рекомендованных дозах являются эффективными и безопасными по сравнению с АВК у пациентов с ФП и умеренно выраженным снижением функции почек. Применение ПНОАК было связано с более низкой частотой инсульта и СЭ по сравнению с варфарином у пациентов с ФП с умеренно выраженной почечной недостаточностью, а риск тяжелых и клинически значимых нетяжелых кровотечений был сравнимым с АВК. Представляется, что положительный эффект значительно перевешивает риск кровотечений у большинства пациентов с ХБП 3-й стадии и ФП.

Однако значимым ограничением является то, что участники клинических исследований выбираются более «здоровыми» и менее подверженными кровотечениям, чем «усредненные» пациенты, наблюдаемые в клинической практике. Представляется, что пока невозможно уверенно установить, какие ПНОАК предпочтительны у пациентов с ХБП 3-й стадии и ФП. Единичный характер исследований, большие доверительные интервалы в отношении ожидаемых эффектов у пациентов с ХБП, отсутствие значимых взаимосвязей в подгруппах пациентов с ХБП с общими эффектами, различия в популяции, принимающей участие в исследовании, различные режимы дозирования и отсутствие прямых сравнитель-



**Рисунок 1.** Относительное снижение риска инсульта или системной эмболии и больших кровотечений при использовании НОАК по сравнению с варфарином у пациентов с умеренной ХБП

ных исследований в своем сочетании не дают возможности провести надежное сопоставление.

Вместе с тем следует еще раз подчеркнуть, что непрямоe сравнение трех ПОАК с варфарином у пациентов с ФП и ХБП показало преимущество или не худшие результаты по сравнению с варфарином в отношении профилактики инсульта или меньшем риске кровотечения (рис. 1). На основании полученных данных, FDA, Health Canada и ЕМА одобрили дабигатран, ривароксабан и апиксабан для использования у пациентов с ФП и ХБП 3-й стадии.

### Пациенты с ФП и выраженным снижением СКФ

Сходным образом отсутствуют данные в отношении эффективности и безопасности варфарина у пациентов с ХБП 4-й стадии с ФП, хотя это поддерживается в некоторых руководствах [40]. ХБП 4-й стадии, по данным мультивариантного анализа результатов одного проспективного исследования амбулаторных пациентов с ФП

[41], выступает в качестве независимого предиктора возникновения тяжелых кровотечений при использовании варфарина.

Небольшое число пациентов с ХБП 4-й стадии (расчетная СКФ 1529 мл/мин) было включено в рандомизированное исследование ARISTOTLE, в котором сравнивались апиксабан и варфарин (n=270), и рандомизированное исследование AVERROES, в котором сравнивались апиксабан и аспирин (n=70), но результаты по этим подгруппам пациентов не были опубликованы. FDA одобрила использование пониженной дозы дабигатрана (75 мг 2 раза в день) у пациентов с ХБП 4-й стадии на основании данных фармакокинетических и фармакодинамических исследований. Другими регуляторными агентствами дабигатран не был одобрен для использования у пациентов с ХБП 4-й стадии. Ривароксабан в дозе 15 мг в сутки и апиксабан 2,5 мг дважды в день были одобрены некоторыми крупными регуляторными агентствами у пациентов с ХБП 4-й стадии.

Также имеется очень немного данных о больных, находящихся на диализе или в предиализном периоде, у которых в ближайшее время может возникнуть потребность в выполнении диализа (при СКФ менее 15 мл/мин, что соответствует 5-й стадии ХБП). Эти данные могли бы быть получены либо в ходе выполнения клинических исследований, либо в ходе клинического наблюдения за больными. В отсутствие таких данных ни один из ПОАК не одобрен к применению у больных, находящихся на гемодиализе.

Можно надеяться, что будущие исследования приведут к дальнейшему уточнению оптимальной дозировки ПОАК у пациентов с ФП и ХБП, но даже при современном уровне знаний они представляют собой эффективный, достаточно безопасный и привлекательный способ лечения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31 (19):2369–429.
2. Hart RG, Eikelboom JW, Ingram AJ, Herzog CA. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Oct;8 (10):569–78.
3. Harder S. Renal profiles of anticoagulants. *J Clin Pharmacol*. 2012;52 (7):964–75.
4. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> index in the ROCKET AF and ATRIA study cohorts. *Circulation*. 2013 Jan 15;127 (2):224–32.
5. Poulsen BK, Grove EL, Husted SE. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs*. 2012 Sep 10;72 (13):1739–53.
6. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367 (7):625–35.
7. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernandez S, Fernández H, Gallego P, Valdés M et al. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2013 May;109 (5):956–60.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361 (12):1139–51.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365 (10):883–91.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365 (11):981–92.
11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369 (22):2093–104.
12. Lip GY, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 21;60 (8):738–46.

13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009 Aug 18;151 (4):W65–94.
14. Chan NC, Paikin JS, Hirsh J, Lauw MN, Eikelboom JW, Ginsberg JS. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions. *Thromb Haemost.* 2014 May 5;111 (5):798–807.
15. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet.* 2010 Apr;49 (4):259–68.
16. Kubitzka D, Mueck W, Stampfuss J, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Jan;53 (1):1–16.
17. Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 720с.
18. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А., Козловская Л. В. и др. Основные положения проекта рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями или с повышенным риском их развития. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008;7 (4):8–20.
19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39 (2 Suppl 1):S1–266.
20. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16 (1):31–41.
21. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130 (6):461–70.
22. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3<sup>rd</sup>, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150 (9):604–12.
23. Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians, 2008 ISBN-13: 978-1-86016-340-1
24. Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WL, Joy MS, Nolin TD. Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy.* 2011 Nov;31 (11):1130–44.
25. Helou R. Should we continue to use the Cockcroft-Gault formula? *Nephron Clin Pract.* 2010;116 (3):172–85.
26. Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH. Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2008 Aug;6 (3):153–60.
27. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleed in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010 Nov;138 (5):1093–100.
28. Nakagawa K, Hirai T, Takashima S, Fukuda N, Ohara K, Sasahara E et al. Chronic kidney disease and CHADS2 score independently predict cardiovascular events and mortality in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011 Mar 15;107 (6):912–6.
29. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* 2009 Oct;158 (4):629–36.
30. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Nov;6 (11):2599–604.
31. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, Paolasso E, De Caterina R, Husted S et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012 Aug;21 (6):429–35.
32. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364 (9):806–17.
33. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Apr;20 (4):912–21.
34. Camm J, Savelieva I. «R» for «renal» and for «risk»: refining risk stratification for stroke in atrial fibrillation. *Circulation.* 2013 Jan 15;127 (2):169–71.
35. Lega JC, Bertolotti L, Gremillet C, Boissier C, Mismetti P, Laporte S. Consistency of safety profile of new oral anticoagulants in patients with renal failure. *J Thromb Haemost.* 2014;12 (3):337–43.
36. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Nairouz R, Mukherjee D, Halperin JL. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Can J Cardiol.* 2014 Aug;30 (8):888–97.
37. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013 May;15 (5):625–51.
38. Deitelzweig S. Practical considerations in the use of novel oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther.* 2014 Apr;32 (2):74–81.
39. Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, Doherty JU, Birtcher KK, Cuker A et al. Practical Management of Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Apr 7;65 (13):1340–60.
40. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurty MS et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol.* 2012 Mar-Apr;28 (2):125–36.
41. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul 19;58 (4):395–401.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 22/06/2015

Селиверстова Д. В., Евсина О. В.

ГБОУ ВПО «РязГМУ» МЗ РФ, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

## КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ

DOI: 10.18087/рнж.2016.1.2115

УДК 615.28:616.127-008.1

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кардиотоксичность, сердечно-сосудистая патология, химиотерапия

*Ссылка для цитирования:* Селиверстова Д. В., Евсина О. В. Кардиотоксичность химиотерапии. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15 (1):50–57

### РЕЗЮМЕ

Прогресс в диагностике и лечении злокачественных образований привел к значительному уменьшению смертности. Однако химиотерапевтическое лечение приводит к осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Задача исследователей – найти баланс между эффектом противоопухолевой терапии и риском для сердечно-сосудистой системы.

Seliverstova D. V., Evsina O. V.

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education,

“Ryazan State Medical University” of the RF Ministry of Health Care, Vysokovoltnaya 9, Ryazan 390026

### CARDIOTOXICITY OF CHEMOTHERAPY

**KEYWORDS:** CARDIOTOXICITY, CARDIOVASCULAR PATHOLOGY, CHEMOTHERAPY

*For citation:* Seliverstova D. V., Evsina O. V. Cardiotoxicity of chemotherapy. Russian Heart Journal. 2016;15 (1):50–57

### SUMMARY

Progress in diagnostics and treatment of malignancies has resulted in a considerable decrease in mortality. However, chemotherapy leads to cardiovascular complications. The objective of researchers is finding a balance between the effect of antitumor therapy and risk for the cardiovascular system.

Как является серьезной проблемой здравоохранения как в России, так и в других странах мира [1–3]. Так, если посмотреть данные статистики в России, мы увидим увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями с 427,5 тыс. человек в 2000 г. до 484,4 тыс. человек в 2013 г. [4]. Число умерших от новообразований мужчин уменьшается (2000 г. – 164086, 2013 г. – 155002), а у женщин имеет тенденцию к увеличению (2000 г. – 133857, 2013 г. – 136773) [5–7]. Поэтому лечение злокачественных новообразований находится в числе приоритетных задач. Одним из компонентов лечения, позволяющим снизить смертность больных, является химиотерапия, которая, в свою очередь, вызывает ряд осложнений. Большинство ассоциированных с цитостатиками видов токсичности связано с быстро пролиферирующими клеточными системами, но и клетки с ограниченной регенеративной способностью (кардиомиоциты) могут быть восприимчивыми к перманентному или преходящему воздействию химиотерапевтических агентов [8].

Увеличивающееся число пациентов с длительной выживаемостью, а также использование новых противоопухолевых препаратов делают проблему кардиотоксичности все более актуальной [9], особенно в свете первоочередного принципа медицины – *primum non nocere* (не навреди).

Кардиотоксичность – термин, который включает в себя различные нежелательные явления, связанные

с сердечно-сосудистой системой, на фоне лекарственной терапии онкологических больных [10].

### Виды кардиотоксичности

Suter и Ewer предложили классифицировать все цитостатики и таргетные препараты по виду повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему [11] (рис. 1).

I тип – необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов, пример такого воздействия – антрациклины. Степень повреждения миокарда в этом случае зависит от кумулятивной дозы.

II тип – обратимая дисфункция миокардиоцитов, за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Наиболее характерен для трастузумаба и не зависит от кумулятивной дозы.

Однако данная классификация не учитывает все факторы (табл. 1), способствующие развитию кардиотоксичности. Например, трастузумаб относится ко II типу, но у пациентов, имеющих сопутствующую кардиальную патологию или кардиотоксичность от антрациклинов, он может способствовать развитию повреждающего действия I типа. Обратимость таких сердечно-сосудистых осложнений, как ангиотензин-ингибитор индуцированная гипертензия и нефротоксичность, пока не изучена.

В результате действия химиотерапевтических препаратов могут развиваться различные виды повреждений сердца.



Рисунок 1. Описание фундаментальных различий между необратимым повреждением (тип I) и обратимой дисфункцией (тип II)

Таблица 1. Факторы риска кардиотоксичности для I и II видов

ФР кардиотоксичности для I вида	ФР кардиотоксичности для II вида
Кумулятивная доза химиопрепаратов (особенно антрациклинов)	Лечение антрациклинами в анамнезе
Комбинированная химиотерапия	Одновременная терапия антрациклинами
Лучевая терапия на средостение в анамнезе или химиолучевая терапия	Ожирение (ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup> )
Возраст старше 65 лет	Возраст старше 50 лет
Заболевание сердца в анамнезе	Заболевание сердца в анамнезе (систолическая дисфункция или снижение ФВ ЛЖ менее 55%)
Артериальная гипертензия	Артериальная гипертензия, требующая медикаментозной коррекции

### Дисфункция сердца и СН

Дисфункция сердца и СН [12] являются самыми серьезными осложнениями химиотерапии. Часто используемые химиотерапевтические препараты, такие как антрациклины, антиметаболиты и циклофосфамид, могут вызвать постоянное повреждение миокарда и ремоделирование сердца; ингибиторы рецепторов фактора роста эпидермиса человека 2 (HER2/erbB2) и ангиогенеза преимущественно влияют на метаболизм сердца и сократительные белки, что приводит к временной сократительной дисфункции.

### Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия [13, 14], индуцированная химиотерапией, в настоящее время признается связан-

ной с использованием ингибиторов ангиогенеза. Эти препараты могут ухудшить уже существующую гипертонию или привести к ее возникновению. Сложно определить истинную частоту индуцированной гипертонии, так как в исследованиях были использованы различные методы определения АГ и измерения АД. Недавний мета-анализ исследований с бевацизумабом сообщил о заболеваемости АГ более чем на 23%. Заболеваемость АГ, связанная с сунитинибом и сорафенибом, примерно одинакова, более высокий риск имеют пациенты с уже существующей гипертонией или раком почки. Гипертония может развиваться на любом этапе лечения: осложнения включают СН, протеинурию с почечной тромботической микроангиопатией, внутримозговые кровоизлияния (нередко

с обратимой задней лейкоэнцефалопатией). У большинства пациентов состояние улучшается, когда лечение ингибитором ангиогенеза закончилось, но в некоторых случаях тяжелая гипертония сохраняется.

### **Вазоспастическая и тромбоемболическая ишемия, связанная с химиотерапией**

Среди агентов, связанных со спазмом коронарных артерий, наиболее распространены пиримидиновые аналоги 5-фторурацила (5-ФУ) и оральные аналоги капецитабина. Вазоспастическая стенокардия развивалась как у пациентов с предшествующей ИБС, так и у пациентов с нормальными коронарными артериями, и была связана со спазмами коронарных артерий во время лечения этими препаратами [15, 16]. Ишемия чаще всего возникает после второго или третьего введения этих антимиотоболитов, для лечения и профилактики которой успешно использовались нитроглицерин и блокаторы кальциевых каналов. В редких случаях развивался ИМ.

### **Тромбоемболические события**

Пациенты со злокачественными новообразованиями находятся в состоянии гиперкоагуляции, и химиотерапия может повысить риск венозной или артериальной тромбоемболии [17, 18]. Например, применение цисплатина явилось причиной венозной тромбоемболии у 18% пациентов; скорее всего, за этот побочный эффект «ответственны» прямой эндотелий-токсичный эффект и изменения в системе свертывания крови. Сходный риск развития артериальной тромбоемболии наблюдается при приеме сунитиниба, сорафениба, тамоксифена. Профилактика антикоагулянтами рекомендована только пациентам высокого риска (госпитализированные, после хирургической операции, с множественной миеломой). В настоящее время проводятся исследования низкомолекулярных гепаринов для профилактики тромбоемболии у онкологических больных.

### **Аритмии и удлинение QT интервала**

Аритмии, связанные с противоопухолевой терапией, как правило, преходящие и не особенно беспокоят пациентов. Обычно они обусловлены метаболическими изменениями и разрешаются после восстановления электролитного гомеостаза. Применение антрациклинов, например, связано с наджелудочковой аритмией и желудочковой экстрасистолией во время или сразу после введения. Таксаны могут вызвать синусовую брадикардию во время лечения, но она не вызывает серьезных последствий и, как правило, ее лечение не проводится. Удлинение интервала QT связано с применением ряда противоопухолевых препаратов и может представлять серьезную проблему [19, 20]. Ярким примером является

триоксид мышьяка, который используется для лечения лейкемии, может продлить интервал QT у 40% пациентов и увеличить риск torsades de pointes. Наличие сопутствующих заболеваний, в том числе и электролитных нарушений, вызванных диареей, рвотой, прием других лекарств (психотропные и противорвотные средства) может дополнительно привести к удлинению интервала QT.

### **Важность раннего выявления кардиотоксичности**

По данным Rickard J с соавт., кардиомиопатия, вызванная приемом антрациклинов, имеет худший прогноз, чем вызванная другими причинами, и имеет менее 50% выживаемости в течение 2-х лет, хотя, по данным других исследований, смертность ниже [21, 22]. В основном после манифестации симптомов СН очень трудно добиться положительного результата лечения, и прогноз у пациента ухудшается [23]. Раннее выявление вызванной химиотерапией кардиотоксичности дает возможность менять дозировку и/или скорость введения препарата, использовать препараты, сопоставимые по эффективности противоопухолевого лечения, но менее кардиотоксичные, применять новые комбинации лекарственных препаратов [24]. В связи с трудностями ранней диагностики кардиотоксичности применяются и изучаются различные методы оценки функций сердца.

### **Методы выявления кардиотоксичности**

Так как кардиотоксичность может проявляться разными формами, то для ее выявления могут подойти и самые простые распространенные методы: сбор анамнеза и жалоб, общий осмотр, измерение АД [13, 25], ЭКГ. Но действие химиотерапии на сердце может начинаться незаметно, и при этом невозможно обнаружить изменения доступными методами исследования. Эндомиокардиальная биопсия считалась наиболее точным методом для установления кардиотоксичности [26], т.к. обеспечивает точную информацию о микроскопических изменениях в сердечной мышце [27]. Но ряд факторов ограничивал ее доступность: инвазивный метод забора материала, небольшое число специально обученных специалистов, качество взятого материала, неоднородность повреждения миокарда. И эндомиокардиальная биопсия не стала широко использоваться, как метод ранней диагностики кардиотоксичности химиотерапии.

В настоящее время наиболее часто применяемым методом для оценки влияния на сердце химиотерапии является ЭхоКГ и больше внимания уделяют ФВ ЛЖ, хотя при измерении в обычном режиме мы видим снижение ФВ уже тогда, когда исчерпаны все компенсаторные механизмы [28, 29]. Кроме того, снижение ФВ ЛЖ может быть и при других заболеваниях, и ее изменения нужно

оценивать только по сравнению с ФВ до начала терапии. Принято решение считать последствием кардиотоксического действия на сердце снижение ФВ более 20% от исходного уровня или любое снижение менее 50%. В некоторых исследованиях использовалось более строгое определение кардиотоксичности: снижение ФВ ЛЖ более чем на 5%, до уровня менее 55% с признаками ХСН или бессимптомное снижение более 10% до уровня менее 55% [30, 31]. Такое определение принято Американским обществом по ЭхоКГ [32]. Не до конца изучено прогностическое изменение ФВ во время и после лечения для долгосрочного прогноза. В некоторых исследованиях показана корреляция снижения ФВ ЛЖ более 15% с развитием СН [33], в некоторых – уже начиная с 4% [34], а в отдельных работах не выявлено четкой зависимости снижения ФВ и развития СН [35]. В исследовании с участием 850 пациентов, у которых проводилось лечение антрациклинами и трастузумабом, при дальнейшем наблюдении в течение 3 лет развилась СН: у 12,5% пациентов с ФВ ЛЖ до начала терапии 50–54%, у 3,8% – с ФВ ЛЖ 55%–64% и у 0,9% – с ФВ ЛЖ более 65% [31].

Для более точной диагностики используется 3-мерный эхокардиограф (3D-ЭхоКГ) [36, 37]. Так, Thavendiranathan P., как и до него Walker J., показал, что измерение ФВ ЛЖ на 3D-ЭхоКГ более точно по сравнению с 2D-ЭхоКГ и может даже сравниваться с магнитно-резонансной томографией [38, 39].

В последнее десятилетие получила развитие методика оценки ультразвукового изображения – speckle-tracking ЭхоКГ [40]. Она позволяет оценить смещение, скорость движения, деформацию и скорость деформации для любого участка миокарда, попавшего в пределы сектора сканирования. Этот метод более чувствителен для раннего выявления патологии сердца, чем оценка ФВ ЛЖ. Существуют данные, что уже через месяц после лечения антрациклинами данным методом выявляются значительные ухудшения показателей кручения, скорости кручения, раскручивания, хотя изменений в размерах и ФВ ЛЖ не обнаружено [41]. Наибольшую значимость из всех показателей имеет продольная деформация. Так, в 2012 г. было проведено одно из крупных исследований [42], в котором наблюдалась 81 женщина с впервые выявленным раком молочной железы. Пациентки получали лечение антрациклинами, а затем таксанами и трастузумабом. Каждые 3 месяца им проводились ЭхоКГ и анализ крови на маркеры кардиотоксичности. При ЭхоКГ оценивались ФВ ЛЖ, пиковая продольная, радиальная и круговая деформация. Также определялись биомаркеры в крови: тропонин I, NTproBNP, интерлейкин-ST2. ФВ ЛЖ уменьшилась (от  $64 \pm 5$  до  $59 \pm 6\%$ ;  $p < 0,0001$ ) в течение 15 мес. У 26 пациенток (32%, 22–43%) были признаки кардиотоксичности; из них у 5 (6%, 2–14%) были сим-

птомы СН. Показано, что определение пиковой систолической продольной деформации и тропонина I по завершении лечения антрациклинами предсказывает последующее развитие кардиотоксичности, но не было обнаружено связи между ФВ ЛЖ, NTproBNP, интерлейкином-ST2 и кардиотоксичностью. Продольная деформация была у 19% пациентов, у которых позже развилась СН.

Магнитно-резонансную томографию можно считать методом ранней диагностики кардиотоксичности, так как она дает информацию, которую Vasu S. и Hundley W. G. разделили на 5 групп [43]:

- обнаружение анатомических и структурных аномалий, включая поражения клапанов сердца, перикарда, наличие метастазов [44, 45];
- выявление и наблюдение за травмами на клеточном уровне [46, 47];
- контроль за функцией ЛЖ [48, 49];
- оценка повреждения сосудов [50, 51];
- оценка повреждения сердечной мышцы [52, 53].

Это исследование обладает точной оценкой данных, высоким пространственным и временным разрешением, не подвергает пациента ионизирующей радиации и подходит для повторного обследования в динамике, поэтому Американский колледж кардиологов и Американская Ассоциация сердца признают его, как способ выявления дисфункции ЛЖ после химиотерапии [54]. Однако этот метод не может быть рекомендован в рутинной практике из-за большой стоимости обследования и не подходит для пациентов с имплантированными металлическими устройствами.

Существуют также другие методы исследования сердца с целью выявления кардиотоксичности, например, разработанная еще в 1970 г. радионуклидная равновесная ангиография (ЕРНА). В исследовании у пациентов после лечения антрациклинами измеряли ФВ ЛЖ, и результаты показали, что у 19% пациентов, у которых ФВ ЛЖ снизилась более 10% от исходного уровня или было снижение ее менее 50%, развилась СН [55, 56]. Есть данные об оценке диастолической функции методом радионуклидной равновесной вентрикулографии (ERNV); при измерении временных кривых пиковой скорости заполнения выявлена связь с объемом заполнения и с диастолической дисфункцией, снижение этих показателей коррелирует с одновременным снижением ФВ ЛЖ [57]. Исследование Cochet с соавт. показывает, что сокращение времени достижения пика скорости наполнения у пациентов еще до лечения является независимым предиктором трастузумаб-опосредованной кардиотоксичности [58]. На сегодняшний день эти методы не распространены, так как подвергают пациентов воздействию ионизирующего излучения и не дают представления о состоянии клапанных структур сердца и перикарда.

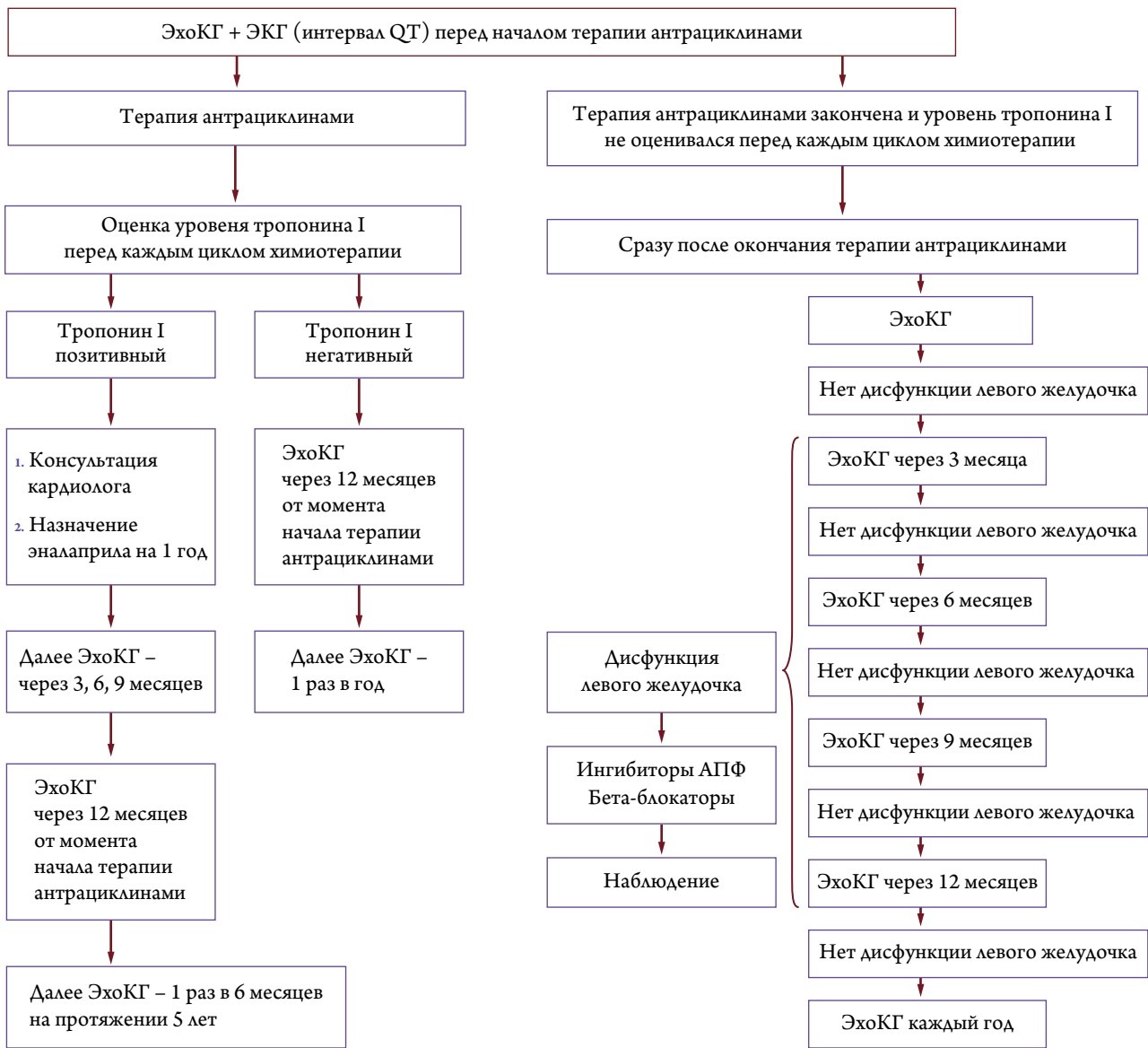


Рисунок 2. Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами согласно рекомендациям ESMO 2012

С помощью позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) исследуют способность захвата меченых частиц тканью миокарда, например, метайодбензилгуанедин (МИБГ), меченный  $^{123}\text{I}$ , отражает нейрональную целостность и его поглощение с последующим высвобождением оценивает адренергическую функцию, чем медленнее высвобождение, тем больше вероятность развития СН [59–61]. Gabrielson с соавт. на животных показана связь значительного дозозависимого увеличения поглощения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -annexin V миокардом с развитием в дальнейшем дисфункции ЛЖ (данные подтверждались гистопатологическими и иммуногистохимическими методами) [62].

Неоднозначные результаты получились при исследовании меченых химиотерапевтических препаратов. Behr с соавт. [63] наблюдали пониженное поглощение миокар-

дом меченого  $^{111}\text{In}$  трастузумаба у пациентов с СН и аритмиями, а Perik с соавт. [64] не отметили этого эффекта во время лечения трастузумабом.

### Ведение пациентов

Коррекции сердечно-сосудистых осложнений, возникающих после химиотерапии при онкологических заболеваниях, посвящено большое количество исследований. Многочисленные данные свидетельствуют о благоприятном воздействии на сердце животных и/или человека после химиотерапии препаратов, таких как дексразоксан [65], эналаприл [66, 67], рамиприл [68], карведилол [69], метопролол [70], небиволол [71], ивабрадин [72], эритропоэтин [73].

Согласно практическим рекомендациям по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами, Российского общества клинической онкологии 2014 г. [10] и клиническим



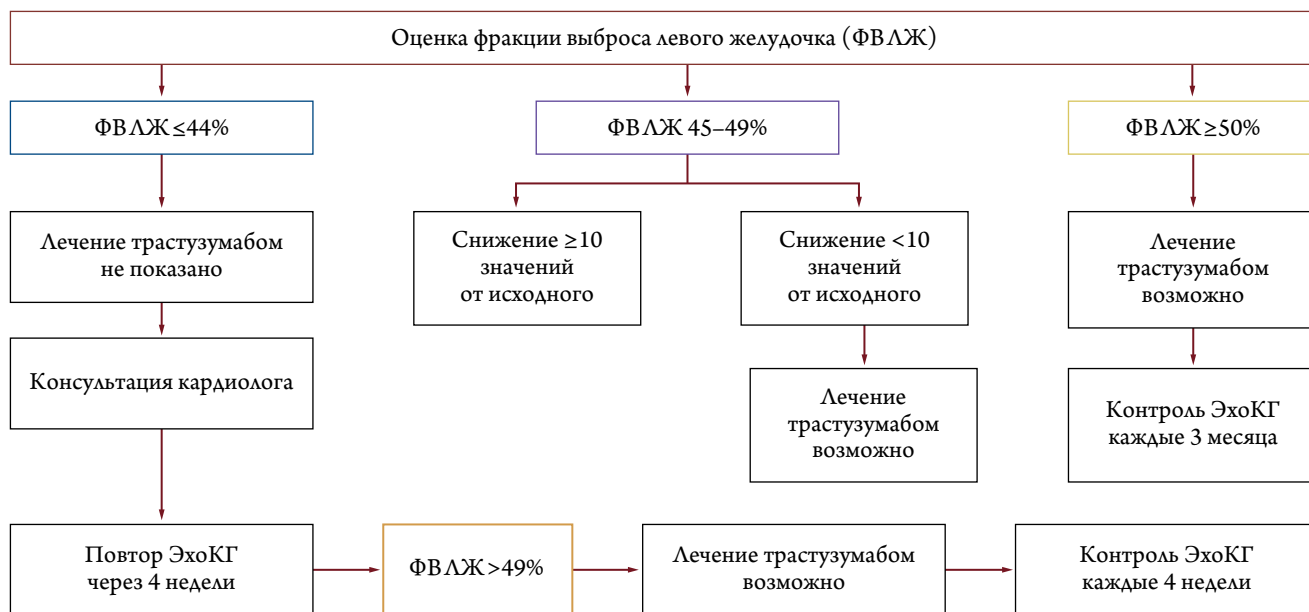


Рисунок 3. Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии трастузумабом в адьювантном режиме

рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии 2012 г. (ESMO) [74] всем пациентам, получающим противоопухолевое лечение, необходимо выполнять процедуры, контролирующие функцию сердечно-сосудистой системы. При лечении в адьювантном режиме антрациклинами и трастузумабом мониторинг функции сердечно-сосудистой системы следует проводить перед началом терапии и далее через 3, 6, 9, 12, 18 мес. Более частый контроль возможен по клиническим показаниям. Особое внимание нужно обратить на пациентов старше 60 лет (IA).

Определение уровня тропонина I и BNP рекомендовано пациентам, имеющим ФР кардиотоксичности, особенно при лечении антрациклинами (III B).

Оценка функции сердечно-сосудистой системы рекомендована через 4 и 10 лет после терапии антрациклинами пациентам в возрасте до 15 лет и пациентам в возрасте старше 15 лет, если кумулятивная доза доксорубицина превысила 240 мг/м<sup>2</sup>, а эпирубицина – более 360 мг/м<sup>2</sup> (II B).

### Лечение пациентов с кардиотоксичностью (согласно рекомендациям ESMO 2012)

У пациентов с субклинической кардиотоксичностью I типа при увеличенном уровне тропонинов применение

иАПФ (эналаприл) может предотвратить снижение ФВЛЖ и связанные с этим события (II A).

У пациентов с левожелудочковой недостаточностью лечение должно быть соответственно рекомендациям по СН, как и у любого другого пациента (II A).

Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами представлен на рисунке 2 [74] и трастузумабом на рисунке 3 [75].

Таким образом, учитывая тенденцию к увеличению заболеваемости злокачественными новообразованиями и увеличению продолжительности жизни пациента после проведения химиотерапевтического лечения, вопрос о параллельной защите сердечно-сосудистой системы как во время лечения, так и в дальнейшем является актуальным. Поэтому в настоящее время проводят многочисленные исследования по раннему выявлению повреждений сердца и определению препаратов, способных защитить от возможного повреждающего действия. Во всех случаях необходимо придерживаться принципа «не навреди» и пациентам, которые проходят или уже прошли химиотерапевтическое лечение, рекомендовать посещение кардиолога, обследование и лечение препаратами с доказанной эффективностью.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радюкова И.М., Нечаева Г.И., Кореннова О.Ю., Друк И.В., Меркулов В.Н., Качур И.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция как патогенетический фактор повреждения внутренних органов при полихимиотерапии рака молочной железы. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2012;27 (1):85–9.
2. Конончук Н.Б., Митковская Н.П., Абрамова Е.С. и др. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией рака молочной железы: факторы риска, патогенез. Медицинский журнал (Минск). 2013;3 (45):4–7.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012 Jan-Feb;62 (1):10–29.
4. Суринов А.Е. Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями. Российский статистический ежегодник. 2014: Стат. сб. Росстат. – Р76 – М., 2014. – 693 с.
5. Суринов А.Е. Умершие по основным классам причин смерти. Российский статистический ежегодник. 2014: Стат. сб. Росстат. – Р76 – М., 2014. – 693 с.

6. Суринов А. Е. Смертность населения по причинам смерти в 2013 году. Российский статистический ежегодник. 2014: Стат. сб. Росстат. – Р76 – М., 2014. – 693 с.
7. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. – 226с.
8. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23 (30):7685–96.
9. Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. *Semin Oncol.* 2006 Feb;33 (1):2–14.
10. Стенина М. Б., Гладков О. А., Копп М. В., Королева И. А., Мальгин С. Е., Портной С. М. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. М., 2014; 360–368.
11. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013 Apr;34 (15):1102–11.
12. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005 May 31;111 (21):2837–49.
13. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst.* 2010 May 5;102 (9):596–604.
14. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2010 May;23 (5):460–8.
15. Kleiman NS, Lehane DE, Geyer CE Jr, Pratt CM, Young JB. Prinzmetal's angina during 5-fluorouracil chemotherapy. *Am J Med.* 1987 Mar;82 (3):566–8.
16. Van Halteren HK, Liem AH, Planting AS. Myocardial ischemia as a result of treatment with capecitabine. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007 Jun 30;151 (26):1469–73.
17. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010 Dec 9;116 (24):5377–82.
18. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1;29 (25):3466–73.
19. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2001 Sep 15;19 (18):3852–60.
20. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011 Sep;12 (9):841–51.
21. Rickard J, Kumbhani DJ, Baranowski B, Martin DO, Tang WH, Wilkoff BL. Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with adriamycin-induced cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010 Feb 15;105 (4):522–6.
22. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: role of imaging. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014 Apr;16 (4):296.
23. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000 Apr 13;342 (15):1077–84.
24. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6;365 (14):1273–83.
25. Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Tex Heart Inst J.* 2011;38 (3):263–5.
26. Friedman MA, Bozdech MJ, Billingham ME, Rider AK. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *JAMA.* 1978 Oct 6;240 (15):1603–6.
27. Mason JW, Bristow MR, Billingham ME, Daniels JR. Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Rep.* 1978 Jun;62 (6):857–64.
28. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol.* 2008 Mar 10;26 (8):1201–3.
29. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'Hooge J, Paridaens R, Voigt JU. Detection and monitoring of cardiotoxicity-what does modern cardiology offer? *Support Care Cancer.* 2008 May;16 (5):437–45.
30. Seidman A, Hudis C, Pierrri MK, Shak S, Paton V, Ashby M et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20 (5):1215–21.
31. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer Jr CE, Ewer M, Keefe D et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23 (31):7811–9.
32. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, and branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Dec;18 (12):1440–63.
33. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med.* 1979 Feb 8;300 (6):278–83.
34. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer.* 2002 Jun 5;86 (11):1697–700.
35. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol.* 2002 May;13 (5):699–709.
36. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012 May 15;59 (20):1799–808.
37. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, threedimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 2009 Jan;30 (1):98–106.
38. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jan 8;61 (1):77–84.
39. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 20;28 (21):3429–36.
40. Leitman M, Issyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M et al. Two-dimensional strain: a novel software for real time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Oct;17 (10):1021–9.
41. Motoki H, Koayma J, Nakazawa H, Aizawa K, Kazai H, Izawa A et al. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012 Jan;13 (1):95–103.

42. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Sep 1;5 (5):596–603.
43. Vasu S, Hundley WG. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current uses and future directions of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Jul 31;15:66.
44. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003 Jan;45 (1):55–75.
45. Vasu S, Hundley WG. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current users and future directions of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Jul 31;15:66.
46. Thompson RC, Candy RC, Lojeski EW, Ratner AV, Fallon JT, Pohost GM. Adriamycin cardiotoxicity and proton nuclear magnetic resonance relaxation properties. *Am Heart J*. 1987 Jun;113 (6):1444–9.
47. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, Shulz-Mendger J, Doerken B, Dietz R, Friedrich MG. Subclinical cardiotoxic effects of antracyclines as assessed by magnetic resonance imaging—a pilot study. *Am Heart J*. 2001 Jun;141 (6):1007–13.
48. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subject and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 2002 Jul 1;90 (1):29–34.
49. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Dec;12 (12):945–52.
50. Chaosuwannakit N, D'Agostino R Jr, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28 (1):166–72.
51. Eckman DM, Stacey RB, Rowe R, D'Agostino RJ, Kock ND, Sane DC et al. Weekly doxorubicin increases coronary arteriolar wall and adventitial thickness. *PLoS One*. 2013;8 (2):e57554.
52. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005 May 25;293 (20):2479–86.
53. Jacobi B, Bongartz G, Partovi S, Schulte AC, Aschwanden M, Lumsden AB et al. Skeletal muscle BOLD MRI: from underlying physiological concepts to its usefulness in clinical conditions. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Jun;35 (6):1253–65.
54. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 8;55 (23):2614–62.
55. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy: seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med*. 1987 Jun;82 (6):1109–18.
56. Schwartz RG, Jain D, Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J Nucl Cardiol*. 2013 Jun;20 (3):443–64.
57. Cottin Y, Touzery C, Coudert B, Gilles A, Walker P, Massing JL et al. Impairment of diastolic function during short-term anthracycline chemotherapy. *Br Heart J*. 1995 Jan;73 (1):61–4.
58. Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, Touzery C, Toubeau M, Berrilio-Riedinger A et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Dec;130 (3):845–54.
59. Nakata T, Miyamoto K, Doi A, Sasao H, Wakabayashi T, Kobayashi H et al. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and non-failing hearts. *J Nucl Cardiol*. 1998 Nov-Dec;5 (6):579–90.
60. Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, Aretz HT, Callahan RJ, Nakaki M et al. Metaiodobenzylguanidine: evaluation of its potential as a tracer for monitoring doxorubicin cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 1993 Aug;34 (8):1283–6.
61. Kongbundansuk S, Hundley WG. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Aug;7 (8):824–38.
62. Gabrielson KL, Mok GS, Nimmagadda S, Bedja D, Pin S, Tsoo A et al. Detection of dose response in chronic doxorubicin mediated cell death with cardiac technetium 99m – annexin V single-photon emission computed tomography. *Mol Imaging*. 2008 May-Jun;7 (3):132–8.
63. Behr TM, Behe M, Wormann B. Trastuzumab and breast cancer. *N Engl J Med*. 2001 Sep 27;345 (13):995–6.
64. Perik PJ, Lub-De Hooge MN, Gietema JA, van der Graaf WT, de Korte MA, Jonkman S et al. Indium-111-labeled trastuzumab scintigraphy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 May 20;24 (15):2276–82.
65. Гершанович М.Л. Кардиотоксичность противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков и возможности ее предупреждения кардиоксаном (дексразоксаном) в онкологической практике. *Вопросы онкологии*. 2001;47 (1):23–9.
66. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan 19;55 (3):213–20.
67. Silber JH, Snaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1;22 (5):820–8.
68. Ma SF, Guan SD, Zhu Y. Effect of soybean isoflavones on heart function of rats with adriamycin-induced heart failure. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2004 Jul;2 (4):278–80.
69. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 5;48 (11):2258–62.
70. Nohria A.  $\beta$ -Adrenergic blockade for anthracycline – and trastuzumab-Induced cardiotoxicity is prevention better than cure? *Circ Heart Fail*. 2013 May;6 (3):358–61.
71. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, Jacoby AM, Malinski T. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation*. 2005 Dec 13;112 (24):3795–801.
72. Васюк Ю.А., Школьник Е.А., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Варлан Г.В., Пилящиков А.В. Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина. *Кардиосоматика*. 2012;4:65–9.
73. Hamed S, Barshack I, Luboshits G, Wexler D, Deutsch V, Keren G, George J. Erythropoietin improves myocardial performance in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006 Aug;27 (15):1876–83.
74. Jorgensen E, Bindsvlev L, Ripa RS, Kastrup J. Epo «cytokine-doping» of heart disease patients, will it work? *Eur Heart J*. 2006 Aug;27 (15):1767–8.
75. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 (Suppl 7):viii155–66.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 15/05/2015

Гендлин Г. Е.<sup>1</sup>, Рязанцева Е. Е.<sup>1</sup>, Сторожаков Г. И.<sup>1</sup>, Маркина Е. Ю.<sup>2</sup>, Ивжиц М. А.<sup>2</sup>, Захарова И. И.<sup>2</sup>, Сертакова О. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> – ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ», 127015, Москва, ул. Писцовая, д. 10

## ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ БОЛЬНОГО С ПОЗДНИМ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ БИОПРОТЕЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

DOI: 10.18087/рнж.2016.1.2154

УДК 616.126.3–002.1–036.886

**Ключевые слова:** аортальный клапан, внезапная сердечная смерть, инфекционный эндокардит

*Ссылка для цитирования:* Гендлин Г. Е., Рязанцева Е. Е., Сторожаков Г. И., Маркина Е. Ю., Ивжиц М. А., Захарова И. И. и др. Внезапная сердечная смерть больного с поздним инфекционным эндокардитом биопротеза аортального клапана. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016;15 (1):58–68

### РЕЗЮМЕ

Описан клинический случай атипичного течения инфекционного эндокардита биологического протеза аортального клапана. Интерес данного наблюдения определяется отсутствием разрушения биопротеза аортального клапана инфекционным эндокардитом и/или формирования парапротезной фистулы, наличием склеивания створок биологического протеза клапана и быстрым повышением транспротезного градиента давления, что привело к внезапной сердечной смерти больного. Описание этого случая должно помочь практическим врачам избежать диагностических и тактических ошибок при работе с такими пациентами.

Gendlin G. E.<sup>1</sup>, Ryazantseva E. E.<sup>1</sup>, Storozhakov G. I.<sup>1</sup>, Markina E. Yu.<sup>2</sup>, Ivzhits M. A.<sup>2</sup>, Zakharova I. I.<sup>2</sup>, Sertakova O. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the RF Ministry of Health Care, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

<sup>2</sup> – State Budgetary Institution of Health Care, “Municipal Clinical Hospital #24 of the Moscow Department of Health Care”, Pistsovaya 10, Moscow 127015

### SUDDEN CARDIAC DEATH OF A PATIENT WITH LATE INFECTIOUS ENDOCARDITIS OF BIOPROSTHETIC AORTIC VALVE

**KEYWORDS:** AORTAL VALVE, SUDDEN CARDIAC DEATH, INFECTIVE ENDOCARDITIS

*For citation:* Gendlin G. E., Ryazantseva E. E., Storozhakov G. I., Markina E. Yu., Ivzhits M. A., Zakharova I. I. et al. Sudden cardiac death of a patient with late infectious endocarditis of bioprosthetic aortic valve. *Russian Heart Journal.* 2016;15 (1):58–68

### SUMMARY

This is a case report of infectious endocarditis of bioprosthetic aortic valve with an atypical course. This case is interesting for the absence of bioprosthetic aortic valve destruction by infectious endocarditis and/or formation of paraprosthetic fistula, the presence of stuck bioprosthetic valve leaflets, and rapid increase in transprosthetic pressure gradient, which resulted in sudden cardiac death of the patient. Description of this case should help practitioners to avoid diagnostic and tactic mistakes in their work with such patients.

### Клинический пример

Пациент М., 77 лет, поступил в стационар 29.09.2014 г. В течение трех недель его беспокоили эпизоды фебрильной лихорадки, сопровождавшиеся ознобами, на фоне чего стала нарастать одышка, которая накануне обращения в клинику беспокоила как в покое, так и при минимальной нагрузке, а также боли в костях и позвоночнике.

В 2008 г. у пациента был диагностирован тяжелый аортальный стеноз, по поводу чего в том же году в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского выполнено изолированное протезирование аортального клапана ксеноперикардальным биопротезом Carpentier-Edwards Perimount-23 (пиковый систолический градиент на протезе при выписке 22 мм рт. ст.). Из анамнеза также известно, что пациент длительное время отмечает повышение АД более

185/130 мм рт. ст. Кроме того, в течение нескольких лет у него постоянная форма фибрилляции предсердий, ХСН III ФК по NYHA. В связи с частыми декомпенсациями ХСН регулярно проходил лечение в кардиологических стационарах города. Постоянно получает иАПФ, β-АБ, дигоксин, петлевые диуретики, антагонисты рецепторов альдостерона, варфарин (риск инсульта – 4 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc).

В связи с последней декомпенсацией ХСН пациент госпитализирован в кардиологическое отделение ГКБ № 24 г. Москвы, где его состояние было стабилизировано. Однако в ходе обследования у пациента выявлена железодефицитная анемия средней степени тяжести (гемоглобин 83–88 г/л), а также однократно наблюдался эпизод фебрильной лихорадки (со слов пациента, сходные эпизоды повышения температуры беспокоили на протя-

жении последних 2 месяцев), сохранялись интенсивные боли в костях.

Учитывая наличие искусственного клапана сердца в сочетании с лихорадкой в течение нескольких месяцев, был заподозрен поздний инфекционный эндокардит (ПИЭ) биологического протеза клапана сердца. Выполнены посев крови пациента, трансторакальная ЭхоКГ (ТТЭхоКГ), назначен цефтриаксон. В связи с выявленной железодефицитной анемией, рецидивирующими болями в позвоночнике и костях также исключалась онкопатология.

При ультразвуковом исследовании сердца выявлена нормальная геометрия миокарда ЛЖ (индекс массы миокарда  $101 \text{ г/м}^2$ ), функция аортального протеза была оце-

нена как удовлетворительная, образований на створках, а также значимой парапротезной регургитации не наблюдалось, отмечен рост систолического транспротезного градиента до  $42,2/21,1 \text{ мм рт. ст.}$  (пиковый/средний) по сравнению с указанным в выписном свидетельстве НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Продолжалась эмпирическая терапия антибиотиками.

16.10.14 г. были получены результаты посева крови, где выявлен рост *Enterococcus faecalis*. С учетом карты чувствительности был назначен линезолид в дозе  $600 \text{ мг}$  2 раза в сутки. На фоне проводимой антибактериальной терапии отмечалась умеренная положительная динамика: лихорадка постепенно стала субфебрильной (рис. 1), заметно уменьшился лейкоцитоз (с  $17,5$  до  $7 \times 10^3/\text{л}$ ) с нормализацией формулы (рис. 2), снизилась СОЭ (с  $81$  до  $57 \text{ мм/ч}$ ), СРБ –  $32 \text{ мг/л}$ . Однако через 10 дней лечения снова начали отмечаться эпизоды повышения температуры тела выше  $38,5^\circ\text{C}$  (рис. 1).

Было заподозрено суперинфицирование *Klebsiella spp.*, на что косвенно указывали результаты посева мочи.

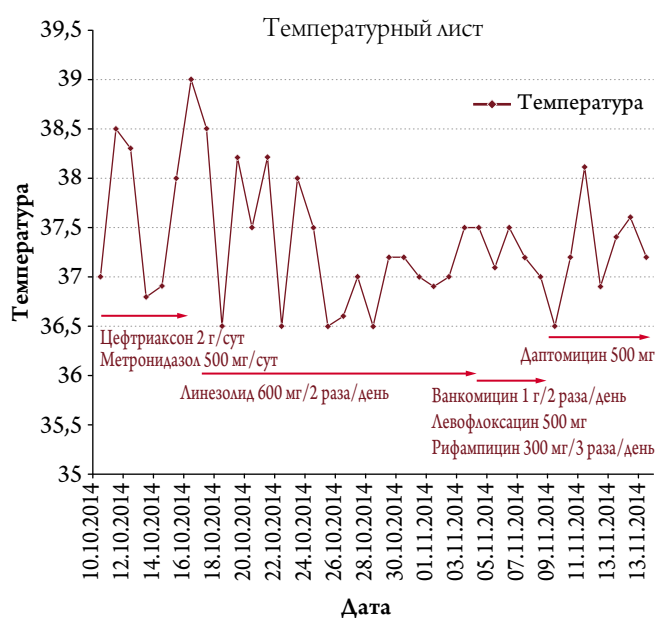


Рисунок 1. Динамики температуры тела пациента на фоне различных схем антибактериальной терапии

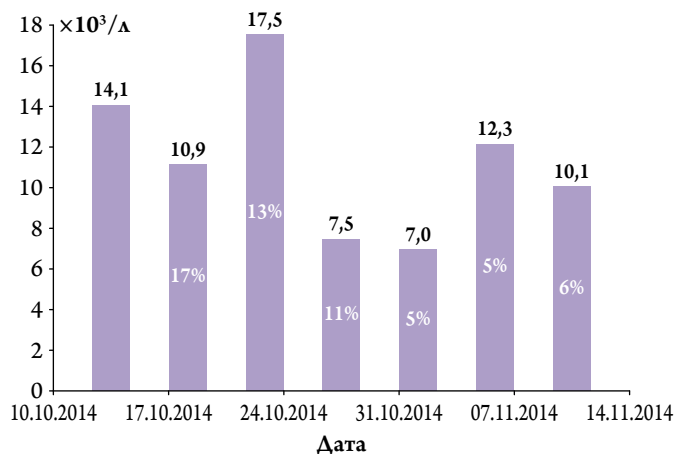


Рисунок 2. Динамика показателей лейкоцитоза ( $\times 10^3/\text{л}$ ) и % палочкоядерных гранулоцитов за период госпитализации пациента



Рисунок 3. Образование на створке искусственного аортального клапана, выявленное при ЧПЭхоКГ (слева – короткая ось аортального клапана, справа – длинная ось выносящего тракта левого желудочка)

Дообследование в объеме УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, фиброколоноскопия, бронхоскопия, рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, компьютерная томография головного мозга не выявили другого источника инфекции. Учитывая высокий риск ПИЭ по клиническим данным и результатам посева крови, было принято решение выполнить чрезпищеводную ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) для более детального изучения структуры искусственного клапана. 30.10.14 г. во время ЧПЭхоКГ на правой коронарной створке протеза было обнаружено мягкотканное подвижное образование 3×4 мм, по эхо-плотности не отличающееся от эхо-плотности ткани створок протеза (рис. 3). Раскрытие створок ограничено не было, регургитация на протезе оказалась в пределах допустимого, не было выявлено парапротезной фистулы. Несмотря на отсутствие признаков разрушения ткани биопротеза и околопротезной нативной ткани ЛЖ сердца, был диагностирован ПИЭ и рекомендована консультация кардиохирурга в плановом порядке.

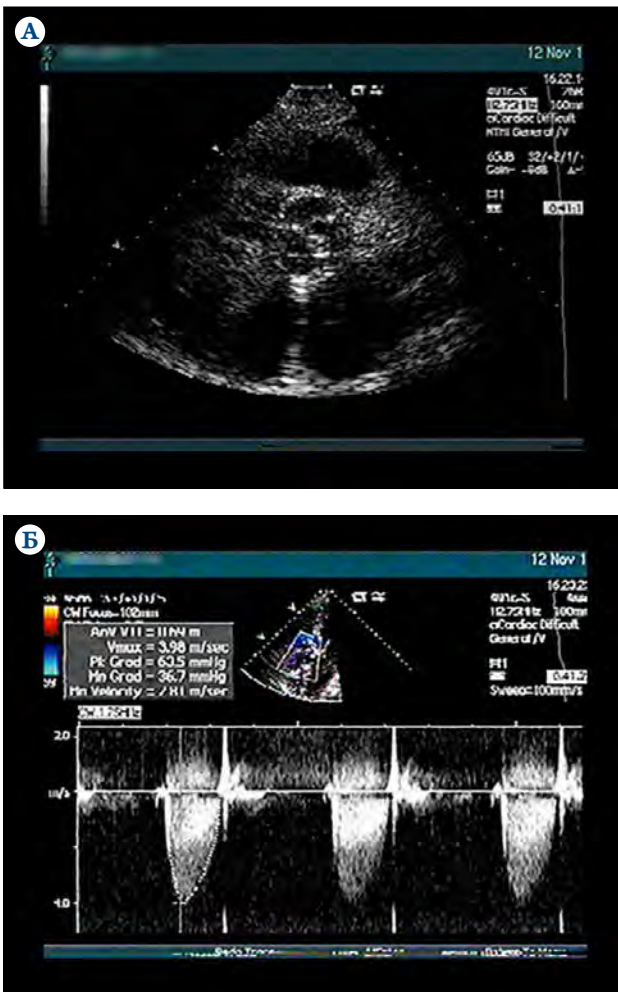


Рисунок 4. Искусственный аортальный клапан (А – короткая ось) и измерение транспротезного градиента (Б) при ТТЭхоКГ, выполненной в динамике

Учитывая сохранение роста *E. faecalis* в крови (посев от 31.10.14 г.) и подозрение на присоединение *Klebsiella spp.*, было принято решение о смене режима антибактериальной терапии на: ванкомицин 1 г 2 р/д, левофлоксацин 500 мг в сутки и рифампицин 300 мг 3 р/д. На фоне лечения температура тела пациента оставалась в диапазоне 37,5–38°C (рис. 1), снова появился лейкоцитоз до  $12,3 \times 10^3/\text{л}$  (рис. 2), СОЭ выросла до 67 мм/ч, СРБ – 54 мг/л. 10.11.14 г. произведена очередная смена антибактериальной терапии на даптомицин 500 мг в сутки.

11.11.14 г. пациент был консультирован кардиохирургом из НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, который рекомендовал продолжить антибактериальную терапию с дополнительным назначением противогрибковых препаратов, а также выполнить ЭхоКГ в динамике. Хирургическое лечение, по мнению консультанта, показано не было в связи с отсутствием признаков деструкции искусственного клапана.

14.11.14 г. пациенту выполняется повторная ТТЭхоКГ, при которой выявлен значительный рост систолического градиента на протезе аортального клапана – с 42,2/21,1 до 63,2/41 мм рт. ст. (рис. 4). В связи с появлением новой выраженной регургитации на трикуспидальном клапане заподозрен инфекционный эндокардит (ИЭ) нативного трехстворчатого клапана.

15.11.14 г. на фоне относительного благополучия внезапно произошла остановка сердечной деятельности пациента. На аутопсии обнаружен инфекционный бородавчатый эндокардит с поражением протезированного аортального клапана (рис. 5) и нативного трикуспидального клапана, осложненный тромбоэмболическим синдромом в виде множественных инфарктов почек, селезенки (рис. 6).

### Обсуждение

Данный клинический случай представляет особый интерес по следующим причинам. ПИЭ у пациента не привел

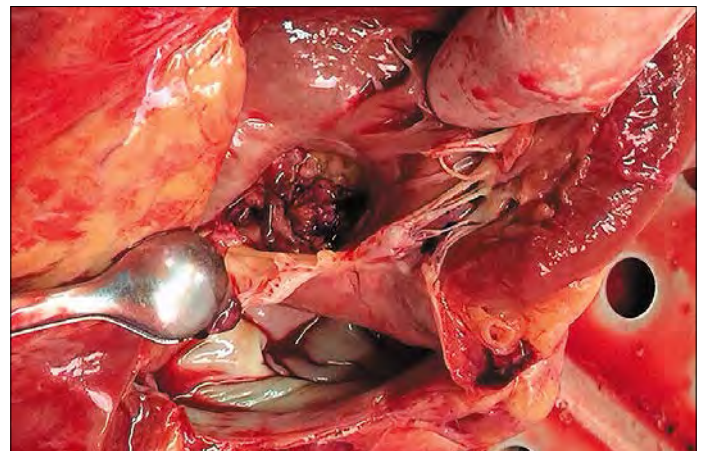


Рисунок 5. Эндокардит биопротеза аортального клапана (патологоанатомический препарат)

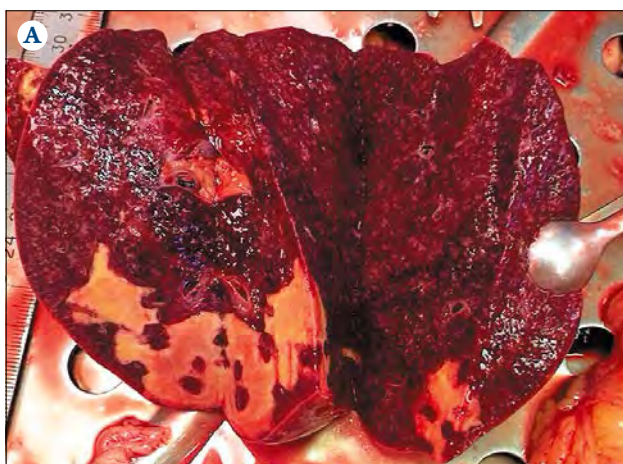


Рисунок 6. Системная эмболия: инфаркты селезенки (А) и почек (Б) (патологоанатомический препарат)

к разрушению протеза и/или формированию парапротезной фистулы. Напротив, он вызвал склеивание створок биологического протеза клапана и привел к быстрому повышению транспротезного градиента давления. Финалом позднего ПЭ у пациента явилась внезапная сердечная смерть (ВСС), которая, скорее всего, была вызвана быстрым повышением транспротезного аортального градиента.

Известно, что ПИЭ сопряжен с высокой смертностью даже при применении адекватной антибактериальной терапии и своевременного хирургического вмешательства: внутрибольничная летальность составляет 15–20%, а 40% пациентов с ПИЭ умирают в течение 1 года после установки диагноза [1]. При этом в развитых странах одной из наиболее частых форм и однозначно наиболее тяжелой является инфекционный эндокардит искусственного клапана. Риск развития ПИЭ у лиц с внутрисердечными протезами приблизительно в 50 раз выше, чем у лиц с нативными интактными клапанами [1], а заболеваемость в среднем составляет 1–6% [2].

Факторы риска, а также патогенетические механизмы, лежащие в основе развития ПИЭ, различны. Ранний ПИЭ наблюдается в течение 1 года после операции и чаще ассоциирован с интраоперационным инфицированием. В этом случае в первую очередь процесс локализуется в области соединения между прошитым и нативным фиброзным кольцом, что нередко приводит к формированию периклапанных абсцессов, зияния, псевдоаневризм и фистул. При позднем ПИЭ, более характерном для отдаленного послеоперационного периода (>1 года), вышеописанные повреждения могут сопровождаться другими осложнениями: например, при ПИЭ биопротеза инфекционный процесс часто локализуется на его створках, что может приводить к образованию вегетаций, а также разрыву и перфорации створок [2].

Обновленные рекомендации Американской ассоциации сердца (ААС) предлагают выделять не две, а три формы ПИЭ: раннюю, промежуточную и позднюю [1]. Ранний ПИЭ, по этой новой классификации, развивается в течение первых 60 дней после имплантации и сопряжен с внутригоспитальной инфекцией, в большинстве случаев – *S. aureus*. Промежуточный возникает между 60 и 365 днями после операции и может быть ассоциирован как с внутрибольничной, так и с внебольничной флорой. В этот период наиболее частым возбудителем является коагулазонегативный *Staphylococcus*. Основными возбудителями позднего ПИЭ (>1 года) остаются *S. aureus* и коагулазонегативный *Staphylococcus*, но флора все больше сходна с таковой при эндокардите нативного клапана. По данным ассоциации, две трети всех ПИЭ искусственного клапана наблюдаются в первый год после протезирования.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) отмечено, что наиболее частыми возбудителями являются стафилококковая и грибковая инфекции, а стрептококковая инфекция встречается реже, чем при инфекционном эндокардите нативного клапана. Основными причинами раннего ПИЭ служат грамотрицательные палочки, стафилококки и грибковые организмы, а позднего – стафилококки, пероральные стрептококки, *Streptococcus bovis* и энтерококки [2].

У пациента М. основной патогенной флорой служила *E. faecalis*, что вполне характерно для позднего ПИЭ. Мы также предполагаем, что впоследствии имело место присоединение второй патогенной флоры – *Klebsiella spp.*, что послужило причиной недостаточной эффективности проводимой антибактериальной терапии.

Одна из наиболее интересных особенностей представленного случая – это нетипичная форма повреждения искусственного клапана. Обычно инфекционный эндокардит как искусственного, так и нативного клапана протекает с явлениями деструкции, образованием абсцессов

и парапротезных фистул, следствием которых является тяжелая регургитация. В данном случае диагноз ПИЭ вызвал сомнения именно ввиду отсутствия деструкции протеза. Преобладающей зоной поражения служили створки ксеноимплантанта с образованием на их краях вегетаций, слипанием створок и формированием стеноза отверстия протеза (это и объясняет значительный рост трансклапанного градиента).

В литературе описано лишь несколько подобных случаев. Имеется наблюдение двух пациентов с ранней дисфункцией биопротеза митрального клапана, вызванного слипанием его створок [3], а также клинический пример позднего стеноза биопротеза аортального клапана с ростом транспротезного градиента [4]. Подобные осложнения могут быть связаны с особенностями дегенерации ксеноперикардального биопротеза. Важно отметить, что ни в одном из вышеприведенных случаев склеивание створок биопротеза не были результатом ПИЭ.

Хорошо известно, что одним из основных недостатков биологических искусственных клапанов является их высокая изнашиваемость, в связи с чем в большинстве случаев пациентам требуется репротезирование через 8–10 лет [1, 2]. В случае пациента М. с момента операции прошло 6 лет, а значит, явления дегенерации протеза должны были уже иметь место.

Кроме того, появляется все больше свидетельств того, что немаловажное значение для адекватного функционирования биопротеза имеет способ его обработки и консервирования при изготовлении [4]. Наиболее часто для этих целей используется глутаровый альдегид, который, как было показано в исследованиях, чаще по сравнению с другими более новыми методами (диэтиловый эфир этиленгликоля, цитостатики, гидроксibuтилфенилпропиламин и др.) сопряжен с кальцинированием и ранним разрушением биопротеза [5–8].

В случае пациента М. была произведена имплантация протеза модели Carpentier-Edwards PERIMOUNT, который, по данным производителя, обладает дополнительными структурными характеристиками, обеспечивающими ему дополнительную стабильность и износостойкость [7, 8]. Кроме того, наряду с консервацией в глутаровом альдегиде протез клапана был обработан по специальной методике XenoLogiX, целью которой является удаление с поверхности ксенографта фосфолипидов – молекул, запускающих процесс кальцификации [9]. Таким образом, у пациента был использован современный протез, в ходе изготовления которого были использованы новейшие методики для профилактики ранней дегенерации.

Как и в случае инфекционного эндокардита нативного клапана, при поражении протеза диагноз ставится на основании комплексной оценки клинических и лабораторных данных. Всем пациентам с ФР ПИЭ и лихо-

радкой неясного генеза, длящейся более 48 ч, рекомендуется брать последовательные посевы крови из разных венозных доступов. Наличие внутрисердечного имплантированного материала (т. е. протеза клапана, электрода кардиостимулятора или дефибриллятора, хирургической заплаты, проводника и т. п.) является важнейшим ФР инфекционного эндокардита [1, 2].

Для определения клинической вероятности ПИЭ уже много лет с успехом используется модифицированная шкала Duke [1, 2], которая объединяет в себе наиболее характерные симптомы и признаки ПИЭ. Наряду с положительной гемокультурой к большим критериям шкалы относятся ЭхоКГ признаки повреждения эндокарда. К малым критериям относятся иммунологические и сосудистые феномены, лихорадка  $>38^{\circ}\text{C}$  и предрасполагающие факторы. К сожалению, при подозрении на ПИЭ эта шкала менее надежна, так как процесс редко сопровождается яркой клинической картиной. Кроме того, у пациентов с протезом клапана сердца отдельную настроженность должно вызывать любое указание на нарушение нормальной функции протеза: изменение мелодии протеза, появление нового патологического шума над его проекцией.

У пациента М. при первоначальном ТТЭхоКГ не было признаков вовлечения эндокарда, однако у него были повторные положительные гемакультуры (1 большой критерий), а также 2 малых критерия: лихорадка и протезирование клапана, как предрасполагающий фактор (табл. 1) [2]. Таким образом, клиническая вероятность ПИЭ у описанного пациента была высокой, и начало антибактериальной терапии в данном случае было совершенно обосновано.

Обязательным методом исследования при подозрении на ПИЭ является ТТЭхоКГ. Несмотря на то, что в связи с многими техническими трудностями, чувствительность этого метода при ПИЭ ниже, чем при инфекционном эндокардите нативного клапана (36–69 и 50–90% соответственно [1]), он продолжает играть важную роль в выявлении и оценке выраженности клапанной дисфункции. Кроме того, ТТЭхоКГ остается методом выбора для оценки систолической функции ЛЖ, систолического давления в легочных артериях, а также позволяет определить скорость потока на аортальном протезе и систолический градиент на нем. Важно помнить, что при ТТЭхоКГ затруднена визуализация тех частей протеза, которые попадают в его акустическую тень.

У пациента М. при первом выполнении ТТЭхоКГ дисфункция протеза выявлена не была, однако были зафиксированы базовые гемодинамические характеристики протеза (главным образом, транспротезный градиент) и показатели сократимости миокарда.





## Ксарелто®: доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике<sup>1-3</sup>

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 15 миллионов пациентов<sup>4,5</sup>
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире<sup>6</sup>



### КСАРЕЛТО®

Международное непатентованное название: ривароксабан.

**Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микроинкапсулированного.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридином – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); профилактика венозной тромбозболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); для профилактики инсульта и системной тромбозболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); лечение тромбоза глубоких вен и тромбозболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписаксан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НОГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы).

**Дополнительно для таблеток 2,5 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью, лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку;

**Дополнительно для таблеток 10 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью;

**Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном

мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга).

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, 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 кровоизлиянии в анамнезе); при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования; у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.

**Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью 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.

**Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.

Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровоизлияние после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровоизлияние из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровоизлияние, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

**Регистрационный номер:** для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 04.08.2015; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 09.06.2015.

**Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

**Литература:** 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–91. 2. Camm J., Amarenco P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. *Clin. Cardiol.* 2015; 38(2): 63–8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission 5. Calculation based on IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales June 2015. 6. IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales June 2015.

L.RU.MKT.GM.12.2015.0774

Таблица 1. Модифицированные критерии Duke для диагностики инфекционного эндокардита

Большие критерии	Малые критерии
<p><b>Положительная культура крови при инфекционном эндокардите (ИЭ):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Типичные микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из двух отдельно взятых культур крови: <i>Viridans streptococci</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, группа НАСЕК, <i>Staphylococcus aureus</i> или внебольничный энтерококк при отсутствии первичного очага инфекции</li> <li>или</li> <li>Микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из стабильно положительной культуры крови: как минимум, две положительные культуры из образцов крови, взятых с интервалом больше 12 ч или все три или больше 4-х отдельно взятых культур крови (с первым и последним образцом, полученным, как минимум, с интервалом в 1 ч)</li> <li>Единичная положительная культура крови при <i>Coxiella burnetii</i> или титр антител IgG 1 фазы &gt;1:800</li> </ul> <p><b>Признаки вовлечения эндокарда:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Характерная для ИЭ ЭхоКГ</li> <li>Вегетации – абсцесс – новая частичная несостоятельность протезированного клапана</li> <li>Новая клапанная регургитация</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Предрасположенность: подлежащая патология сердца, применение внутривенных инъекций</li> <li>Лихорадка: температура тела &gt;38°C</li> <li>Сосудистые проявления: большие артериальные эмболии, септические легочные инфаркты, грибковые аневризмы, внутричерепные кровоизлияния, конъюнктивальные кровоизлияния, симптом Дженвэй</li> <li>Иммунные проявления: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор</li> <li>Микробиологические признаки: позитивная культура крови, но не достаточно для большого критерия или нет серологического признака активной инфекции возбудителем, характерным для ИЭ</li> </ul>
<p><b>Диагноз ИЭ определен при наличии:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 больших критериев или</li> <li>1 большого и 3 малых критериев или</li> <li>3 малых критериев</li> </ul>	<p><b>Диагноз ИЭ возможен при наличии:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 большого 1 малого критерия или</li> <li>3 малых критериев</li> </ul>

Отсутствие признаков ПИЭ искусственного клапана при ТТЭхоКГ, тем не менее, не позволяет окончательно исключить патологию, поэтому всем пациентам с протезированным клапаном или другими внутрисердечными устройствами и высоким клиническим риском ПИЭ рекомендуется выполнение ЧПЭхоКГ [1, 2]. Чувствительность ЧПЭхоКГ при ПИЭ лишь незначительно ниже по сравнению с заболеваниями нативного клапана (90–100%) и превосходит по диагностической значимости ТТЭхоКГ в отношении выявления как вегетаций, так и повреждений в области стойки протеза. Таким образом, очевидно, что в ходе комплексного обследования должны применяться обе методики для наиболее точной диагностики характера поражения.

У пациента М. именно ЧПЭхоКГ позволила окончательно верифицировать диагноз, так как в ходе исследования было выявлено образование на правой коронарной створке искусственного клапана, расцененное как вегетация. Это в очередной раз демонстрирует важность проведения ЧПЭхоКГ у пациентов с подозрением на инфекционный эндокардит даже при негативной ТТЭхоКГ, особенно у пациентов с искусственными клапанами и другими внутрисердечными объектами.

Одним из новых методов диагностики ПЭ является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с ЭКГ синхронизацией [1]. При этом методе «тень» от механического протеза или металлического каркаса биопротеза практически не мешает интерпретации изображения. Также МСКТ позволяет оценить дви-

Таблица 2. Эмпирическая терапия нативного и искусственного клапана до получения посева крови

Антибиотик	Доза и путь введения	Длительность терапии (недели)
Ампициллин сульбактам или Амоксициллин клавуланат в сочетании с Гентамицином	12г\сутки, в\в, в 4 введения	4–6
	12г\сутки, в\в, в 4 введения	4–6
	3 мг\кг\сутки в\в или в\м в 2–3 введения	4–6

жения запирающего элемента механического протеза, выявить тромб или вегетацию, ограничивающую движения запирающего элемента протеза.

Лечение ПИЭ искусственного клапана также обладает некоторыми особенностями. В большинстве случаев, лечение этой формы ПИЭ более продолжительно и занимает не менее 6 недель. Нередко с самого начала назначаются такие группы антибактериальных препаратов, как аминогликозиды и рифампицин. Во всех случаях ПЭ необходимо тщательно рассматривать показания для раннего хирургического вмешательства.

Очевидно, что «золотой стандарт» лечения любого инфекционного эндокардита – это специфическая антибактериальная терапия, назначаемая с учетом выявленного возбудителя и его карты чувствительности. Однако во многих случаях (септический шок, высокий риск осложнений и т. д.) требуется проведение эмпирической

**Таблица 3.** Эмпирическая терапия нативного и искусственного клапана до получения посева крови при непереносимости бета-лактамовых антибиотиков

Антибиотик	Доза и путь введения	Длительность терапии (недели)
Ванкомицин + гентамицин	30 мг/кг/сутки в/в в 2 введения 3 мг/кг/сутки в/в или в/м в 2 или 3 введения	4–6 4–6
+ ципрофлоксацин	100 мг в сутки перорально в 2 приема или 800 мг в сутки в/в в 2 введения	4–6

антибактериальной терапии до получения результатов посевов. В такой ситуации, согласно рекомендациям ЕОК [2], при раннем ПИЭ искусственного клапана целесообразно назначить комбинацию: ванкомицин 30 мг/кг/сут в/в за 2 введения + гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м за 2–3 введения + рифампицин 1200 мг/сут per os за 2 приема (с регулярным контролем функции почек) на срок 6 недель (табл. 2) [2], а при непереносимости β-лактамовых антибиотиков – ванкомицин в сочетании с гентамицином и ципрофлоксацином (табл. 3) [2].

В случае позднего ПИЭ эмпирическая терапия не отличается от таковой при инфекционном эндокардите нативного клапана. Рациональные комбинации для специфической антибактериальной терапии подробно изложены в клинических рекомендациях ЕОК [2], однако при выборе препаратов нельзя забывать оценивать спектр чувствительности микроорганизма, выделенного из крови конкретного пациента.

У представленного нами пациента из крови были высеяны энтерококки типа *E. faecalis*. Необходимо отметить, что этот возбудитель особенно характерен для инфекционного эндокардита пожилых пациентов (в частности, для мужчин). Факторами риска контаминации служат инфекции мочевыводящих путей и хирургические манипуляции. Преимущественно поражаются левые отделы сердца, при этом аортальный клапан страдает чаще митрального [10].

Выявление в крови бактерий группы *Enterococcus spp.* требует особого подхода к терапии [11]. Если выделенные бактерии чувствительны к пенициллину, гентамицину, ванкомицину, то схема лечения должна включать ампициллин 12 г/сут в/в за 6 введений или амоксициллин 200 мг/кг в/в за 6 введений, или пенициллин 18–30 млн. в/в за 6 введений (при их непереносимости ванкомицин) + гентамицин 3 мг/кг в/в 3 р/сут. При обнаружении резистентности к гентамицину рекомендуется замена его на стрептомицина сульфат 15 мг/кг/сут за 2 введения, а при резистентности к пенициллину, но чувствительности к аминогликозидам и ванкомицину реко-

**Таблица 4.** Антибактериальная терапия при мультирезистентном *Enterococcus spp.*

Возбудитель	Доза и путь введения
<i>E. faecium</i>	линезолид 1200 мг в/в или внутрь в два приема или хинупристин/дальфопристин 22,5 мг/кг в 3 приема
<i>E. faecalis</i>	имипинем 2 г/сут в/в в 4 приема + ампициллин 12 г/сут в/в за 6 инъекций или цефтриаксон 2 г/сут в/в или в/м x 1 р/сут + ампициллин 12 г/сут в/в за 6 инъекций

мендуется схема: ампициллин сульбактам 12 г/сут за 6 введений + гентамицин 3 мг/кг в/в за 3 введения или ванкомицин 30 мг/кг за 2 введения при непереносимости пенициллина либо резистентности к нему. К сожалению, схемы лечения при мультирезистентном энтерококке до конца не разработаны [12], возможные комбинации представлены в таблице 4 [2].

Лечение в описанном нами случае производилось после периода эмпирической терапии по результатам посева и с учетом чувствительности к антибиотикам. На фоне применения линезолида отмечено временное улучшение клинических и лабораторных характеристик. Однако приблизительно через 10 дней лечения у пациента снова появилась лихорадка, что можно связать с присоединением инфекции *Klebsiella spp.* (по данным посева мочи), резистентной к линезолиду, или с развитием собственной устойчивости энтерококков к препарату [13]. В результате антибактериальная терапия была изменена на комбинацию: ванкомицин + левофлоксацин + рифампицин (по данным антибиотикограммы ко всем препаратам бактерии были чувствительны). К сожалению, несмотря на лабораторную чувствительность к выбранным антибиотикам, данная схема лечения оказалась неэффективна, и пациенту был назначен даптомицин, продемонстрировавший свою эффективность и хорошую переносимость при ванкомицин-резистентных энтерококковых инфекциях в ряде исследований [14]. Однако оценить эффективность даптомицина не удалось, так как пациент скончался на третий день от начала лечения. Таким образом, описанный нами пациент получал антибактериальную терапию с учетом возбудителя и его чувствительности, при этом использовались наиболее современные и эффективные препараты. Возможно, однако, что другие схемы противомикробного лечения в данном случае были бы равно или даже более эффективны.

В обновленных рекомендациях ААС отмечено, что при ПИЭ целесообразно временно приостановить прием антикоагулянтов вне зависимости от наличия показаний к их постоянному приему [1] (Класс IIa). Известно, что у 15–35% пациентов с ПИЭ наблюдаются системные эмболии. Эта доля возрастает до >30% при использовании таких методов исследования высокого разрешения, как магнитно-резонансная томография головного мозга.

Таблица 5. Показания и время кардиохирургического вмешательства при ПИЭ

Показания к операции при протезном эндокардите (ПЭ)	Срочность*	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
<b>Сердечная недостаточность</b>			
ПЭ с тяжелой дисфункцией протеза (несостоятельность или обструкция), вызывающий рефрактерный отек легких или кардиогенный шок	Неотложно	I	B
ПЭ с фистулой в камеру сердца или перикард, сопровождающимися рефрактерным отеком легких или кардиогенным шоком	Неотложно	I	B
ПЭ с тяжелой дисфункцией протеза и персистирующей СН	Срочно	I	B
Тяжелая несостоятельность протеза без СН	Планово	I	B
<b>Неконтролируемая инфекция</b>			
Локальная неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, большие вегетации)	Срочно	I	B
ПЭ, вызванный грибами или мультирезистентными организмами	Срочно/планово	I	B
ПЭ с персистирующей лихорадкой и положительными гемокультурами	Срочно	I	B
ПЭ, вызванный стафилококками или грамотрицательными бактериями (большинство случаев раннего ПЭ)	Срочно/планово	IIa	C
<b>Профилактика эмболий</b>			
ПЭ с повторными эмболиями, несмотря на соответствующую антибактериальную терапию	Срочно	I	B
ПЭ с большими вегетациями (>10 мм) и другими предикторами осложненного течения (СН, персистирующая инфекция, абсцесс)	Срочно	I	C
ПЭ с выявленными очень большими вегетациями (>15 мм)	Срочно	IIb	C

\* – Неотложная операция проводится в течение 24 ч, срочная – в течение нескольких дней, плановая через 1–2 недели после антибактериальной терапии

Наиболее частой причиной острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) среди пациентов с ПИЭ в настоящее время является ишемия вследствие септической эмболии, часто осложненная геморрагической трансформацией. Антикоагулянтная терапия может увеличить риск преобразования ишемического инфаркта в геморрагический. С другой стороны, чем длительнее период отмены антикоагулянтов, тем выше риск повторных эмболий и/или дисфункции протеза. Таким образом, решение об отмене или продолжении антикоагулянтной терапии должно приниматься в каждом случае индивидуально с учетом клинических, бактериологических, ЭхоКГ характеристик. В таких случаях также рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) головного мозга для выявления клинически неясных эмболий.

Пациент М. получал варфарин до выявления у него ПИЭ в связи с фибрилляцией предсердий и продолжал получать его весь период госпитализации. Ему была выполнена КТ головного мозга, на которой не было выявлено признаков эмболических осложнений.

Особое место в лечении ПИЭ искусственного клапана занимает своевременное выявление показаний для хирургического вмешательства. Согласно рекомендациям ЕОК [2] основными показаниями для кардиохирургического лечения ПИЭ являются симптомы острой СН, развившиеся на фоне обструкции клапана или тяжелой регургитации, признаки неконтролируемой инфекции: абсцесс, фистула, большие вегетации, лихорадка более 7–10 дней,

а также высокий риск системных эмболических осложнений (табл. 5) [2].

В американских рекомендациях 2014 г. [1] также идет речь о так называемом «раннем» хирургическом вмешательстве, которое выполняется в ходе первичной госпитализации до завершения курса антибактериальной терапии. Основными показаниями для выполнения раннего хирургического лечения являются:

- дисфункция протеза, приводящая к развитию острой СН (Класс I B);
- левосторонний ПИЭ, вызванный *S. aureus*, грибами или другими высокоустойчивыми возбудителями (Класс I B);
- ПИЭ, осложненный атрио-вентрикулярной блокадой, абсцессом в области фиброзного кольца или корня аорты или деструктивными сквозными повреждениями стенки сердца (Класс I B);
- персистирование инфекции, что проявляется либо продолжающейся бактериемией или лихорадкой более 5–7 дней с начала адекватной антибактериальной терапии (Класс I B).

Таким образом, обновленные рекомендации настаивают на более агрессивной хирургической тактике. Это связано с высокой летальностью пациентов с ПИЭ искусственного клапана и с тем, что большинство осложнений развиваются стремительно и нередко приводят к необратимым изменениям (таким как ОНМК, внутрисердечные разрывы и деструкции клапанов), а также и к гибели пациентов (внезапная смерть, кардиогенный шок и др.).

Риск повторного инфицирования после репротезирования (наблюдается у 5–10% пациентов, большинство из которых – внутривенные наркоманы) значительно ниже риска невыполнения операции у пациентов с гемодинамическими и микробиологическими показаниями. Заблаговременное выявление пациентов группы высокого риска и выполнение им репротезирования может способствовать уменьшению числа таких осложнений и увеличить выживаемость пациентов. Конечно, решение о выполнении операции должно приниматься коллегиально разными специалистами, такими как кардиолог, кардиохирург, врач-инфекционист и клинический фармаколог.

В приведенном клиническом примере пациент был консультирован кардиохирургом для решения вопроса о проведении срочного репротезирования. Однако врач-консультант не нашел показаний для выполнения операции. Это служит наглядным примером недооценки серьезности патологии. В соответствии с руководством ААС [1], у пациента были показания для ранней хирургической тактики в связи с персистированием инфекции. И несмотря на отсутствие прямых признаков клапанной деструкции и явлений острой СН пациент должен был быть переведен в отделение кардиохирургического профиля для динамического наблюдения и при необходимости – выполнения экстренного репротезирования при выявлении нарушения функции протеза.

Пациент был оставлен в отделении терапии, где при контрольной ТТЭхоКГ был выявлен резкий рост транспротезного градиента в результате сужения отверстия протеза из-за слипания створок, а днем позже он скончался.

Причины внезапной смерти (ВС) у пациентов с инфекционным эндокардитом весьма различны (табл. 6) и зависят от пораженного клапана, наличия сопутствующих заболеваний и множества других факторов [15].

Считается, что у пациентов с аортальным стенозом ВС развивается как следствие следующих патофизиологических причин [16]:

**Таблица 6.** Основные причины внезапной смерти у пациентов с инфекционным эндокардитом

<b>Сердечные</b>	Острая СН Остановка сердца Фистула, напр., из корня аорты в камеру сердца ИМ
<b>Внесердечные</b>	
Эмболические события	Инфаркт внутренних органов Разрыв микотической аневризмы Артериобронхиальная фистула
Неврологические	Асептический или гнойный менингит Внутричерепное кровоизлияние Эмбологенный инсульт Судорожный припадок Энцефалопатия

Сепсис

- аномальный рефлекс Бетцольда–Яриша (гиперстимуляция барорецепторов вследствие повышения давления в ЛЖ может приводить к артериальной гипотензии, падению венозного возврата и последующей брадикардии);
- желудочковые тахикардии (выраженная гипотензия и низкий сердечный выброс вызывают коронарную гипоперфузию, особенно у пациентов с выраженной левожелудочковой гипертрофией);
- нарушение атрио-вентрикулярной проводимости (вследствие значительной гипертрофии миокарда).

В литературе описаны случаи, когда ВС называлась основной причиной смерти пациентов с протезированными клапанами [17, 18]. Так, по данным М. Hwang с соавт., 23% лиц с искусственным аортальным клапаном и 16% с искусственным митральным клапаном скончались внезапно в течение 5 лет после протезирования [19]. При этом причиной смерти у пациентов с протезированными клапанами может стать как непосредственно дисфункция протеза, так и другие факторы [20, 21]. К ФР развития ВС, не связанной с дисфункцией протеза, относят значительную гипертрофию ЛЖ, нарушения проведения, ранние желудочковые экстрасистолы и наличие коронарных артерий с гемодинамически незначимыми стенозами [22].

У пациента М. во время патологоанатомического исследования не было выявлено признаков поражения головного мозга, а также инфаркта или несостоятельности стенок миокарда. Мы склонны считать, что в данном случае имела место ВС аритмического генеза, развившаяся на фоне быстро прогрессирующей дисфункции протеза аортального клапана. В нашей практике имелось еще два случая ВС у пациентов со стремительным увеличением систолического градиента на искусственном клапане вследствие паннусного тромбоза протеза. При длительном замедленном течении аортального стеноза компенсаторные резервы ЛЖ позволяют ему адаптироваться к работе в новых гемодинамически неблагоприятных условиях. Однако при резком нарастании стеноза возникает тяжелая относительная ишемия миокарда, что может приводить к внезапной аритмической смерти. Интересно отметить, что у пациента М. гипертрофии миокарда не наблюдалось.

В заключение следует отметить, что описанный клинический случай наглядно демонстрирует, что диагностика и выбор тактики ведения ПИЭ искусственного клапана нередко представляют значительные затруднения для лечащего врача. В описанной ситуации ПИЭ был рано заподозрен, но в связи с особыми клиническими и ЭхоКГ характеристиками тяжесть дисфункции протеза была недооценена, что, возможно, и стало причиной гибели пациента.

Очень важно помнить, что ПИЭ может протекать атипично, то есть не приводить к разрушению искусственного клапана, регургитации на протезе, формированию абсцессов и фистул, а напротив, вызывать слипание створок биологического протеза и рост на нем систолического градиента. Быстрый рост транспротезного градиента может считаться предиктором развития у пациента ВС, а значит, такие пациенты должны рассматриваться,

как кандидаты для экстренного кардиохирургического вмешательства.

Мы считаем необходимым повысить информированность врачей об особенностях диагностики и ведения пациентов с ПИЭ искусственного клапана, чтобы больным с этим заболеванием своевременно производилось эффективное терапевтическое и/или кардиохирургическое лечение.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 10;129 (23):2440–92.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009 Oct;30 (19):2369–413.
- Glaser N, Liska J, Hultman J, Svenarud P. Early bioprosthetic mitral valve failure due to fusion of the cusps. *Ann Thorac Surg*. 2013 Aug;96 (2):699–701.
- Nishida K, Fukuyama O. “Reversible” late bioprosthetic aortic valve stenosis with spontaneous recovery. *Hawaii Med J*. 2009 Nov;68 (10):243–5.
- Rao KP, Shanthi C. Reduction of calcification by various treatments in cardiac valves. *J Biomater Appl*. 1999 Jan;13 (3):238–68.
- Christian AJ, Lin H, Alferiev IS, Connolly JM, Ferrari G, Hazen SL et al. The susceptibility of bioprosthetic heart valve leaflets to oxidation. *Biomaterials*. 2014 Feb;35 (7):2097–102.
- Barros JA, Filippin-Monteiro FB, de Oliveira EM, Campa A, Catalani LH, Pitombo Rde N, Polakiewicz B. Cytotoxicity of PVPAC-treated bovine pericardium: a potential replacement for glutaraldehyde in biological heart valves. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2014 Apr;102 (3):574–82.
- Christian AJ, Alferiev IS, Connolly JM, Ischiropoulos H, Levy RJ. The effects of the covalent attachment of 3- (4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphenyl) propyl amine to glutaraldehyde pretreated bovine pericardium on structural degeneration, oxidative modification, and calcification of rat subdermal implants. *J Biomed Mater Res A*. 2015 Jul;103 (7):2441–8.
- Барбараш Л. С., Журавлева И. Ю. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы двух десятилетий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012;1:4–11.
- McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miro JM, Eykun S et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med*. 2005 Jul;118 (7):759–66.
- Тюрин В. П. Инфекционные эндокардиты, 2-е издание. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2013. – 360с.
- Miro JM, Pericas JM, del Rio A. A new era for treating *Enterococcus faecalis* endocarditis: ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question! *Circulation*. 2013 Apr 30;127 (17):1763–6.
- Pogue JM, Paterson DL, Pasculle AW, Potoski BA. Determination of risk factors associated with isolation of linezolid-resistant strains of vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Dec;28 (12):1382–8.
- Ramaswamy DP, Amodio-Groton M, Scholand SJ. Use of daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections: a short case series. *BMC Urol*. 2013 Jul 16;13:33.
- Byramji A, Gilbert JD, Byard RW. Sudden death as a complication of bacterial endocarditis. *Am J Forensic Med Pathol*. 2011 Jun;32 (2):140–2.
- Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001 Aug;22 (16):1374–450.
- Katz A, Fraser D, Weitzman S, Gueron M. Follow-up of isolated mitral valve prosthesis, 1964–86. *Isr J Med Sci*. 1989 Oct;25 (10):559–63.
- Katz A, Fraser D, Weitzman S, Gueron M. Follow-up of isolated aortic valve prosthesis, 1964–86. *Isr J Med Sci*. 1989 Oct;25 (10):564–7.
- Hwang MH, Burchfiel CM, Sethi GK, Oprian C, Grover FL, Henderson WG, Hammermeister K. Comparison of the causes of late death following aortic and mitral valve replacement. VA Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *J Heart Valve Dis*. 1994 Jan;3 (1):17–24.
- Burke AP, Farb A, Sessums L, Virmani R. Causes of sudden cardiac death in patients with replacement valves: an autopsy study. *J Heart Valve Dis*. 1994 Jan;3 (1):10–6.
- Verheul HA, van den Brink RB, Bouma BJ, Hoedemaker G, Mouljijn AC, Dekker E et al. Analysis of risk factors for excess mortality after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Nov 1;26 (5):1280–6.
- Foppl M, Hoffmann A, Amann FW, Roth J, Stulz P, Hasse J et al. Sudden cardiac death after aortic valve surgery: incidence and concomitant factors. *Clin Cardiol*. 1989 Apr;12 (4):202–7.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 13/07/2015

Осипова О. А.<sup>1</sup>, Комисов А. А.<sup>1</sup>, Малай Н. В.<sup>1</sup>, Клеткина А. С.<sup>1</sup>,

Басараб Д. А.<sup>2</sup>, Аскари И. В.<sup>2</sup>, Перуцкий Д. Н.<sup>2</sup>, Перуцкая Е. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ФГАОУ ВПО НИУ «БелГУ», 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85

<sup>2</sup> – ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», 308007, Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

## КОНСТРИКТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

DOI: 10.18087/рнж.2016.1.2138

УДК 616.11-089.85

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** КОНСТРИКТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ, ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

*Ссылка для цитирования:* Осипова О. А., Комисов А. А., Малай Н. В., Клеткина А. С., Басараб Д. А., Аскари И. В. и др.

*Констриктивный перикардит: клинический случай. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15 (1):69–72*

### РЕЗЮМЕ

В данной работе анализируется клинический случай, в котором констриктивный перикардит в течение двух лет проявлялся исключительно рецидивирующими отеками нижних конечностей. По результатам чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) установлен диагноз врожденного порока сердца: правостороннее трехпредсердное сердце (ПТС), осложненное хронической правожелудочковой СН. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) обнаружен констриктивный перикардит с массивным обызвествлением перикарда (до 5 мм). Пациентке была проведена субтотальная перикардэктомия.

Osipova O. A.<sup>1</sup>, Komisov A. A.<sup>1</sup>, Malay N. V.<sup>1</sup>, Kletkina A. S.<sup>1</sup>, Basarab D. A.<sup>2</sup>, Askari I. V.<sup>2</sup>, Perutsky D. N.<sup>2</sup>, Perutskaya E. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education,

“Belgorod State University”, Pobedy 85, Belgorod 308015

<sup>2</sup> – Regional State Budgetary Institution of Health Care,

“St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital”, Nekrasova 8/9, Belgorod 308007

### CONSTRICTIVE PERICARDITIS, CLINICAL CASE

**KEYWORDS:** CONSTRICTIVE PERICARDITIS, SURGICAL THERAPY

*For citation:* Osipova O. A., Komisov A. A., Malay N. V., Kletkina A. S., Basarab D. A., Askari I. V. et al.

*Constrictive pericarditis, clinical case. Russian Heart Journal. 2016;15 (1):69–72*

### SUMMARY

A clinical case was analyzed where constrictive pericarditis was evident only as recurrent edema of low extremities for two years. Based on results of transesophageal EchoCG (TE EchoCG) congenital heart disease was diagnosed – dextrocardia of a triatrial heart (RTH) complicated with chronic right ventricular HF. Multislice spiral computed tomography (MSCT) detected constrictive pericarditis with massive pericardial calcification (up to 5 mm). Subtotal pericardectomy was performed for this female patient.

**К**онстриктивный перикардит – редкий, тяжелый инвалидизирующий исход хронического воспаления в перикарде [1]. В результате перехода процесса в фазу продуктивного хронического воспаления утолщение листков перикарда может достигать 1,5–2 см и более, образуя толстый соединительнотканый панцирь, который вследствие прогрессирующего сморщивания фиброзной ткани сдавливает сердце («панцирное сердце»). Клинически это проявляется манифестацией и прогрессирующим течением СН по правожелудочковому типу и перманентной фибрилляцией предсердий [2]. Причины возникновения констриктивного перикардита весьма различны, при этом нередко этиология заболевания остается невыясненной [3]. По данным литературы, одной из редких причин, вызывающей развитие заболевания, может быть сильное переохлаждение [4]. На сегодняшний день единственным радикальным методом лечения констриктивного перикардита является хирургическое вмешательство – перикардэктомия.

### Клинический случай

Больная С., 27 лет, работница холодного цеха хладокомбината поступила в отделение кардиологии Белгородской ОКБ Святителя Иоасафа 18 ноября 2014 г. с жалобами на одышку при значительной физической нагрузке, отеки голеней и стоп, усиливающиеся к вечеру. Считает себя больной с октября 2014 г., во время диспансерного осмотра по результатам ЭхоКГ обнаружен избыточно развитый евстахийев клапан, что было основанием подозревать правостороннее трехпредсердное сердце (ПТС), а также частичный аномальный дренаж легочных вен. Для уточнения диагноза и решения вопроса о тактике лечения больная госпитализирована в отделение кардиологии. Анамнез жизни не выявил клинически значимой патологии до момента заболевания. При опросе установлен отягощенный профессиональный анамнез: работа в холодном цехе на хладокомбинате, а также контакт с хлорсодержащими препаратами, которые используются в дезинфекции холодильных установок.

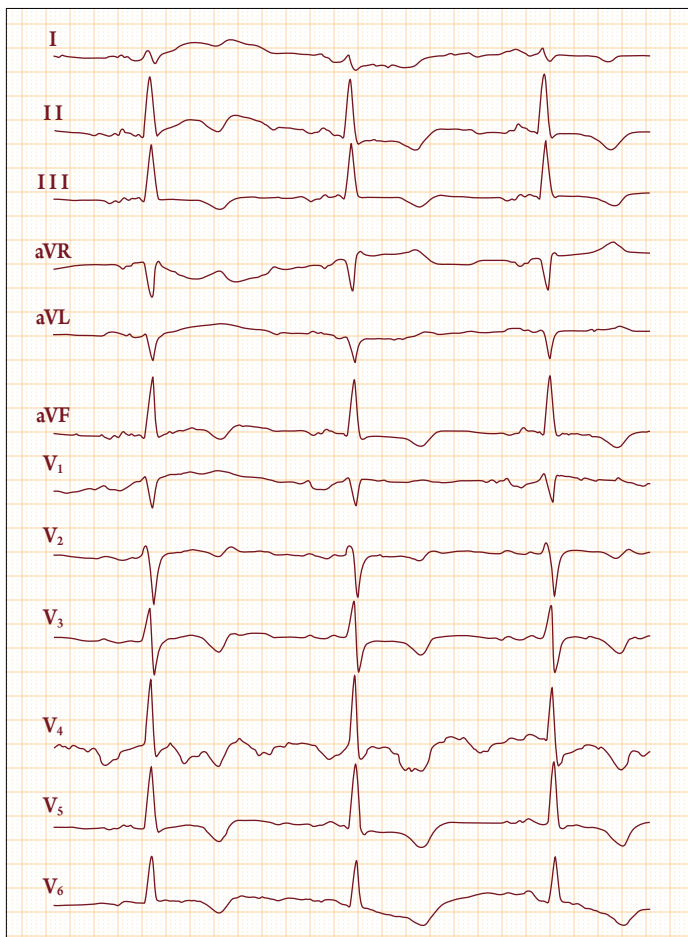


Рисунок 1. ЭКГ больной С., 27 лет с КП при поступлении в клинику

Общее состояние больной удовлетворительное. Пониженного питания (рост 172 см, вес 58 кг), ИМТ – 19,61 кг/м<sup>2</sup>. При осмотре выявлено расширение границ сердца вправо на 1 см, отечность голеней и стоп, увеличение печени на 4 см от края реберной дуги, печень безболезненная при пальпации.

Данные общеклинических лабораторных исследований существенных отклонений от нормы не выявили.

Данные ЭКГ при госпитализации: синусовый ритм, 72 в мин. Вертикальное направление электрической оси сердца. Нарушения в миокарде ЛЖ, инверсия зубца Т V<sub>2</sub>–V<sub>6</sub>, III, AVF (рис. 1).

По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки установлено, что легкие без очагов и инфильтраций. Сердце расширено в поперечнике, перикард обызвествлен практически по всем контурам сердца.

По данным ЧПЭхоКГ определено увеличение полостей правого предсердия (ПП) и левого предсердия (ЛП), дилатация нижней полой вены (НПВ), печеночных вен. В полости ПП лоцируется линейное образование (мембрана) от устья НПВ к основанию межпредсердной перегородки с признаками фенестрации (турбулентный поток в центральной части мембраны). ЭхоКГ картина – ПТС. Фракция выброса ЛЖ 61%. При оценке диастолической функции обоих желудочков выявлено нарушение по рестриктивному типу: E/A – 2,7, DT – 110 мс, E/e – 19,4, недостаточность трикуспидального клапана 2 степени, НПВ расширена до 2,5 см, на вдохе коллабирует менее 30%, умеренная легочная гипертензия (давление в легочной артерии (ЛА) составило 35 мм рт. ст.), перикард без особенностей (рис. 2).

Ультразвуковое исследование брюшной полости выявило увеличение печени на 4 см, расширение НПВ в диаметре до 28 см, печеночных вен до 12–13 см, свободную жидкость в брюшной полости.

С целью дифференциальной диагностики и уточнения наличия частичного аномального дренажа легочных вен, аномалии полых вен, врожденного порока сердца – ПТП, фенестрированной мембраны – рекомендована мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)

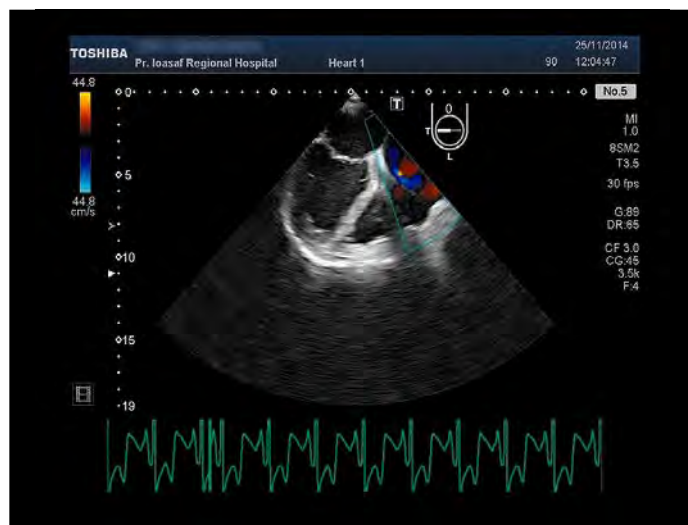
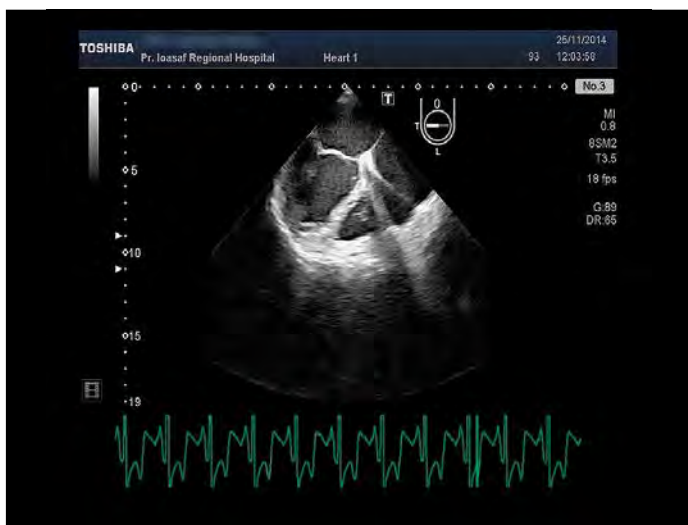
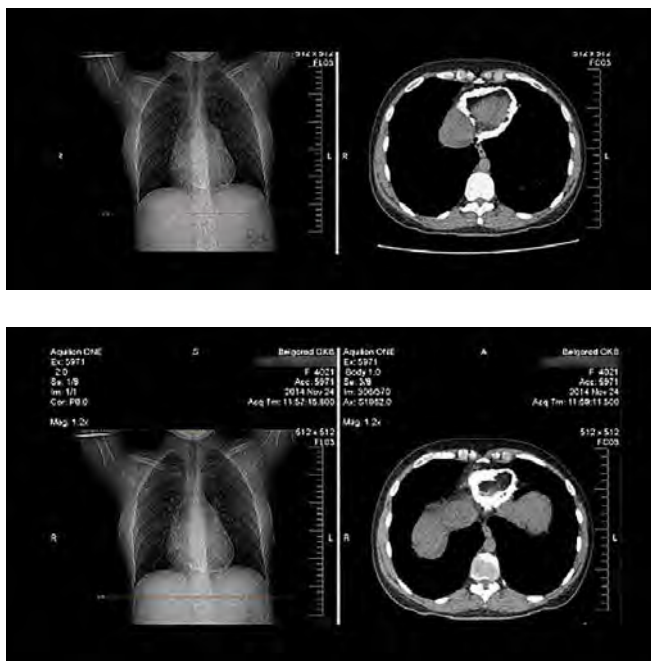


Рисунок 2. ЧПЭхоКГ исследование больной С., 27 лет





**Рисунок 3.** Рентгенограмма и МСКТ-грамма грудной клетки больной С., 27 лет. Отмечается обызвествление и утолщение перикарда.

с контрастированием (болюсное введение 100 мл препарата «Ультратравист-370»).

По результатам МСКТ определено: легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Отмечается массивное обызвествление перикарда по контуру желудочков и частично ПП, максимальная толщина достигает 5–6 мм – «панцирное сердце». Данные изменения сопровождаются расширением полости ПП и ЛП, расширен просвет НПВ и верхней полой вены (ВПВ) перед впадением в ПП до 42×34 и 27×19 мм соответственно. Дефектов контрастирования камер сердца, ЛА, а также ее ветвей, доступных визуализации, не выявлено. Легочные вены впадают типично в ЛП (рис. 3).

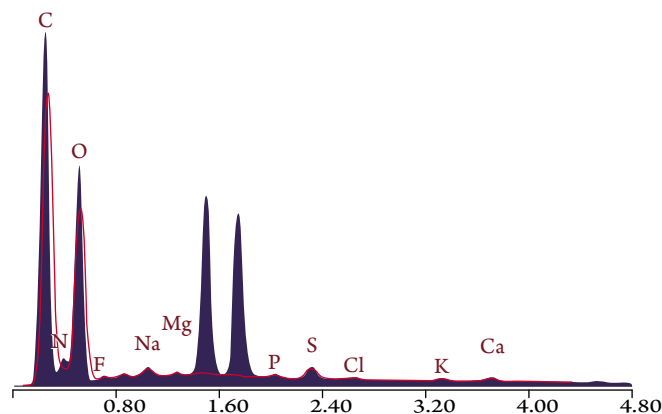
Больной был установлен клинический диагноз: хронический констриктивный перикардит. Кальциноз перикарда («панцирное сердце»). Врожденный порок сердца. Правостороннее трехпредсердное сердце. ХСН II А стадии, ФК II.

Переведена в отделение кардиохирургии, где проведена операция: кардиолиз. Субтотальная перикардэктомия по D. Cooley. Пальцевая ревизия правого предсердия.

Во время операции обнаружен тотальный кальциноз – картина «панцирного сердца». При поэтапном кардиолизе выделилось густое сливкообразное отделяемое в количестве 15–20 мл. По диафрагмальной и заднебоковой поверхностям сердца определяются массивные кальцинаты сланцевого строения, которые были удалены максимально радикально. Наиболее резко выраженный перипроцесс зафиксирован в области устья НПВ, где кальцинаты уменьшали просвет до 50% в виде «песочных

kV: 20.0 Tilt: 0.0 Take-off: 32.9 Det TypeSDI

FS : 22020 Lsec : 138



**Рисунок 4.** Картирование концентраций биогенных и макроэлементов миокарда больной С., 27 лет, при ХКП с помощью РФА

часов». После окончания перикардэктомии произведена пальцевая ревизия полости ПП и устья НПВ, выявившая развитую евстахиеву заслонку НПВ, не препятствующую кровотоку в зоне эктазированной устья НПВ.

Гистологическое исследование перикарда, лимфатических узлов, исследование отделяемого из полости перикарда, полученных в ходе операции, признаков злокачественности и туберкулезного процесса не выявили.

Во время операции была выполнена биопсия миокарда. Проведено картирование макроэлементов ткани по углероду (С) при помощи сканирующего электронного микроскопа FEI Quanta 600 (режим съемки: HighVac; 30.00 kV) методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА). Установлено отсутствие локальных концентраций Ca, K, Na, P, S (рис. 4), при патологическом наличии атомов хлора ( $0,07 \pm 0,03\% \text{ At}$ ).

Больная была выписана на 12-е сутки после оперативного лечения с заключительным диагнозом: Хронический констриктивный перикардит. Кальциноз перикарда («панцирное» сердце). ХСН II А стадии, ФК II. Состояние после операции 16.12.14 г.: кардиолит. Субтотальная перикардэктомия по Кули. Пальцевая ревизия правого предсердия.

Через 3 месяца после операции (в феврале 2015 года) состояние больной удовлетворительное.

### Обсуждение

Частота констриктивного перикардита в популяции и составляет приблизительно 0,005% [5]. Идиопатический перикардит по Марбургскому регистру перикардитов (1988–2001 гг.) составляет от 3,5 до более 50%. По данным российских ученых, в Екатеринбургской области в этиологической структуре идиопатические перикардиты у больных, подвергшихся перикардэктомии,

составили 23,6% [6]. Малоизученным остается вопрос токсических перикардитов при экзогенных интоксикациях [7]. Классически постановка диагноза констриктивного перикардита является финалом исключения многочисленных тривиальных кардиальных и экстракардиальных «маскирующих патологий» [8, 9].

Несмотря на то, что в руководствах по использованию методов визуализации упоминается возможность выявления продуктивного воспаления перикарда при ЭхоКГ исследовании по утолщению его листков, отсутствуют диагностические приемы, позволяющие достоверно распознавать адгезивный и констриктивный перикардит на разных стадиях. Утолщение листков перикарда без констрикции и констриктивный перикардит имеют много общего, но тщательно проведенное ЭхоКГ исследование обычно позволяет разграничить эти состояния. Анализируя вышеприведенное клиническое наблюдение, необходимо отметить, что тщательный сбор анамнеза, клинических данных, дополненных рентгенологическими и функциональными методами исследования, позволили выявить патологию, а основным методом в диагностике констриктивного перикардита у нашей больной явилась МСКТ.

Представленный клинический случай демонстрирует нетипичное клиническое течение констриктивного перикардита в период «выраженных клинических проявлений» (скудные жалобы: одышка при значительной физической нагрузке, пастозность голеней и стоп, отсутствие нарушений ритма сердца, тяжести в правом подреберье) и нетипичную ЭхоКГ картину (визуализация неутрощенного и без кальцификации перикарда). Следует отметить, что особые трудности в постановке диагноза представляло наличие врожденной аномалии сердца. По данным Bankl H. с соавт. (1980 г.), частота ПТС составляет

0,1–0,4% от всех врожденных пороков сердца и является одним из наиболее редких пороков.

Биопсия миокарда показана для дифференциальной диагностики констриктивного перикардита и рестриктивной кардиомиопатии [10]. Об изменениях химических элементов в миокарде при констриктивном перикардите известно очень мало. Определение локальных концентраций химических элементов в пораженных и здоровых тканях миокарда имеет значение для изучения механизмов развития патологических процессов. Литературные данные о содержании макроэлементов в человеческом миокарде по-прежнему крайне ограничены.

В представленном нами клиническом случае впервые проведено картирование пространственного распределения концентраций макроэлементов (Na, Mg, P, S, K, Ca, Cl) в ткани миокарда при КП, при этом обращает на себя внимание выявление патологического содержания атомарного Cl. По нашему мнению, это дает возможность предполагать вероятную связь констриктивного перикардита с хлорной интоксикацией в анамнезе.

Таким образом, рассмотренный клинический случай демонстрирует сложности в постановке диагноза констриктивного перикардита даже на этапе клинически значимых проявлений СН в связи с наличием врожденной аномалии сердца. Возможность применения в современной клинической практике высокотехнологичных инструментальных методов диагностики, таких как МСКТ и просвечивающей электронной микроскопии миокарда, позволили провести дифференциальную диагностику с кардиомиопатией и миокардитом, а также, возможно, установить дополнительный этиологический фактор развития констриктивного перикардита в виде хлорной интоксикации на фоне врожденной аномалии сердца, дефицита массы тела и неоднократного переохлаждения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Napolitano G, Pressacco J, Paquet E. Imaging features of constrictive pericarditis: beyond pericardial thickening. *Can Assoc Radiol J*. 2009 Feb;60 (1):40–6.
2. Föll D, Geibel-Zehender A, Bode C. Constrictive pericarditis: etiology, diagnostic work-up, and therapy. *Herz*. 2010 Mar;35 (2):80–5.
3. Syed FF, Schaff HV, Oh JK. Constrictive pericarditis—a curable diastolic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2014 Sep;11 (9):530–44.
4. Мовчан М. Г., Шелюг Ю. Ю. Острый миокардит, осложненный экссудативным перикардитом. *Медицина неотложных состояний*. 2006;4 (5):129–31.
5. Maisch V, Severovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; the task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004 Apr;25 (7):587–610.
6. Кочмашева В. В., Ветров И. В., Белодед В. М., Сухарева С. В. Случай формирования адгезивного перикардита при неутрошенных листках перикарда. *Уральский медицинский журнал*. 2008;9:125–7.
7. Imazio M, Brucato A, Adler Y, Brambilla G, Artom G, Cecchi E, Palmieri G, Trinchero R. Prognosis of idiopathic recurrent pericarditis as determined from previously published reports. *Am J Cardiol*. 2007 Sep 15;100 (6):1026–8.
8. Anguita M, Diaz V, Bueno G, Lopez-Granados A, Vivancos R, Mesa D et al. Brucellar pericarditis: 2 different forms of presentation for an unusual etiology. *Rev Esp Cardiol*. 1991 Aug-Sep;44 (7):482–4.
9. Chocarro Matinez A, Gonzalez Lopez A, Zuazola P, Garcia Garcia I. Brucella pericarditis. *An Med Interna*. 2002 Jan;19 (1):50–1.
10. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the management of Patients With Acute Myocardial Infarction). 2004 Aug 31;110 (9):e82–292.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 17/06/2015



# Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

*Эспиро снижает смертность у пациентов  
с сердечной недостаточностью  
и перенесших инфаркт миокарда*



Снижает внезапную смертность на 1/3<sup>1</sup>  
Снижает количество госпитализаций<sup>2</sup>  
Улучшает функцию миокарда<sup>3</sup>



1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.  
2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010  
3 - Udelson.JF. Et d., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353



Информация для медицинских  
и фармацевтических работников



# Зилт®

клопидогрел  
таблетки 75 мг

## Сохраняя течение жизни

# 10 лет<sup>(1)</sup>

### Зарегистрированные показания<sup>(2)</sup>

### Схема дозирования<sup>(2)</sup>

#### Профилактика атеротромботических событий у пациентов:

- перенесших ишемический инсульт;
- перенесших инфаркт миокарда;
- имеющих установленное заболевание периферических артерий.

75 мг 1 раз в сутки

#### Предотвращение атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом:

- без подъёма сегмента ST, включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;\*  
• с подъёмом сегмента ST.\*

300 мг однократно,  
затем - 75 мг  
1 раз в сутки

#### Профилактика атеротромботических и тромбэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии)\*

75 мг 1 раз в сутки

\*В комбинации с ацетилсалициловой кислотой

**Источник информации:** 1. Согласно данным официального сайта Государственного реестра лекарственных средств, [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru) от 05.04.2015 г.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Зилт® от 04.10.2013г.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

**Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»**

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

Тел.: (495) 981-10-95, Факс (495) 981-10-91, [www.krka.ru](http://www.krka.ru)



Наши инновации и опыт –  
залог эффективных  
и безопасных препаратов  
высочайшего качества.