

# CONSILIUM MEDICUM

Том 22, №1, 2020

VOL. 22, No. 1, 2020

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



## КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Что наиболее важно в новых российских и европейских рекомендациях?

■ Предупреждение и преодоление кардиотоксического эффекта терапии онкологических заболеваний

■ Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска

■ Перикардиты в ревматологии

■ Возможности хронотерапии при артериальной гипертензии и коморбидных заболеваниях

■ Фармакотерапия у полиморбидного пациента с сочетанием хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек

■ Коррекция резидуальной дислипидемии у больных с мультифокальным атеросклерозом

■ Зависимость тяжести клинического состояния пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST от степени поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX

■ Транскатетерная имплантация аортального клапана с использованием бивалирудина у пациента с гепарининдуцированной тромбоцитопенией

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «Cyberleninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

## Главный редактор журнала:

**Фомин Виктор Викторович,**

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Главный редактор номера:

**Чазова Ирина Евгеньевна,**

академик РАН, д.м.н., профессор,

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ, CONSILIUM MEDICUM 2020, ТОМ 22, №1

### Аронов Давид Меерович,

д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Россия

### Бойцов Сергей Анатольевич,

академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

### Мартынов Анатолий Иванович,

академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

### Остроумова Ольга Дмитриевна,

д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### Терещенко Сергей Николаевич,

д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

**Свидетельство о регистрации:** ПИ №ФС77-63969.

**Периодичность:** 12 раз в год.

#### УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 55 тыс. экз.

**Каталог «Пресса России»** 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: [orscience.ru](http://orscience.ru)

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.



#### ИЗДАТЕЛЬ: ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

**Адрес:** 127055, Москва, а/я 106

#### Коммерческий директор:

Наталья Ливенская  
[n.livenskaya@conmed.ru](mailto:n.livenskaya@conmed.ru)

#### Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева  
[u.zholudeva@conmed.ru](mailto:u.zholudeva@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

[n.timakova@conmed.ru](mailto:n.timakova@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Наталья Семёнова

[n.semenova@conmed.ru](mailto:n.semenova@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

#### Работа с подписчиками:

[podpiska@conmed.ru](mailto:podpiska@conmed.ru)

#### ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

**Адрес:** 127055,

Россия, Москва,  
ул. Новослободская, 31к4

**Телефон:** +7 (495) 098-03-59

**Сайт:** [orscience.ru](http://orscience.ru)

**E-mail:** [or@hpmp.ru](mailto:or@hpmp.ru)

#### Медицинский директор:

Борис Филимонов

#### Исполнительный директор:

Эвелина Батова

#### Научные редакторы:

Маргарита Капелович, Елена Наумова

#### Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Ирина Телегина

**Дизайн и верстка:** Сергей Сиротин

**Типография:** 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, 21

# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (Print)  
ISSN 2542-2170 (Online)

Vol. 22, No. 1, 2020

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

## Editor-in-Chief:

**Victor V. Fomin,**

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Editor-in-Chief of the issue:

**Irina E. Chazova,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

## EDITORIAL BOARD, CONSILIUM MEDICUM 2020, VOLUME 22, No. 1

**David M. Aronov,**

M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Sergey A. Boytsov,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

**Anatoliy I. Martynov,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**Olga D. Ostroumova,**

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Sergey N. Tereshchenko,**

M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

**Registration number:** ПИ №ФС77-63969.

**Publication frequency:** 12 times per year.

### FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 55 000 copies.

**Catalogue "Pressa Rossii" 11776.**

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

[orscience.ru](http://orscience.ru)

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.  
All rights reserved. 2020.



### PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

**Address:** P.O. box 106,  
Moscow, Russia

### Commercial Director:

Natalia Livenskaya  
[n.livenskaya@conmed.ru](mailto:n.livenskaya@conmed.ru)

### Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Zholudeva  
[u.zholudeva@conmed.ru](mailto:u.zholudeva@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova  
[n.timakova@conmed.ru](mailto:n.timakova@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Natalia Semenova  
[n.semenova@conmed.ru](mailto:n.semenova@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

### Subscription:

[podpiska@conmed.ru](mailto:podpiska@conmed.ru)

### OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

### Address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

**Phone:** +7 (495) 098-03-59

**Website:** [orscience.ru](http://orscience.ru)

**E-mail:** [or@hmpm.ru](mailto:or@hmpm.ru)

### Medical Director:

Boris Filimonov

### Chief Executive:

Evelina Batova

### Science editors:

Margarita Kapelovich, Elena Naumova

### Literary editor-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Irina Telegina

### Design and layout:

Sergey Sirotin

**Printing House:** 21 Electrozavodskaya st.,  
Moscow, Russia

**CONSILIUM  
MEDICUM**

 объединённая  
редакция

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Хайтов Р.М., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)  
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)  
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**

Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)  
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н.  
 (Витебск, Республика Беларусь)  
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ**

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Руднов В.А., профессор, д.м.н.  
 (Екатеринбург)  
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ**

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н.  
 (Москва)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**КАРДИОЛОГИЯ**

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор,  
 д.м.н. (Кемерово)  
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Санкт-Петербург)

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА**

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-  
 Петербург)  
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

**НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Крылов В.В., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)

**БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА**

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н.  
 (Москва)

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)  
 Илькович М.М., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)  
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)

**РЕВМАТОЛОГИЯ**

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

**УРОЛОГИЯ**

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Коган М.И., профессор, д.м.н.  
 (Ростов-на-Дону)  
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)

**ФТИЗИАТРИЯ**

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

**ХИРУРГИЯ**

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Кириченко А.И., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Покровский А.В., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Мельниченко Г.А., академик РАН,  
 профессор, д.м.н. (Москва)  
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)

**OBSTETRICS and GYNECOLOGY**

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY**

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTERNAL MEDICINE**

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)  
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GASTROENTEROLOGY**

Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GERONTOLOGY and GERIATRICS**

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTENSIVE THERAPY**

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)  
 Leonid E. Tsylin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INFECTON and ANTIMICROBIAL THERAPY**

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**CARDIOLOGY**

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)  
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**RADIOLOGY**

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**NEUROLOGY**

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**OTORHINOLARYNGOLOGY**

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PULMONOLOGY**

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)  
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**RHEUMATOLOGY**

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**UROLOGY**

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)  
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PHTHISIOLOGY**

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**SURGERY**

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOCRINOLOGY**

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

# Содержание

## ИНТЕРВЬЮ

### Что наиболее важно в новых российских и европейских рекомендациях?

Интервью с Д.А. Напалковым

9

## ИНТЕРВЬЮ

### Предупреждение и преодоление кардиотоксического эффекта терапии онкологических заболеваний

Интервью с В.И. Потиевской

14

## ОБЗОР

### Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики

Д.И. Трухан, Д.С. Иванова, К.Д. Белус

19

## ЛЕКЦИЯ

### Перикардиты в ревматологии: современные клиничко-диагностические аспекты и вопросы терапии

Б.С. Белов, Г.М. Тарасова

26

## ОБЗОР

### Возможности хронотерапии при артериальной гипертонии и коморбидных заболеваниях

М.В. Леонова

31

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

### Оптимизация фармакотерапии у полиморбидного пациента с сочетанием хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек

О.Д. Остроумова, И.А. Аляутдинова, В.Н. Буторов, А.И. Кочетков

38

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

### Нарушения ритма сердца и суммарный сердечно-сосудистый риск у работников локомотивных бригад с артериальной гипертензией

К.В. Метсо, В.С. Никифоров

44

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

### Сравнительная фармакоэпидемиологическая характеристика назначений лекарственных препаратов, применяемых у больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях типичной практики Курска и Кишинева

С.В. Поветкин, В.И. Гикавый, Е.Г. Ключева, Н.Г. Бачински, Л.А. Подгурски, Л.М. Цуркан

49

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

### Возможности коррекции резидуальной дислипидемии у больных с мультифокальным атеросклерозом, получающих оптимальную терапию статинами

А.Р. Богданов, М.Е. Пыко, А.А. Пыко

54

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

### Зависимость тяжести клинического состояния пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST от степени поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX при поступлении в стационар

И.Р. Рафаели, А.Ю. Киреева, Н.В. Кучкина, А.Н. Рогатова, Н.В. Церетели, И.Е. Чернышева, С.П. Семитко, Д.Г. Иоселиани

61

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

### Транскатетерная имплантация аортального клапана с использованием бивалирудина у пациента с гепарининдуцированной тромбоцитопенией

А.Е. Комлев, В.В. Ромакина, Т.Э. Имаев, А.С. Колегаев, Р.С. Акчури

67

# Contents

## INTERVIEW

### **Which aspects are the most significant in Russian and European guidelines?**

Interview with Dmitriy A. Napalkov

9

## INTERVIEW

### **Prevention and overcoming of cardiotoxic effect of cancer therapy**

Interview with Vera I. Potievskaya

14

## REVIEW

### **Rheumatoid arthritis and traditional cardiovascular risk factors: actual aspects of real clinical practice**

Dmitry I. Trukhan, Darya S. Ivanova, Kristina D. Belus

19

## LECTURE

### **Pericarditis in rheumatology: modern clinical and diagnostic aspects and treatment aspects**

Boris S. Belov, Galina M. Tarasova

26

## REVIEW

### **Opportunities of chronotherapy use in treatment of arterial hypertension and comorbid disorders**

Marina V. Leonova

31

## CLINICAL CASE

### **Optimization of pharmacotherapy in a polymorbid patient with a combination of chronic heart failure and chronic kidney disease**

Olga D. Ostroumova, Irina A. Aliautdinova, Vasilii N. Butorov, Aleksei I. Kochetkov

38

## ORIGINAL ARTICLE

### **Heart rhythm disorders and total cardiovascular risk among members of locomotive crews with arterial hypertension**

Kristina V. Metso, Viktor S. Nikiforov

44

## ORIGINAL ARTICLE

### **Comparative pharmacoepidemiological characteristics of the prescriptions of medicines applied at patients with chronic heart failure in the conditions of typical practice of Kursk and Chisinau**

Sergey V. Povetkin, Victor I. Ghicavii, Elena G. Klyueva, Nicolae G. Batchinschi, Lilia A. Pjdgurschi, Lucia M. Turcan

49

## ORIGINAL ARTICLE

### **Possibilities of residual dyslipidemia correction in patients with multifocal atherosclerosis, who are receiving optimal statin therapy**

Alfred R. Bogdanov, Mary E. Pyko, Andrei A. Pyko

54

## ORIGINAL ARTICLE

### **The correlation of the severity of the clinical condition in patients with acute myocardial infarction without ST-segment elevation and the degree of coronary artery lesion by SYNTAX score**

Ionatan R. Rafaeli, Alexandra Iu. Kireeva, Nataliia V. Kuchkina, Anna N. Rogatova, Nino V. Tsereteli, Irina E. Chernysheva, Sergei P. Semitko, David G. Ioseliani

61

## CLINICAL CASE

### **Transcatheter aortic valve implantation with use of bivalirudin in patient with heparin-induced thrombocytopenia**

Aleksei E. Komlev, Valentina V. Romakina, Timur E. Imaev, Aleksandr S. Kolegaev, Renat S. Akchurin

67

## Что наиболее важно в новых российских и европейских рекомендациях?

Интервью с доктором медицинских наук, профессором кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) **Дмитрием Александровичем Напалковым**.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хронические коронарные синдромы, дислипидемия, статины, модификация образа жизни.

**Для цитирования:** Что наиболее важно в новых российских и европейских рекомендациях? Интервью с Д.А. Напалковым. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 9–13. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200079

Interview

## Which aspects are the most significant in Russian and European guidelines?

Interview with Dmitry A. Napalkov, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

**Key words:** arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic ischemic heart syndrome, dyslipidemia, statins, lifestyle modification.

**For citation:** Which aspects are the most significant in Russian and European guidelines? Interview with Dmitry A. Napalkov. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 9–13. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200079

– Дмитрий Александрович, прежде чем мы перейдем непосредственно к рекомендациям, поясните, пожалуйста, юридический статус российских рекомендаций, например, рекомендаций по артериальной гипертензии (АГ), утвержденных Минздравом, и документов, принятых Европейским обществом кардиологов. О них и будут дальнейшие вопросы.

– Рекомендации по АГ у взрослых, подготовленные Российским кардиологическим обществом (РКО) и утвержденные Минздравом России, – документ, определяющий тактику ведения пациентов, обязательный для применения в практической работе. Главный врач может положить его себе на стол и потребовать неукоснительного выполнения. А европейские документы для российских врачей носят исключительно рекомендательный характер. Знать их содержание необходимо для общего образования, для понимания международных трендов в терапии тех или иных состояний. С формальной точки зрения только русскоязычный документ, утвержденный Минздравом, подлежит к исполнению российскими врачами.

– Дмитрий Александрович, начнем с рекомендаций по АГ у взрослых, подготовленных РКО. Есть ли важные новшества?

– Мне кажется, главное достоинство российских рекомендаций 2020 г. заключается в том, что они максимально приближают нас к тексту европейских рекомендаций 2018 г. Традиционно у российских экспертов на протяжении многих лет по ряду позиций были свои точки зрения, и российские рекомендации по ним существенно отличались от европейских. Пожалуй, только термин «гипертоническая болезнь», традиционно признаваемый в нашей стране, остался единственным отличием, но это лишь вопрос терминологии. А все остальное, включая подходы к стратифи-



кации пациентов по сердечно-сосудистому риску и алгоритмы подбора лекарственных препаратов, теперь стало универсальным, общим. Я считаю это главным достижением данных рекомендаций, они нас активно сблизили с тем, как диагностируют и лечат гипертонию в Европе, что, на мой взгляд, совершенно правильно.

– Поменялись ли целевые цифры артериального давления (АД), подходы к терапии?

– Нет, принципиально ничего нового не произошло. Для большинства пациентов целевые цифры остались на уровне 130/80 мм рт. ст. и ниже. Для пожилых пациентов (старше 65 лет) целевое давление позиционируется на уровне 130–140/80 мм рт. ст. Это те цифры, которых рекомендуется достигать у пациентов, причем не сразу, а в процессе планомерного снижения давления. В терапии максимальный фокус сделан на комбинированную антигипертензивную терапию, которая должна назначаться подавляющему числу пациентов.

– Каким пациентам допустимо назначать монотерапию?

– На монотерапии остаются, по решению врача, пациенты с низким или умеренным риском и невысоким уровнем АД (не выше 1-й степени), пациенты старше 80 лет, так называемые «хрупкие» пациенты (со старческой астенией), у которых назначение сразу двух препаратов может спровоцировать резкое снижение АД. Кроме того, за врачом остается индивидуальное решение о назначении монотерапии у пациентов, имеющих в анамнезе эпизоды резкого снижения давления. Врач, вне зависимости от того, что написано в рекомендациях, конечно, не будет рисковать и будет пытаться титровать дозировку одного препарата.

Идея комбинированной терапии, предпочтительно реализуемая в виде фиксированных комбинаций, способствует преодолению инертности и врача, и пациента в том, что касается достижения целевых цифр АД. Врачи далеко не всегда назначают комбинированную терапию пациентам, которые в ней действительно нуждаются, предпочитая «выжимать» максимальный эффект из какого-то одного препарата или безостановочно меняя один препарат на другой при их предшествующей неэффективности. Кроме того, многие пациенты прекращают применение ряда препара-

тов, которые они сами считают «лишними». В таких случаях фиксированные комбинации повышают вероятность успешности лечения. Комбинации «2 препарата в 1 таблетке» или даже «3 в 1» улучшают и приверженность терапии, и эффективность лечения, так что это очень логичный подход, который в первую очередь направлен на реальное попадание в организм пациента тех препаратов, которые назначил врач.

**– Поменялись ли подходы к лечению пожилых пациентов с АГ?**

– В принципах ведения пожилых пациентов появились некоторые изменения, причем те, которые поддерживаются и одобряются далеко не всеми кардиологами. Речь идет о более жестких цифрах целевого АД для пожилых пациентов по сравнению с предыдущими клиническими рекомендациями. Но это позиция не рекомендаций 2020 г. против 2018 г., а 2020/2018 г. против более ранних европейских вариантов. Собственно говоря, для пожилых пациентов при хронической переносимости установлена цифра 130/80 мм рт. ст., хотя в прежних рекомендациях для пациентов с АГ старше 80 лет без сопутствующих заболеваний целевые цифры рассматривались на уровне 140–150 мм рт. ст. Изменения внесены благодаря данным исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), результаты которого были опубликованы в 2016 г. между пересмотрами разных версий европейских рекомендаций. В данной работе было показано, что у пациентов со средним возрастом 70 лет достижение целевого уровня АД 120 мм рт. ст. и даже ниже приводило к улучшению прогноза и уменьшению смертности. Нужно отметить, что эти результаты не были однозначно восприняты (в частности, из-за особенностей регистрации АД у участников исследования, которые могли привести к более низким, чем в реальной жизни, цифрам), поэтому европейцы не пошли по пути снижения целевого уровня АД до 120/80 мм рт. ст., показанных исследованием SPRINT, и не стали проводить границу между нормой и гипертонией на уровне 130/80 мм рт. ст., как предложило одно из американских профессиональных сообществ. Тем не менее, уровень 130/80 мм рт. ст. был принят в качестве основы и является целевым. В большинстве исследований, проведенных за последнее время, включая крупное рандомизированное исследование ONTARGET, было показано, что если пациент на наибольшем числе визитов к врачу имеет цифры давления 130/80 мм рт. ст. и ниже, то у него снижается риск сердечно-сосудистых событий – инфарктов, инсультов, а при 140/90 мм рт. ст. эти риски повышаются. Уровень АД 130/80 мм рт. ст. в наибольшей степени является целевым для пациентов с гипертонией высокого риска, и этих показателей нужно добиваться, в том числе и назначением комбинированной терапии.

**– В 2019 г. Европейское общество кардиологов подготовило рекомендации по ишемической болезни сердца (ИБС), которые впервые были озаглавлены как «Хронические коронарные синдромы». Что можно сказать об этих рекомендациях?**

– Среди кардиологов есть консерваторы, а есть те, которые, наоборот, все время хотят изобрести что-то новое. И как раз вторые радостно сказали: у нас теперь появилась новая нозологическая форма – хронические коронарные синдромы. Консерваторы логично возразили: а что это принципиально изменило с точки зрения подходов к терапии? Сильные аргументы есть у обеих сторон. Понятно, что при наличии термина «острый коронарный синдром» рано или поздно должно было появиться что-то на тему хронических состояний.

В данных рекомендациях выделены 6 клинических сценариев, наиболее часто встречаемых при стабильной ИБС. Каждый из предложенных сценариев имеет разный риск

сердечно-сосудистых событий и несколько отличающиеся подходы к лечению.

Если говорить о принципиальных подходах к терапии, то она стала более индивидуализированной в зависимости от клинической ситуации, причем в рекомендациях есть указания на то, какие препараты наиболее целесообразно использовать. В предшествующих европейских рекомендациях 2013 г. по лечению стабильной ИБС, в частности попыток дифференцировать пациентов в зависимости от их клинического портрета, не предпринималось.

Что, на мой взгляд, действительно важно в этих рекомендациях – это даже не новые термины и не лечение, а вопросы, связанные с диагностикой. Результативность диагностических мероприятий для практического здравоохранения – это крайне важная тема. Значимость ряда нагрузочных тестов, включая тредмил-тест, начинает подвергаться сомнению в силу значительного процента как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. В то же время стало очевидным усиление позиций индекса коронарного кальция, определяемого с помощью компьютерной томографии, и стресс-эхокардиографии в качестве методов ранней диагностики сниженного коронарного резерва, а это значимо для всех уровней медицины – и стационарной, и амбулаторной. Отечественная кардиология обязана принять во внимание эти диагностические возможности и международные диагностические тенденции. В большинстве крупных сердечно-сосудистых центров, даже не дожидаясь этих рекомендаций, стали опираться на результаты этих новейших исследований при решении вопроса о наличии, например, латентно протекающей ишемии миокарда. Кардиологи должны понимать, что при болях в области сердца результатов суточного мониторинга по Холтеру и тредмил-теста может быть недостаточно для того, чтобы докопаться до истины и выяснить истинную природу жалоб пациента. Инструментальные подходы сейчас значительно расширились, усложнились, и требования к компетенции врача увеличились. Современная диагностика требует более вдумчивого, глубокого подхода. Во всем мире проведены миллионы коронарографий, по результатам которых не были выявлены признаки поражения коронарных артерий и, соответственно, этим пациентам не проводились ненужные интервенционные инвазивные вмешательства. В то же время мы понимаем, что локально далеко не всегда есть возможность сделать стресс-эхокардиографию и тем более компьютерную томографию коронарных артерий. Тем не менее, несмотря на усложнение такого подхода, который невозможно внедрить завтра же на всей территории страны и во всех учреждениях, думаю, это движение в правильном направлении.

**– Пожалуйста, вкратце расскажите о подходах к лечению хронических коронарных синдромов.**

– Вообще в медикаментозной терапии продемонстрирована очевидная тенденция к отходу от унифицированных схем и движение в сторону дифференцированного подхода. С одной стороны, это кого-то может запутать, ведь гораздо проще реализовать одну схему на всех, с другой стороны, кардиология движется по пути индивидуализированной терапии, и это то, от чего отвернуться будет нельзя, так оно и будет продолжаться впредь. Одному пациенту с одними клиническими характеристиками должна быть назначена одна терапия, а другому она может быть назначена с рядом изменений и корректив.

В этих рекомендациях принципиально сохранились убедительные позиции у тех препаратов, которые традиционно чаще всего упускаются в назначениях пациентов с ИБС. В частности, статинотерапия, причем высокодозовая в Российской Федерации назначается крайне редко, – это, действительно, объективная реальность. По данным регистровых исследований конца 2019 г. больные с диагнозом ИБС стали получать статины чаще, ситуация немного улучша-

ется, но в то же время пациент, например, с диагнозом АГ из группы высокого риска, с высоким уровнем липидов должен был бы тоже получать статины для первичной профилактики ИБС, но этого не происходит. Эти пациенты очень часто оказываются вообще без гиполипидемической терапии. Иными словами, терапевты и кардиологи недостаточно участвуют в предотвращении развития хронических коронарных синдромов.

Следующий достаточно важный момент – это различные комбинации антиагрегантных препаратов. Схемы терапии антиагрегантами становятся все более сложными, появляются возможности пролонгации приема двойной антиагрегантной терапии (например, удлинение срока сочетанного приема ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора после острого коронарного синдрома на срок до 1,5 года и более). Эту терапевтическую тактику, приведенную в новых рекомендациях, следует внедрять в клиническую практику.

Некоторые препараты несколько утратили свои позиции. Так, никорандил, триметазидин, ранолазин, которые зачастую используются как препараты первого ряда, в этих рекомендациях отнесены скорее к препаратам резерва, которые можно «подтягивать» к основной терапии тогда, когда не удастся справиться с ситуацией с помощью основных препаратов. Также не улучшились позиции мононитратов пролонгированного действия, но надо отметить, что и в реальной клинической практике эти препараты все реже назначаются при диагнозе ИБС. Это говорит о том, что врачи перестают назначать пациентам препараты, не влияющие на прогноз. Если у пациента нет стенокардии, ему не нужно назначать нитраты только за диагноз ИБС или, по-новому, хронический коронарный синдром.

– Дмитрий Александрович, что Вы хотели бы отметить в европейских рекомендациях по ведению дислипидемий?

– Новая позиция связана с ужесточением целевых значений липопротеидов низкой плотности для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Мне кажется, очень важно то, что подчеркнута важность максимального, интенсивного титрования дозы статинов перед их комбинированием с другими гиполипидемическими средствами. Понятно, что идея комбинированного лечения происходит из терапии АГ. В случае с дислипидемией идея давать разные препараты в небольших дозах видится менее результативной по сравнению с терапией статинами в высоких дозах. Пока, к сожалению, из таблетированных форм никто не может составить конкуренцию статинам, потому что они действительно улучшают прогноз, а все остальные препараты могут им помочь, но не могут их заменить. Если правильно работать с препаратами из группы статинов и действительно назначать их пациентам с высоким и очень высоким риском, то, как показано на огромных популяционных исследованиях, это в самом деле улучшает прогноз у очень большого числа пациентов.

Важно понимать, что статины, назначаемые у пациентов с высоким риском в низких или недостаточных дозах, не демонстрируют ожидаемого эффекта. Показательно, что в этих рекомендациях практически в каждой таблице, в каждом разделе есть указание «титровать статины до максимально переносимых доз». Эта тактика подчеркивается в тексте многократно, и она видится мне очень правильной.

Другое новшество этих рекомендаций – это появление новых маркеров дислипидемии. Так, липопротеин (а) рекомендуется уточнять при биохимическом исследовании крови, и на данный момент он считается чуть ли не альтернативой для уровня липопротеидов низкой плотности и генетического исследования в плане уточнения риска развития инфаркта миокарда в будущем. Это перспективный показатель, но, безусловно, пока его широкому внедрению в практику будет препятствовать финансовая сторона вопроса: это не скрининговый показатель, и он не включен в

обязательное медицинское страхование. Пока определять его будут у немногочисленных, скорее всего, молодых пациентов, имеющих семейный анамнез раннего сердечно-сосудистого события для уточнения индивидуального сердечно-сосудистого риска и определения дальнейшей тактики терапии.

Следующее новшество – это, безусловно, значительное повышение значимости препаратов из группы ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9), которые по ряду позиций, например, у пациентов с высоким риском, не достигших целевых значений, при семейной гиперлипидемии и некоторых других ситуациях перешли в статус IA класс (нельзя не назначить, польза однозначна). В условиях российских реалий недостатком препаратов этой группы является их стоимость: они должны назначаться на постоянной основе, при этом их стоимость превышает 30 тыс. руб. в месяц. Без каких-либо компенсаций и попыток как-то демпфировать цену за счет средств страховых компаний перспективы препаратов из группы PCSK9 не видятся радужными, несмотря на их высокую эффективность. Большинство кардиологических пациентов считают, что траты в размере 2–3 тыс. руб. в месяц – это уже много. Эта ситуация, конечно же, значительно более перспективна в Европе, где данные препараты почти полностью или полностью компенсируются страховыми компаниями, если врач назначает такой препарат и обосновывает свое решение. В Москве есть клиники, которые берут пациентов на начальный, продолжительностью в несколько месяцев, прием препаратов из группы PCSK9, но отсроченные данные не ясны, и продолжают ли пациенты покупать себе эти препараты сами, неизвестно. Пока же можно следовать рекомендациям по назначению статинов в максимально переносимой дозировке.

– Каковы признаки непереносимости статинов?

– Позиции по данному вопросу за последнее время остались неизменными. Повышение печеночных трансаминаз – повод для снижения дозы препарата и контроля динамики, но ни в коем случае не отмены статинов. Если на фоне приема статинов отмечаются высокие трансаминазы, нужно исключить заболевание печени и прием других препаратов, который может сопровождаться данным эффектом. Гораздо опаснее (хотя крайне редко) развитие миопатии и рабдомиолиза. При подозрении на статининдуцированную миопатию препараты нужно отменить на 10–14 дней, однако если при этом мышечные боли сохраняются и/или уровень креатинфосфокиназы остается повышенным, то, значит, проблема не в этом и статины нужно возвращать. Если на фоне даже такой краткосрочной отмены статинов все симптомы уходят, врач может сделать заключение о том, что это была действительно миопатия, и попробовать назначить другой статин в меньшей дозе, поскольку реакции, как правило, связаны с непереносимостью определенной молекулы, а не всего класса препаратов. Тем не менее всегда нужно помнить о возможности повторения схожей ситуации и с другим препаратом. Если тактика по подбору препарата не увенчалась успехом (хотя это бывает крайне редко), остаются эзетимиб, ингибиторы PCSK9. Надо уточнить, что жизнеугрожающее осложнение терапии статинами, рабдомиолиз, встречается в мире с частотой не чаще чем 1 на 10 тыс. Конечно, при подозрении на развитие рабдомиолиза статины необходимо отменять сразу, без раздумий, а дальше – контроль состояния пациента на фоне отмены статина.

– Названы ли наиболее эффективные, более безопасные статины?

– Во всем мире и во всех последних рекомендациях, если мы говорим о пациентах высокого или очень высокого риска, выделено два основных статина – аторвастатин и розувастатин.

Есть определенная вероятность того, что статины как класс в принципе несколько повышают риск развития сахарного диабета (СД), хотя не очень понятны механизмы этого явления. На питавастатине этого как будто не происходит. Таким образом, вероятно, с этой точки зрения он более безопасен. Но проблема питавастатина заключается в том, что по этому препарату нет клинических исследований с конечными точками, т.е. он не доказал свою эффективность в том, что касается влияния на прогноз. Как к гиполипидемическому препарату, к нему претензий нет, хотя с точки зрения снижения липидов он откровенно проигрывает аторвастатину и розувастатину. Поэтому ключевыми препаратами, с которыми сейчас работает весь мир, являются аторвастатин и розувастатин, а питавастатин находится в резерве при непереносимости или при каких-то проблемах, например, межлекарственном взаимодействии. Нужно отметить, что между собой эти 3 препарата ни в одном клиническом исследовании не сравнивались, и говорить, что питавастатин безопаснее – это не совсем правильно, потому что он не сравнивался ни с аторвастатином, ни с розувастатином. Сейчас такие исследования только начались, и их результатов пока нет. Представлять питавастатин препаратом выбора в силу его большей безопасности было бы некорректно, поскольку у него, как уже было сказано, нет доказанного влияния на прогноз.

– **Перейдем к европейским рекомендациям по диабету, предиабету и кардиоваскулярным заболеваниям.**

– Данные рекомендации отразили определенного рода революцию, происходящую в умах. Эта переоценка возможностей терапии связана с тем, что в целом ряде исследований на двух классах препаратов – ингибиторах натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – иНГЛТ-2 (глифлозины) и агонистах рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – арГПП-1 (глутиды) было доказано их влияние не только на снижение уровня гликированного гемоглобина и уровня глюкозы, но и на улучшение долгосрочного прогноза в плане сердечно-сосудистых событий и смертности. Эти исследования проводились эндокринологами, но затем на их результаты обратили внимание кардиологи, которые находились в постоянном поиске дополнительных терапевтических возможностей для пациентов с СД. Эти больные часто имеют очень высокий сердечно-сосудистый риск и повторные события, даже несмотря на порой совершенно адекватную терапию. Эти эндокринологические препараты имеют позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз.

Если говорить о недавно появившейся группе иНГЛТ-2 (ингибиторы SGLT-2), с которой мне приходилось сталкиваться чаще в своей клинической практике, нужно отметить, что на данный момент нет прямых сравнительных исследований между отдельными ее представителями. Есть проведенные клинические работы, которые продемонстрировали отдельные аспекты применения того или иного препарата, но у нас нет четкого понимания кому, когда, какой препарат лучше назначать и с какой целью. Сейчас даже в рекомендациях эти препараты написаны списком через запятую. Наверное, эта ситуация изменится, поскольку по этим молекулам параллельно идет достаточно много исследований с разными портретами пациентов, с разными задачами и конечными точками. И наверное, лет через 5, не раньше, мы начнем понимать, все ли так оптимистично, эффективно и безопасно при таком очевидном влиянии на прогноз и смертность, или все-таки есть нюансы. Также необходимо составить представление о портретах пациентов – эндокринологических и кардиологических. Есть данные о том, что имеет место влияние на будущие события у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с СД. Предприняты попытки применения дапаглифлозина у пациентов без СД, но с сердечной недостаточностью; был показан хороший результат в плане улучшения прогноза.

Эти данные, конечно, переворачивают представления кардиологов о лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Ожидаемо, что компании, которые производят эти препараты, будут «тянуть одеяло на себя» и приукрашивать свои истинные достоинства и занижать какие-то свои недостатки, и я думаю, что здесь надо быть достаточно осторожным. Можно уже наблюдать такие тенденции в виде аккуратных информационных вбросов, идея которых сводится к тому, что назначение такого препарата кардиологическому пациенту может предупредить необходимость в привычных кардиологических назначениях или позволит отменить, например, статины. Такие бездоказательные предположения могут упасть на благодатную почву сознания врачей-консерваторов, которые считают, что для пациентов с СД 2-го типа главное – назначить, например, витамины группы В, а статины ему совершенно не нужны, поскольку они «сажают печень». Увы, уже есть такие прецеденты назначения новомодных препаратов вместо, а не в дополнение к основной терапии. Этот очень важный момент необходимо подчеркнуть: речь идет о дополнительной к стандартной терапии.

Со временем, после попадания новых препаратов в группу лекарственного обеспечения пациентов с СД, их назначение станет рутинной практикой терапевтов, кардиологов, возможно даже в большей степени, нежели эндокринологов. С одной стороны, все эти междисциплинарные вопросы очень интересны, потому что пациентов с сопутствующей патологией довольно много. С другой стороны, это требует времени и определенных интеллектуальных усилий. Для таких принципиальных изменений в мышлении, умении формировать новые тактические и стратегические задачи требуется время и опыт. Мы помним, с какими трудностями входили в практику статины: изначально казалось, что это будет терапия для каких-то избранных пациентов. Вероятно, точно так же будет происходить и с новыми для кардиологов противодиабетическими препаратами при условии подтверждения их эффектов и конкретизации целей назначения.

– **Как сочетается общий тренд индивидуализации терапии с российской действительностью?**

– С определенной долей юмора можно сказать, что индивидуализация у нас процветает и выражается в назначении препаратов, не имеющих достаточной доказательной базы. Настоящая персонализация имеет отношение к науке – изучению генома, одиночных мутаций нуклеотидов, которые повышают риски сердечно-сосудистых событий, изучению особенностей метаболитов и биомаркеров и т.д. Понятно, что генетические исследования не являются частью рутинной практики. Говорить о том, что мы большими шагами движемся в этом направлении, было бы неверно. Публикаций на эту тему много, банки данных переполнены разной генетической информацией, и мы обращаем внимание на публикации на эту тему, но неизвестно, насколько данный подход может быть целесообразен на популяционном уровне. Поэтому, вероятно, с такого рода персонализацией история будет развиваться медленно. Актуальна персонализация другого рода, которая предполагает не лечение цифр давления или холестерина, а взгляд на пациента в целом, его сердечно-сосудистые риски и уязвимые места с целью улучшения его прогноза.

– **Дмитрий Александрович, во всех упомянутых сегодня документах важная роль отводится модификации образа жизни. Каким образом, по Вашему опыту, врач может подтолкнуть пациента к изменению своих привычек?**

– Однозначно сказать нельзя, поскольку пациенты относятся к разным психотипам. Смена образа жизни требует значительных усилий со стороны пациента. Здесь разговор идет не просто о покупке лекарств и механическом их при-

менении. Изменение пищевых привычек, активизация физической нагрузки, отказ от вредных привычек требуют очень активного участия пациента, гораздо большего, чем прием лекарств; активной, а не пассивной позиции. Даже относительно молодым пациентам трудно вносить изменения в свою жизнь, а самый тяжело модифицируемый контингент – люди старше 60 лет, которые выросли в другой медицине, в другое время. Многие из них считают, что серьезное лечение – только лекарства. Как их мотивировать? Многие возрастные пациенты имеют свои личные планы. Стоит попытаться объяснить, что, если не будет предпринято то-то и то-то, этих личных планов может не стать в одночасье. Только так их можно «зацепить». Пугать 70-летнего человека, что у него будет инфаркт, часто бывает бесполезно. Обещать, что если по соответствующему списку будут внесены изменения в привычки, то человек проживет еще 20 лет, мы не можем: это может оказаться неправдой, поскольку это позволяют сделать только хорошая

генетика и давно заложенные основные принципы здорового образа жизни.

Если говорить о более молодых пациентах 30–50 лет, их мотивировать проще, они чаще обладают навыком беспокоиться за свою здоровье наперед. Молодые – совершенно другая популяция пациентов, увлеченная различными гаджетами, девайсами, иногда как раз это помогает их мотивировать, поскольку напоминает им какую-то социально-сетевую игру, некоторых подталкивает возможность сообщать знакомым в социальных сетях о своих достижениях.

Общего подхода нет, поэтому врачу необходимо научиться правильно определять психотип пациента, кого-то напугать, кому-то что-то объяснить, привести какую-то аналогию, а кого-то просто поддержать и привести собственный пример.

– Дмитрий Александрович, благодарим Вас за интервью.

## Предупреждение и преодоление кардиотоксического эффекта терапии онкологических заболеваний

Интервью с доктором медицинских наук, главным научным сотрудником, руководителем кардиологической службы Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России **Верой Исааковной Потиевской**.

**Ключевые слова:** кардиоонкология, кардиотоксичность, противоопухолевое лечение, химиотерапия, антрациклины, сердечная недостаточность, кардиопротекция, фосфокреатин.

**Для цитирования:** Предупреждение и преодоление кардиотоксического эффекта терапии онкологических заболеваний. Интервью с В.И. Потиевской. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 14–18. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200085

Interview

## Prevention and overcoming of cardiotoxic effect of cancer therapy

Interview with Vera I. Potievskaya, D. Sci. (Med.), National Medical Radiology Research Center

**Key words:** cardioncology, cardiotoxicity, antitumor treatment, chemotherapy, anthracyclines, heart failure, cardioprotection, phosphocreatine.

**For citation:** Prevention and overcoming of cardiotoxic effect of cancer therapy. Interview with Vera I. Potievskaya. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 14–18. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200085

– Вера Исааковна, в последнее время на научных конференциях можно слышать о новом понятии «кардиоонкология». Что стоит за этим термином?

– Кардиоонкология – это новое междисциплинарное направление, которое занимается сердечно-сосудистыми проблемами онкологического пациента, возникающими на всех этапах лечения. Исходно у части пациентов нет отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы, однако они появляются в процессе лечения, тогда речь может идти о кардиотоксичности химиотерапии (ХТ), или болезни сердечно-сосудистой системы были у пациента и до диагностирования онкологического заболевания, но в процессе терапии возникла декомпенсация. Возможно возникновение сердечно-сосудистых осложнений и после оперативного вмешательства на хирургическом этапе лечения онкологического пациента. Кардиоонкологи занимаются всем этим широким спектром проблем.

Еще совсем недавно велся спор о том, как же правильно говорить – кардиоонкология или онкокардиология. Мнения разделились, но мы остановились на термине «кардиоонкология», принятом в международной практике. В то же время есть такое направление медицины, как, например, онкоурология, и мы понимаем, что в данном случае подразумеваются опухоли мочевыделительной системы. Раньше возникала некоторая путаница, поскольку за термином «кардиоонкология» некоторым врачам виделись опухоли сердца. Это совсем не так, речь идет о сердечно-сосудистых проблемах у любого онкологического пациента.

Нужно отметить, что опухоли сердца – не такая частая локализация. Поэтому за ней термин «онкокардиология» не утвердился, и отдельная отрасль медицины выделена не была. Этой локализацией, как правило, занимаются онкологи, торакальные хирурги и сердечно-сосудистые хирурги.

– Есть ли статистические данные по поводу масштаба кардиоонкологических проблем?

– У нас есть данные по статистике онкологических заболеваний, но, к сожалению, нет статистических данных по кардиоонкологии, крупные исследования в этой сфере в

целом не проводились, есть данные по отдельным центрам. Можно сказать, что распространенность онкологических заболеваний в нашей стране сопоставима с мировой. Также можно сказать, что достаточно большая доля онкологических пациентов погибают от причин, не связанных с онкозаболеванием, эта статистика есть, но данных по конкретным сердечно-сосудистым заболеваниям нет. В настоящее время такая работа проводится российским кардиологическим обществом, но она только началась. В целом же статистические данные по кардиоонкологии неполные.

– Вера Исааковна, Вы возглавляете недавно созданную кардиологическую службу в центре онкологического профиля. Само по себе выделение отдельной кардиологической службы в онкологическом учреждении – необычный факт. В чем Вам видится необходимость такой службы?

– Онкология добивается все больших и больших успехов. В последние годы улучшилось качество лечения онкологических пациентов, как следствие – повысилась их выживаемость. В настоящее время более 1/2 пациентов погибают не от рецидива основного заболевания, а от сердечно-сосудистых осложнений. Если ранее обнаружение рака было приговором, то теперь это скорее хроническое заболевание, которое может тянуться многие годы, и онкологические пациенты доживают до ишемической болезни сердца (ИБС), сердечно-сосудистых катастроф – инфаркта, инсульта, поэтому возникла необходимость прицельно заниматься профилактикой и лечением у этой категории больных. В частности, у нас в МНИОИ им. П.А. Герцена около 70% пациентов, поступающих на лечение, имеют сопутствующую сердечно-сосудистую патологию.

Кроме того, многие противоопухолевые препараты, широко используемые для лечения, имеют кардиотоксический эффект. Наиболее известные – это антрациклины, в частности доксорубин. Эти препараты используются для лечения ряда заболеваний, в том числе рака молочной железы – одного из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин. Лечатся пациенты длительное время, и примерно в 10% случаев возможно возникновение кардиотоксической кардиомиопатии (раньше этот процент был выше по причине применения более жестких схем терапии). Если такого пациента не наблюдать, не лечить, вовремя не обратить внимание и не оказать помощь, то разовьется хроническая сердечная недостаточность (СН), она будет необратима, и единственным выходом может стать

трансплантация сердца. Чтобы ситуация не доводилась до таких крайностей, и должна развиваться кардиоонкология, должно расти число опытных кардиологов и онкологов, способных проводить профилактику возможных тяжелых осложнений не только в крупных онкологических центрах, но и по месту жительства. Очень часто пациенты, нуждающиеся в помощи кардиоонколога, оказываются далеко от онкологических центров один на один со своими проблемами. Далеко не всегда в онкологическом диспансере есть кардиолог, хотя по сути он должен быть. В мире такая практика есть, по крайней мере в Европе, Израиле, США, там формируется все больше и больше центров кардиоонкологии. Конечно, определенные сложности возникают не только у нас, но и там, поскольку кардиоонкология – это не отдельная специальность, а междисциплинарное направление.

Так или иначе, руководству нашего центра очевидна необходимость организации кардиологической помощи онкологическим пациентам, их сопровождения на различных этапах лечения онкологических заболеваний для того, чтобы предотвращать и лечить те осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые неизбежно возникают. В настоящее время кардиологическая служба в онкологическом центре в России – это еще большая редкость, хотя кардиологи, безусловно, консультируют в крупных учреждениях. Однако кардиологическая служба пока выделяется в самостоятельное подразделение в небольшом количестве учреждений, и нигде в нашей стране раньше не было коечного кардиологического отделения. За рубежом такая практика принята, и она себя оправдывает. Мы начинали только с консультаций пациентов одним кардиологом, но в связи с необходимостью развивать это направление в МНИОИ им. П.А. Герцена создано полноценное отделение кардиоонкологии.

– **Какие пациенты госпитализируются в Ваше отделение?**

– Отделение предназначено для пациентов, которые нуждаются в лечении сердечно-сосудистой патологии для лучшей их готовности к прохождению лечения онкологических заболеваний, например, если у них есть какие-то отклонения, которые не позволяют назначить ХТ, или лучевую терапию, или оперативное вмешательство. Речь идет о пациентах, в частности, с декомпенсацией сердечно-сосудистых заболеваний, которых нужно подготовить к хирургическому лечению, или о тех, у кого возникли какие-то осложнения в процессе противоопухолевой терапии. Направленная деятельности именно такие.

– **Консультируете ли Вы пациентов и врачей из других клиник, других регионов?**

– МНИОИ им. П.А. Герцена является федеральным лечебным учреждением, поэтому к нам приезжают практически со всех концов России и из других стран. Мы консультируем не только тех пациентов, которые приходят на амбулаторный прием, но также делаем это дистанционно. В институте функционирует целая служба, которая занимается телемедициной, поэтому пациенты и врачи имеют возможность получить консультации, не выезжая из своих регионов. Каждую неделю нами обязательно проводится несколько таких консультаций. Огромное преимущество телемедицины заключается в том, что запрашивающая сторона имеет возможность получить мнение мультидисциплинарной команды специалистов: при необходимости мы привлекаем радиолога, химиотерапевта, анестезиолога, хирурга. На основании мнения специалистов делается заключение, и оно отсылается в тот регион, который делал запрос. Таким образом, экономится очень много времени и средств. Заключение может служить руководством к действию на месте, но пациент также может приехать для продолжения диагностики и лечения к нам.

– **Проводите ли Вы образовательные программы по кардиоонкологии?**

– Да, конечно. Особенность кардиоонкологии в том, что это междисциплинарная отрасль, у обычных кардиологов недостаточно знаний по онкологии, а у обычных онкологов – по кардиологии. Нужно иметь подготовку именно по кардиоонкологии и знать, какое лечение приводит к каким сердечно-сосудистым осложнениям. Таким образом, обучающие мероприятия для кардиологов и онкологов остро необходимы. Нужны и проводятся семинары, конференции, вебинары, публикации в журналах, но на данном этапе в основном это имеет форму самообразования. Мы со своей стороны проводили и планируем дальше проводить выступления, курсы лекций, участвовать в различных конференциях. В ближайших планах – конференция по кардиоонкологии для онкологов и кардиологов на базе института Герцена в апреле, которая будет проходить дистанционно. Также запланированы секции по кардиоонкологии на летнем Международном онкологическом форуме «Белые ночи» в Санкт-Петербурге и большая секция в рамках Форума онкологов и радиологов, который организует ФГБУ «НМИЦ радиологии» в сентябре. На свои мероприятия мы приглашаем зарубежных экспертов из США, Европы и Израиля. В перспективе хотим организовать курс тематического усовершенствования для кардиологов и онкологов.

– **Вера Исаковна, вернемся к теме кардиотоксичности. СН – это основное негативное последствие ХТ?**

– Кардиотоксичность многообразна, она проявляется по-разному. Это может быть СН, системная эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, ишемия, аритмии – как тахикардии, так и брадикардии.

СН – это наиболее грозное осложнение, особенно на поздних стадиях заболевания, которые в ряде случаев наступают быстро, уже через полгода. Если мы вовремя не начинаем соответствующее лечение в первые несколько месяцев, дальше изменения носят необратимый характер. Такое состояние может развиваться примерно у 10% пациентов, возможно, чуть менее. Это достаточно большая цифра, чтобы озаботиться этой проблемой и искать ее решения.

Другая очень большая проблема – эндотелиальная дисфункция, которая может развиваться при применении, например, препаратов платины и некоторых таргетных препаратов. Это может приводить к повышению артериального давления (АД), ИБС, которая не связана с атеросклерозом, или же к обострению ИБС, предшествующей у пациента к началу лечения. Как осложнения ХТ могут развиваться гипертонические кризы, инфаркты, инсульты.

Применение некоторых препаратов чревато нарушениями ритма. Так, для биосинтетических таксанов, в частности для препарата паклитаксел, характерны брадикардии. Есть препараты, которые чаще вызывают фибрилляцию предсердий (ФП), например, ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб, который используется в гематологии.

Кроме того, кардиотоксичность – вообще гораздо более широкое понятие, чем просто осложнение, например при лечении рака молочной железы с использованием доксорубина, самого известного из антрациклиновых антибиотиков. Лучевая терапия также может сопровождаться кардиотоксичностью, она является в этом плане «бомбой замедленного действия».

Кардиотоксичность может проявляться как в ранние сроки на фоне активной терапии, так и спустя годы после окончания лечения, от нескольких до 10–20–30 и даже 40 лет, если речь шла о лечении детей, например с лимфомами. А может проявляться и в ранние сроки, что мы тоже наблюдаем у пациентов. Может быть, эти осложнения не такие серьезные, но они также проявляются в виде изменения АД, нарушения сердечного ритма, что становится проблемой.

Кстати, кардиологам может быть полезно знание того, что ФП играет достаточно важную роль у онкологических пациентов. С одной стороны, терапия ФП антикоагулянтными препаратами у пациентов с ранее не диагностированным онкологическим заболеванием чаще провоцирует кровотечение как осложнение, а последующее обследование позволяет обнаружить опухоль. Данные публикаций говорят о том, что ФП в большей степени распространена у онкологических пациентов, чем в популяции в целом, даже было предложение рассматривать ФП как фактор риска онкозаболевания. С другой стороны, возможно, онкозаболевание – фактор риска развития ФП. Этот вопрос еще не решен, но эти два состояния определенно связаны.

#### – Каков механизм развития СН как следствия ХТ?

– СН, индуцированная химиопрепаратами, проявляется в виде кардиомиопатии. Кардиотоксичность в данном случае реализуется в двух вариантах.

Первый вариант – необратимая кардиомиопатия, которая связана с использованием самых известных антрациклинов, в частности доксорубина. Из-за воздействия химиопрепарата на определенные клеточные ферменты, в частности топоизомеразу-2 $\beta$ , участвующую в процессе транскрипции, происходят изменение структуры, разрывы цепочек ДНК кардиомиоцитов, а затем их гибель, некроз мышечной ткани, что и является причиной падения сократительной способности сердца и СН. Кроме того, на фоне ХТ активируются процессы перекисного окисления липидов, образуются активные формы кислорода, которые повреждают мембраны клеток, что также способствует гибели кардиомиоцитов и предопределяет развитие СН.

Второй тип кардиотоксичности вызывает обратимые нарушения. Так, применение таргетного препарата трастузумаба при лечении рака молочной железы ассоциировано с обратной СН. В данном случае негативное воздействие связано с HER-рецепторами, участвующими в процессе деления и роста и расположенными на поверхности клеток, в том числе кардиомиоцитов. Трастузумаб, взаимодействуя с HER2-рецепторами кардиомиоцитов, блокирует их защиту. В итоге также развивается СН, но она протекает более благоприятно: при отмене препарата функция сердца восстанавливается.

#### – Все ли препараты, применяемые для ХТ опухолей, являются кардиотоксичными?

– Можно сказать, что большая часть применяемых препаратов кардиотоксичны, но не все. Есть препараты, у которых кардиотоксичность либо не проявляется, либо проявляется очень редко. Однако, даже если кардиотоксичность проявляется редко, мы не можем ею пренебречь. Например, иммунотерапия – достаточно новое перспективное направление в онкологии, такие препараты применяются в последние годы и в России. За рубежом практика их применения имеет несколько более долгую историю, поэтому наработана большая статистика осложнений. Так, миокардит, связанный с иммунотерапией, развивается всего в 1% случаев, но при этом возможны жизнеугрожающие нарушения ритма – желудочковые тахикардии типа «пируэт», которые легко переходят в фибрилляцию желудочков.

#### – Какие методы контроля состояния сердца применяются в онкологии?

– Прежде всего нужно сказать, что консультирующий врач – онколог, кардиолог, кардиоонколог, должен разъяснить пациенту как план лечения, так и план дальнейшего контроля. Пациенту должна быть понятна необходимость периодического обследования.

Заподозрить развитие кардиомиопатии можно по типичным клиническим симптомам: например, появляются одышка или отеки ног. Также применяется несколько лабораторных и инструментальных методов.

Наиболее информативный метод – эхокардиография (ЭхоКГ). Если в процессе мониторинга мы заметили, что фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) снижается на 10% и более или снижается ниже нижней границы нормы, за которую принято 50%, или же происходит снижение ФВ ЛЖ на 16% и более согласно американским рекомендациям, или на 20% и более согласно европейскому согласительному документу 2020 г., но ФВ все равно выше нормы (просто она сильно снизилась), то в этом случае мы рассматриваем это как проявление кардиотоксичности. Разработаны алгоритмы наблюдения за такими пациентами, которые предложены Европейским обществом кардиологов; они отражены в наших отечественных клинических рекомендациях, которые выпущены ФГБУ «НМИЦ кардиологии» под редакцией И.Е. Чазовой. Нами подготовлен консенсусный документ – ФГБУ «НМИЦ радиологии» совместно с ФГБУ «НМИЦ ССХ им А.Н. Бакулева». В этих документах рекомендовано обязательно повторять ультразвуковое исследование сердца при достижении дозы доксорубина 240 мг/м<sup>2</sup> или 1 раз в 3 мес в последующем. Это означает, что, когда закончен курс ХТ антрациклинами, продолжается наблюдение в течение года, и каждые 3 мес выполняется ЭхоКГ, и таким образом отслеживается ФВ ЛЖ.

В настоящее время существуют еще другие методы контроля, они связаны с совершенствованием ультразвуковых технологий, с так называемой технологией Speckle-tracking, которая хорошо известна кардиологам и представляет собой измерение продольной деформации миокарда в серошкальном режиме. С помощью этой технологии можно увидеть изменение функции сердца еще до появления клинических симптомов и начала снижения ФВ ЛЖ.

Из лабораторных методов отслеживания кардиотоксичности следует отметить анализ кардиальных биомаркеров – тропонина I и натрийуретического пептида (BNP) или его конечного предшественника (NT-pro BNP). Эти показатели, применяемые для диагностики повреждения миокарда и хронической СН, пришли в кардиоонкологию из классической кардиологии.

#### – Когда встает выбор между продолжением ХТ и ее прерыванием по причине кардиотоксичности?

– Действительно, такая дилемма встает перед врачами в ряде случаев: при нарастании уровня биомаркеров, или появлении симптомов СН, или снижении ФВ ЛЖ. Все перечисленное может наблюдаться и одновременно. Принятие решения, конечно, зависит от того, насколько выражены выявленные изменения. Если на фоне лечения ФВ ЛЖ снизилась ниже нормы, то рекомендуется на 2–3 нед прервать курс, начать кардиопротекторную терапию и затем возобновить противоопухолевое лечение. Но в то же время результаты исследований показывают, что прерывание курса лечения может спровоцировать рецидив основного заболевания. В связи с этим следует по возможности избегать такого трудного выбора, предупреждать развитие нежелательных явлений и не отменять лечение. Тем не менее нарастание кардиотоксичности, в том числе снижение функции ЛЖ, иногда вынуждает идти на прерывание курса терапии, но такое решение может быть принято только совместно с онкологом.

#### – В чем заключается кардиопротекция?

– Под кардиопротекцией мы подразумеваем назначение определенных препаратов пациентам высокого риска по развитию кардиотоксичности как до начала терапии, так и при появлении первых признаков нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.

#### – Каких пациентов можно отнести к группе высокого риска?

– К ним относятся:

- юные пациенты (моложе 18 лет);
- пациенты пожилого возраста (старше 65 лет);

- пациенты с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией;
- пациенты с сахарным диабетом;
- пациенты на комбинированном лечении (несколько препаратов, ХТ + лучевая терапия), у которых мы можем ожидать развития кардиотоксичности.

Пациентам высокого риска можно проводить профилактику еще до того, как развилась кардиотоксичность, либо при проявлении ее первых симптомов.

**– Какие препараты используются для снижения риска и выраженности кардиотоксичности?**

– К сожалению, набор препаратов, которые у нас есть в арсенале, не очень велик.

Препарат патогенетического действия только один – это дексразоксан, применяемый для блокирования вредного воздействия антрациклинов на топоизомеразу-2β. Этот препарат используется нечасто и за рубежом, и в России. Это связано с данными о возможном снижении противоопухолевой активности антрациклиновых антибиотиков в присутствии дексразоксана, поэтому правомерно его назначение только в том случае, если пациент уже получил достаточно высокую дозу антрациклинов, и ему нужно продолжать лечение на фоне явлений кардиотоксичности и отсутствия терапевтических альтернатив. Дексразоксан применяется в дозе, в 10 раз превышающей дозировку антрациклина, при этом он достаточно дорогой. В 2011 г. FDA и EMA опубликовали дополнение к инструкции по использованию дексразоксана, который в настоящее время рекомендуется использовать только у женщин с прогрессирующим или метастатическим раком молочной железы, при продолжении химиотерапии с включением антрациклиновых антибиотиков, и получавших их ранее в кумулятивной дозе (для доксорубина — 300 мг/м<sup>2</sup>, эпирубина — 540 мг/м<sup>2</sup>). С этими минусами связано его редкое использование.

Другие препараты, применяемые с целью снижения кардиотоксичности химиопрепаратов, позволяют улучшить функцию миокарда, повысить его резистентность к вредным воздействиям, которые неизбежны при лечении онкозаболеваний, и за счет этого мы добиваемся положительного эффекта. В настоящее время доказана эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), сартанов, β-адреноблокаторов (β-АБ). ИАПФ предотвращают ремоделирование миокарда и, воздействуя на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, предупреждают формирование СН. β-АБ уменьшают потребность миокарда в кислороде, обладают разнообразным плейотропным действием. Однако есть пациенты, которым мы не можем назначить в должном объеме эти препараты, поскольку их применению сопутствует артериальная гипотензия. Как известно, и ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и β-АБ могут спровоцировать снижение АД.

В ФГБУ «НМИЦ кардиологии» проводится исследование по лечению антрациклиновой кардиомиопатии комбинированным препаратом, содержащим валсартан и сакубитрил. Но с этим препаратом, как и с перечисленными ранее, увы, возникает та же проблема – он снижает АД. У нас были пациенты, у которых мы хотели его применить, но нам это не удалось из-за развившейся у пациентов артериальной гипотензии.

Существуют и другие направления кардиопротекции. В частности, обсуждается использование триметазидина, ивабрадина, но исследования по ним совсем небольшие.

Помимо перечисленного, перспективным видится использование препарата фосфокреатин, который воздействует на энергетический обмен миокарда, стабилизирует

мембраны миокардиоцитов, улучшает микроциркуляцию, оказывает антиаритмическое действие, имеет понятный механизм действия и хорошую доказательную базу.

Безусловно, необходимо продолжать поиски новых средств. Перспективы есть, связаны они, в частности, с развитием молекулярной биологии и генетики, уточнения наличия мутаций у онкологических пациентов.

**– Расскажите, пожалуйста, чуть подробнее о фосфокреатине.**

– Эффективность фосфокреатина доказана еще до начала его применения в кардиоонкологии: метаанализ, выполненный G. Landoni\* и соавт., опубликован в 2017 г. В этот метаанализ были включены 32 международных рандомизированных клинических исследования и более 4 тыс. пациентов, которые в том числе подвергались кардиохирургическому вмешательству. Результаты метаанализа доказали эффективность фосфокреатина в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений. Также опубликованы работы, посвященные применению фосфокреатина для профилактики сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах, а также для профилактики кардиотоксичности ХТ, в частности ХТ антрациклинами.

Препарат фосфокреатин является привлекательным для кардиологов и онкологов по той причине, что его действие близко связано с естественным метаболизмом. Фосфокреатин по сути – это своеобразный челнок по переносу фосфата к молекуле аденозиндифосфата, благодаря чему формируется аденозинтрифосфат, который играет важнейшую роль в метаболизме – он является источником энергии в кардиомиоците. Я принимала участие в исследовании наших коллег из МРНЦ им. А.Ф. Цыба В.Н. Дербугова, А.Л. Потапова и Я.М. Хмелевского – у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с колоректальным раком, которые получали фосфокреатин до и после операции. У всех пациентов отмечено достоверное снижение количества сердечно-сосудистых и хирургических осложнений. Поэтому в нашем институте мы тоже решили использовать этот препарат и применяем его в настоящее время для периоперационной профилактики осложнений и профилактики кардиотоксичности.

В настоящее время в МНИОИ им. П.А. Герцена проводится исследование по изучению свойств фосфокреатина с применением оригинального препарата (Неотон). У пациентов, которым назначен Неотон, мы отслеживаем функцию ЛЖ методом ЭхоКГ, уровень биомаркеров, определяем состояние эндотелия с помощью исследования сосудистой жесткости методом объемной сфигмографии и т.д. Предварительные результаты у нас очень хорошие, но мы в процессе этой работы.

**– В чем проявляется основной эффект фосфокреатина?**

– Если мы используем фосфокреатин с профилактической целью, его эффект проявляется в более редком развитии осложнений, связанных с кардиотоксичностью, в частности это касается снижения риска ишемии миокарда в виде острого коронарного синдрома, нарушения функции ЛЖ, развития аритмий, инсульта. Кроме того, применение Неотона сопровождается улучшением качества жизни пациентов, т.е. улучшается переносимость ХТ и распространенность побочных эффектов, прямо не связанных с кардиотоксичностью (например, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, депрессии и т.д.).

**– Вера Исаковна, как проведение кардиопротекции выглядит на практике?**

– Нужно сказать, что устоявшегося общепринятого алгоритма действий врача нет. Есть две точки зрения. Первая –

\*Mingxing F, Landoni G, Zangrillo A et al. Phosphocreatine in Cardiac Surgery Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Cardiothorac Vasc Anesth 2018; 32 (2): 762–70. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.07.024. Epub 2017 Jul 24.

не назначать соответствующей терапии, если нет проявлений кардиотоксичности. Вторая, более близкая мне, – назначать ее пациентам с высоким риском кардиотоксичности. Для этого нужно проводить оценку риска с использованием, в частности, оценочной таблицы, предложенной клиникой Мейо. В соответствии с этой таблицей, во-первых, нужно оценить в баллах кардиотоксичность препарата, которым лечится пациент. Самый высокий балл присваивается антрациклинам, а самый низкий – препаратам типа этопозида, ритуксимаба. Во-вторых, оценивается сам пациент с учетом его факторов риска (возраст, сопутствующие заболевания, особенности получаемой им ХТ). Все эти баллы суммируются, и если, согласно интерпретации, пациент относится к группе высокого или очень высокого риска, тогда назначается профилактика еще до появления признаков кардиотоксичности. Пациентам низкого риска ничего не назначается. Тем не менее наблюдение, конечно, необходимо осуществлять.

Хочется отметить, что число пациентов, которые нуждаются в кардиопротекции, очень велико. Все-таки онкологические пациенты – главным образом люди старшей возрастной группы, которые уже имеют те или иные сердечно-сосудистые заболевания, а значит, а priori относятся к группе риска. Они уже получают ИАПФ и  $\beta$ -АБ, чем облегчают нашу задачу. Но этих средств часто не хватает для коррекции кардиотоксичности, и тогда мы назначаем нашим пациентам фосфокреатин. У части пациентов есть указания на ИБС, сердечно-сосудистые события (инфаркт, инсульт) или, допустим, инсулинзависимый СД или хроническая почечная недостаточность. Это пациенты высокого клинического риска, и у них мы должны сразу проводить

кардиопротекцию перед началом терапии онкологического заболевания или параллельно с противоопухолевым лечением.

Другой пример: женщина с артериальной гипертонией, которой по поводу рака молочной железы назначается антрациклиновый препарат. Она также в обязательном порядке нуждается в кардиопротекции. Таких примеров можно привести множество.

**– Может ли кардиолог запретить тот или иной вид ХТ конкретному пациенту?**

– Конечно, в задачи кардиолога входит оценка возможности пациента получать ХТ данным препаратом. Но в то же время основной задачей кардиолога, наоборот, является не запрет, а подготовка пациента к проведению оптимальной ХТ, лучевой терапии, любого противоопухолевого лечения, т.е. максимальная открытость к терапевтическим опциям онкологов. Вообще запрет – это прерогатива онколога, мы же со своей стороны можем дать нашу настоятельную рекомендацию, если считаем важным это сделать. И это нужно осуществлять так, чтобы как можно больше пациентов могли получать то лечение, в котором они нуждаются. Для этого и применяются наблюдение, кардиопротекторы, ХТ с лекарственным сопровождением в виде, например, фосфокреатина или нитратов,  $\beta$ -АБ, антагонистов кальция в максимальных дозах, когда речь идет о том, что мы должны обеспечить лечение онкологического заболевания пациентам высокого коронарного риска.

**– Вера Исааковна, благодарим Вас за интервью.**

# Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики

Д.И. Трухан<sup>✉</sup>, Д.С. Иванова, К.Д. Белус

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия  
✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Аннотация

Ревматоидный артрит – частое и одно из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии. Одной из приоритетных проблем современной кардиоревматологии является повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. В представленном обзоре рассмотрены традиционные кардиоваскулярные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (метаболический синдром, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, сахарный диабет, курение и гиподинамия) и генетическая предрасположенность у пациентов с ревматоидным артритом, а также их специфические особенности: «липидный парадокс» и «парадокс ожирения». Отмечено, что традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в определенной степени связаны и отягощены системным воспалительным процессом при ревматоидном артрите, однако эта связь предполагает проведение более подробного обзора. Взаимодействие ревматологов, кардиологов и врачей первого контакта (терапевта и врача общей практики) в изучении механизмов развития атеросклероза у больных ревматоидным артритом позволит в реальной клинической практике разработать адекватные методы своевременной диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, традиционные факторы риска.

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Иванова Д.С., Белус К.Д. Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 19–25. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200052

## Review

# Rheumatoid arthritis and traditional cardiovascular risk factors: actual aspects of real clinical practice

Dmitry I. Trukhan<sup>✉</sup>, Darya S. Ivanova, Kristina D. Belus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia  
✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Abstract

Rheumatoid arthritis is a frequent and one of the most severe immuno-inflammatory diseases in humans, which determines the great medical and socio-economic importance of this pathology. One of the priority problems of modern cardiac rheumatology is an increased risk of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis. This review discusses traditional cardiovascular risk factors for cardiovascular diseases (metabolic syndrome, obesity, dyslipidemia, hypertension, insulin resistance, diabetes mellitus, smoking and hypodynamia) and a genetic predisposition in patients with rheumatoid arthritis, as well as their specific features: "lipid paradox" and "paradox of obesity." It was noted that traditional risk factors for cardiovascular diseases are to some extent related and burdened by a systemic inflammatory process in rheumatoid arthritis, however, this relationship requires a more detailed review. The interaction of rheumatologists, cardiologists and first contact doctors (therapist and general practitioner) in studying the mechanisms of the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis will allow in real clinical practice to develop adequate methods for the timely diagnosis and prevention of cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis.

**Key words:** rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, atherosclerosis, traditional risk factors.

**For citation:** Trukhan D.I., Ivanova D.S., Belus K.D. Rheumatoid arthritis and traditional cardiovascular risk factors: actual aspects of real clinical practice. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 19–25. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200052

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1].

Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2% [2]. По данным официальной статистики, в России зарегистрированы около 300 тыс. пациентов с РА [1, 3], однако при скринирующем анкетировании более 76 тыс. взрослых жителей из 12 регионов страны истинная распространенность РА превышает данные официальной статистики в 2,5 раза [4].

Ранее факторами неблагоприятного исхода и высокой преждевременной смертности при РА преимущественно считали поражения почек (АА-амилоидоз, гломерулонефрит, «лекарственная почка») и интерстициальную болезнь легких, однако в последние десятилетия на первый план выходят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). По данным крупных когортных исследований кардиоваскулярная летальность составляет от 15 до 50% [5–7]. Заболеваемость и смертность от ССЗ при РА сравнима с таковой у больных сахарным диабетом (СД), которые старше на 10 лет больных

РА [8, 9]. ССЗ встречаются гораздо раньше у пациентов с РА и часто регистрируются еще до развития клинической картины заболевания и его диагностики [10]. В метаанализе, включающем 14 исследований (41 490 больных РА), продемонстрировано увеличение риска кардиоваскулярных событий у пациентов с РА по сравнению с населением в целом – на 48% [11].

Основными причинами высокой смертности от ССЗ при РА являются ускоренное прогрессирование атеросклероза и развитие хронической сердечной недостаточности. Риск ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда (ИМ) при РА повышен в 2 раза, мозгового инсульта – в 1,9 раза, хронической сердечной недостаточности – в 1,8 раза по сравнению с общей популяцией, причем его существенное увеличение отмечено на самой ранней стадии заболевания [12]. В ряде других исследований и обзоров авторы отмечают более высокую частоту ССЗ при РА [2, 3, 5, 11]. Перечисленные осложнения имеют тенденцию к широкому распространению и встречаемости в относительно молодом возрасте [13].

Одной из основных проблем является наличие множества случаев бессимптомного развития ишемической болезни сердца на фоне РА. Так, за 2 года до установления ди-

агноза у больных РА недиагностированный ИМ развивается в 6 раз чаще, чем у лиц без РА, а после верификации РА у данной категории пациентов в 2 раза чаще наблюдаются случаи недиагностированного ИМ и внезапной сердечной смерти [14].

Определенную роль в развитии ССЗ у пациентов с РА оказывают традиционные сердечно-сосудистые факторы риска (ФР), а также специфические генетические факторы, связанные как с РА, так и с ССЗ [15–18].

Рассмотрим основные кардиоваскулярные ФР у пациентов с РА.

**Метаболический синдром (МС).** МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальную гипертензию (АГ) [19]. Распространенность МС при раннем РА противоречива [20], однако метаболические изменения возможны даже при доклиническом РА [21]. Взрослые пациенты с ювенильным РА в анамнезе имеют значимо повышенный риск МС по сравнению с пациентами без артрита [22].

В большом числе исследований отмечена повышенная распространенность МС у пациентов в различных популяциях в клинически развернутой стадии РА по сравнению с лицами без РА [23–30]. МС и измененные паттерны секреции провоспалительных адипокинов могут рассматриваться в качестве связующего звена между ССЗ и РА. Кроме того, активация при РА провоспалительных сигнальных путей приводит к индукции ряда биологических маркеров хронического воспаления, способствующих развитию ССЗ [31, 32]. Кроме этого, в многочисленных исследованиях выявлена прямая связь между концентрацией лептина и активностью РА: уровень сывороточного лептина повышен у пациентов с активным РА [33, 34].

Пациенты с МС и РА демонстрируют более высокую частоту кардиоваскулярных ФР [26, 31], что указывает на необходимость лучшего контроля у пациентов как активности РА, так и компонентов МС с целью ослабления негативного влияния МС на развитие ССЗ у пациентов с РА [21, 25].

**Ожирение.** В большинстве исследований не отмечается увеличения лиц с ожирением среди больных РА по сравнению с общей популяцией [35]. Вместе с тем ожирение повышает риск развития РА, и в дебюте болезни ожирение может быть широко распространено у пациентов с РА и тесно связано с активностью и тяжестью заболевания [36]. Основываясь на данных современных исследований, предполагается, что приверженность средиземноморской диете, увеличение потребления жирной рыбы, сокращение потребления подслащенных напитков и поддержание нормальной массы тела способствуют снижению риска развития РА [37].

ССЗ традиционно связаны с центральным (абдоминальным) ожирением и повышением индекса массы тела (ИМТ). Эти ассоциации прослеживаются и при РА, однако также установлена связь между смертностью от ССЗ с потерей массы тела и низкими значениями ИМТ [38–42]. Так, в многоцентровом исследовании показано, что ожирение связано со снижением смертности у пациентов с РА [43]. Потеря ИМТ < 2 кг/м<sup>2</sup> в год не сопровождалась повышенным риском смерти, потеря 2–3 кг/м<sup>2</sup> в год увеличивала риск смерти примерно в 1,5 раза, а потеря более 3 кг/м<sup>2</sup> связана с наибольшим риском. Эти результаты свидетельствуют, что слишком быстрая потеря массы тела является плохим прогностическим фактором при РА, тогда как медленное изменение массы тела менее тревожно. В других исследованиях продемонстрировано, что ожирение способствует одинаковому или меньшему значению риска ССЗ у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой [44, 45].

Отмечено, что пациенты с РА и ожирением имеют более низкий риск ранней смертности, чем пациенты с нормаль-

ной массой тела. Этот феномен описан под названием «парадокс ожирения»: пациенты с РА и ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> живут дольше, чем пациенты с ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup> [46, 47]. Наблюдаемый «парадокс ожирения», по-видимому, обусловлен наличием связи между катаболической потерей массы тела и увеличением воспаления и смертности [41]. Хроническое воспаление при РА приводит к изменению состава тела (саркопении) – уменьшению общей клеточной массы и, соответственно, потере мышечной массы тела и увеличению жировой массы, особенно с ожирением в брюшной полости и висцеральным жиром [48, 49]. Этот феномен обозначается как ревматоидная кахексия [50]. Нарастание жировой массы стабилизирует показатели ИМТ, а в некоторых случаях даже приводит к его увеличению, что обозначается как кахектическое ожирение [50].

Ревматоидная кахексия может встречаться у 10–67% пациентов с РА [48, 50, 51]. Среди больных РА классическая кахексия (ИМТ < 20) связана с увеличением смертности от ССЗ [35]. Таким образом, казалось бы, защитный эффект ожирения при РА, вероятно, является отражением отсутствия выраженной воспалительной активности заболевания [52].

Таким образом, опираясь на обычно используемые антропометрические измерения (ИМТ и окружность талии), есть вероятность неверно интерпретировать сердечно-сосудистый риск у пациентов с РА [53]. Изучение биоэлектрического анализа импеданса продемонстрировало, что больные РА могут иметь больше жировой массы для данного ИМТ, чем лица без РА, что позволяет предполагать, что измерения ИМТ могут недооценивать жировую массу и риск ССЗ при РА [35, 40, 54]. Повышенный ИМТ при РА связан с типичными ФР ССЗ, дислипидемией, АГ и повышенным уровнем С-реактивного белка [39, 40, 55].

Взаимосвязь между ИМТ и ССЗ при РА является U-образной, так как при низком ИМТ преобладают воспалительные и связанные с РА факторы, способствующие риску ССЗ, тогда как при высоком ИМТ традиционные ФР ССЗ вносят значительный вклад [10]. Это приводит к снижению риска ССЗ у пациентов с РА с более высоким ИМТ по сравнению с пациентами с более низким ИМТ, подтверждая постулат о том, что воспаление, связанное с РА, является важным ФР ССЗ, не уступающим по значимости традиционным ФР ССЗ. «Парадокс ожирения» при РА существенно усложняет задачу врачу и пациенту в профилактике кардиоваскулярного риска: с одной стороны – явное негативное влияние ожирения, с другой – возможные проблемы при быстром снижении массы тела.

**Дислипидемия.** Распространенность дислипидемии при РА в 2 раза больше, чем при системной склеродермии, для которой также характерен высокий кардиоваскулярный риск [56–58]. Однако необходимо отметить, что высокий кардиоваскулярный риск у пациентов с РА ассоциирован с более низкими уровнями общего холестерина (ОХС) и липопротеинов низкой плотности по сравнению с общей популяцией [58–63].

Понижение уровня липидов при повышении активности воспалительного процесса при РА и ряде других иммуновоспалительных заболеваний обозначается как «липидный парадокс» [64]. Низкий уровень ОХС также может быть результатом хронического воспаления и сочетаться с высоким уровнем триглицеридов [65]. Воспалительная активность при РА также ассоциируется и с качественными, и с количественными изменениями в структуре липопротеинов высокой плотности [66–68], и при обострениях или высокой/умеренной активности РА складывается неблагоприятное соотношение ОХС и липопротеинов высокой плотности, что формирует общий атерогенный липидный профиль у пациентов с РА [35, 69–72]. Таким образом, низкие уровни холестерина и липопротеинов низкой плотности у пациентов с РА не следует рассматривать в качестве

позитивного фактора при оценке липидного профиля больного РА [73].

**Артериальная гипертензия.** АГ является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ является одним из основных ФР развития ССЗ и их осложнений, с другой – самостоятельным заболеванием. В большинстве исследований отмечается, что АГ широко распространена у больных РА, ее частота достигает 70,5% [74–76].

Более чем в 1/2 случаев АГ развивается на фоне РА и ассоциирована не только с наличием традиционных ФР АГ (возраст, ожирение, дислипидемия, СД), но и с факторами, обусловленными наличием РА: его активностью и высокими значениями индексов DAS28 и SDAI, серопозитивностью по ревматоидному фактору и рядом других факторов [77]. Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин (ИЛ)-1 и ИЛ-6, при активном иммуновоспалительном процессе связаны с высоким артериальным давлением [78], что свидетельствует об определенном участии этих цитокинов в развитии ССЗ у больных РА. Подробный анализ патогенеза АГ при РА представлен в обзоре сотрудников ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» [79].

**Инсулинорезистентность и сахарный диабет.** В метаанализах [11, 26], посвященных кардиоваскулярным рискам у больных РА, отмечается, что РА ассоциируется не только с накоплением висцеральной жировой ткани, но и с инсулинорезистентностью (ИР). Частота нарушения метаболизма глюкозы у пациентов с РА выше, чем в общей популяции [80–84]. ИР у больных РА встречается более чем у 50%, что выше, чем в общей популяции (40–45%) [80, 85–87].

Распространенность СД у пациентов с РА может достигать 15–19% [26, 85–88], риск его развития по сравнению с лицами без ревматических заболеваний повышен в 1,5 раза [89].

У пациентов с РА ИР в значительной степени связана с ИМТ и выраженностью синовита [90]. В ряде исследований отмечена тесная связь ИР и системного воспаления при РА. Возможно, что повышение при системном воспалении концентрации ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  приводит к нарушениям нейросекреции в вентромедиальных ядрах гипоталамуса, вызывая гиперкортизолемию и впоследствии – ИР [91]. Отмечена связь ИР с повышением ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, СОЭ и С-реактивного белка, показателями активности заболевания РА, а также кальцификацией коронарных артерий [80], в других исследованиях отмечено наличие связи ИР и СД 2-го типа с ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  [92–94].

В пользу активного участия системного воспаления при РА в развитии ИР свидетельствуют многочисленные данные о том, что эффективная противовоспалительная терапия снижает выраженность ИР [87, 94, 95].

**Курение.** Среди пациентов с РА курение более распространено, чем в общей популяции [44, 96, 97]. В ряде исследований показано, что курение способствует системному воспалению, ускоряет атеросклеротические изменения в сосудах, повышает риск ССЗ у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [98, 99].

Курение может выступать в качестве триггера возникновения самого РА [100]. Так, у нынешних курильщиков повышен риск развития РА (отношение шансов 1,35, 95% доверительный интервал 1,17–2,55) по сравнению с некурящими на протяжении жизни [101]. В проспективном исследовании нидерландских ученых показано, что курение и избыточная масса тела увеличивают риск развития РА у серопозитивных по ревматоидному фактору лиц [102].

Выявлены ассоциации между наличием у пациентов с РА ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду с курением [9, 102–105]. Не исключается возможность, что курение реализует атерогенные эффекты посредством влияния на сосудистую стенку про-

воспалительных сигналов, ассоциированных с гиперпродукцией ИЛ-6 [106, 107].

**Гиподинамия.** Клинические проявления РА: боль в суставах при движении, утренняя скованность, раннее развитие деформаций, ограничение объема активных и пассивных движений в суставах [108] – приводят к снижению физической активности больных РА, малоподвижному образу жизни, что, в свою очередь, ведет к ожирению, ассоциированному с АГ [109–111]. При анализе традиционных ФР ССЗ у больных РА наиболее распространенным ФР была недостаточная физическая активность – 77% пациентов с РА не занимались регулярными физическими упражнениями [112]. Исследования, проведенные при РА и системной красной волчанке, показали, что аэробные упражнения могут благоприятно влиять на состояние сердечно-сосудистой системы пациентов с хроническим системным воспалением [113, 114].

**Генетическая предрасположенность.** Известно, что РА и атеросклероз имеют значительную генетическую восприимчивость. Наследственность составляет до 60% риска при РА и от 30 до 60% риска при ССЗ [16], что определяет интерес к поиску генетических маркеров атеросклероза при РА. Эпидемиологические данные о распространенности ССЗ у пациентов с РА, имеющих неблагоприятный семейный анамнез по ССЗ, достаточно противоречивы – от полного отрицания связи до необходимости его оценки в качестве значимого дополнительного ФР ССЗ при РА [16, 115, 116]. Так, продемонстрирован повышенный риск смертности от ССЗ у пациентов с РА с общими аллелями эпитопа HLA-DRB1\*04 и связь с HLA-DRB1\*0404, которая была еще сильнее [117–120]. Аллель HLA-DRB1\*04 также связан с резистентным к лечению РА, эндотелиальной дисфункцией и внесуставными проявлениями РА [117–124]. Аллель ИЛ-6-174С связан с повышенным уровнем ССЗ у пациентов с РА, что соответствует повышенным уровням ИЛ-6 в сыворотке крови носителя [125]. Другие генетические ассоциации включают гены суперсемейства ФНО, в особенности кодирующие цитокины ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\beta$  [126]. Кроме этого, установлено, что полиморфизм гена TNFRSF11B, который кодирует остеопротегерин, связан с наличием коронарного атеросклероза у пациентов с РА [16].

Таким образом, у больных РА имеются выраженные традиционные кардиоваскулярные ФР и генетическая предрасположенность, которые в определенной степени связаны и отягощены системным воспалительным процессом при РА [31–34, 48, 49, 71, 72, 78–80, 90–95, 101–105, 112, 126]. Однако влияние воспаления и противовоспалительной терапии на кардиоваскулярный риск при РА многогранно и предполагает проведение более подробного обзора по данной проблеме.

В заключение данного обзора необходимо еще раз отметить, что повышенный риск ССЗ при РА – одна из главных проблем современной кардиоревматологии, однако в реальной клинической практике при курации пациентов с РА этой проблеме уделяется недостаточное внимание, особенно в отношении ранней диагностики ССЗ и их профилактики. Проблема кардиоваскулярного риска у пациентов с РА является трехуровневой: уровень пациента, уровень врача первого контакта (терапевта и врача общей практики) и уровень врача-специалиста – ревматолога и кардиолога.

Основное внимание пациента с РА сосредоточено на проявлениях ведущего в клинической картине суставного синдрома. Систематический обзор литературы для оценки осведомленности о связи между РА и ССЗ и предполагаемого риска ССЗ среди людей с РА, проведенный канадскими учеными, показал, что пациенты с РА с самым высоким риском ССЗ часто сообщают о низкой осведомленности и предполагаемом риске этой коморбидности. Авторы отмечают, что это пробел в знаниях, которые требуют вмешательства, адаптированного к потребностям пациента [127].

Врач первого контакта (терапевт, врач общей практики) нацелен на выявление РА с дальнейшим направлением пациента к ревматологу для установления диагноза, назначения медикаментозного и немедикаментозного метода лечения, наблюдения за эффективностью лечения, как это следует из алгоритма ведения больного. Кроме этого, необходимо отметить и сложность стратификации сердечно-сосудистого риска у больных РА на этапе оказания пациенту первичной медико-санитарной помощи, поскольку фактический уровень сердечно-сосудистой смертности у больных РА значительно превышает ожидаемый [128], определенный как по шкале SCORE, так и с учетом модификации EULAR [129, 130]. Дополнительные сложности в стратификации сердечно-сосудистого риска для врача первого контакта представляют и специфические особенности традиционных ФР у пациентов с РА: «липидный парадокс» [64], «парадокс ожирения» [46, 47], ревматоидная кахексия и кахектическое ожирение [50, 51].

Целью совместного американско-канадского исследования было изучение, как часто ревматологи проводят скрининг и управляют сердечно-сосудистыми ФР у пациентов с РА. Большинство опрошенных исследователями ревматологов считают, что они не справляются с риском ССЗ; 79,4% назвали основным препятствием недостаток времени, а 82,5% считают, что этим должен заниматься врач на этапе оказания первичной медицинской помощи [131].

Консультация врача-кардиолога рекомендуется при наличии у пациента жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, назначения или коррекции уже проводимой кардиопротективной терапии, а также для пациентов с признаками сердечно-сосудистой недостаточности до назначения генно-инженерных биологических препаратов [1].

Для снижения сердечно-сосудистого риска международная группа экспертов [132] рекомендует ряд профилактических мероприятий у пациентов с РА:

- 1) уменьшение воспаления, предпочтительно при снижении риска ССЗ;
- 2) коррекция/лечение факторов, связанных с повышенным риском ССЗ (например, курение, АГ, ИР и гипергликемия, дислипидемия, заболевания почек, депрессия, пародонтит, гипотиреоз, дефицит витамина D и синдром ночного апноэ), пропаганда здорового образа жизни (прекращение курения, здоровое питание, скорректированная физическая активность, регулирование стресса, контроль массы тела);
- 3) ацетилсалициловая кислота и вакцинация против гриппа и пневмококка;
- 4) ограничение использования лекарств, которые увеличивают риск ССЗ. В рекомендациях EULAR подчеркивается, что совместное принятие решений относительно лечения пациентов с РА должно включать обсуждение потенциального уменьшения повышенного сердечно-сосудистого риска [129, 133].

По мнению экспертов, ревматологи должны взять на себя ответственность за обучение медицинских работников и пациентов с РА по проблеме сердечно-сосудистого риска при этом заболевании [132].

Таким образом, в реальной клинической практике к проблеме сердечно-сосудистого риска у больных РА необходим междисциплинарный подход, подразумевающий более тесное взаимодействие ревматологов, кардиологов и врачей первого контакта в изучении механизмов развития атеросклероза у больных РА, что позволит разработать адекватные методы своевременной диагностики и активной профилактики ССЗ у таких пациентов и оказать существенное влияние на их прогноз.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

#### Литература/References

1. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. Ассоциация ревматологов России. 2018 г. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/173> [Clinical recommendations. Rheumatoid arthritis. Association of Rheumatologists of Russia. 2018 year. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/173> (in Russian).]
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388 (10055): 2023–38. DOI: 10.1016/S01406736(16)30173-8
3. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html> [Nasonov E.L. Russian clinical recommendations. Rheumatology Moscow: GEOTAR-Media, 2017. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html> (in Russian).]
4. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клин. медицины. 2018; 46 (1): 32–9. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-461-32-39 [Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klin. meditsiny*. 2018; 46 (1): 32–9. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-461-32-39 (in Russian).]
5. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA et al; QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10 (2): R30. DOI: 10.1186/ar2383
6. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61 (4): 419–24. DOI: 10.1002/art.24390
7. Berendsen MLT, van Maaren MC, Arts EEA et al. Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies and Rheumatoid Factor as Risk Factors for 10-year Cardiovascular Morbidity in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Large Inception Cohort Study. *J Rheumatol* 2017; 44 (9): 1325–30. DOI: 10.3899/jrheum.160670
8. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Bucchiarelli-Ducci C et al. Rheumatoid arthritis: an autoimmune disease with female preponderance and cardiovascular risk equivalent to diabetes mellitus: role of cardiovascular magnetic resonance. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2014; 13 (2): 81–93. DOI: 10.2174/1871528113666140131151522
9. Pujades-Rodriguez M, Duyx B, Thomas SL et al. Rheumatoid Arthritis and Incidence of Twelve Initial Presentations of Cardiovascular Disease: A Population Record-Linkage Cohort Study in England. *PLoS One* 2016; 11 (3): e0151245. DOI: 10.1371/journal.pone.0151245. eCollection 2016.
10. Urman A, Taklalsingh N, Sorrento C, McFarlane IM. Inflammation beyond the Joints: Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *Scifed J Cardiol* 2018; 2 (3). pii: 1000019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6312687/>
11. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (9): 1524–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
12. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (2): 122–8. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-122-128> [Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54 (2): 122–8. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-122-128> (in Russian).]
13. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F et al. Increased Cardiovascular Events and Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Patients: 1 Year Prospective Single Centre Study. *PLoS One* 2017; 12 (1): e0170108. DOI: 10.1371/journal.pone.0170108. eCollection 2017.
14. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (2): 402–11. DOI: 10.1002/art.20853
15. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Reumatologia* 2019; 57 (1): 27–36. DOI: 10.5114/reum.2019.83236
16. Chung CP, Solus JF, Oeser A et al. A variant in the osteoprotegerin gene is associated with coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: results from a candidate gene study. *Int J Mol Sci* 2015; 16 (2): 3885–94. DOI: 10.3390/ijms16023885
17. Meyer PW, Anderson R, Ker JA, Ally MT. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr* 2018; 29 (5): 317–21. DOI: 10.5830/CVJA-2018-018
18. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol* 2018; 2: 10. DOI: 10.1186/s41927-018-0014-y. eCollection 2018.
19. Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2017. [https://fictionbook.ru/author/d\\_i\\_truhan/nefrologiya\\_yendokrinologiya\\_gematologiya/](https://fictionbook.ru/author/d_i_truhan/nefrologiya_yendokrinologiya_gematologiya/) [Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Нефрология. Эндокринология. Гематология*. Saint Petersburg: SpecLit, 2017. [https://fictionbook.ru/author/d\\_i\\_truhan/nefrologiya\\_yendokrinologiya\\_gematologiya/](https://fictionbook.ru/author/d_i_truhan/nefrologiya_yendokrinologiya_gematologiya/) (in Russian).]
20. Kuriya B, Schieir O, Valois MF et al; CATCH investigators. Prevalence and Characteristics of Metabolic Syndrome Differ in Men and Women with Early Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol* 2019; 1 (9): 535–41. DOI: 10.1002/acr2.11075. eCollection 2019.

21. Kerekes G, Nurmohamed MT, González-Gay MA et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10 (11): 691–6. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.121
22. Sule S, Fontaine K. Metabolic syndrome in adults with a history of juvenile arthritis. *Open Access Rheumatol* 2018; 10: 67–72. DOI: 10.2147/OARRR.S157229. eCollection 2018.
23. De Assis MR, Serafim PA. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2016; 56 (2): 93–4. DOI: 10.1016/j.rbre.2016.02.015
24. Pandey PK, Swami A, Biswas TK, Thakuria R. Prevalence of Metabolic Syndrome in Treatment Naïve Rheumatoid Arthritis and Correlation With Disease Parameters. *Arch Rheumatol* 2016; 32 (1): 46–52. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2017.5949. eCollection 2017 Mar.
25. Hallajzadeh J, Safiri S, Mansournia MA et al. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12 (3): e0170361. DOI: 10.1371/journal.pone.0170361. eCollection 2017.
26. Gomes KWP, Luz AJP, Felipe MRB et al. Prevalence of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients from Northeastern Brazil: Association with disease activity. *Mod Rheumatol* 2018; 28 (2): 258–63. DOI: 10.1080/14397595.2017.1316813
27. Özkul Ö, Yazıcı A, Aktürk AS et al. Are there any differences among psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis in terms of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors? *Eur J Rheumatol* 2018; 6 (4): 174–8. DOI: 10.5152/eurjrheum.2019.19029
28. Zaragoza-García O, Navarro-Zarza JE, Maldonado-Anicacio JY et al. Hypertriglyceridaemic waist is associated with hyperuricaemia and metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13 (1): 722–9. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.11.053
29. Naidu G, Bhilave N, Sharma K et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Rheumatoid Arthritis Patients: A Case Control Study from a Tertiary Care Centre in North India. *J Assoc Physicians India* 2019; 67 (7): 22–4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31559763>
30. Akbal N, Aydin K, Tezcan ME. Metabolic syndrome is not uncommon in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients. *Neth J Med* 2019; 77 (6): 204–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31391326>
31. Medina G, Vera-Lastra O, Peralta-Amaro AL et al. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res* 2018; 133: 277–88. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.009
32. Francisco V, Ruiz-Fernández C, Pino J et al. Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem Pharmacol* 2019; 165: 196–206. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.03.030
33. Batún-Garrido JAJ, Salas-Magaña M, Juárez-Rojop IE et al. Relationship between leptin concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Med Clin (Barc)* 2018; 150 (9): 341–4. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.10.020
34. Batún-Garrido JAJ, Salas-Magaña M, Juárez-Rojop IE. Association between leptin and IL-6 concentrations with cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2018; 37 (3): 631–7. DOI: 10.1007/s10067-017-3897-x
35. Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52 (1): 45–52. DOI: 10.1093/rheumatology/kes243
36. De Resende Guimarães MFB, Rodrigues CEM, Gomes KWP et al. High prevalence of obesity in rheumatoid arthritis patients: association with disease activity, hypertension, dyslipidemia and diabetes, a multi-center study. *Adv Rheumatol* 2019; 59 (1): 44. DOI: 10.1186/s42358-019-0089-1
37. Philippou E, Nikiphorou E. Are we really what we eat? Nutrition and its role in the onset of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2018; 17 (11): 1074–7. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.05.009
38. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS et al. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (11): 3450–7. DOI: 10.1002/art.20612
39. Armstrong DJ, McCausland EM, Quinn AD, Wright GD. Obesity and cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (6): 782. DOI: 10.1093/rheumatology/kei124
40. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF et al. Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (2): 242–5. DOI: 10.1136/ard.2008.095596
41. Mankad R. Atherosclerotic vascular disease in the autoimmune rheumatologic patient. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17 (4): 497. DOI: 10.1007/s11883-015-0497-6
42. Sparks JA, Chang SC, Nguyen US et al. Weight Change During the Early Rheumatoid Arthritis Period and Risk of Subsequent Mortality in Women With Rheumatoid Arthritis and Matched Comparators. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70 (1): 18–29. DOI: 10.1002/art.40346
43. Baker JF, Billig E, Michaud K et al. Weight Loss, the Obesity Paradox, and the Risk of Death in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (7): 1711–7. DOI: 10.1002/art.39136
44. Gonzalez A, Maradit Kremers H et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (11): 3583–7. DOI: 10.1002/art.22979
45. Wolfe F, Michaud K. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (10): 1471–9. DOI: 10.1002/acr.21627
46. Sattar N, McInnes IB. Rheumatoid arthritis: Debunking the obesity-mortality paradox in RA. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11 (8): 445–6. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.93
47. Baker JF, Kerr G, Mikuls TR. Does Rheumatoid Arthritis Cause an Obesity Paradox? Comment on the Article by Sparks et al. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70 (4): 627. DOI: 10.1002/art.40412
48. Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: a complication of rheumatoid arthritis moves into the 21st century. *Arthritis Res Ther* 2009; 11 (2): 108. DOI: 10.1186/ar2658
49. Cutolo M, Nikiphorou E. Don't neglect nutrition in rheumatoid arthritis! *RMD Open* 2018; 4 (1): e000591. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000591. eCollection 2018.

50. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM et al. Rheumatoid cachexia: depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19 (10): 1505–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1464859>
51. Engvall IL, Elkan AC, Tengstrand B et al. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand J Rheumatol* 2008; 37 (5): 321–8. DOI: 10.1080/03009740802055984
52. Escalante A, Haas RW, del Rincon I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med* 2005; 165 (14): 1624–9. DOI: 10.1001/archinte.165.14.1624
53. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 (3): 450–62. DOI: 10.1093/rheumatology/keq266
54. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (10): 1316–21. DOI: 10.1136/ard.2006.060319
55. Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ et al. Independent role of conventional cardiovascular risk factors as predictors of C-reactive protein concentrations in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34 (4): 681–8. <https://journals.co.za/content/cardio/1/18/3/EJC22990>
56. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2016. <https://www.libfox.ru/654075-dmitry-truhan-klivnika-diagnostika-i-lechenie-osnovnyh-revmaticheskikh-bolezney.html>  
[Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Bolezni serdечно-sosudistoj sistemy: klinika, diagnostika i lechenie.* Saint Petersburg: Speclit, 2016. <https://www.libfox.ru/654075-dmitry-truhan-klivnika-diagnostika-i-lechenie-osnovnyh-revmaticheskikh-bolezney.html> (in Russian).]
57. Panopoulos S, Tektonidou M, Drosos AA et al. Prevalence of comorbidities in systemic sclerosis versus rheumatoid arthritis: a comparative, multicenter, matched-cohort study. *Arthritis Res Ther* 2018; 20 (1): 267. DOI: 10.1186/s13075-018-1771-0
58. Kurmann RD, Mankad R. Atherosclerotic vascular disease in the autoimmune rheumatologic woman. *Clin Cardiol* 2018; 41 (2): 258–63. DOI: 10.1002/clc.22916
59. Gobbi CA, Asbert P, Alba PB et al. Lipid profile in early arthritis and its relation with inflammatory activity. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2017; 74 (3): 256–62. DOI: 10.31053/1853.0605.v74.n3.16623
60. Lawler PR, Akinkuolie AO, Ridker PM et al. Discordance between Circulating Atherogenic Cholesterol Mass and Lipoprotein Particle Concentration in Relation to Future Coronary Events in Women. *Clin Chem* 2017; 63 (4): 870–9. DOI: 10.1373/clinchem.2016.264515
61. Mackey RH, Kuller LH, Moreland LW. Update on Cardiovascular Disease Risk in Patients with Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2018; 44 (3): 475–87. DOI: 10.1016/j.rdc.2018.03.006
62. Hollan I, Ronda N, Dessein P et al. Lipid management in rheumatoid arthritis: a position paper by the Cardiovascular Pharmacotherapy Working Group of European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019. pii: pvz033. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz033
63. Sun DM, Ding Y, Zhnag Y, Xia K. Serum lipid profile in children with different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2019; 21 (6): 547–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31208507>
64. McGrath CM, Young SP. Lipid and Metabolic Changes in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17 (9): 57. DOI: 10.1007/s11926-015-0534-z
65. Liao KP, Playford MP, Michelle F et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4 (2). pii: e001588. DOI: 10.1161/JAHA.114.001588
66. Berrougui H, Momo CN, Khalil A. Health benefits of high-density lipoproteins in preventing cardiovascular diseases. *J Clin Lipidol* 2012; 6 (6): 524–33. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.04.004
67. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE et al. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (4): 560–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201228
68. Jamnitski A, Levels JH, van den Oever IA, Nurmohamed MT. High-density lipoprotein profiling changes in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a cohort study. *J Rheumatol* 2013; 40 (6): 825–30. DOI: 10.3899/jrheum.121358
69. Agca R, Heslinga SC, van Halm VP, Nurmohamed MT. Atherosclerotic cardiovascular disease in patients with chronic inflammatory joint disorders. *Heart* 2016; 102 (10): 790–5. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307838
70. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E et al; A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77 (1): 48–54. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211735
71. Paraskevas KI. Statin treatment for rheumatoid arthritis: a promising novel indication. *Clin Rheumatol* 2008; 27 (3): 281–7. DOI: 10.1007/s10067-007-0806-8
72. Gobbi CA, Asbert P, Alba PB et al. Lipid profile in early arthritis and its relation with inflammatory activity. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2017; 74 (3): 256–62. DOI: 10.31053/1853.0605.v74.n3.16623
73. Castro LL, Lanna CCD, Rocha MP et al. Recognition and control of hypertension, diabetes, and dyslipidemia in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2018; 38 (8): 1437–42. DOI: 10.1007/s00296-018-4084-3
74. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46 (9): 1477–82. DOI: 10.1093/rheumatology/kem169
75. Proterogerou AD, Panagiotakos DB, Zampeli E et al. Arterial hypertension assessed "out-of-office" in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated "white coat" phenomenon. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 (5): R142. DOI: 10.1186/ar4324
76. Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Бутусова С.В. и др. Повреждение эндотелия и суточный профиль артериального давления при ревматоидном артрите. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (5): 89–95. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000052  
[Shilkina N.P., Yunonin I.E., Butusova S.V. et al. Endothelial damage and circadian blood pressure profile in rheumatoid arthritis. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (5): 86–95. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000052 (in Russian).]
77. De Groot L, Jager NA. Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients? *Rheumatology* 2015; 54: 1257–61. DOI: 10.1093/rheumatology/keu459
78. Cohen Tervaert JW. Hypertension: an autoimmune disease? *Hypertens Res* 2011; 34 (4): 443–4. DOI: 10.1038/hr.2011.15
79. Новикова Д.С., Полкова Т.В., Насонов Е.Л. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011; 49 (3): 52–68. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-574>  
[Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov E.L. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011; 49 (3): 52–68. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-574> (in Russian).]
80. Chung CP, Oeser A, Solus JF et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (7): 2105–12. DOI: 10.1002/art.23600
81. Ursini F, Russo E, D'Angelo S et al. Prevalence of undiagnosed diabetes in rheumatoid arthritis: an OGTT study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (7): e2552. DOI: 10.1097/MD.0000000000002552
82. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P et al. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in patients affected by rheumatoid arthritis: results from a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (34): e7896. DOI: 10.1097/MD.0000000000007896
83. Pi H, Zhou H, Jin H et al. Abnormal Glucose Metabolism in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 9670434. DOI: 10.1155/2017/9670434
84. Contreras-Haro B, Hernandez-Gonzalez SO, Gonzalez-Lopez L et al. Fasting triglycerides and glucose index: a useful screening test for assessing insulin resistance in patients diagnosed with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Diabetol Metab Syndr* 2019; 11: 95. DOI: 10.1186/s13098-019-0495-x. eCollection 2019.
85. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and b-cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (11): 1887–94. DOI: 10.1136/ard.2011.151464
86. Simard JF, Mittelman MA. Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES III participants aged 60 and older. *J Rheumatol* 2007; 34 (3): 469–73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183622>
87. Nicolau J, Lequerré T, Bacquet H, Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine* 2017; 84 (4): 411–6. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.09.001
88. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107 (9): 1303–7. DOI: 10.1161/01.cir.0000054612.26458.b2
89. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (12): 2114–7. DOI: 10.1136/ard.2009.125476
90. Gallagher L, Cregan S, Biniecka M et al. Insulin Resistant Pathways are associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and are Subject to Disease Modification through Metabolic Reprogramming; A Potential Novel Therapeutic Approach. *Arthritis Rheumatol* 2019. DOI: 10.1002/art.41190
91. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (2): 112–8. [https://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/consilium\\_medicum-02-2010/kardiovaskulyarnye\\_faktory\\_riska\\_pri\\_revmaticheskikh\\_zabolevaniyakh\\_svyaz\\_s\\_vospaleniem/](https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-02-2010/kardiovaskulyarnye_faktory_riska_pri_revmaticheskikh_zabolevaniyakh_svyaz_s_vospaleniem/)  
[Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Kardiovaskulyarnye faktory riska pri revmaticheskikh zabolevaniyakh: svyaz' s vospaleniem. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (2): 112–8. [https://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/consilium\\_medicum-02-2010/kardiovaskulyarnye\\_faktory\\_riska\\_pri\\_revmaticheskikh\\_zabolevaniyakh\\_svyaz\\_s\\_vospaleniem/](https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-02-2010/kardiovaskulyarnye_faktory_riska_pri_revmaticheskikh_zabolevaniyakh_svyaz_s_vospaleniem/) (in Russian).]
92. Giacomelli R, Ruscitti P, Alvaro S et al. IL-1b at the crossroad between rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: may we kill two birds with one stone? *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12 (8): 849–55. DOI: 10.1586/1744666X.2016.1168293
93. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P et al. IL-1 inhibition improves insulin resistance and adipokines in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: An observational study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (7): e14587. DOI: 10.1097/MD.00000000000014587
94. Corrado A, Colia R, Rotondo C et al. Changes in serum adipokines profile and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- $\alpha$ . *Curr Med Res Opin* 2019; 35 (12): 2197–205. DOI: 10.1080/03007995.2019.1654988
95. Castañeda S, Remuzgo-Martinez S, López-Mejías R et al. Rapid beneficial effect of the IL-6 receptor blockade on insulin resistance and insulin sensitivity in non-diabetic patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (3): 465–73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30418124>
96. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med* 2006; 119 (6): 503.e1–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.053

97. Crowson CS, Rollefstad S, Kitas GD et al. A Trans-Atlantic Cardiovascular Risk Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Challenges of developing a cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2017; 12 (3): e0174656. DOI: 10.1371/journal.pone.0174656. eCollection 2017.
98. Legge A, Hanly JG. Managing premature atherosclerosis in patients with chronic inflammatory diseases. *CMAJ* 2018; 190 (14): 430–9. DOI: 10.1503/cmaj.170776
99. Chang K, Yang SM, Kim SH et al. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 22279–95. *Int J Mol Sci* 2014; 15 (12): 22279–95. DOI: 10.3390/ijms15122279
100. Sparks JA, Karlson EW. The Roles of Cigarette Smoking and the Lung in the Transitions Between Phases of Preclinical Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18 (3): 15. DOI: 10.1007/s11926-016-0563-2
101. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (1): 70–81. DOI: 10.1136/ard.2008.096487
102. De Hair MJ, Landewé RB, van de Sande MG et al. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (10): 1654–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202254
103. Rojas-Serrano J, Pérez LL, García CG et al. Current smoking status is associated to a non-ACR 50 response in early rheumatoid arthritis. A cohort study. *Clin Rheumatol* 2011; 30 (12): 1589–93. DOI: 10.1007/s10067-011-1775-5
104. Ishikawa Y, Ikari K, Hashimoto M et al. Shared epitope defines distinct associations of cigarette smoking with levels of anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (11): 1480–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215463
105. Van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2020; p. 102392. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102392
106. Chung CP, Avalos I, Raggi P, Stein CM. Atherosclerosis and inflammation: insights from rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26 (8): 1228–33. DOI: 10.1007/s10067-007-0548-7
107. Van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJ et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (11): 1473–7. DOI: 10.1136/ard.2005.050443
108. Veldhuijzen van Zanten JJ, Rouse PC, Hale ED et al. Perceived Barriers, Facilitators and Benefits for Regular Physical Activity and Exercise in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Literature. *Sports Med* 2015; 45 (10): 1401–12. DOI: 10.1007/s40279-015-0363-2
109. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (9): 1286–98. DOI: 10.1093/rheumatology/ken159
110. Hernández-Hernández V, Ferraz-Amaro I, Diaz-González F. Influence of disease activity on the physical activity of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (4): 722–31. DOI: 10.1093/rheumatology/ket422
111. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Physical activity in spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2015; 35 (3): 393–404. DOI: 10.1007/s00296-014-3141-9
112. Boo S, Oh H, Froelicher ES, Suh CH. Knowledge and perception of cardiovascular disease risk among patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2017; 12 (4): e0176291. DOI: 10.1371/journal.pone.0176291. eCollection 2017.
113. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJ et al. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (11): 1819–25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202075
114. Andrades C, Fuego C, Manrique-Ariza S, Fernández-Nebro A. Management of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus* 2017; 26 (13): 1407–19. DOI: 10.1177/0961203317704710
115. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (1): 64–9. DOI: 10.1136/ard.2006.059980
116. López-Mejías R, Corrales A, Vicente E et al. Influence of coronary artery disease and subclinical atherosclerosis related polymorphisms on the risk of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Sci Rep* 2017; 7: 40303. DOI: 10.1038/srep40303
117. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Hajeer AH. Influence of human leukocyte antigen-DRB1 on the susceptibility and severity of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31 (6): 355–60. DOI: 10.1053/sarh.2002.32552
118. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2003; 114 (8): 647–52. DOI: 10.1016/s0002-9343(03)00133-5
119. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Ollier WE. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: influence of HLA-DRB1 alleles. *Autoimmun Rev* 2004; 3 (4): 301–4. DOI: 10.1016/j.autrev.2003.10.006
120. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57 (1): 125–32. DOI: 10.1002/art.22482
121. Ollier W, Venables PJ, Mumford PA et al. HLA antigen associations with extra-articular rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1984; 24 (5): 279–91. DOI: 10.1111/j.1399-0039.1984.tb02139.x
122. Salvarani C, Macchioni P, Mantovani W et al. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and HLA antigens in northern Italy. *J Rheumatol* 1992; 19 (2): 242–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1629822>
123. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992; 117 (10): 801–6. DOI: 10.7326/0003-4819-117-10-801
124. Perdriger A, Chalès G, Semana G et al. Role of HLA-DR-DR and DR-DQ associations in the expression of extraarticular manifestations and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24 (7): 1272–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9228123>
125. Panoulas VF, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS et al. Association of interleukin-6 (IL-6)-174G/C gene polymorphism with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: the role of obesity and smoking. *Atherosclerosis* 2009; 204 (1): 178–83. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.036
126. López-Mejías R, Castañeda S, González-Juanatey C et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmun Rev* 2016; 15 (11): 1013–30. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.026
127. Ghosh-Swaby OR, Kuriya B. Awareness and perceived risk of cardiovascular disease among individuals living with rheumatoid arthritis is low: results of a systematic literature review. *Arthritis Res Ther* 2019; 21 (1): 33. DOI: 10.1186/s13075-019-1817-y
128. Дутова А.Ю., Кабирова А.К., Аршин Е.В., Туев А.В. Вклад традиционных факторов риска (ТФР) в уровень сердечно-сосудистой смертности (ССС) у больных ревматоидным артритом. В сб.: Научная сессия Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вagnera. 2015; с. 16–8. <https://elibrary.ru/item.asp?id=24821767> [Dutova A.Iu., Kabirova A.K., Arshin E.V., Tuev A.V. Vklad traditsionnykh faktorov riska (TFR) v uroven' serdечно-sosudistoi smertnosti (SSS) u bol'nykh revmatoidnym artritom. V sb.: Nauchnaia sessiia Permskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. akad. E.A. Vagnera. 2015; s. 16–8. <https://elibrary.ru/item.asp?id=24821767> (in Russian).]
129. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (1): 17–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209775
130. Zegkos T, Kitas G, Dimitoulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016; 8 (3): 86–101. DOI: 10.1177/1759720X16643340
131. Ladak K, Hashim J, Clifford-Rashotte M et al. Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis: A large gap to close. *Musculoskeletal Care* 2018; 16 (1): 152–7. DOI: 10.1002/msc.1196
132. Hollan I, Dessein PH, Ronda N et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2015; 14 (10): 952–69. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.06.004
133. Day AL, Singh JA. Cardiovascular Disease Risk in Older Adults and Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: What Role Can Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Play in Cardiovascular Risk Reduction? *Drugs Aging* 2019; 36 (6): 493–510. DOI: 10.1007/s40266-019-00653-0

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Трухан Дмитрий Иванович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>

**Иванова Дарья Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4145-7969>

**Белус Кристина Дмитриевна** – студентка 6-го курса лечебного фака-та ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: 15krestik1995@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4466-5947>

**Dmitry I. Trukhan** – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>

**Darya S. Ivanova** – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4145-7969>

**Kristina D. Belus** – Student, Omsk State Medical University. E-mail: 15krestik1995@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4466-5947>

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020

# Перикардиты в ревматологии: современные клинико-диагностические аспекты и вопросы терапии

Б.С. Белов<sup>✉</sup>, Г.М. Тарасова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
✉belovbor@yandex.ru

## Аннотация

Этиология заболеваний перикарда включает две большие группы нозологий – инфекционные и неинфекционные. Среди неинфекционных причин перикардитов важное место занимают иммуновоспалительные ревматические заболевания. В настоящем обзоре изложены клиническая симптоматика и данные дополнительных исследований при основных формах поражения перикарда (перикардит, выпот в полость перикарда, тампонада перикарда и констриктивный перикардит), представлены частота и особенности течения перикардиальной патологии при основных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку и системную склеродермию. Отражены основные подходы к терапии разных форм перикардитов.

**Ключевые слова:** перикардит, тампонада сердца, диагностика, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, колхицин, лечение, рекомендации.

**Для цитирования:** Белов Б.С., Тарасова Г.М. Перикардиты в ревматологии: современные клинико-диагностические аспекты и вопросы терапии. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 26–30. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200060

Lecture

## Pericarditis in rheumatology: modern clinical and diagnostic aspects and treatment aspects

Boris S. Belov<sup>✉</sup>, Galina M. Tarasova

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
✉belovbor@yandex.ru

## Abstract

Pericarditis disorders etiology includes two large groups of disorders: infectious and non-infectious. Among non-infectious causes of pericarditis immunoinflammatory rheumatic diseases take an important place. The present review shows clinical presentation and results of additional studies in main forms of pericard damage (pericarditis, pericardial effusion, cardiac tamponade, and constrictive pericarditis). Also, incidence of pericard pathology in major immunoinflammatory rheumatic diseases including rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and systemic scleroderma are presented. Basic approaches to treatment of different forms of pericarditis are presented.

**Key words:** pericarditis, cardiac tamponade, diagnostics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, colchicine, treatment, recommendations.

**For citation:** Belov B.S., Tarasova G.M. Pericarditis in rheumatology: modern clinical and diagnostic aspects and treatment aspects. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 26–30. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200060

Перикард (околосердечная сумка) представляет собой тонкий и плотный мешок, состоящий из внутреннего и наружного листков, между которыми имеется полость, содержащая около 25 мл жидкости. Перикард отгораживает сердце от других органов грудной клетки, способствует лучшему наполнению предсердий сердца кровью, препятствует его смещению и перерастяжению при физических нагрузках.

Поражения перикарда могут быть изолированными или являться составной частью при других заболеваниях, включая системные. Наиболее распространенным заболеванием перикарда в клинической практике является перикардит. Встречаемость острого перикардита составляет 27,7 случая на 100 тыс. населения в год, а частота связанных с ним госпитализаций – 3,32 на 100 тыс. человеко-лет. Внутрибольничная летальность при остром перикардите составляет 1,1% и увеличивается с возрастом, а также при развитии тяжелых инфекций (пневмония, септицемия) [1, 2].

## Этиология

Этиология заболеваний перикарда разнообразна и включает две большие группы нозологий – инфекционные и неинфекционные (включая аутоиммунные, неопластические, метаболические и пр.); табл. 1.

Ведущую этиологическую роль в развитии перикардитов играют разнообразные инфекционные агенты, в первую очередь вирусы: Коксаки, ЕСНО, Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса 6-го типа, аденовирусы, парвовирус В19 и др. Среди неинфекционных причин перикардитов важное место занимают иммуновоспалительные ревмати-

ческие заболевания (ИВРЗ), при которых частота вовлечения перикарда в процесс может достигать 50–80%.

## Клинические проявления

В соответствии с Европейскими рекомендациями 2015 г. [3] классическими перикардиальными синдромами считаются: перикардит, выпот в полость перикарда, тампонада перикарда и констриктивный перикардит. Возможно развитие выпота и тампонады без перикардита в зависимости от нозологической группы.

По характеру течения выделяют следующие виды перикардитов: острый (продолжительность до 4 нед), затяжной (более 4–6 нед, но меньше 3 мес без ремиссии), рецидивирующий (повторный случай перикардита после бессимптомного интервала 4–6 нед и дольше, обычно в пределах 18–24 мес, но точная верхняя граница не установлена), хронический (более 3 мес).

Основная жалоба больных с острым перикардитом – тупая давящая боль в области сердца с иррадиацией в оба плеча, область трапециевидной мышцы, шею. Она усиливается при глубоком дыхании, может сопровождаться одышкой, сухим кашлем, познабливанием, что делает клиническую картину похожей на таковую при остром левостороннем плеврите. Важными особенностями боли при перикардите, в отличие от приступов стенокардии, являются постепенное нарастание, продолжительность от нескольких часов до нескольких суток, отсутствие эффекта от приема нитроглицерина, временное стихание при приеме наркотических анальгетиков.

Ведущий симптом перикардита – шум трения перикарда, может быть одно-, двух- или трехкомпонентным. Выслуши-

**Таблица 1. Этиология заболеваний перикарда [3]**

<p><b>А. Инфекционные причины:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• вирусные (часто)</li> <li>• бактериальные</li> <li>• грибковые (редко)</li> <li>• паразитарные (крайне редко)</li> </ul>
<p><b>Б. Неинфекционные причины:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• аутоиммунные (часто): системные аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания (ревматическая лихорадка, СКВ, синдром Шегрена, РА, системная склеродермия), системные васкулиты (гранулематоз с полиангиитом, синдром Черджа–Стросс, болезнь Гортана, болезнь Такаюсу, болезнь Бехчета, узелковый полиартериит), саркоидоз, семейная средиземноморская лихорадка, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Стилла</li> <li>• неопластические: первичные опухоли (редко, в первую очередь – мезотелиома), вторичные метастатические опухоли (часто, в первую очередь – рак легкого и молочной железы, лимфома)</li> <li>• метаболические: уремия, микседема, анорексия, прочие – редко</li> <li>• травматические и ятрогенные</li> <li>• лекарственные (редко)</li> <li>• прочие</li> </ul>

ваеется над зоной абсолютной тупости сердца и отличается плохой проводимостью («умирает там же, где появляется»). В отличие от клапанных пороков сердца, все компоненты шума трения перикарда схожи по характеру и интенсивности («ритм паровоза»).

Динамика развития и выраженность симптомов при выпоте в полость перикарда в первую очередь обусловлены скоростью накопления жидкости. В случаях медленного накопления выпота больные могут не предъявлять сердечных жалоб в течение длительного времени. При достаточном быстром накоплении жидкости появляется и нарастает одышка при физической нагрузке, а затем и в покое, которая может уменьшаться в положении сидя с наклоном туловища вперед. Возникает сухой кашель, обусловленный давлением экссудата на трахею и бронхи. При значительном количестве экссудата перкуторно определяется расширение площади сердечной тупости во все стороны. Шум трения перикарда встречается редко.

При накоплении перикардиальной жидкости в объеме, затрудняющем ток крови в желудочки, может развиться сердечная тампонада. Чаще она развивается постепенно, клинические симптомы схожи с таковыми при сердечной недостаточности. Важнейший признак сердечной тампонады – «парадоксальный пульс» – снижение систолического артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. во время вдоха при неизменном диастолическом артериальном давлении. Выраженность гемодинамических нарушений зависит от скорости накопления и количества содержимого перикарда, растяжимости перикарда, давлений наполнения и подвижности камер сердца.

Редким, но крайне тяжелым последствием хронического воспаления перикарда, приводящим к нарушению наполнения желудочков сердца и снижению их функции, является констриктивный перикардит. В типичных случаях клиническая картина характеризуется симптоматикой правожелудочковой недостаточности. При этом больные предъявляют жалобы на одышку, быструю утомляемость, периферические отеки. Возможно развитие плеврального выпота, гепатомегалии и асцита.

## Диагностика

При остром перикардите возможны следующие изменения лабораторных показателей: лейкоцитоз, СОЭ, повышенный уровень С-реактивного белка,  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов, умеренное повышение параметров, отражающих сопутствующий воспалительный процесс в сердечной мышце (креатинфосфокиназа и ее МВ-фракция, аспарагиновая и аланиновая трансаминазы, лактатдегидрогеназа). В зависимости от предполагаемой причины также целесообразно проведение следующих исследований: туберкулиновая кожная проба/диаскин-тест/квантифероновый тест, посев

крови на гемокультуру (при инфекционном эндокардите), вирусологические исследования, тесты на антитела к ВИЧ, серологические исследования на грибы, определение анти-нуклеарного фактора, ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов, антител к кардиолипину, титров антистрептолизина-О (при ИВРЗ) и т.д.

К наиболее ранним изменениям электрокардиограммы – ЭКГ (I фаза) относят повышение сегмента ST во II–III стандартных отведениях и в отведениях V<sub>2-6</sub> с реципрокным снижением ST только в отведениях aVR и V1. Одновременно наблюдается снижение сегмента PR в нижнебоковых отведениях (II, III, aVF, V<sub>5-6</sub>). Примерно через 1 нед (II фаза) отмечается возвращение сегментов ST и T к изолинии. После этого происходит инверсия зубца T в большинстве отведений (III фаза). В дальнейшем ЭКГ возвращается к исходной или (при хроническом воспалении) зубцы T остаются отрицательными (IV фаза).

Для перикардита, в отличие от инфаркта миокарда, характерны:

- 1) отсутствие изменений комплекса QRS;
- 2) быстрая динамика ЭКГ-изменений с инверсией зубца T в течение первых 2 сут;
- 3) инверсия зубца T опережает снижение до изолинии сегмента ST.

При выпоте в перикард на ЭКГ отмечают снижение вольтажа комплексов QRS и зубцов T, депрессию сегмента PR, изменение интервала ST, а также феномен электрической альтернации.

На рентгенограммах органов грудной клетки могут быть выявлены признаки плевроперикардиального поражения, а также кальцинаты в перикарде. Кардиоторакальный индекс начинает меняться только при перикардиальном выпоте более 300 мл.

Основной метод диагностики выпота – доплер-эхокардиография (ЭхоКГ). С ее помощью выявляют расхождение листков перикарда при объеме выпота, превышающем 15–35 мл. Применяют следующие градации выраженности выпота:

- 1) малый (расхождение листков перикарда <10 мм);
- 2) умеренный (10–20 мм);
- 3) выраженный (>20 мм).

По мнению экспертов Европейского кардиологического общества (ESC), диагноз острого перикардита правомочен при наличии двух критериев из следующих:

- 1) боль в груди (>85–90% случаев), обычно острая, подобная плевриту, ослабевающая в положении сидя с наклоном тела вперед;
- 2) шум трения перикарда (>33% случаев);
- 3) изменения ЭКГ (до 60% случаев) – распространенное повышение сегмента ST или депрессия сегмента PR в острую фазу;
- 4) выпот в полость перикарда (до 60% случаев, обычно умеренный). В то же время эти критерии не могут рассматриваться в качестве «золотого стандарта» диагностики острого перикардита из-за отсутствия надежных доказательств [4].

Основные ЭхоКГ-признаки тампонады сердца – диастолический коллапс передней стенки правого желудочка, коллапс правого и левого предсердий и очень редко – левого желудочка, увеличение диастолической жесткости стенки левого желудочка («псевдогипертрофия»), дилатация нижней полой вены при отсутствии ее спадения на вдохе, симптом «плавающего» сердца (свободное его движение в полости перикарда). Эта увеличенная подвижность сердца может вызвать такие ЭхоКГ-феномены, как псевдопролапс митрального клапана, псевдосистолическое движение митрального клапана кпереди, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, мезосистолическое закрытие аортального клапана. При доплер-ЭхоКГ-исследовании отмечают нарастание кровотока через трикуспидальный

клапан и уменьшение через митральный во время вдоха с обратным соотношением при выдохе, снижение систолического и диастолического кровотока в системных венах при выдохе с увеличением обратного кровотока при сокращении предсердий, большие дыхательные колебания кровотока в митральном и трикуспидальном клапанах [5].

Диагноз констриктивного перикардита подтверждают при доплер-ЭхоКГ (феномен «отскакивания» перегородки, утолщение и кальцификация перикарда и т.д.), компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии.

### Перикардит при ревматических заболеваниях

Вопреки распространенному мнению, вовлечение в процесс перикарда при **острой ревматической лихорадке** (ОРЛ) встречается редко. Следует подчеркнуть, что в настоящее время в соответствии с международными рекомендациями [6] основным критерием ревматического кардита считается вальвулит, возможно, в сочетании с миокардитом или миоперикардитом (панкардит). По материалам ФБГНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», частота панкардита при ОРЛ составляет 2,5–4,6% у взрослых [7, 8] и 6,6% у детей [9]. Поражение сердца по типу миоперикардита при отсутствии вальвулита расценивается как маловероятное для ОРЛ. При этом требуется проведение тщательной дифференциальной диагностики с миоперикардитами другой этиологии, в первую очередь – вирусной.

У больных **ревматоидным артритом** (РА) частота поражения перикарда колеблется от 15–35% (по данным ЭхоКГ) до 50% (при аутопсии). Клинически манифестный перикардит встречается лишь в 2–4% случаев, как правило, у молодых мужчин с лихорадкой, подкожными узелками, высокими титрами ревматоидного фактора, умеренной анемией и значительно ускоренной СОЭ. Взаимосвязь частоты развития перикардиальной патологии с длительностью РА не установлена. При РА описаны все виды перикардита (от сухого до констриктивного). У отдельных больных поражение перикарда может быть первым проявлением болезни. В перикардиальном выпоте выявляют лейкоцитоз, высокое содержание белка и цитокинов, уровень сахара и комплемента, как правило, снижен, возможно обнаружение иммунных комплексов, ревматоидного фактора. По сравнению с другими видами выпотного перикардита (бактериальным, опухолевым) при РА значительно чаще выявляют высокие значения  $\gamma$ -глобулинов и лактатдегидрогеназы в сочетании с низким содержанием глюкозы. Большинство авторов подчеркивают явный эффект от назначения глюкокортикоидов (ГК) и генно-инженерных биологических препаратов [10–13]. В то же время следует помнить о возможности развития инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии. В частности, описан случай пиурентного (гнояного) перикардита с развитием тампонады у больного РА, получавшего метотрексат и ритуксимаб [14].

У больных **системной красной волчанкой** (СКВ) перикардит является наиболее частой формой поражения сердца, отражает высокую активность воспалительного процесса и входит (наряду с плевритом) в разряд классификационных критериев болезни. При клиническом и инструментальном исследовании его выявляют в 25–50% случаев, при аутопсии – в 80%. Наиболее характерен сухой перикардит (>20%). У отдельных больных наблюдается значительный выпот в полость перикарда вплоть до тампонады сердца. В перикардиальном выпоте находят LE-клетки, антиядерные антитела, иммунные комплексы и низкий уровень комплемента. При длительном течении СКВ и рецидивирующем перикардите развиваются массивные спайки. Для этой группы больных даже вне обострения СКВ характерна стойкая боль за грудиной, в боку, усиливающаяся при смехе, чиханье; длительно может вы-

Таблица 2. Частота поражения перикарда при РЗ [10, 20–29]

Нозологическая форма	Частота, %*
Болезнь Стилла взрослых	10–23,8
Первичный синдром Шегрена	33**
Узелковый полиартериит	13–33
Синдром Черджа–Стросс	4–10
Гранулематоз с полиангиитом	2–41
Болезнь Kawasaki	25
Микроскопический полиангиит	9,1–10,6
Дерматомиозит/полимиозит	10
Смешанное заболевание соединительной ткани	29
Семейная средиземноморская лихорадка	27
Серонегативные спондилоартриты	<0,1
Гигантоклеточный артериит	1,22
Болезнь Бехчета	1,6

\*Представлены сводные данные, включающие результаты ЭхоКГ-исследования и аутопсии; \*\*только по данным ЭхоКГ [23].

являться шум трения перикарда. Крайне редко наблюдается констриктивный перикардит, требующий оперативного лечения [10, 15–17].

Несмотря на достаточную редкость клинически явного перикардита у больных **системной склеродермией**, частота его развития, по данным датских авторов [18], в 8,8 раза превышает таковую в общей популяции. Значительно чаще поражение перикарда выявляется при секционном исследовании (50–70%). ЭхоКГ обнаруживает изменения у 40% больных. Клиническая симптоматика склеродермического перикардита скудная и часто отсутствует в связи с особенностями поражения, небольшим количеством жидкости и постепенным затяжным развитием болезни, гемодинамические сдвиги вследствие этого также редки. Необходимость в пункции перикарда возникает в единичных случаях. Общее содержание белка в перикардиальной жидкости меньше, чем в сыворотке крови, соотношение глобулиновых фракций (электрофорез) аналогично. Полагают, что в основе поражения перикарда при системной склеродермии лежат как явления серозно-фибринозного полисерозита, так и перикардиальный фиброз с нарушением процессов трансудации. ЭКГ-симптомы поражения перикарда нередко отсутствуют. Изменения перикарда встречаются чаще у больных со склеродермической нефропатией и иными системными проявлениями болезни (поражение легких, желудочно-кишечного тракта, синдром Шегрена и др.). Считают, что наличие перикардита у больных системной склеродермией отражает системность и выраженность патологического процесса [10, 19].

Частота поражения перикарда при других ИВРЗ представлена в табл. 2. С практической точки зрения необходимо отметить возможность развития перикардита в дебюте заболевания, разнообразие форм и вариантов течения перикардиальной патологии (вплоть до тампонады и констрикции), а также в большинстве случаев – хороший ответ на терапию ГК (в том числе мегадозами).

### Лечение

Как отмечают эксперты ESC, на сегодняшний день нет препаратов, содержащих в инструкции по применению показание «перикардит», поэтому вся медикаментозная терапия заболеваний перикарда является off-label, т.е. назначается по показаниям, не утвержденным регулирующими органами.

В большинстве случаев требуется госпитализация для уточнения этиологии, проведения дифференциальной диагностики, а также при наличии хотя бы одного из неблагоприятных прогностических признаков или недостаточного

**Таблица 3. Стратифицированный подход к тактике ведения больных острым перикардитом [30]**

Случаи высокого риска – наличие хотя бы одного негативного прогностического предиктора
Негативные прогностические предикторы Большие: • лихорадка >38°C • подострое начало • выраженный выпот в перикард • тампонада сердца • недостаточный ответ на НПВП после хотя бы 1 нед терапии Малые: • миоперикардит • иммуносупрессия • травма • пероральные антикоагулянты
Случаи умеренного риска – отсутствие негативных прогностических предикторов + недостаточный ответ на НПВП
Случаи низкого риска – отсутствие негативных прогностических предикторов + хороший ответ на НПВП
Примечание. Госпитализация показана в случаях высокого и умеренного риска. Большие предикторы выработаны на основе многофакторного анализа, малые – основаны на мнении экспертов и данных литературы.

ответа на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП); табл. 3.

В табл. 4 отражены ведущие принципы лечения перикардитов. Основу составляют НПВП – ибупрофен 1200–2400 мг/сут и диклофенак 150 мг/сут внутрь, назначаемые в сочетании с гастропротекторами, в среднем в течение 3 нед до исчезновения выпота в перикарде. У больных, имеющих язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, могут применяться НПВП, относящиеся к селективным ингибиторам циклооксигеназы-2 (мелоксикам, целекоксиб). С целью улучшения ответа на терапию и предотвращения рецидивов добавляется колхицин в малых дозах – 0,5 мг 1 раз в день (масса тела <70 кг) или 2 раза в день (масса тела ≥70 кг). При неэффективности НПВП и прогрессировании процесса дополнительно назначают (после уточнения этиологии!) лечение преднизолоном в дозе 0,2–0,5 мг/кг в сутки в течение 2 нед (при остром течении) или 2–4 нед (при рецидиве) до разрешения симптомов и/или нормализации воспалительных показателей (СОЭ, СРБ) с последующим снижением вплоть до отмены (табл. 5). При этом каждый эпизод снижения дозы (особенно начиная с 25 мг) выполняется при отсутствии клинических симптомов и нормальных показателях воспалительной активности. Всем пациентам, получающим ГК, рекомендуется прием препаратов кальция (из расчета 1200–1500 мг/сут внутрь) и витамина D (800–1000 МЕ/сут). Больным женщинам в постменопаузе и мужчинам 50 лет и старше, у которых длительное лечение ГК начинается с дозы 5,0–7,5 мг/сут и выше, рекомендуются бисфосфонаты для предотвращения потери костной массы.

При развитии перикардита в рамках ИВРЗ доза ГК и продолжительность лечения этими препаратами определяются тяжестью и активностью фоновой ревматической патологии.

У больных с ГК-зависимым рецидивирующим перикардитом при отсутствии ответа на колхицин может быть назначен внутривенный иммуноглобулин. В подобных ситуациях представляется весьма перспективным применение рекомбинантного антагониста рецепторов интерлейкина-1β препарата анакинра. Так, в ходе выполненного итальянскими авторами рандомизированного контролируемого исследования была показана высокая эффективность анакинры у больных с ГК-зависимыми и колхицинорезистентными формами идиопатического рецидивирующего перикардита [31].

У большинства пациентов с вирусным перикардитом на фоне противовоспалительной терапии отмечаются быстрая положительная динамика, и специфическое лечение, как правило, не требуется. При гнойном перикардите необходимы дренирование полости перикарда и промывание ее физиологическим раствором в сочетании с антимикробной терапией. Курс антимикробной терапии следует продол-

**Таблица 4. Общие принципы лечения перикардитов**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• НПВП (ибупрофен, диклофенак, нимесулид, мелоксикам)</li> <li>• ГК (преднизолон, метилпреднизолон)</li> <li>• Антиинфекционная терапия (интерферон, антибиотики, противотуберкулезные, противогрибковые средства)</li> <li>• Внутривенный иммуноглобулин</li> <li>• Анакинра</li> <li>• Лечение основного заболевания</li> <li>• Симптоматическая терапия</li> <li>• Перикардиоцентез, дренирование перикарда</li> <li>• Оперативное лечение (чрескожная баллонная перикардиотомия, перикардэктомия)</li> </ul>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Таблица 5. Схема применения ГК у больных перикардитом [30]**

Начальная доза (из расчета 0,25–0,5 мг/кг в сутки по преднизолону), мг	Режим снижения
>50	10 мг/сут каждые 1–2 нед
50–25	5–10 мг/сут каждые 1–2 нед
25–15	2,5 мг/сут каждые 2–4 нед
<15	1,25–2,5 мг/сут каждые 2–6 нед

жить до ликвидации лихорадочного синдрома, других клинических признаков болезни и нормализации числа лейкоцитов периферической крови.

Перикардиоцентез показан при клинических симптомах тампонады сердца, предполагаемом диагнозе гнойного или туберкулезного перикардита, большом объеме выпота (расхождение листков перикарда в диастолу на ЭхоКГ >20 мм), сохраняющегося более 1 нед, несмотря на проводимую медикаментозную терапию.

У больных с плотными спайками, локализованным выпотом, рецидивирующей тампонадой, персистирующей инфекцией и прогрессирующим сдавлением сердца необходима перикардэктомия. Периоперационная летальность при перикардэктомии в сочетании с антибиотиками составляет 8%.

Для лечения больных туберкулезным перикардитом используются различные комбинации препаратов (рифампицин, изониазид, пиразинамид и этамбутол), которые следует назначать только при подтвержденном диагнозе. По данным Кохрейновского обзора [32], у больных с выпотным и констриктивным туберкулезным перикардитом без ВИЧ-инфекции лечение туберкулостатиками в сочетании с ГК ассоциируется с меньшей смертностью и меньшей потребностью в перикардиоцентезе.

## Прогноз

Прогноз при острых вирусных перикардитах, как правило, благоприятный. При тампонаде сердца экстренная пункция перикарда улучшает прогноз. По данным корейских авторов, 20-летняя выживаемость больных констриктивным перикардитом после радикальной перикардэктомии составила 74,7±9,2% [33].

## Заключение

Несмотря на большое количество новых данных, полученных по рассматриваемой проблеме за последние годы, эксперты ESC отмечают, что существует много вопросов, ответы на которые еще не получены (сущность идиопатического рецидивирующего перикардита, оптимальная продолжительность лечения и др.). Необходимы дальнейшие исследования с целью разработки индивидуальных диагностических и терапевтических подходов для каждого конкретного больного перикардитом и улучшения прогноза.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Imazio M, Cecchi E, Demicheli B et al. Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart* 2008; 94 (4): 498–501.
- Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation* 2014; 130 (18): 1601–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010376
- Adler Y, Charron P, Imazio M et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015; 36 (42): 2921–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318
- McNamara N, Ibrahim A, Satti Z et al. Acute pericarditis: a review of current diagnostic and management guidelines. *Future Cardiol* 2019; 15 (2): 119–26. DOI: 10.2217/fca-2017-0102
- Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD et al. Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. 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; 25 (7): 587–610. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.002
- Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131 (20): 1806–18. DOI: 10.1161/CIR.000000000000205
- Асадов А.Г. Физическая работоспособность больных ревмокардитом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1984. [Asadov A.G. Fizicheskaya rabotosposobnost' bol'nykh revmocarditom. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 1984 (in Russian).]
- Джузенова Б.С., Котельникова Г.П., Михайлова И.Н., Насонова В.А. Острый ревмокардит у молодых мужчин. *Терапевтический архив*. 1992; 4: 58–62. [Dzhuzenova B.S., Kotelnikova G.P., Mihajlova I.N., Nasonova V.A. Ostryj revmocardit u molodykh muzhchin. *Therapeutic Archive*. 1992; 4: 58–62 (in Russian).]
- Медынцева Л.Г. Физическая работоспособность больных ревматизмом детей на этапе диспансеризации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1990. [Medynceva L.G. Fizicheskaya rabotosposobnost' bol'nykh revmatizmom detej na etape dispanserizacii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 1990 (in Russian).]
- Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани (системные ревматические заболевания): руководство для врачей. М.: Медицина, 2004. [Sigidin Ya.A., Guseva N.G., Ivanova M.M. Diffuse connective tissue diseases (systemic rheumatic diseases): a guide for doctors. Moscow: Medicine, 2004 (in Russian).]
- Guedes C, Dianchi-Fior P, Cormier B et al. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: A case-control transeophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Care Res* 2001; 45 (2): 129–35.
- McRorie ER, Wright RA, Errington ML, Luoqmani RA. Rheumatoid constrictive pericarditis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 100–3.
- El Hasbani G, Masri BK, Rebeiz AG, Uthman I. Recurrent Pericarditis as an Initial Presentation of Rheumatoid Arthritis. *Am J Med* 2020; 133 (2): e50–e51. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.07.038
- Lutman C, Finocchiaro G, Abate E et al. Purulent pericarditis in rheumatoid arthritis treated with rituximab and methotrexate. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014; 15 (12): 880–2. DOI: 10.2459/JCM.000000000000160
- Kahl LE. The spectrum of pericardial tamponade in systemic lupus erythematosus. Report of ten patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35 (11): 1343–9.
- Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999; 74 (3): 275–84.
- Dein E, Douglas H, Petri M et al. Pericarditis in Lupus. *Cureus* 2019; 11 (3): e4166. DOI: 10.7759/cureus.4166
- Butt SA, Jeppesen JL, Torp-Pedersen C et al. Cardiovascular Manifestations of Systemic Sclerosis: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2019; 8 (17): e013405. DOI: 10.1161/JAHA.119.013405
- Bissell LA, Anderson M, Burgess M et al. Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56 (6): 912–21. DOI: 10.1093/rheumatology/kew488/
- Pagnoux C, Guillemin L. Cardiac involvement in small and medium-sized vessel vasculitides. *Lupus* 2005; 14: 718–22.
- Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (5): 564–72.
- Drout MH, Hachulla E, Houvenagel E et al. [Cardiac complications in adult onset Still disease: from pericarditis to tamponade as manifestations.] *Rev Med Interne* 1994; 15 (11): 740–3.
- Gyongyosi M, Pokorny G, Jambrik Z et al. Cardiac manifestations in primary Sjogren syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996; 55 (7): 450–4.
- Hu QY, Zeng T, Sun CY et al. Clinical features and current treatments of adult-onset Still's disease: a multicentre survey of 517 patients in China. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (Suppl. 121; 6): 52–7.
- Hintenberger R, Falkinger A, Danninger K, Pieringer H. Cardiovascular disease in patients with auto-inflammatory syndromes. *Rheumatol Int* 2018; 38 (1): 37–50. DOI: 10.1007/s00296-017-3854-7
- Dall'Ara F, Frassi M, Tincani A, Airò P. A retrospective study of patients with adult-onset Still's disease: is pericarditis a possible predictor for biological disease-modifying anti-rheumatic drugs need? *Clin Rheumatol* 2016; 35 (8): 2117–23. DOI: 10.1007/s10067-015-3164-y
- Misra DP, Shenoy SN. Cardiac involvement in primary systemic vasculitis and potential drug therapies to reduce cardiovascular risk. *Rheumatol Int* 2017; 37 (1): 151–67. DOI: 10.1007/s00296-016-3435-1
- Kechida M, Salah S, Kahloun R et al. Cardiac and vascular complications of Behçet disease in the Tunisian context: clinical characteristics and predictive factors. *Adv Rheumatol* 2018; 58 (1): 32. DOI: 10.1186/s42358-018-0032-x
- Tosano S, Adler Y, Azriel S et al. Pericarditis among giant cell arteritis patients: From myth to reality. *Clin Cardiol* 2018; 41 (5): 623–7. DOI: 10.1002/clc.22927
- Imazio M, Spodick DH, Brucato A et al. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation* 2010; 121 (7): 916–28. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844753
- Brucato A, Imazio M, Gattorno M et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316 (18): 1906–12. DOI: 10.1001/jama.2016.15826
- Wiysonge CS, Ntsekhe M, Thabane L et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Sys Rev* 2017; 9: CD000526. DOI: 10.1002/14651858.CD000526.pub2
- Choi MS, Jeong DS, Oh JK et al. Long-term results of radical pericardiectomy for constrictive pericarditis in Korean population. *J Cardiothorac Surg* 2019; 14 (1): 32. DOI: 10.1186/s13019-019-0845-7

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Белов Борис Сергеевич** – д-р мед. наук, зав. лаб. изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: belovbor@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

**Тарасова Галина Михайловна** – ст. науч. сотр. лаб. изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: verizubgm@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

**Boris S. Belov** – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: belovbor@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

**Galina M. Tarasova** – Senior Research Officer, Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: verizubgm@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020

# Возможности хронотерапии при артериальной гипертензии и коморбидных заболеваниях

М.В. Леонова<sup>✉</sup>

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов России»  
✉anti23@mail.ru

## Аннотация

Хронотерапия артериальной гипертензии (АГ) заключается в применении антигипертензивных препаратов (АГП) в вечернее время, что особенно рационально при нарушенном суточном ритме артериального давления – АД (non-dipping, reverse dipping). В результате хронотерапии удается не только усилить гипотензивную эффективность и нормализовать ночное снижение АД, но и улучшить сердечно-сосудистый риск. Так, в последних крупных проспективных исследованиях (МАРЕС, n=3344, Hygia Chronotherapy Trial, n=19 084) вечерний прием  $\geq 1$  препарата сопровождается достоверным дополнительным снижением риска развития всех сердечно-сосудистых исходов на 61% и 45% соответственно. При оценке влияния хронотерапии для разных классов АГП наибольший эффект был отмечен для блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II) и антагонистов кальция. Позитивный эффект хронотерапии показан у пожилых пациентов с АГ, пациентов с резистентной АГ, сопутствующей хронической болезнью почек и сахарным диабетом. По данным рандомизированных клинических исследований и метаанализов, у пациентов с АГ и хронической болезнью почек вечерний прием АГП способствовал нормализации нарушенного суточного профиля АД и достижению ренопротективного эффекта (уменьшение протеинурии, повышение скорости клубочковой фильтрации), а также снижению относительного риска сердечно-сосудистых исходов почти на 70%. В исследовании МАРЕС у пациентов с АГ и сахарным диабетом вечерний прием АГП также приводил к нормализации суточного профиля АД и значимому снижению риска исходов около 70%. Кроме того, у пациентов без анамнеза диабета при хронотерапии с вечерним приемом АГП на фоне лучшего контроля уровня амбулаторных показателей АД отмечалось снижение в 3 раза частоты новых случаев диабета (относительный риск 0,43). Применение хронотерапии при АГ и коморбидных заболеваниях является дополнительным методом оптимизации фармакотерапии, безопасным для клинической практики.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, суточный профиль артериального давления, сердечно-сосудистые исходы, хроническая болезнь почек, сахарный диабет.

**Для цитирования:** Леонова М.В. Возможности хронотерапии при артериальной гипертензии и коморбидных заболеваниях. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 31–37. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200022

## Review

# Opportunities of chronotherapy use in treatment of arterial hypertension and comorbid disorders

Marina V. Leonova<sup>✉</sup>

Interregional Public Organization "Russian Association of Clinical Pharmacologists"  
✉anti23@mail.ru

## Abstract

Arterial hypertension (AH) chronotherapy includes using antihypertensive medications (AHM) in evenings that is especially rational in patients with disturbed daily rhythm of blood pressure (BP) changes (non-dipping, reverse dipping). Chronotherapy use results in increase of hypotensive therapy effect and normalization of nocturnal BP dipping as well as cardiovascular risk reduction. In large prospective studies (MAPEC, n=3344, Hygia Chronotherapy Trial, n=19 084) intake of  $\geq 1$  medication in the evening resulted in significant additional decrease of all cardiovascular events by 61% and 45%, respectively. In chronotherapy evaluation for different AHM groups the best effect was seen in renin-angiotensin-aldosterone system antagonists (angiotensin transforming enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers) and calcium antagonists. Chronotherapy advantages were shown in elderly patients, patients with resistant AH, and comorbid chronic renal disease and diabetes mellitus. According to randomized clinical studies results and metaanalyses in patients with AH and chronic renal disease intake of AHM in the evening resulted in normalization of 24-hour BP profile and achievement of renoprotective effect (proteinuria decrease, glomerular filtration rate increase), as well as in decrease of relative risk of cardiovascular outcomes almost by 70%. In MAPEC study in patients with AH and diabetes mellitus evening intake of AHM also resulted in 24-hour BP profile normalization and significant decrease of risks by almost 70%. Apart from that, in patients without history of diabetes after chronotherapy use with evening intake of AHM apart from betel BP level control, three-fold decrease in diabetes mellitus incidence was observed (relative risk 0.43). Chronotherapy use in AH and comorbid disorders is an additional method of pharmacotherapy optimization that is safe for use in clinical practice.

**Key words:** arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, 24-hour blood pressure profile, cardiovascular outcomes, chronic renal disease, diabetes mellitus.

**For citation:** Leonova M.V. Opportunities of chronotherapy use in treatment of arterial hypertension and comorbid disorders. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 31–37. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200022

Хронотерапия является медикаментозным подходом к лечению на основе подбора дозирования лекарственных препаратов в соответствии с суточными ритмами организма в течение дня и ночи, чтобы усилить полезные эффекты и/или свести к минимуму любые побочные эффекты. В то же время существует очень мало лекарств, которые применяются в зависимости от времени суток или суточных ритмов для оптимизации фармакотерапии.

Одним из заболеваний, главный симптом которого – артериальное давление (АД), подверженное суточным колебаниям в соответствии с суточными ритмами, является артериальная гипертензия (АГ).

В настоящее время амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД) широко используется в клинической практике как для диагностики разных форм АГ, так и для оптимизации антигипертензивной терапии (АГТ) [1]. АД

непостоянно в течение дня и ночи. СМАД, проводимое вне офисной обстановки (обычно каждые 15 мин в бодрствующем состоянии и 30 мин во время сна) в течение 24 ч, позволило установить нормальный циркадный ритм АД с характерным подъемом с 6 ч утра и при пробуждении, последующим дневным постепенным снижением и значительным «провалом» на 10–20% в ночной период. Основываясь на 24-часовых профилях АД, людей с АГ можно классифицировать по четырем типам:

- 1) нормальное здоровое снижение среднего ночного АД на 10–20% по сравнению с дневным АД (dipping);
- 2) чрезмерное снижение среднего ночного АД >20% по сравнению с дневным АД (extreme dipping);
- 3) недостаточное снижение среднего ночного АД (менее 10%) по сравнению с дневным АД (non-dipping или reduced dipping);

Суточный профиль АД	ОР против dipper				
	все сердечно-сосудистые исходы	коронарные исходы	инсульты	сердечно-сосудистая смертность	общая смертность
Non-dipper	1,40*	1,20	1,43*	1,57**	1,33**
Extreme dipper	1,20	1,24	1,43	0,71	0,76
Reduced dipper	1,27**	1,10	1,28	1,28	1,17
Reverse dipper	1,79*	1,57*	1,89*	1,84**	1,73**

\* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,05$ .

4) повышение среднего ночного АД выше, чем дневное АД (reverse dipping) [1].

Доказано, что нарушение нормального суточного ритма АД является фактором риска для гипертонического повреждения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. Так, пациенты с чрезмерным ночным снижением АД подвержены риску нефатального ишемического инсульта и немой ишемии миокарда, особенно на фоне атеросклеротического стеноза артерий [2]. Известно также, что неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения, включая инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и внезапную смерть, коррелируют с резким утренним подъемом АД. Однако многочисленные исследования с применением СМАД выявили, что отсутствие нормального ночного снижения АД, которое преобладает у 32–46% пациентов с АГ, также связано с увеличением числа неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Недавнее крупнейшее когортное исследование ABC-H (Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension) с метаанализом, объединившее базу данных СМАД 17 312 больных АГ из разных стран мира, показало, что именно ночное АД является основным предиктором сердечно-сосудистых исходов – у пациентов с профилем non-dipper выявлено повышение риска всех сердечно-сосудистых исходов на 40% и сердечно-сосудистой смертности на 57%. Кроме того, в группах пациентов с профилями reduced dipper и reverse dipping также повышен риск на 27 и 29% в сравнении с подгруппой dippers, а с профилем reverse dipping повышен риск и для смертности (табл. 1) [3].

Тесная взаимосвязь между ночным АД и сердечно-сосудистыми исходами привела к гипотезе о том, что нацеливание АГТ на определенное время суток, известное как хронотерапия, может иметь клиническую пользу [4].

### Хронотерапия при АГ

В ряде предыдущих многочисленных проспективных клинических исследований (1991–2011 гг.) были показаны значимые различия между утренним и вечерним приемом АГП разных фармакологических классов преимущественно однократного дозирования для повышения эффективности АГТ и влияния на суточный профиль АД [5]. Так, вечерний прием блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) по сравнению с утренним приемом приводит к большему терапевтическому эффекту на ночное АД и дополнительной степени ночного снижения АД, улучшая суточный профиль АД, что подтверждает клиническую значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС (табл. 2). Их влияние на ночное АД представляет класс-эффект, основанный на фармакодинамике и воздействии на активность РААС, которая также характеризуется циркадностью суточного ритма. Наоборот, антагонисты кальция (АК) группы дигидропиридина оказывают более равномерное снижение АД в течение дня и ночи независимо от времени их приема, существенно не влияя на степень ночного снижения АД. Однако вечерний прием АК значительно улучшает переносимость, уменьшая побочные эффекты, главным образом отеки лодыжек. Адреноблокаторы (АБ) не показали существенного влияния на ночной уровень АД,

что также может быть связано с их преимущественной фармакодинамикой на симпатическую активность, наиболее выраженную в течение дня. Так,  $\beta$ -АБ в основном снижают АД во время бодрствования с меньшим влиянием на АД во время сна; они либо оказывают незначительное влияние на циркадный профиль АД, либо изменяют его в сторону non-dipping, что сильно коррелирует с хорошо известным циркадным ритмом симпатического тонуса [6]. Фармакодинамика и эффективность  $\alpha$ -АБ доксазозина ГИТС тоже зависит от суточного ритма, причем наибольшее снижение периферического сосудистого сопротивления наблюдается в ранние утренние часы. Поэтому вечерний прием  $\alpha$ -АБ доксазозина снижает АД в течение дня и ночи; однако наибольший гипотензивный эффект проявляется рано утром.

Исследование MAPEC (Ambulatory Blood Pressure Monitoring for Prediction of Cardiovascular Events) – первое крупное проспективное рандомизированное слепое исследование конечных точек для проверки гипотезы о том, что хронотерапия АГ с применением антигипертензивных препаратов (АГП) в вечернее время обеспечивает лучший амбулаторный контроль АД и снижает риск сердечно-сосудистых исходов по сравнению с терапией, применяемой в утреннее время [7, 8]. В исследование были включены 3344 пациента с АГ среднего возраста 52,6 года, которые были рандомизированы для приема всех АГП в утреннее время или к приему  $\geq 1$  препарата в вечернее время или перед сном. Допустимыми вариантами терапии были: БРА – валсартан (160 мг/сут), телмисартан (80 мг/сут), оламесартан (40 мг/сут); ИАПФ – рамиприл (10 мг/сут), спираприл (6 мг/сут); АК – амлодипин (10 мг/сут), нифедипин в желудочно-кишечной терапевтической системе – ГИТС (30 мг/сут);  $\beta$ -АБ – небиволол (5 мг/сут); петлевой диуретик торасемид (5 мг/сут); препаратом 2-го ряда был гидрохлоротиазид (до 25 мг/сут), препаратом 3-го ряда –  $\alpha$ -АБ доксазозин ГИТС (4 мг/сут). Оценка антигипертензивной эффективности проводилась с помощью 48-часового СМАД; длительность медианного периода наблюдения составила 5,6 года. Оценка сердечно-сосудистых исходов включала общую смертность (смерть от всех причин), ИМ, стенокардию, коронарную реваскуляризацию, сердечную недостаточность, острую артериальную окклюзию нижних конечностей, тромботическую окклюзию артерии сетчатки, инсульт и транзиторную ишемическую атаку. Результаты по случаям сердечно-сосудистых исходов выявили достоверные различия по показателям СМАД с пациентами без исходов. Так, отмечались значимо более высокий уровень амбулаторного систолического АД (САД), среднедневного и средненочного САД и диастолического АД (ДАД), меньшая степень ночного снижения САД и ДАД ( $p < 0,001$ ), а также увеличенная частота non-dipper (72,5% против 46%,  $p < 0,001$ ).

Расчеты относительного риска (ОР) развития сердечно-сосудистых исходов при вечернем приеме АГП в сравнении с утренним приемом для основных показателей СМАД показали наибольшую значимость с ночным уровнем АД, особенно для САД, причем эта связь усиливалась при оценке исходных и конечных значений (табл. 3).

Эти данные подтверждают высокую прогностическую значимость ночного уровня АД в развитии сердечно-сосудистых исходов: повышение ночного уровня САД на 10 мм

Таблица 2. Обзор данных по влиянию АГП разных фармакологических классов на ночное АД [6]

Препараты	Доза, мг/сут	Степень ночного снижения АД	
		утренний прием	вечерний прием
<i>ИАГПФ</i>			
Беназеприл	10	=	↑
Эналаприл	5–20	↓	↑
Лизиноприл	20	=	↑
Периндоприл	4	=	↑
Квинаприл	20	↓	↑
Рамиприл	2,5–5	↓	↑
Спироприл	6	↓	↑
Трандолаприл	1	↓	↑
Зофеноприл	30	↓	↑
<i>БРА</i>			
Валсартан	160	=	↑
Ирбесартан	100	↓	↑
Олмесартан	20–40	=	↑
Телмисартан	40–80	=	=↑
<i>АК</i>			
Нифедипин ГИТС	30–60	=	=
Нитрендипин	10–20	=	=↑
Исрадипин	5	=	=↑
Амлодипин	5–10	=	=
<i>β-АБ</i>			
Карведилол	25	=	↑
Небиволол	5–10	=↓	=↓
<i>α-АБ</i>			
Доксазозин ГИТС	4	↓	=
Примечание. ↓ – снижение эффекта, ↑ – усиление эффекта, = – отсутствие влияния.			

рт. ст. увеличивает риск исходов на 36% ( $p < 0,001$ ), а его снижение на 5 мм рт. ст. снижает риск исходов на 15% ( $p < 0,001$ ). Кроме того, установлено влияние нарушений суточного профиля АД на риск развития сердечно-сосудистых исходов: риск наиболее повышен при фенотипе non-dipper (ОР 1,66,  $p < 0,001$ ) и reverse dipper (ОР 2,95,  $p < 0,001$ ), что является важным обоснованием хронотерапии с вечерним приемом АГП с целью оптимизации эффективности АГТ [8].

В результате 5,6-летнего периода наблюдения у пациентов с вечерним приемом  $\geq 1$  препарата и большим снижением средненочного САД отмечалось достоверное снижение риска развития сердечно-сосудистых исходов на 61% (187 против 68 исхода; ОР 0,39,  $p < 0,001$ ) в сравнении с группой с утренним приемом АГП [7].

Дальнейшая оценка была направлена на изучение потенциальной роли хронотерапии АГ у пожилых людей. Было проведено перекрестное исследование с участием 6147 пациентов, среди которых 2137 были в возрасте  $\geq 60$  лет [9]. Пациенты были рандомизированы к приему всех АГП в утреннее время или к вечернему приему  $\geq 1$  препарата. Анализ показателей СМАД показал, что пожилые больные, имеющие также коморбидные состояния (хроническая болезнь почек – ХБП, метаболический синдром, микроальбуминурия), по сравнению с более молодыми пациентами имеют достоверно более высокий уровень САД, а ДАД значительно ниже ( $p < 0,001$ ) в основном в течение ночного периода и в первые часы после пробуждения. Но степень ночного снижения САД и ДАД снижается у пожилых больных и увеличивается распространенность профиля non-dipping

Таблица 3. Прогностическое значение показателей СМАД на риск развития сердечно-сосудистых исходов при вечернем приеме АГП в исследовании МАРЕС (n=3344) [8]

Показатели СМАД	ОР сердечно-сосудистых исходов (вечерний прием против утреннего приема)	
	исходные показатели	показатели в конце исследования
Среднесуточное САД	1,23***	1,33***
Среднедневное САД	1,19***	1,28***
Средне ночное САД	1,25***	1,33***
Степень ночного снижения САД	0,96***	0,96***
Среднесуточное ДАД	1,06**	1,16***
Среднедневное ДАД	1,03	1,11***
Средне ночное ДАД	1,12***	1,22***
Степень ночного снижения ДАД	0,96***	0,97***
Среднесуточное пульсовое АД	1,15***	1,17***
** $p < 0,05$ , *** $p < 0,001$		

у пожилых пациентов в сравнении с более молодыми (63,1% против 41,1%;  $p < 0,001$ ). Наибольшее различие между возрастными группами наблюдалось по частоте повышения ночного САД (19,9% у пожилых против 4,9% у молодых пациентов;  $p < 0,001$ ): степень ночного снижения САД оставалась неизменной до достижения возраста  $\sim 40$  лет, а затем постепенно уменьшалась с увеличением возраста со скоростью 0,28% в год ( $p < 0,001$ ). В результате вечернего приема  $\geq 1$  препарата отмечались достоверно более низкий уровень средненочного САД и ДАД, а также увеличение степени ночного снижения как у молодых, так и пожилых пациентов; причем эффект увеличения степени ночного снижения усиливался с возрастом пациентов. Наибольшие изменения при вечернем приеме АГП были отмечены в степени ночного снижения АД у пожилых больных, при этом значимо уменьшилась доля профиля non-dipping до 43% ( $p < 0,001$ ). Частота достижения контроля амбулаторного АД также увеличивалась при вечернем приеме  $\geq 1$  препарата до 48,5% и всех АГП до 57,4% в сравнении с утренним приемом всех АГП (36%). Таким образом, хронотерапия АГП может быть предпочтительна у пациентов с АГ старше 60 лет, у которых имеется более высокий сердечно-сосудистый риск, связанный с возрастом.

При резистентной гипертонии прием одного или нескольких АГП в вечернее время также связан со значительным снижением ночного АД. В рамках проспективного исследования МАРЕС была отобрана подгруппа из 776 пациентов с резистентной АГ; резистентность АГ оценивалась по показателям СМАД – среднедневное САД/ДАД  $\geq 135/85$  мм рт. ст. и/или средненочное САД/ДАД  $\geq 120/70$  мм рт. ст. Пациенты были рандомизированы для приема всех АГП утренним приемом или  $\geq 1$  препарата вечерним приемом, АД измеряли с помощью 48-часового СМАД, оценивали риск развития неблагоприятных исходов, длительность наблюдения составила 5,4 года [10]. По данным СМАД в конце исследования в группе вечернего приема  $\geq 1$  препарата наблюдались более низкие показатели средненочного АД и большая степень ночного снижения САД/ДАД (10,6/15,9 против 3,6/9,1 мм рт. ст.;  $p < 0,001$ ). В результате у пациентов с вечерним приемом значительно уменьшилась доля non-dipper в сравнении с группой утреннего приема АГП (39,2% против 74,7%;  $p < 0,001$ ). Частота контроля амбулаторного АД превышала 61% против 46% в группе утреннего приема АГП ( $p < 0,001$ ). Оценка риска показала, что пациенты, принимавшие  $\geq 1$  препарата в вечернее время, имели меньшую частоту всех сердечно-сосудистых исходов в сравнении с пациентами, принимавшими все АГП в утреннее время, и ОР составил

0,35 (102 исхода против 41;  $p < 0,001$ ), а риск основных исходов (совокупность смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ, инсульта) – ОР 0,35 (32 исхода против 12;  $p = 0,002$ ); рис. 1. Прогрессирующее снижение средненочного САД было наиболее значимым предиктором выживаемости без осложнений: снижение средненочного САД на 5 мм рт. ст. ассоциировалось с 15% уменьшением риска сердечно-сосудистых исходов.

Одним из самых последних крупных когортных проспективных исследований Hugia Chronotherapy Trial ( $n = 19\,084$ , средний возраст 60,5 года) изучалась эффективность приема  $\geq 1$  препарата в вечернее время для оптимизации контроля АД и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с утренним приемом [11]. Средняя продолжительность наблюдения пациентов составила 6,3 года; для оценки АД применялось 48-часовое СМАД. Оценивали частоту первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность или инсульт). Результаты подтвердили преимущество вечернего режима приема АГП перед утренним. Так, в группе вечернего приема  $\geq 1$  препарата было получено достоверное снижение риска развития первичной точки на 45% (ОР 0,55,  $p < 0,001$ ) в сравнении с утренним приемом всех АГП, в том числе снижение риска сердечно-сосудистой смертности на 56% (ОР 0,44), ИМ – на 34% (ОР 0,66), коронарной реваскуляризации на 40% (ОР=0,60), сердечной недостаточности – на 42% (ОР 0,58) и инсульта – на 49% (ОР 0,51);  $p < 0,001$  для всех исходов (рис. 2). Эти результаты сопровождались статистическими различиями между группами вечернего и утреннего приема АГП по уровню достигнутого офисного АД – 140/81,4 мм рт. ст. против 143,2/82,3 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), среднего суточного АД – 124,3/72,2 мм рт. ст. против 125,6/73,1 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), степени ночного снижения ДАД – 15,3% против 13,3% ( $p < 0,001$ ), доли non-dipper – 37,5% против 50,3% ( $p < 0,001$ ), а также меньшим количеством применяемых АГП – 1,71 против 1,8 ( $p < 0,001$ ). Кроме того, отмечалось благоприятное влияние вечернего приема АГП на функцию почек (достоверно более высокий уровень скорости клубочковой фильтрации – СКФ и меньшая концентрация сывороточного креатинина) и липидный профиль (достоверно более высокий уровень липопротеидов высокой плотности и более низкий уровень липопротеидов низкой плотности).

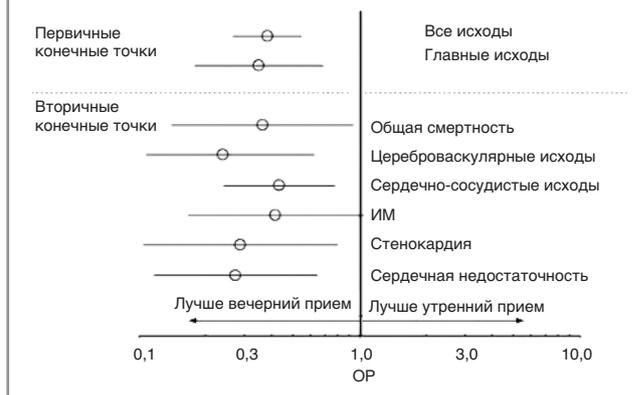
### Хронотерапия при АГ и заболеваниях почек

Известно, что повышенное АД – также фактор риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), а эффективный контроль АГ является приоритетом в лечении ХБП и дает возможность замедлить дальнейшую потерю почечной функции.

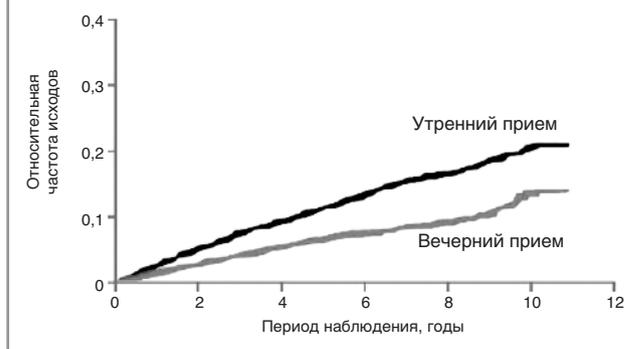
В исследованиях с применением СМАД у пациентов с ХБП были выявлены нарушения суточного ритма АД в виде недостаточного ночного снижения АД (non-dipping) и повышенного ночного АД (reverse dipping) и показана сильная корреляция между фенотипом отсутствия ночного снижения АД и стадией ХБП, а также с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [12, 13]. Кроме того, функциональная способность почек также характеризуется циркадным ритмом. Так, СКФ была максимальной в дневное время и минимальной в ночные часы; аналогичное суточное изменение показано для фильтрационной фракции, натрийуреза, протеинурии [14], что демонстрирует важность суточных колебаний фармакодинамики и потенциальной чувствительности к лекарственным препаратам.

В рамках исследования МАРЕС с применением СМАД у большой популяции пациентов с АГ в Испании изучали эффект хронотерапии АГП для прогнозирования сердечно-сосудистых исходов в течение длительного периода у коморбидных пациентов, в том числе с ХБП.

**Рис. 1. ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с резистентной АГ при хронотерапии АГ в исследовании МАРЕС [10].**

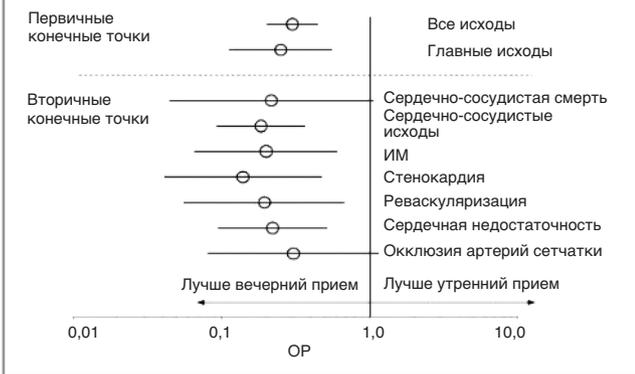


**Рис. 2. Кривая Каплана–Майера относительной частоты развития сердечно-сосудистых исходов в группе пациентов с АГ с вечерним и утренним приемом препаратов [11].**

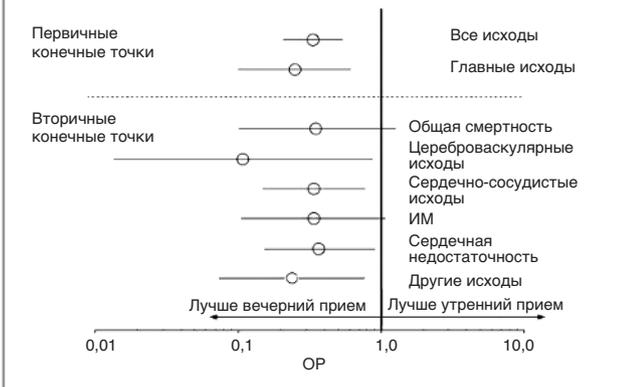


В этом исследовании в подгруппе 695 пациентов (средний возраст 59 лет) с АГ и ХБП (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, экскреция альбумина с мочой 30 мг/сут) применяли 48-часовое СМАД и оценивали частоту развития неблагоприятных исходов в зависимости от времени приема АГП [15]. В исследовании пациенты применяли  $\geq 1$  АГП (среднее количество АГП 2,2) и в группе сравнения хотя бы один препарат применялся в вечернее время. Пациенты в группе с вечерним приемом АГП имели значительно более низкий достигнутый уровень средненочного САД и достоверно большую степень ночного снижения САД и ДАД, а также меньшую частоту профиля non-dipper (41% против 71% в контрольной группе,  $p < 0,001$ ). Большая доля пациентов в группе с вечерним приемом АГП показала достижение целевого уровня амбулаторного АД (56,5% против 45,2% в контрольной группе,  $p = 0,003$ ), что было связано с улучшением показателей в ночное время. При этом частота всех сердечно-сосудистых исходов (общая смертность, ИМ, стенокардия, реваскуляризация, сердечная недостаточность, инсульт, окклюзии артерий нижних конечностей, окклюзии артерии сетчатки) в группе с вечерним приемом препаратов была в 3 раза меньше в сравнении с утренним приемом – 19,8 случая против 59,8 случая на 1000 пациентов-лет ( $p < 0,001$  между группами), так же как и частота главных исходов (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульт) – 5,1 случая против 14,5 случая на 1000 пациентов-лет ( $p < 0,001$  между группами), что соответствовало значительному снижению риска на 69% и 72% соответственно (ОР 0,31 и 0,28 соответственно;  $p < 0,001$ ); рис. 3. Кроме того, было рассчитано, что каждое снижение средненочного САД на 5 мм рт. ст. было связано с 14% снижением ОР сердечно-сосудистых исходов ( $p < 0,001$ ). Регрессионный анализ выявил наличие высокой корреляции между амбулаторным ночным уровнем САД и частотой неблагоприятных исходов, но не с показателями офисного АД.

**Рис. 3. ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ и ХБП при хронотерапии АГТ в исследовании MAPES [15].**



**Рис. 4. ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ и СД при хронотерапии АГТ в исследовании MAPES [23].**



В другом крупном перекрестном исследовании в рамках Hugia Project ( $n=12\,765$ , Испания) проводили оценку влияния хронотерапии АГТ у 2659 пациентов с АГ и ХБП на циркадный профиль АД и степень контроля АД, оцененных с помощью 48-часового СМАД [16]. В соответствии с дизайном исследования 1446 больных принимали все АГП в утреннее время после пробуждения, 1213 больных принимали  $\geq 1$  препарата вечерним приемом или перед сном (359 принимали все АГП вечером, 854 принимали полную суточную дозу некоторых АГП утром, а другие препараты – вечером). Вечерний прием  $\geq 1$  препаратов приводил к достоверно более низким показателям САД и ДАД, чем утренний прием АГП. Степень снижения ночного САД и ДАД была достоверно меньше при утреннем приеме АГП, чем при вечернем приеме  $\geq 1$  препарата (на 1,9 и 1,3 мм рт. ст. соответственно;  $p<0,001$ ), и наибольшая степень ночного снижения САД и ДАД отмечалась при вечернем приеме всех АГП ( $p<0,001$ ). В результате частота профиля non-dipper была значительно больше при утреннем приеме АГП в сравнении с вечерним приемом некоторых препаратов (68,3% против 54,2%;  $p<0,001$ ) и еще больше в сравнении с вечерним приемом всех АГП (47,9%,  $p<0,001$  между группами). Кроме того, в группе с утренним приемом АГП отмечалась более высокая распространенность профиля reverse dipping у пациентов со стадиями ХБП 3–5 в сравнении с группой вечернего приема  $\geq 1$  препарата или вечерним приемом всех АГП (21,5% против 15% и 10%,  $p<0,001$  между группами), что ассоциируется с очень высоким сердечно-сосудистым риском. В группе с вечерним приемом всех АГП достоверно чаще наблюдался контроль амбулаторного АД в ночном периоде ( $p<0,001$ ), что было достигнуто значительно меньшим количеством АГП по сравнению с группой с комбинированным приемом препаратов (1,5 против 3,1,  $p<0,001$ ). Лабораторные исследова-

ния показали, что в группе пациентов с вечерним приемом всех АГП был самый низкий уровень глюкозы натощак, сыровоточного креатинина, мочевой кислоты и достоверно большая СКФ.

Эти данные показывают, что применение АГП в вечернее время в сочетании с надлежащим мониторингом с помощью СМАД для предотвращения вызванной лечением ночной гипотонии может быть предпочтительной терапевтической схемой при АГ в сочетании с ХБП.

В небольшом несравнительном исследовании у 32 пациентов с АГ и ХБП (средний уровень СКФ  $46\text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) изучали влияние хронотерапии АГП на динамику суточного профиля АД и протеинурии [17]. Включались пациенты с недостаточным или отсутствием ночного снижения АД (степень ночного снижения менее 10%), принимавшие в среднем 2,4 АГП, и переводились на прием  $\geq 1$  препарата в вечернее время; длительность периода наблюдения составила 8 нед. После смены режима приема АГП отмечалось снижение степени ночного снижения АД у 93% и восстановление нормального циркадного ритма у 87,5%. Динамика суточного профиля АД с non-dipper на dipper сопровождалась снижением уровня экскреции белка с мочой с  $235\pm 259$  до  $167\pm 206$  мг/сут ( $p<0,001$ ), и наибольший эффект влияния на протеинурию наблюдался при исходно высокой протеинурии ( $>300$  мг/сут). Таким образом, хронотерапевтический подход в назначении режима приема АГП у пациентов с АГ и ХБП способствовал нормализации нарушенного суточного профиля АД и достижению ренопротективного эффекта.

В двух систематических обзорах и метаанализах, проведенных в период между 2013 и 2017 г., проведено обобщение эффектов хронотерапии АГП у пациентов с АГ и ХБП [18, 19].

В метаанализ Х. Liu и соавт. было включено 4 рандомизированных (РКИ) и 3 нерандомизированных клинических исследования с участием 1277 пациентов с АГ и ХБП [18]. В всех исследованиях применялись длительно действующие АГП (монотерапия или фиксированная комбинация) с однократным приемом утром или вечером. Анализ показателей суточных значений САД и ДАД при вечернем дозировании АГП выявил достоверное снижение именно ночных значений: ночного САД – на 5,88 мм рт. ст. ( $p<0,0001$ ) и ночного ДАД – на 2,49 мм рт. ст. ( $p=0,003$ ) в РКИ, на 8,01 мм рт. ст. ( $p=0,12$ ) и на 6,25 мм рт. ст. ( $p=0,07$ ) – в нерандомизированных исследованиях. Только в 2 исследованиях изучалась частота конечных исходов. Результаты РКИ показали, что прием АГП в вечернее время в течение периода наблюдения 5,4 года не оказывал значимого снижения общей смертности ( $p=0,056$ ) или сердечно-сосудистой смертности ( $p=0,059$ ) среди пациентов с АГ и ХБП; но был выявлен значительно более низкий риск для всех сердечно-сосудистых исходов в сравнении с утренним дозированием АГП (ОР 0,31,  $p<0,001$ ), в том числе для ИМ ( $p=0,005$ ), стенокардии ( $p<0,001$ ), коронарной реваскуляризации ( $p=0,004$ ) и сердечной недостаточности ( $p<0,001$ ). Аналогичными были результаты нерандомизированного исследования, показавшего, что вечерний прием АГП при 26-месячном периоде наблюдения достоверно не снижает смертность, но предотвращает сердечно-сосудистые исходы (ОР 0,32,  $p<0,001$ ).

В другой метаанализ С. Wang и соавт. было включено 3 РКИ с участием 3380 пациентов с АГ и ХБП с длительностью наблюдения от 1 до 5 лет [19]. Хронотерапия применения АГП показала более выраженное снижение ночного уровня САД (на  $-3,79$  мм рт. ст.,  $p=0,03$ ) и ночного уровня ДАД (на  $-1,55$  мм рт. ст.,  $p<0,0001$ ) без существенных различий между временем приема по суточным и дневным показателям АД. При этом более высокая частота достижения контролируемого АД в течение суток (ОР 1,11,  $p=0,02$ ), дневного (ОР 1,14,  $p=0,02$ ) и ночного (ОР 1,14,  $p=0,08$ ) периодов отмечалась в группе хронотерапии, а также снижение риска профиля АД non-dipper достигло 40% (ОР 0,60,  $p<0,001$ ). Во всех исследованиях оце-

нивалась общая и сердечно-сосудистая смертность и было выявлено значимое снижение рисков на 50 и 71% соответственно. Лишь в одном исследовании отмечалось также значимое снижение риска всех исходов на 69%.

Таким образом, объединенные данные о результатах лечения АГ у пациентов с ХБП показали, что хронотерапия была эффективной для снижения ночной гипертензии. Прием АГП в утреннее время у данной категории коморбидных больных не может эффективно снижать ночное АД и не может иметь преимуществ для пациентов с высоким ночным АД. В то же время прием препаратов в вечернее время позволяет лучше контролировать АД в ночное время у пациентов с АГ и ХБП и максимально предотвращать неблагоприятные почечные и сердечно-сосудистые осложнения и смертность, причем без каких-либо дополнительных финансовых затрат.

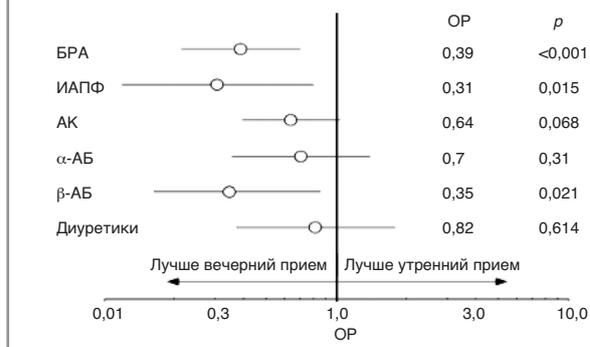
Механизм такого действия может объясняться предотвращением устойчивого механического и окислительного стресса, наиболее распространенных в популяции при ХБП. Заболевание почек связано с постепенным увеличением маркеров окислительного стресса и снижением антиоксидантной защиты даже при ранней ХБП [20]. Окислительный стресс, оказываемый на стенки артерий в результате ночного повышения АД у non-dipper, сопровождается повреждением почечной функции и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Хронотерапевтический подход назначения АГП в соответствии с ночным профилем АД способствует оптимизации эффекта АГТ и ренопротекции и его следует рассматривать предпочтительным для коморбидных пациентов с АГ и ХБП.

### Хронотерапия при АГ и сахарном диабете

АГ рассматривается среди факторов риска развития сахарного диабета (СД), кроме того, АГ и СД 2-го типа (СД 2) являются коморбидными заболеваниями [21]. Многие патфизиологические механизмы лежат в основе этой ассоциации, такие как инсулинорезистентность, нарушение синтеза оксида азота, стимулирующее влияние гиперинсулинемии на симпатическую активность и РААС, гипертрофия гладкомышечных клеток, задержка натрия и жидкости, которые имеют схожий патогенез развития сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с СД по данным СМАД отмечается нарушение нормального циркадного ритма АД и чаще всего наблюдается отсутствие ночного снижения АД или ночное повышение АД, а повышение САД в ночное время является предиктором развития и прогрессии микроальбуминурии (ОР 1,58,  $p=0,04$ ) [22].

В исследовании МАРЕС в подгруппе 448 пациентов с АГ и СД 2 (средний возраст 62,5 года) проводилось изучение влияния хронотерапии АГ на развитие неблагоприятных исходов [23]. Пациентам проводились ежегодно 48-часовое СМАД и оценка частоты сердечно-сосудистых исходов в течение 5,4 года наблюдения. Большинство пациентов принимали  $\geq 3$  АГП в начале исследования, и около 70% были non-dipper. После рандомизации в группе сравнения пациенты принимали хотя бы один АГП в вечернее время. В конце периода наблюдения офисное АД достоверно не различалось в группах с утренним и вечерним приемом АГП. Однако по данным СМАД среди пациентов с вечерним приемом АГП отмечались более низкое средненочное САД и ДАД, более выраженная степень ночного снижения АД и более высокая распространенность достижения целевого уровня амбулаторного АД (62,5% против 50,9%;  $p=0,013$ ), а доля non-dipper сократилась (49,5% против 76,3% до лечения,  $p<0,001$ ). Пациенты с вечерним приемом препаратов имели в 2,7 раза меньшую частоту всех сердечно-сосудистых исходов – 19,8 случая против 54,2 случая на 1000 пациентов-лет ( $p<0,001$  между группами), а также меньшую частоту главных исходов (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульт) – 5,16 случая против 17,5 случая

Рис. 5. ОР развития новых случаев СД у пациентов с АГ при хронотерапии разными классами АГП в исследовании МАРЕС [24].



на 1000 пациентов-лет ( $p<0,001$  между группами). ОР всех сердечно-сосудистых исходов был снижен на 67% и 75% соответственно (ОР 0,33;  $p<0,001$  и ОР 0,25;  $p=0,003$ ); рис. 4. При вечернем приеме АГП на каждые 5 мм рт. ст. снижения средненочного САД наблюдалось значимое снижение сердечно-сосудистого риска на 12% ( $p<0,001$ ).

Кроме того, в рамках исследования МАРЕС была выделена подгруппа 2012 пациентов с АГ среднего возраста 52,7 года, не имеющих анамнеза диабета для оценки роли хронотерапии АГ в развитии новых случаев СД [24]. В группе пациентов с вечерним приемом АГП отмечались значительно более низкое средненочное САД и ДАД, большая степень ночного снижения АД и меньшая частота non-dipper (32% против 52%,  $p<0,001$ ). Частота достижения целевого уровня амбулаторного АД также была достоверно большей при вечернем приеме АГП (58,2% против 48,8%,  $p<0,001$ ). За период наблюдения 5,9 года частота новых случаев СД составила 4,8 и 12,1% при вечернем или утреннем приеме АГП соответственно ( $p<0,001$  между группами), и ОР при вечернем приеме был снижен на 57% (ОР 0,43,  $p<0,001$ ). Причем риск развития диабета был связан с повышением ночного АД (ОР 1,12,  $p<0,001$ ) и фенотипом non-dipper (ОР 1,45,  $p=0,027$ ). Кроме того, был проведен анализ риска развития диабета для разных классов АГП при хронотерапии. Достоверно сниженный риск развития новых случаев диабета был выявлен для БРА (ОР 0,39), ИАПФ (ОР 0,31) и β-АБ (преимущественно небиволол, ОР 0,35); рис. 5.

Еще в одном крупном перекрестном исследовании в рамках Hugia Project (Испания) с участием 2429 пациентов с СД 2 (средний возраст 65,9 года) изучали влияние хронотерапии АГ на динамику циркадного профиля АД и степень контроля АД, оцененных с помощью 48-часового СМАД [25]. Среди включенных 1176 пациентов принимали все АГП в утреннее время, 1253 пациента принимали  $\geq 1$  препарата в вечернее время перед сном (336 принимали все АГП перед сном). Степень ночного снижения САД и ДАД было значительно ослаблена у пациентов, принимающих все АГП утром, в сравнении с пациентами, принимавшими  $\geq 1$  препарата в вечернее время (САД – на 1,9 мм рт. ст. и ДАД – на 1,5 мм рт. ст.,  $p<0,001$ ). В результате распространенность суточного профиля non-dipper была значительно выше при утреннем приеме АГП, чем при вечернем приеме  $\geq 1$  препарата (68,6% против 55,8%;  $p<0,001$  между группами) и вечернем приеме всех АГП (49,7%,  $p<0,001$ ), а частота суточного профиля reverse dipping составила 23,6, 20, 12,2% соответственно ( $p<0,001$  между группами). В группе с вечерним приемом всех АГП отмечена значительно более высокая частота контроля амбулаторного АД ( $p<0,001$ ), причем как для ночного АД ( $p<0,001$ ), так и дневного АД ( $p<0,001$ ), что было достигнуто значительно меньшим количеством АГП ( $p<0,001$ ) по сравнению с пациентами, получавшими лечение после пробуждения (1,8 против 3,2,  $p<0,001$ ).

В группе с вечерним приемом АГП отмечались более низкая распространенность маркеров риска сердечно-со-

судистых заболеваний и улучшенный метаболический профиль, чем при утреннем приеме АГП. По данным лабораторных анализов пациенты, принимавшие  $\geq 1$  препарата в вечернее время, имели значительно более низкий уровень глюкозы, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также более высокую СКФ и низкое соотношение альбумин/креатинин, а в группе пациентов, принимающих все АГП перед сном, были наиболее низкие показатели глюкозы натощак, сывороточного креатинина, мочевой кислоты. Кроме того, при вечернем приеме всех АГП отмечались меньшая распространенность протеинурии (5,5% против 9,5%,  $p=0,03$ ) и частота ХБП (40,1% против 52,6%,  $p<0,001$ ).

Хронотерапевтический подход для применения АГП у пациентов с СД был включен Американской диабетической ассоциацией в стандарты медицинской помощи при диабете и рекомендации для клинической практики, в которых указано на необходимость «введения одного или нескольких АГП перед сном (уровень доказательности А)» при лечении больных АГ с диабетом [26].

## Заключение

За последние годы накоплена большая доказательная база по клиническим исследованиям и метаанализам, демонстрирующая преимущества хронотерапевтических подходов в лечении АГ в разных популяциях пациентов и при различных сопутствующих коморбидных заболеваниях. В целом показано улучшение ночных показателей АД и суточных профилей АД при вечернем приеме хотя бы одного АГП независимо от фармакологического класса. При этом ни в одном из исследований не выявлено увеличения риска ночной гипотонии, частоты нежелательных побочных эффектов или некомплаенса пациентов. Основными позитивными результатами хронотерапии АГ являются благоприятное влияние на почечную функцию, липидный профиль, снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, ассоциированных с АГ. Эти результаты представляют важную практическую значимость для оптимизации и повышения эффективности антигипертензивного эффекта при лечении пациентов с АГ.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32 (7): 1359–66. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000221
- Kario K, Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: anti-hypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26 (2): 177–89. DOI: 10.1081/ceh-120028556
- Salles GF, Reboldi G, Fagard RH et al; ABC-H Investigators. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension* 2016; 67 (4): 693–700. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981
- Hermida RC, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 501–5. DOI: 10.1097/00041552-200409000-00004

- Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR et al. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol Int* 2013; 30 (1–2): 280–314. DOI: 10.3109/07420528.2012.709448
- Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE et al. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit* 2010; 15 (4): 173–80. DOI: 10.1097/MBP.0b013e32833c7308
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: Results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1629–51. DOI: 10.3109/07420528.2010.510230
- Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A. Sleep-time blood pressure: prognostic value and relevance as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction. *Chronobiol Int* 2013; 30 (1–2): 68–86. DOI: 10.3109/07420528.2012.702581
- Hermida RC, Ayala DE, Crespo JJ et al. Influence of age and hypertension treatment-time on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Chronobiol Int* 2013; 30 (1–2): 176–91. DOI: 10.3109/07420528.2012.701131
- Ayala DE, Hermida RC, Mojón A, Fernández JR. Cardiovascular risk of resistant hypertension: dependence on treatment-time regimen of blood pressure-lowering medications. *Chronobiol Int* 2013; 30 (1–2): 340–52. DOI: 10.3109/07420528.2012.701455
- Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019. DOI:10.1093/eurheartj/ehz754 [Epub ahead of print]
- Agarwal R. Ambulatory blood pressure and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2007; 27 (5): 538–43. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.07.001
- Fedecostante M, Spannella F, Cola G et al. Chronic kidney disease is characterized by "double trouble" higher pulse pressure plus night-time systolic blood pressure and more severe cardiac damage. *PLoS One* 2014; 9 (1): e86155. DOI: 10.1371/journal.pone.0086155
- Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT et al. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci (Lond)* 1989; 77 (1): 105–11. DOI: 10.1042/cs0770105
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2313–21. DOI: 10.1681/ASN.2011040361
- Crespo JJ, Piñeiro L, Otero A et al; Hygia Project Investigators. Administration-time-dependent effects of hypertension treatment on ambulatory blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Chronobiol Int* 2013; 30 (1–2): 159–75. DOI: 10.3109/07420528.2012.701459
- Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S et al. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (6): 908–17. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.07.020
- Liu X, Liu X, Huang W et al. Evening -versus morning- dosing drug therapy for chronic kidney disease patients with hypertension: a systematic review. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39 (5): 427–40. DOI: 10.1159/000368456
- Wang C, Ye Y, Liu C et al. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for chronic kidney disease patients with hypertension in blood pressure patterns: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2017; 47 (8): 900–6. DOI: 10.1007/s11255-016-1437-2
- Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int* 2008; 74 (Suppl. 111): S4–S9. DOI: 10.1038/ki.2008.516
- Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012; 380 (9841): 601–10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60987-8
- Palmas W, Pickering T, Teresi J et al. Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 12–20. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2007.07170.x
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1270–6. DOI: 10.2337/dc11-0297
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime ingestion of hypertension medications reduces the risk of new-onset type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2016; 59 (2): 255–65. DOI: 10.1007/s00125-015-3749-7
- Moyá A, Crespo JJ, Ayala DE et al; Hygia Project Investigators. Effects of time-of-day of hypertension treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes. *Chronobiol Int* 2013; 30 (1–2): 116–31. DOI: 10.3109/07420528.2012.702587
- Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S14–S80. DOI: 10.2337/dc14-S014

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клинический фармаколог, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов России». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Marina V. Leonova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. Russian Academy of Natural Sciences, Russian Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020

# Оптимизация фармакотерапии у полиморбидного пациента с сочетанием хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек

О.Д. Остроумова<sup>✉</sup>, И.А. Аляутдинова, В.Н. Буторов, А.И. Кочетков

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>ostroumova.olga@mail.ru

## Аннотация

На долю хронической сердечной недостаточности (ХСН) приходится 8,9% всех сердечно-сосудистых заболеваний в России. Наиболее частой комбинацией этиологических причин у больных с ХСН является сочетание артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. К увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов у пациентов с ХСН приводят сопутствующая патология почек и сочетание факторов риска. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются препаратами первого ряда в лечении больных с ХСН. Согласно клиническим рекомендациям по ХСН 2018 г. для пациентов с ХСН и нарушенной функцией почек безопасными и эффективными считаются такие ИАПФ, как каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл и фозиноприл. Все эти препараты назначаются коморбидным пациентам с минимальных дозировок и в последующем титруются до целевых доз. В зависимости от скорости клубочковой фильтрации дозировки практически всех ИАПФ корректируются в сторону уменьшения уже в диапазоне 10–50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, за исключением фозиноприла. Даже при скорости клубочковой фильтрации ниже 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> фозиноприл считается безопасным, поскольку имеет двойной почечный выводения через почки с мочой и печень с желчью в соотношении 1:1. Поэтому фозиноприл представляется ИАПФ первого выбора в лечении пациентов с сочетанием ХСН и хронической болезни почек. Клинический пример в данной статье показывает успешный опыт использования комбинации антигипертензивных препаратов в составе ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла, β-адреноблокатора бисопролола и антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона у пациента с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. Показаны ее высокая антигипертензивная, кардио- и нефропротективная эффективность и безопасность: способность снижать уровень артериального давления, выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка и уровень микроальбуминурии, компенсировать проявления сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка, хроническая болезнь почек, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Аляутдинова И.А., Буторов В.Н., Кочетков А.И. Оптимизация фармакотерапии у полиморбидного пациента с сочетанием хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 38–43. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200046

## Clinical Case

# Optimization of pharmacotherapy in a polymorbid patient with a combination of chronic heart failure and chronic kidney disease

Olga D. Ostroumova<sup>✉</sup>, Irina A. Aliautdinova, Vasilii N. Butorov, Aleksei I. Kochetkov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>ostroumova.olga@mail.ru

## Abstract

Chronic heart failure (CHF) accounts for 8.9% of all cardiovascular diseases in Russia. The most common combination of etiological causes in patients with CHF is a combination of arterial hypertension and coronary heart disease. Concomitant kidney pathology and a combination of risk factors increase the risk of cardiovascular complications and death in patients with CHF. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors are first-line drugs in the treatment of patients with CHF. According to the clinical guidelines for CHF 2018 captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril, and fosinopril are considered safe and effective for patients with CHF and impaired renal function. All these drugs are prescribed to comorbid patients with minimal dosages and subsequently titrated to the target doses. Depending on the glomerular filtration rate, the dosages of almost all ACE are adjusted downward in the range of 10–50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, with the exception of fosinopril. Even at a glomerular filtration rate of <10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, fosinopril is considered safe because it has a double balanced route of excretion through the kidneys with urine and liver with bile in a ratio of 1:1. Therefore, fosinopril appear to be the first-choice ACE inhibitor. A clinical example in this article shows the successful experience of using a combination of antihypertensive drugs as a fosinopril angiotensin converting enzyme inhibitor, bisoprolol beta blocker and spironolactone mineralocorticoid receptor antagonist in a patient with arterial hypertension, chronic heart failure, and a history of chronic kidney disease. Its high antihypertensive, cardio- and nephroprotective efficacy and safety were shown: the ability to reduce blood pressure level, the of left ventricular myocardial hypertrophy and the microalbuminuria, to compensate for manifestations of heart failure.

**Key words:** arterial hypertension, heart failure, left ventricular hypertrophy, chronic kidney disease, angiotensin-converting enzyme inhibitors, fosinopril.

**For citation:** Ostroumova O.D., Aliautdinova I.A., Butorov V.N., Kochetkov A.I. Optimization of pharmacotherapy in a polymorbid patient with a combination of chronic heart failure and chronic kidney disease. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 38–43. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200046

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) продолжает занимать лидирующую роль во всем мире (Всемирная организация здравоохранения), в том числе и в России – 57,5% за 2018 г. [1]. Каждый год от ССЗ умирают более 17,5 млн человек, что составляет как в Европе, так и в России 48% от всех смертей по разным причинам [2]. На долю хронической сердечной недостаточности (ХСН), по данным исследования ЭПОХА-ХСН, приходится 8,9% всех ССЗ в России [3]. Основными причинами развития ХСН в Российской Федерации являются артериальная гипертензия (АГ) – 95,5%, ишемическая болезнь сердца – 69,7%, сахарный диабет – 22,7% [4]. При этом наиболее частой комбинацией этиологических причин у больных с ХСН является сочета-

ние АГ и ишемической болезни сердца. АГ относится к основным патогенетическим факторам развития диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) – диастолическая сердечная недостаточность (СН), являющаяся клиническим синдромом ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Согласно последним исследованиям увеличение числа пациентов с ХСН напрямую коррелирует с возрастом. Так, среди пациентов в возрасте от 60 лет и старше ХСН встречается в 65% случаев с доминированием у женщин по сравнению с мужчинами – 72 и 28% соответственно [3–5]. Прогрессирование ХСН, декомпенсация и смертность напрямую зависят от адекватности назначаемой терапии со стороны врача и приверженности этой терапии со стороны

пациента. Так, например, отсутствие в терапии больных с ХСН блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) увеличивает риск общей смертности в течение года в 4,5 раза ( $p < 0,0001$ ), а отсутствие  $\beta$ -АБ – в 2,2 раза ( $p < 0,0001$ ) [6]. При этом продолжительность жизни больных с ХСН I–II функционального класса в среднем составляет 7,8 года, а максимальное количество прожитых лет – 15,1, среди больных с ХСН III–IV функционального класса средняя продолжительность жизни уменьшается более чем в 1,5 раза и составляет 4,8 года, а максимальное количество прожитых лет – 10,1 [7].

К увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов при заболеваниях сердца приводят сопутствующая патология почек и сочетание общих факторов риска [8–11]. Сочетание патофизиологических расстройств сердца и почек описывается термином «кардиоренальный синдром», когда острое или хроническое нарушение работы одного органа приводит к острой или хронической дисфункции другого. По данным различных исследований, распространенность нарушения функции почек при СН колеблется в интервале от 25 до 60% [12, 13]. Многочисленными исследованиями установлено, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является независимым предиктором неблагоприятного прогноза при ХСН [14]. Также функция почек снижена у пожилых пациентов [15]. Поэтому при выборе терапии у данной категории больных необходим особый подход к фармакотерапии, в частности, преимущества имеют препараты, которые имеют два пути выведения (почки и печень).

СН – мультифакторное заболевание, при котором происходит дисбаланс целого ряда гемодинамических, нервных, гормональных адаптивных реакций, направленных на поддержку кровообращения в соответствии с потребностями организма, и оно является «финишной прямой» всех ССЗ. Ведущую роль в прогрессировании СН играет расстройством нейрогуморальных систем, таких как РААС, эндотелина, симпатoadrenalовой, вазопрессина. Лечение СН включает как немедикаментозную (коррекция образа жизни и факторов риска ССЗ), так и медикаментозную терапию, основные задачи которой – эффективность, безопасность, органопротекция и увеличение продолжительности жизни.

Правильно подобранная индивидуальная терапия с учетом тяжести заболевания, сопутствующей патологии и индивидуальной переносимости лекарственных препаратов повышает приверженность пациента лечению и, соответственно, его эффективность. К группам препаратов, рекомендуемых при СН с АГ и хронической болезнью почек (ХБП), относятся: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -АБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), диуретики, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы If-токов синусового узла, ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина. Наибольшая доказательная база по улучшению прогноза и продолжительности жизни при СН по Российским клиническим рекомендациям Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов (2018) [16] – у ИАПФ в комбинации с  $\beta$ -АБ и АМКР.

Согласно клиническим рекомендациям по ХСН 2018 г. [16] для пациентов с СН и нарушенной функцией почек безопасными и эффективными считаются ИАПФ, такие как каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл и фозиноприл. Все эти препараты назначаются комбинированным пациентам с минимальными дозировками и в последующем титруются до целевых доз. В зависимости от СКФ дозировки практически всех ИАПФ корректируются с учетом эффективности и безопасности в сторону уменьшения уже в диапазоне 10–50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, за исключением фо-

зиноприла. Даже при СКФ < 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> фозиноприл считается безопасным, поскольку он имеет двойной сбалансированный путь выведения через почки с мочой и печень с желчью в соотношении 1:1 [17]. Поэтому фозиноприл представляется ИАПФ первого выбора в лечении пациентов с сочетанием ХСН и ХБП.

Рассмотрим влияние назначения комбинации ИАПФ,  $\beta$ -АБ, АМКР и диуретика на динамику состояния у больного АГ с СН и ХБП в конкретном клиническом примере.

**Больной П.** 55 лет обратился с жалобами на слабость, быструю утомляемость после физической нагрузки, одышку при ходьбе, отеки нижних конечностей.

**Анамнез заболевания.** Около 7 лет назад на приеме у врача выявлено повышение артериального давления (АД) до 150/90 мм рт. ст. После обследования диагностирована гипертоническая болезнь, назначена антигипертензивная терапия ИАПФ (эналаприл в дозе 5 мг 2 раза в день). В течение года контролировал АД и принимал лекарственный препарат. На фоне улучшения самочувствия самостоятельно отменил лечение. За последние 3 года прибавил 5 кг. Ухудшение самочувствия отметил около года назад, однако обращаться к врачу не стал. Последние 2 мес стали беспокоить одышка при незначительной физической нагрузке и повышенная утомляемость, 3 нед назад появились небольшие отеки голеней и стоп, усиливающиеся в вечернее время.

**Анамнез жизни.** Перенесенные заболевания: поверхностный гастрит с 20 лет, хронический необструктивный пиелонефрит выявлен в 50 лет. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредные привычки и профессиональные вредности отрицает. Инфарктов миокарда, инсультов в анамнезе не было, сахарный диабет и туберкулез отрицает. Наследственность отягощена по линии обоих родителей фактом наличия у них АГ, отец пациента в возрасте 60 лет перенес острый инфаркт миокарда.

**При объективном осмотре:** состояние удовлетворительное. Рост 178 см, масса тела 84 кг. Индекс массы тела 26,5 кг/см<sup>2</sup>, окружность талии 102 см. Кожные покровы и слизистые обычной окраски, чистые. Определяется пастозность голеней и стоп. При аускультации легких – над всей поверхностью легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 18 в минуту. При перкуссии области сердца границы относительной тупости сердца смещены влево на 1 см. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 85 уд/мин. АД 150/95 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9×9×7 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Неврологический статус: сознание ясное, контактен, ориентирован в месте и времени. Грубой неврологической симптоматики нет. Тазовые органы контролирует. Костно-мышечной патологии не выявлено.

**Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования:**

- Клинический анализ крови: гемоглобин 122 г/л, остальные показатели в норме.
- Общий анализ мочи: без патологических изменений.
- Анализ мочи на микроальбумурию мочи: 72 мг/л.
- Биохимический анализ крови: креатинин 140 мкмоль/л, СКФ EPI 48 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, глюкоза натощак 5,0 ммоль/л, общий холестерин 5,4 ммоль/л, триглицериды 1,5 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 3,4 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 1,0 ммоль/л, натрий 150 ммоль/л, калий 4,2 ммоль/л.
- Электрокардиограмма: ритм синусовый, 82 уд/мин, гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), отклонение электрической оси сердца влево.
- Суточное мониторирование АД: среднесуточное систолическое АД (САД) 145 мм рт. ст. (норма – менее 130 мм рт. ст.), среднесуточное диастолическое АД (ДАД)

82 мм рт. ст. (норма – менее 80 мм рт. ст.), среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 уд/мин, среднее САД 155 мм рт. ст. (норма – менее 135 мм рт. ст.), среднее ДАД 88 мм рт. ст. (норма – менее 85 мм рт. ст.), среднесуточная ЧСС 92 уд/мин, среднее САД 126 мм рт. ст. (норма – менее 120 мм рт. ст.), среднее ДАД 75 мм рт. ст. (норма – менее 70 мм рт. ст.), среднесуточная ЧСС 66 уд/мин, тип суточного профиля – диппер (САД и ДАД).

Следовательно, у пациента имеется систоло-диастолическая АГ в дневные и в ночные часы.

• Эхокардиографическое исследование сердца (см. рисунок): Морфологические и гемодинамические параметры. Аорта: корень 3,6 см, стенки уплотнены. Аортальный клапан (АК): трехстворчатый, створки уплотнены. Сепарация АК 2,1 см,  $P_{g_{max}}$  на АК 6,1 мм рт. ст., скорость выносящего тракта ЛЖ  $N$  м/с. Аортальная регургитация: не выявлена. Левое предсердие (ЛП): 4,2 см, объем 69 мл (mod. Simpson); индекс объема ЛП 34,2 мл/м<sup>2</sup>. Правое предсердие: 5,4×3,4 см, объем 58 мл. ЛЖ: конечный диастолический размер 5 см, конечный диастолический объем 127 мл, конечный систолический объем 56 мл, ударный объем 71 мл, фракция выброса 56% (mod. Simpson). Толщина миокарда ЛЖ: толщина межжелудочковой перегородки 1,5 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,2 см; индекс массы миокарда ЛЖ (ASE) 138,7 г/м<sup>2</sup>, ИОТ 0,48. Зоны нарушения локальной сократимости: не выявлены. Правый желудочек: переднезадний размер 3 см, стенка правого желудочка 0,5 см; клапан: створки уплотнены, движение в противофазе  $P_{g_{max}}$  на митральном клапане 3,4 мм рт. ст. Митральная регургитация 1–2-й степени. Трикуспидальный клапан: створки уплотнены, движение в противофазе  $P_{g_{max}}$  на трикуспидальном клапане 2,2 мм рт. ст. Трикуспидальная регургитация 1–2-й степени, систолическое давление в легочной артерии (ЛА) 27 мм рт. ст. ЛА не расширена,  $P_{g_{max}}$  на ЛА 5,4 мм рт. ст. Легочная регургитация 0-й степени. Диастолическая функция ЛЖ: дисфункция II стадии. Диаметр нижней полой вены 2 см, индекс коллапирования более 50%. Перикард: без особенностей.

Заключение: уплотнение стенок аорты, створок АК, митрального клапана. Умеренная дилатация полости ЛП. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена (фракция выброса 56%). Зон нарушения локальной сократимости миокарда не выявлено. Митральная регургитация 1–2-й степени. Трикуспидальная регургитация 1–2-й степени. Диастолическая дисфункция ЛЖ II стадии. Признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в ЛА 27 мм рт. ст.).

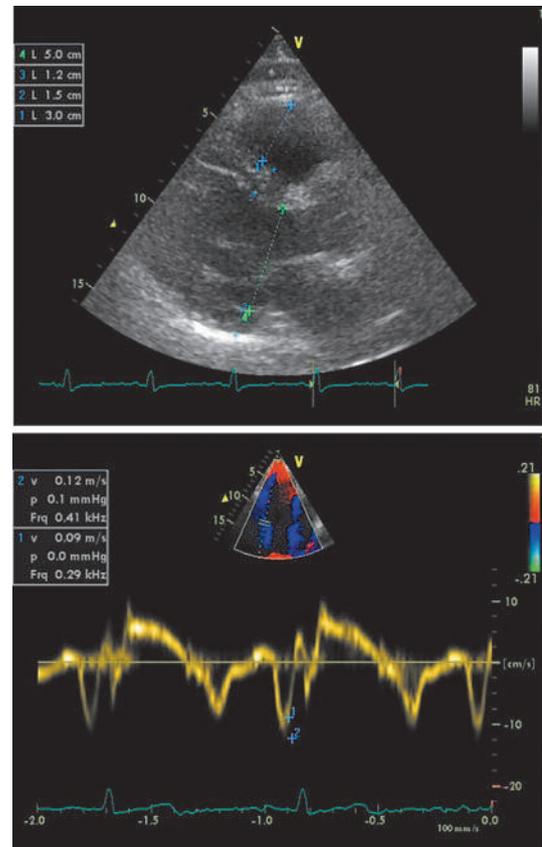
• Триплексное ультразвуковое исследование сонных артерий: комплекс интима–медиа сонных артерий не утолщен. Кровоток по каротидным артериям на экстракраниальном уровне сохранен. Гемодинамически значимых препятствий кровотоку по сонным артериям не обнаружено.

• Ультразвуковое исследование почек (аппарат Kontron Sigma 210, ирис.Эл. линейный датчик 7,5 МГц и конвексный – 3,5 МГц): правая почка – 101×52 мм, форма и положение типичные, контуры неровные, паренхима однородная, толщиной 14–15 мм, повышенной эхогенности, кортико-медулярная дифференцировка нарушена, чашечно-лоханочная система не расширена, уплотнена; левая почка – 102×48 мм, форма и положение типичные, контуры неровные, паренхима однородная, толщина 13–15 мм, эхогенность повышена, кортико-медулярная дифференцировка нарушена, чашечно-лоханочная система не расширена, уплотнена. Регионарные лимфоузлы не визуализируются.

Заключение: эхографические признаки двустороннего хронического пиелонефрита.

Таким образом, у пациента имеется сочетание АГ III стадии, 1-й степени, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, ХСН IIa (по NYHA II) и ХБП стадии 3a. Учи-

#### Эхокардиографическое исследование.



тывая наличие ХБП стадии 3a, представляется предпочтительным назначение ИАПФ фозиноприла, имеющего двойной сбалансированный путь выведения, в отличие от других представителей класса ИАПФ, которые выводятся преимущественно почечным путем, что затрудняет их назначение при тяжелой патологии почек или нуждается в коррекции в сторону уменьшения дозировок. Выведение фозиноприла из организма в неизменном виде происходит двумя путями: через почки с мочой (примерно 50%) и печень с желчью (примерно 50%). При этом при поражении органов выведения, т.е. почек или печени, соотношение выведения может значительно меняться в сторону более здорового органа. Так, экскреция с желчью может увеличиться до 95% в случае тяжелого поражения почек и, наоборот, увеличиваться с мочой при прогрессировании печеночной недостаточности [17]. Даже при снижении СКФ < 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> фозиноприл практически не нуждается в коррекции, что свидетельствует о его безопасности [16]. Это качество делает его препаратом выбора у коморбидных пациентов с полиорганной недостаточностью той или иной степени выраженности. Высокая липофильность фозиноприлата (активного метаболита фозиноприла) способствует лучшему проникновению через клеточные мембраны и подавлению активности РААС, не только циркулирующей в сосудистом русле, но и тканевой (в сердце, легких, почках, надпочечниках, головном мозге), поэтому препарат обладает выраженной органопротекцией (кардио-, вазо-, нефропротекцией) [18, 19]. Также не отмечается изменений фармакокинетики фозиноприла и у пожилых пациентов с сохраненной функцией почек и печени, что говорит о безопасности его назначения в любом возрасте [17, 18].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению АГ и ХСН ИАПФ являются 1-й линией терапии, в том числе с поражением органов мишеней: ГЛЖ, ХБП (уровень доказательности Ia) [16, 20], что явилось абсолютным показанием к назначению фозиноприла у данного пациента, имеющего

АГ, микроальбуминурию, ГЛЖ и небольшую дилатацию ЛП. Эффективность, безопасность и органопротекция фозиноприла были продемонстрированы многочисленными исследованиями, например, такими как: The Fosinopril in the Old Patients Study (FOPS) [21], Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT) [22], Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) [23], Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency (ESPIRAL) [24], Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease – Intervention Trial (PREVENDIT) [25], Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study (PHYLLIS) [26], Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) [27], Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS) [28], Фозиноприл при Лечении Артериальной Гипертонии (ФЛАГ) [29], Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ фозиноприла в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения (ФАГОТ) [30], Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ фозиноприла в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН) [31].

В открытом многоцентровом испанском исследовании Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency (ESPIRAL) [24], в которое был включен 241 человек с АГ и заболеваниями почек, сопровождающимися повышенным уровнем креатинина крови на 25%, изучалось влияние фозиноприла и нифедипина GITS на показатели АД и креатинина, а также риск неблагоприятных событий и исходов у больных с ХБП. Средний возраст группы составил 54±14 года. Через 3 года наблюдения среди пациентов, получавших фозиноприл, только 21% достигли первичной конечной точки исследования (удвоение значений креатинина в сыворотке и/или необходимость перехода на диализ), в то время как в группе нифедипина GITS – 36% (отношение шансов 0,47, 95% доверительный интервал 0,26–0,84,  $p=0,01$ ). Что касается нефропротективного эффекта, то в группе фозиноприла протеинурия снизилась к концу исследования примерно на 57%, в то время как в группе нифедипина GITS протеинурия, наоборот, увеличилась на 7%. Также в группе фозиноприла выявлено более выраженное снижение САД [24]. В исследовании T. Tang и соавт. по влиянию фозиноприла и лозартана на экспрессию Toll-подобного рецептора-4 в клетках почечного канальцевого эпителия при нарушенной функции почек у больных АГ выявлено, что фозиноприл в большей степени обладал нефропротективным действием, так как уменьшал экспрессию Toll-подобного рецептора-4, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ , т.е. факторов воспаления. Полученные данные могут свидетельствовать о противовоспалительном действии препарата, что, в свою очередь, вносит определенный вклад в уменьшение эндотелиальной дисфункции и органопротекцию [32].

В сербском сравнительном исследовании «Влияние фозиноприла на прогрессирование бессимптомного атеросклероза сонных артерий и ГЛЖ у пациентов с гипертонической болезнью» I. Tasić и соавт. [33] у пациентов с гипертонической болезнью определяли влияние ИАПФ фозиноприла и  $\beta$ -АБ атенолола на толщину комплекса интима–медиа общей сонной артерии и на массу миокарда ЛЖ через 9 мес лечения. В исследовании были включены 40 пациентов с АГ и ГЛЖ. В конце периода наблюдения было выявлено, что толщина комплекса интима–медиа у пациентов, принимавших фозиноприл, составила  $0,0278 \pm 0,03$  мм, в то время как в группе пациентов, использовавших атенолол, –  $0,078 \pm 0,13$  мм. Масса ЛЖ у пациентов, принимавших фозиноприл, уменьшилась в среднем на 5 г ( $312 \pm 72$  г против  $307 \pm 77$  г), в то время как у пациентов группы атенолола она увеличилась в среднем на 15 г ( $323 \pm 79$  г против  $328 \pm 58$  г). Диастолическая функция несколько улучшилась в группе фозиноприла, в то время как в группе атенолола она, напротив, ухудшилась [33].

В исследовании С. Martinić и соавт. было обнаружено, что применение фозиноприла ведет к снижению давления

в ЛА. В исследование были включены больные с хронической обструктивной болезнью легких, АГ и легкой и умеренной СН (класс NYHA I–II). Пациенты обследовались в начале исследования и через 60 дней лечения. Параметры центральной гемодинамики, среднее и систолическое давление в ЛА были изучены с помощью доплер-эхокардиографии. Так, на фоне 2-месячного приема таких препаратов, как эналаприл, фозиноприл и моэксиприл, наблюдалось снижение среднего и систолического давления в ЛА, причем в группе фозиноприла эти изменения были наиболее выраженными [34].

Учитывая сказанное, в данной клинической ситуации фозиноприл представляется препаратом первого выбора.

Пациенту была назначена комбинированная антигипертензивная терапия: фозиноприл (Моноприл) в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки утром с последующей титрацией дозы, бисопролол в начальной дозе 1,25 мг 1 раз в сутки утром, спиронолактон в стартовой дозе 25 мг утром и торасемид 2,5 мг утро. В дальнейшем доза фозиноприла была увеличена до 20 мг 1 раз в сутки утром, бисопролола – до 7,5 мг/сут.

Через 2 нед на приеме у пациента была выявлена положительная динамика состояния: сохранялась слабость, однако значительно уменьшилась утомляемость после физической нагрузки, одышка появлялась только после выраженной физической нагрузки, отеки не возникали не только в дневное, но и в вечернее время, АД на приеме 140/85 мм рт. ст. (целевые значения не достигнуты – 130–139/70–79 мм рт. ст.), ЧСС 75 уд/мин. При оценке дневника самоконтроля выявляется повышение АД в дневные часы от 135/80 мм рт. ст. до 145/90 мм рт. ст. (норма – менее 135/85 мм рт. ст.), ЧСС в среднем 76 уд/мин. При опросе не выявлена плохая переносимость препаратов. Побочные эффекты в виде кашля, гинекомастии, мышечной слабости отсутствуют. Учитывая положительную динамику в состоянии больного, приближение к целевым значениям АД и ЧСС, а также хорошую переносимость, пациенту было рекомендовано продолжить прием назначенной ранее комбинированной терапии, доза фозиноприла увеличена до 20 мг/сут, бисопролола – до 7,5 мг/сут. Контрольная явка была назначена через 2 нед.

На контрольном визите еще через 2 нед при осмотре пациента выявлено: состояние удовлетворительное, слабость и утомляемость после физической нагрузки не беспокоят, отеки отсутствуют, на фоне физической нагрузки (в том числе при подъеме на третий этаж) одышка не появляется. АД на приеме 130/70 мм рт. ст. (целевые значения достигнуты), ЧСС 68 уд/мин. При оценке дневника самоконтроля повышения АД в дневные часы выше целевых значений (норма – менее 135/85 мм рт. ст.) не выявлено. В среднем АД колеблется от 125/70 до 135/80 мм рт. ст. Среднее дневное ЧСС не превышает 75 уд/мин. Сохраняется хорошая переносимость препаратов. Побочные эффекты не выявлены. Учитывая выраженную положительную динамику в состоянии пациента, рекомендовано отменить прием торасемида, продолжить прием других препаратов в прежних дозах, продолжить соблюдение низкосолевой диеты (не более 3 г соли в день), рекомендованы контроль массы тела, ведение дневника самоконтроля АД, ЧСС. Контрольный визит назначен через 3 мес.

На приеме через 3 мес: состояние удовлетворительное. Рост 178 см, масса тела 83 кг. Индекс массы тела  $25,9$  кг/см<sup>2</sup>, окружность талии – 101 см. Кожные покровы и слизистые обычной окраски, чистые. Отеков нет. При аускультации легких – над всей поверхностью легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 16 в минуту. При перкуссии области сердца границы относительной тупости сердца смещены влево на 1 см. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 70 уд/мин. АД 120/75 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9×8×7 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих

сторон. Физиологические отправления в норме. Неврологический статус: сознание ясное, контактен, ориентирован в месте и времени. Грубой неврологической симптоматики нет. Тазовые органы контролирует. Костно-мышечной патологии не выявлено.

Клинический анализ крови, общий анализ мочи: без патологических изменений.

Анализ мочи на микроальбуминурию: 26 мг/л.

Биохимический анализ крови: креатинин 136 мкмоль/л, СКФ EPI 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, глюкоза натощак 4,8 ммоль/л, общий холестерин 5,3 ммоль/л, триглицериды 1,5 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 3,2 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 1,0 ммоль/л, натрий 142 ммоль/л, калий 4,4 ммоль/л.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, 70 уд/мин, ГЛЖ, отклонение электрической оси сердца влево.

Суточное мониторирование АД: среднесуточное САД 120 мм рт. ст. (норма – менее 130 мм рт. ст.), среднесуточное ДАД 72 мм рт. ст. (норма – менее 80 мм рт. ст.), среднесуточное пульсовое АД (ПАД) 48 мм рт. ст., среднесуточная ЧСС 68 уд/мин, средненедельное САД 124 мм рт. ст. (норма – менее 135 мм рт. ст.), средненедельное ДАД 75 мм рт. ст. (норма – менее 85 мм рт. ст.), средненедельное ПАД 49 мм рт. ст., средненедельная ЧСС 74 уд/мин, средненочное САД 112 мм рт. ст. (норма – менее 120 мм рт. ст.), средненочное ДАД 64 мм рт. ст. (норма – менее 70 мм рт. ст.), средненочное ПАД 48 мм рт. ст., средненочная ЧСС 62 уд/мин, тип суточного профиля – диппер (САД и ДАД). Вариабельность по САД и ДАД в дневные и ночные часы в пределах нормы.

Целевые значения показателей АД в течение суток, достигнутые на комбинированной антигипертензивной терапии, свидетельствуют об ее эффективности.

Описанный клинический пример демонстрирует высокую эффективность и безопасность назначенной комбинированной терапии, включавшей ИАПФ фозиноприл, с положительной динамикой в течение 3 мес. Опираясь на результаты лабораторных и инструментальных исследований, можно сделать заключение о ее высокой эффективности и безопасности в лечении ХСН, а также органопротективном влиянии – нефропротективном (уменьшение микроальбуминурии с 72 мг/л (в начале) до 26 мг/л (через 3 мес). Продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность данной комбинированной терапии: у пациента достигнуты целевые уровни АД, в том числе по данным суточного мониторирования (в дневные и ночные часы уровень АД в норме, определяются оптимальные значения ЧСС и ПАД, уменьшение вариабельности АД в течение суток). Поэтому пациенту было рекомендовано продолжить проводимую терапию.

ИАПФ – группа препаратов, которую, согласно клиническим рекомендациям по АГ и ХСН 2018 г. [16, 20], относят к первой линии в терапии АГ и ХСН с поражением органов-мишеней, в том числе таких, как почки. Таким образом, назначение фозиноприла (Моноприла) было абсолютно показано пациенту с АГ и ГЛЖ, диастолической СН (незначительной дилатацией ЛП), а также со сниженной СКФ и микроальбуминурией.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Официальный сайт Росстат. gks.ru; <http://www.gks.ru/> [Ofitsial'nyi sait Rosstat. gks.ru; <http://www.gks.ru/> (in Russian).]
2. Беленков Ю.Н. 2019. Интервью. <https://medvestnik.ru/content/news/Rossiiskaya-smernost-ot-SSZ-sravnyalas-s-evropeiskimi-pokazatelyami.html> [Belencov Ju.N. 2019. <https://medvestnik.ru/content/news/Rossiiskaya-smernost-ot-SSZ-sravnyalas-s-evropeiskimi-pokazatelyami.html> (in Russian).]

3. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН (Часть II). Журнал Сердечная Недостаточность. 2006; 7 (3): 112–5. [Fomin I.V., Belencov Yu.N., Mareev V.Yu. et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation – Data of AGE-CHF (Part II). Russian Heart Failure Journal. 2006; 7 (1): 112–5 (in Russian).]
4. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; 8: 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 [Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016; 8: 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 (in Russian).]
5. Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С. и др. Предгипертензия: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан Европейской части России (данные исследования ЭПОХА-АГ, 2002–2007 гг.). Современные технологии в медицине. 2013; 5 (2): 38–46. [Fomin I.V., Badin Yu.V., Polyakov D.S. et al. Prehypertension: how often this cardiovascular condition occurs in citizens of European Russia (EPOCH-AH, 2002–2007). Sovremennye tehnologii v medicine. 2013; 5 (2): 38–46 (in Russian).]
6. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА – ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА – Д – ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016; 17 (5): 299–305. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239 [Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2016; 17 (5): 299–305. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239 (in Russian).]
7. Мареев Ю.В., Герасимова В.В., Гориюнова Т.В. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012; 13 (5): 255–66. [Mareev Yu.V., Gerasimova V.V., Goriunova T.V. et al. Factors defining the prognosis in chronic heart failure: role of the QRS width and morphology. Russian Heart Failure Journal. 2012; 13 (5): 255–66 (in Russian).]
8. Amann K. Cross-Talk between the Kidney and the Cardiovascular System. J Am Soc Nephrol 2006; 17 (8): 2112–9. DOI: 10.1681/ASN.2006030204
9. Zoccali C, Goldsmith D, Agarwal R et al. The complexity of the cardio – renal link: taxonomy, syndromes, and diseases. Kidney Int Suppl 2011; 1 (1): 2–5. DOI: 10.1038/kisup.2011.4
10. Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. BMC Public Health [Internet]. 2008; 8 (1). DOI: 10.1186/1471-2458-8-117
11. Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario. Nephrology 2010; 25 (6): 1731–3. DOI: 10.1093/ndt/gfq250
12. Campbell RC, Sui X, Filippatos G et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. Nephrol Dialysis Transplantation 2008; 24 (1): 186–93. DOI: 10.1093/ndt/gfn445
13. Hillege HL. Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure. Circulation 2006; 113 (5): 671–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506
14. Udani SM, Koyner JL. The effects of heart failure on renal function. CardiolClin 2010; 28 (3): 453–65.
15. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. Сердце. 2002; 1 (5): 251–6. [Tereshchenko S.N., Demidova I.V. Pochechnaia funktsiia pri khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Serdtse. 2002; 1 (5): 251–6 (in Russian).]
16. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика, лечение. Кардиология. 2018; 58 (s6). [Klinicheskie rekomendatsii OSSN-RKO-RNMOT. Serdечноnaia nedostatochnost': khronicheskaja (KhSN) i ostraja dekompensirovannaja (ODSN). Diagnostika, profilaktika, lechenie. Kardiologija. 2018; 58 (s6) (in Russian).]
17. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. М., 2013. [Federal guidelines for the use of drugs. Moscow, 2013 (in Russian).]
18. Небиеридзе Д.В. Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике: фокус на фозиноприл. Consilium Medicum. 2014; 16 (1): 36–9. [Nebieridze D.V. Vozmozhnosti inhibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta v klinicheskoy praktike: fokus na fozinopril. Consilium Medicum. 2014; 16 (1): 36–9 (in Russian).]
19. Аронов Д.М. Терапевтические эффекты ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла. CardioСоматика. 2015; 6 (2): 56–63. [Aronov D.M. Therapeutic effects of fosinopril – ACE inhibitor. Cardiosomatics. 2015; 6 (2): 56–63 (in Russian).]
20. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova I.E., Zernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]

21. Vetter W. Treatment of Senile Hypertension Treatment of Senile Hypertension The Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *AJH* 1997; 10: 255–61. DOI: 10.1016/s0895-7061(97)00332-4
22. Berdah J, Guest M, Salvador M. Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT Study). *Ann Cardiol Angeiol* 1998; 47 (3): 169–75.
23. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the fosinopril vs amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
24. Marin R, Ruilope LM, Aljama P et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001; 19 (10): 1871–6.
25. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 2: 2809–16.
26. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35 (12): 2807–12.
27. Erhardt L, MacLean A, Ilgenfritz J et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group. *Eur Heart J* 1995; 16 (12): 1892–9.
28. Borghi C, Marino P, Zardini P et al. Post acute myocardial infarction: the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). *Am J Hypertens* 1997; 10 (10 Pt 2): 247S–254S.
29. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): Российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *РМЖ*. 2001; 10: 396–401.
- [Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): Российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *РМЖ*. 2001; 10: 396–401 (in Russian).]
30. Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с артериальной гипертензией осложненного течения). *Consilium Medicum*. 2002. 11: 596–8.  
[Chazova I.E. Pervye rezul'taty issledovaniia FAGOT (Farmakoeconomicheskaia otsenka ispol'zovaniia ingibitorov APF v ambulatomnom lechenii bol'nykh s arterial'noi gipertoniei oslozhnennogo techeniia). *Consilium Medicum*. 2002. 11: 596–8 (in Russian).]
31. Мареев В. Ю. Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ в амбулаторном лечении сердечной недостаточности («ФАСОН»). *Сердечная недостаточность*. 2002; 3 (1): 38–9.  
[Mareev V. Iu. Farmakoeconomicheskaia otsenka ispol'zovaniia iAPF v ambulatomnom lechenii serdechnoi nedostatochnosti ("FASON"). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2002; 3 (1): 38–9 (in Russian).]
32. Tang TF, Zhou QL, Zhu LL et al. Effects of fosinopril and losartan on the expression of Toll-like receptor 4 in renal tubular epithelia cells. *Zhong Nan Da, Xue Xue Bao, Yi Xue Ban* 2008; 33 (10): 958–65.
33. Tasić IS, Vijalković D, Djordjević D et al. Effect of fosinopril on progression of the asymptomatic carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134 (3–4): 106–13.
34. Martiniuc C, Braniste A, Braniste T. Angiotensin converting enzyme inhibitors and pulmonary hypertension. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2012; 116 (4): 1016–20.
35. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR et al. High Prevalence of Renal Dysfunction and Its Impact on Outcome in 118,465 Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure: A Report From the ADHERE Database. *J Cardiac Failure* 2007; 13 (6): 422–30. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии, зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

**Аляутдинова Ирина Анисимовна** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: yulika2006@yandex.ru

**Буторов Василий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: butorovVN@gmail.com

**Кочетков Алексей Иванович** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ak\_info@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

**Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

**Irina A. Aliautdinova** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: yulika2006@yandex.ru

**Vasilii N. Butorov** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: butorovVN@gmail.com

**Aleksei I. Kochetkov** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ak\_info@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020

# Нарушения ритма сердца и суммарный сердечно-сосудистый риск у работников локомотивных бригад с артериальной гипертензией

К.В. Метсо<sup>1,2</sup>, В.С. Никифоров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НУЗ «Отделенческая больница на станции Волховстрой ОАО "РЖД"», Волхов, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉ metso.kr@gmail.com

## Аннотация

**Актуальность.** Условия труда профессии машиниста железнодорожного транспорта одни из самых трудных, сочетающие в себе множество факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, которой чаще всего является артериальная гипертензия (АГ).

**Цель.** Изучить нарушения сердечного ритма и суммарный сердечно-сосудистый риск у работников локомотивных бригад с АГ.

**Материалы и методы.** В исследование были включены работники железнодорожного транспорта, всего 106 человек 47–63 лет (53 пациента с АГ и 53 работника без АГ). Всем исследуемым выполнено 12-канальное суточное мониторирование электрокардиограммы и оценены нарушения сердечного ритма (желудочкового и наджелудочкового характера), неинвазивные предикторы и маркеры электрической нестабильности миокарда (циркадный профиль, интервал QT, поздние потенциалы желудочков, альтернация волны T, вариабельность ритма). Для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска проводился анализ 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), проанализированы индекс массы тела, уровень глюкозы крови и общего холестерина, величины офисного артериального давления (АД), наличие вредных привычек (курение и употребление алкоголя). Помимо традиционных учитывали профессиональные (стаж труда в профессии «машинист») и психосоциальные (уровень тревоги по шкале личностной и ситуационной тревожности Спилберга–Ханина) факторы сердечно-сосудистого риска.

**Результаты.** По данным проведенного исследования зарегистрированы достоверные различия в нарушениях сердечного ритма в разных группах: большее количество суправентрикулярных нарушений ритма и желудочковые нарушения ритма в виде желудочковой тахикардии зарегистрированы только в группе работников локомотивных бригад с АГ. Выявлены маркеры неоднородности миокарда у лиц с АГ, а именно показатели предикторов желудочковых TotQRSF (TotQRSF – продолжительность фильтрованного комплекса QRS после усреднения) и LAS40 (продолжительность сигнала малой амплитуды ниже 40 мкВ) – выше, а RMS40 (среднеквадратичное значение напряжения в последние 40 мс комплекса QRS) – достоверно ниже в данной группе. Установлены более значимые для данной профессии факторы сердечно-сосудистого риска – это уровень АД, индекса массы тела. Выявлена достоверная связь стажа труда и риска смерти по шкале SCORE, а также с величиной АД, показателями циркадного профиля и вариабельности сердечного ритма, частотой регистрации парных полиморфных желудочковых экстрасистол по данным суточного мониторирования электрокардиограммы у работников локомотивных бригад в обеих группах.

**Заключение.** Наличие АГ у работников локомотивных бригад ассоциировано с более высокой частотой суправентрикулярных нарушений ритма и более высоким риском желудочковых нарушений ритма, чем у работников без АГ. Работники локомотивных бригад характеризуются умеренным суммарным сердечно-сосудистым риском, при этом у лиц с АГ отмечаются более высокие значения индекса массы тела. В обеих обследуемых группах стаж труда в профессии машиниста локомотивной бригады имеет непосредственную связь с факторами сердечно-сосудистого риска (уровнем АД, индекса массы тела, риском 10-летней смерти по шкале SCORE) и показателями циркадного индекса, вариабельности сердечного ритма и желудочковыми нарушениями ритма по данным суточного мониторирования электрокардиограммы.

**Ключевые слова:** неинвазивные маркеры электрической нестабильности миокарда, факторы сердечно-сосудистого риска, артериальная гипертензия, суточное мониторирование электрокардиограммы, нарушения ритма, поздние потенциалы желудочков, циркадный профиль, интервал QT.

**Для цитирования:** Метсо К.В., Никифоров В.С. Нарушения ритма сердца и суммарный сердечно-сосудистый риск у работников локомотивных бригад с артериальной гипертензией. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 44–48. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200062

Original Article

## Heart rhythm disorders and total cardiovascular risk among members of locomotive crews with arterial hypertension

Kristina V. Metso<sup>1,2</sup>, Viktor S. Nikiforov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department Hospital at Volkhovstroy Station, Volkhov, Russia;

<sup>2</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

✉ metso.kr@gmail.com

## Abstract

**Background.** The working conditions of the railway staff are very hard; combine many cardiovascular disease risk factors, most often including arterial hypertension (AH).

**Aim.** Research was to study heart rhythm disorders and total cardiovascular risk among members of locomotive crews with arterial hypertension.

**Materials and methods.** The study included 106 railway employees (train drivers and assistant drivers) aged 47–63 years (53 employees with AH and 53 employees without AH). All patients passed through 12-channel daily ECG monitoring. There were evaluated heart rhythm disorders (ventricular and supraventricular), non-invasive predictors and markers of electrical myocardial instability (circadian profile, QT interval, ventricular late potentials, T-wave alternation, rhythm variability). To assess the total cardiovascular risk, the SCORE system was performed to calculate the risk of death due to cardiovascular incidents within the next 10 years, body mass index, blood glucose and total cholesterol, office blood pressure, as well as the presence of bad habits, such as smoking and alcohol intake. In addition to the traditional ones, we took into account professional (seniority) and psychosocial (level of situational and personal anxiety by the Spielberger–Hanin) factors of cardiovascular risk.

**Results.** The study showed significant differences in cardiac rhythm disturbances between the two groups; ventricular rhythm disturbances in the form of ventricular tachycardia were registered only in group of railway employees with AH. There were identified markers of myocardial heterogeneity in patients with AH, namely, the indicators of ventricular TotQRSF and LAS40 predictors are higher, and RMS40 is significantly lower in this group. Blood pressure levels and body mass index were established as the most significant cardiovascular risk factors for this kind of occupation. It was also revealed a reliable relationship between seniority and the risk of death on the SCORE scale, as well as blood pressure, circadian profile and heart rate variability, the frequency of registration of paired polymorphic ventricular extrasystoles according to 12-channel daily ECG monitoring in locomotive team workers in both groups.

**Conclusion.** The presence of arterial hypertension in locomotive crew employees is associated with a higher frequency of supraventricular rhythm disturbances and a higher risk of ventricular rhythm disturbances than in employees without arterial hypertension. Members of locomotive crews have moderate total cardiovascular risk, while individuals with arterial hypertension have higher body mass index values. In both examined groups, the seniority is directly related to both cardiovascular risk factors (blood pressure level, body mass index, risk of death within the next 10 years on the SCORE scale), as well as indicators of the circadian index and heart rate variability, ventricular rhythm disturbances according to daily ECG monitoring.

**Key words:** non-invasive markers of electrical myocardial instability, risk factors for cardiovascular disease, arterial hypertension, daily monitoring of ECG, cardiac rhythm disturbance, ventricular late potentials, circadian profile, QT interval.

**For citation:** Metso K.V., Nikiforov V.S. Heart rhythm disorders and total cardiovascular risk among members of locomotive crews with arterial hypertension. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 44–48. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200062

Одной из самых важных профессий на железнодорожном транспорте (ЖДТ) является профессия «машинист». Машинисты и помощники машинистов локомотивных бригад (ЛБ) отвечают за обеспечение безопасности движения ЖДТ, как грузового, так и пассажирского [1]. Трудовая деятельность машинистов происходит в условиях высокого психоэмоционального напряжения, неритмичного чередования дневных и ночных смен, начала и окончания работы в разное время суток, нарушения физиологического сна [2]. Учитывая данные параметры, необходимо внимательно следить за состоянием здоровья работников ЛБ, а также рассматривать факторы риска (ФР) формирования сердечно-сосудистой патологии и определение возможных предикторов ее возникновения. Одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у машинистов и помощников машинистов ЛБ является артериальная гипертензия (АГ) [3]. ССЗ могут провоцировать опасные для жизни ситуации, которые способны привести к неконтролируемым случаям на железной дороге и не только к гибели самого работника, но и к тяжелым последствиям для окружающих [4]. При длительном течении АГ формируется гипертрофия левого желудочка и развивается интерстициальный фиброз [5]. При этом возникают условия для пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков [6]. Также при изменении геометрии левого желудочка нарастает внутрижелудочковое давление и напряжение стенок желудочка, что может способствовать развитию нарушений сердечного ритма (НСР). Следует отметить, что у лиц с АГ можно выявлять аритмии и без наличия гипертрофии левого желудочка. В данном случае причиной развития является нарушение вегетативного баланса и электролитные изменения [5]. НСР могут служить пусковым механизмом возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС) [7]. Особый интерес к ВСС продиктован ее неуклонным ростом, наблюдаемым на протяжении последних десятилетий. При этом доля ВСС по причине фатальных желудочковых нарушений ритма остается высокой [5]. Все эти исследования послужили причиной более серьезного изучения неинвазивных маркеров нестабильности миокарда, к которым относятся динамика интервала QT, оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР), альтернация волны T, поздние потенциалы желудочков (ППЖ) [8]. В настоящее время наиболее распространенным исследованием для выявления НСР и оценки аритмического риска (определение маркеров нестабильности миокарда) является суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ) [9].

В связи с изложенным представляет интерес изучение НСР и неинвазивных предикторов НСР по данным СМЭКГ у работников ЖДТ для оценки развития и прогноза неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Цель – изучить НСР и суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) у работников ЛБ ЖДТ с АГ.

## Материалы и методы

В исследование были включены 106 мужчин трудоспособного возраста (47–63 лет), работников ЛБ ЖДТ. Всех обследованных разделили на 2 группы: 1-ю (n=53, средний возраст 53±3 года) составили работники с АГ I и 2-й степени (гипертоническая болезнь I и II стадии), согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ [10], 2-я – это работники ЛБ ЖДТ, не имеющие АГ (n=53, средний возраст 51±1 год). Все обследуемые дали согласие на участие в исследовании путем подписи информированного согласия.

Критериями исключения были установленные ранее ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недоста-

точность, врожденные и приобретенные пороки сердца, почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, отказ от участия в исследовании.

В соответствии с Национальными российскими рекомендациями по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [9] выполнено 12-канальное СМЭКГ на аппаратуре фирмы «Инкарт» в программе Result-2 с анализом традиционных показателей: частоты сердечных сокращений (ЧСС) – в течение дня, ночи и средней ЧСС за сутки, циркадного индекса – ЦИ (отношения средней дневной к средней ночной ЧСС), НСР [наличие и количество суправентрикулярных (СВЭ) и желудочковых экстрасистол (ЖЭ) и тахикардий] и проводимости (наличие атриовентрикулярных и синоатриальных блокад), интервалов PQ (длительность интервала в дневное и ночное время) и QT (оценка значения скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT) и параметров реполяризации миокарда (оценка смещения сегмента ST и зубца T). Кроме этого, анализировались показатели ВСР: стандартное отклонение всех нормальных синусовых интервалов R–R (SDNN), процент соседних интервалов R–R, различающихся более чем на 50 мс (pNN50), стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R–R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения (SDANN). Дополнительно оценивались наличие альтернации волны T и показатели ППЖ: продолжительность фильтрованного комплекса QRS после усреднения (TotQRSF)>114 мс, среднеквадратичное значение напряжения в последние 40 мс комплекса QRS (RMS40)<25 мкВ, продолжительность сигнала малой амплитуды ниже 40 мкВ (LAS40)>38 мс [5].

Для оценки суммарного ССР проводился анализ 10-летнего риска смерти от ССЗ по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) у лиц старше 40 лет без клинических проявлений атеросклероза [11]. Для оценки отдельных факторов ССР определяли индекс массы тела (ИМТ), уровень сахара крови и общего холестерина по традиционным методикам. Величина АД (офисное измерение по методу Короткова) оценивалась согласно клиническим рекомендациям по АГ [10]. Анализировали данные опроса о наличии вредных привычек – курения и употребление алкоголя.

Помимо традиционных учитывали профессиональные (стаж труда в профессии «машинист») и психосоциальные (уровень тревоги по шкале личностной и ситуационной тревожности Спилберга–Ханина) факторы ССР.

Для исключения скрытой коронарной недостаточности всем обследуемым проведена велоэргометрия на диагностическом комплексе «Валента» по стандартному протоколу [12].

На проведение исследования получено одобрение локального этического комитета.

Статистический анализ данных выполнялся с помощью программы Statistica 10.0. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью критериев Манна–Уитни, уровень значимости принят при  $p < 0,05$ . Непрерывные величины представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Качественные характеристики выражены в абсолютных и процентных значениях. Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического коэффициента Спирмена, уровень значимости принят при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В 1-й группе по сравнению со 2-й выявлены значимые различия по количеству одиночных суправентрикулярных

нарушений ритма, длительности интервала *PQ* (в дневное время), показателей ППЖ (RMS40).

В табл. 1 показаны различия в исследуемых показателях по данным СМЭКГ между 2 группами.

У работников ЛБ ЖДТ с АГ выявлено большее количество суправентрикулярных нарушений ритма, что подтверждается данными ряда отечественных и зарубежных исследований, свидетельствующих о высокой частоте суправентрикулярных нарушений ритма у больных АГ, связанной с сопутствующим ремоделированием сердца [13]. Сменный график труда и частые ночные смены провоцируют повышение симпатических влияний и снижение парасимпатического контроля ритма сердца, а также недостаточное снижение АД в ночное время. Данные изменения сопряжены с увеличением частоты суправентрикулярной экстрасистолии.

У работников ЛБ ЖДТ с АГ, в отличие от лиц без АГ, отмечались эпизоды ЖТ, что может свидетельствовать о перестройке структуры миокарда на фоне АГ. Наличие коротких эпизодов ЖТ у пациентов с АГ является неблагоприятным фактором, ассоциирующимся с существенным риском ВСС [5]. Также в 1-й группе в пользу этого могут свидетельствовать и изменения показателей интервала *QT* как подтверждение более неоднородного процесса реполяризации миокарда желудочков [14] и показатели ППЖ – неинвазивный критерий возможных аритмогенных процессов [8, 15]. Это подтверждается литературными данными о том, что у пациентов с ЖТ преобладают высокочастотные компоненты, характерные для ППЖ [16].

В то же время по показателям ВСП и альтернации волны *T* значимых различий не выявлено.

Работники ЛБ ЖДТ характеризуются наличием традиционных факторов ССР (табл. 2). Анализ ФР в обеих группах проводился по данным расчета 10-летнего риска смерти по шкале SCORE, показателям общего холестерина крови, уровню АД, стажу труда и возрасту, уровню тревоги, наличию вредных привычек – курение и употребление алкоголя, ИМТ и наличию нарушения толерантности (НТ) к глюкозе. Исследуемые ФР относятся к наиболее распространенным для работников ЖДТ по данным литературных источников [4, 17]. При анализе ФР в 2 группах встречались повышенные значения уровня холестерина, риск по шкале SCORE находился на уровне умеренного, большая часть обследуемых курили и употребляли алкоголь. Достоверные различия между 2 группами выявлены в показателях уровня АД, величины ИМТ. В группе работников ЖДТ с АГ установлены достоверно более высокие показатели по систолическому АД (САД) и диастолическому АД (ДАД), ИМТ. Выявление данных ФР может усугублять течение АГ и ускорять развитие фатальных осложнений [11, 18].

Достоверных различий в обеих группах между уровнем общего холестерина, частоте выявления НТ к глюкозе, оценке 10-летнего риска смерти, психоэмоционального фона, статусе курения и употребления алкоголя, стажу труда не выявлено. Это может свидетельствовать о достаточно одинаковом образе жизни, пищевом поведении и вредных привычках работников ЛБ в обеих группах, что, в свою очередь, со временем приводит либо к формированию, либо прогрессированию ССЗ и факторов ССР. Данные сведения мы можем использовать для начала немедикаментозной профилактики развития ССЗ у работников ЛБ в более молодом возрасте и с меньшим стажем труда.

Профессия машиниста ЛБ связана с постоянным сменным графиком труда, где нерегулярно чередуются ночные и дневные смены. При анализе влияния стажа труда на здоровье работников ЛБ необходимо учитывать характер данной работы. При проведении корреляционного анализа стаж труда имел взаимосвязи с уровнем САД ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ) и ДАД ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ), что свидетельствует о неблагоприятном воздействии длительного сменного графика труда на

Таблица 1. Показатели СМЭКГ у работников ЛБ ЖДТ

Показатель	1-я группа (n=53)	2-я группа (n=53)
ЧСС днем, уд/мин	73,4±8,9	75,7±6,9
ЧСС ночь, уд/мин	61,7±7,8	60,7±5,9
ЦИ, у.е.	1,2±0,09	1,25±0,1
Одиночные СВЭ, шт/сут	150,5±787,9*	32,1±136,4
Парные СВЭ, шт/сут	1,75±4,7	0,86±1,9
Групповые СВЭ, n (%)	12 (23)	11 (21)
СВТ, n (%)	4 (8)	3 (6)
Одиночные монорфные ЖЭ, шт/сут	23,7±118,4	103,2±751,5
Одиночные полиморфные ЖЭ, шт/сут	31,7±147,4	34,6±225,7
Парные монорфные ЖЭ, n (%)	1 (2)	1 (2)
Парные полиморфные ЖЭ, n (%)	2 (4)	1 (2)
Монорфная ЖТ, n (%)	1 (2)	0
Корригированный <i>QT</i> , мс	404,8±16,3	400,6±16,4
Дисперсия <i>QT</i> , мс	36,4±92,6	27,4±67,2
<i>PQ</i> день, мс	171,3±26,7*	161,8±20,3
<i>PQ</i> ночь, мс	179,8±28,6	172,9±24,1
SDNN, мс	131,5±34,3	144,1±36,3
pNN50, %	6,7±6,0	8,9±10,4
SDANN, мс	113,5±31,7	128,9±36,2
TotQRSF, мс	90,5±9,3	89,7±8,4
RMS40, мкВ	30,6±17,6*	44,9±8,4
LAS40, мс	34,6±9,1	32,2±7,7
Альтернация волны <i>T</i> , n (%)	37 (70)	37 (70)

\*Здесь и далее в табл. 2:  $p<0,05$ .

Таблица 2. Показатели ССР у работников ЛБ ЖДТ

Показатель	1-я группа (n=53)	2-я группа (n=53)
SCORE, %	3,0±1,7	2,5±1,1
Уровень общего холестерина, ммоль/л	6,0±5,0	6,4±5,7
САД, мм. рт. ст.	121,9±33,3*	105,3±40,2
ДАД, мм. рт. ст.	77,1±10,3*	67,6±21,6
Стаж труда, годы	28,9±7,3	26,9±10,5
Уровень тревоги, баллы	13,3±5,1	11,9±7,2
Курение, n (%)	33 (62)	37 (70)
Употребление алкоголя, n (%)	43 (81)	40 (75)
НТ к глюкозе, n (%)	8 (15)	4 (7)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,5±4,5*	25,9±4,0
Возраст, лет	52,1±4,1	50,1±6,1

состояние сердечно-сосудистой системы, возникновение и прогрессирование ССЗ.

Также у всех работников ЖДТ выявлена взаимосвязь между стажем труда с риском по шкале SCORE ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ) и ИМТ ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$ ).

По литературным данным, совокупность ФР ССЗ (курение, гиперхолестеринемия, повышенный уровень АД, возраст, пол, ИМТ) взаимосвязаны с длительностью труда в условиях профессии «машинист ЛБ» (ночные смены, гиподинамия, психоэмоциональная нагрузка, нарушение пищевого поведения). S. Puttonen и соавт. рассматривали связь между сменной работой и ССЗ [19]. Авторы считают, что сменная работа может увеличить риск ССЗ в связи с несколькими взаимосвязанными психологическими, поведенческими и физиологическими механизмами. Наиболее

значимые изменения включают в себя увеличение массы тела и курение. Возможные физиологические и биологические механизмы обусловлены активацией вегетативной нервной системы, воспалительными процессами, изменением уровня липидов и метаболизма глюкозы; эти же механизмы могут быть расценены как ФР атеросклероза, метаболического синдрома и диабета 2-го типа [19].

Выявлена корреляционная связь стажа труда и ЦИ ( $r=-0,2$ ;  $p<0,05$ ). По данным корреляционного анализа стаж труда оказывал влияние на показатели ВСП: SDANN ( $r=-0,2$ ;  $p<0,05$ ), SDNN ( $r=-0,2$ ;  $p<0,05$ ), pNN50 ( $r=-0,2$ ;  $p<0,05$ ). Кроме того, выявлена связь трудового стажа с наличием парных полиморфных ЖЭ ( $r=0,2$ ;  $p<0,05$ ). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что изменения сердечно-сосудистой системы у лиц с более длительным стажем труда, вероятно, связаны с нарушением вегетативной регуляции сердца.

## Выводы

Наличие АГ у работников ЛБ ассоциировано с более высокой частотой суправентрикулярных нарушений ритма и более высоким риском желудочковых нарушений ритма, чем у работников без АГ.

Работники ЛБ характеризуются умеренным суммарным ССР, при этом у лиц с АГ отмечаются более высокие значения ИМТ.

Вне зависимости от наличия АГ стаж труда в профессии машиниста ЛБ имеет непосредственную связь как с факторами ССР (уровнем АД, ИМТ) и суммарным риском по шкале SCORE, так и с показателями ЦИ, ВСП и желудочковыми нарушениями ритма по данным суточного мониторинга ЭКГ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Вильк М.Ф. Пути организационно-методического обеспечения устойчивого финансирования железнодорожного здравоохранения в период реформирования. Экономика здравоохранения. 2002; 5-6: 53-5.  
[Vil'k M.F. Puti organizatsionno-metodicheskogo obespecheniia ustoichivogo finansirovaniia zheleznodorozhnogo zdравookhraneniia v period reformirovaniia. Ekonomika zdравookhraneniia. 2002; 5-6: 53-5 (in Russian).]
2. Сериков В.В. Актуальные вопросы психофизиологического обеспечения безопасности движения на железнодорожном транспорте. Сб. науч. трудов ОНПЦ ПТ НУЗ «Научный клинический центр ОАО "РЖД"». М.: Т8 Издательские технологии, 2017.  
[Serikov V.V. Actual issues of psychophysiological safety of railway traffic. Sb. nauch. trudov ONPTS PT NUZ "Nauchnyi klinicheskii tsentr ОАО "RZhD". Moscow: T8 Izdatel'skie tekhnologii, 2017 (in Russian).]
3. Марсальская О.А., Никифоров В.С. Изменения диастолической и систолической функции миокарда у работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертензией. Вестн. Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. 2014; 9 (4): 48-51.  
[Marsal'skaja O.A., Nikiforov V.S. Izmeneniia diastolicheskoi i sistolicheskoi funkicii miokarda u rabotnikov zheleznodorozhnogo transporta s arterial'noj gipertenziei. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I.Pirogova. 2014; 9 (4): 48-51 (in Russian).]
4. Бондарев С.А., Василенко В.С. Кардиальная патология у машинистов железнодорожного транспорта. Сиб. мед. журн. 2011; 26 (2-1): 116-20.  
[Bondarev S.A., Vasilenko V.S. Kardial'nai'a patologija u mashinistov zheleznodorozhnogo transporta. Sib. med. zhurn. 2011; 26 (2-1): 116-20 (in Russian).]
5. Аверьянов А.В., Адрианов А.В., Ардашев А.В. и др. Внезапная сердечная смерть. Под ред. Е.В.Шляхто, Г.П.Арутюнова, Ю.Н.Беленкова, А.В.Ардашева. М.: Медпрактика-М, 2015.  
[Averyanov A.V., Adrianov A.V., Ardashev A.V. et al. Sudden cardiac death. Ed. E.V.Shlyakhto, G.P. Arutyunova, Yu.N. Belenkova, A.V. Ardasheva. Moscow: Medpraktika-M, 2015 (in Russian).]
6. Никитин А.Э., Гришаев С.Л., Свистов А.С., Никифоров В.С. Электрическая нестабильность миокарда: причины, диагностика, лечение. СПб.: Вит-Принт, 2010.  
[Nikitin A.E., Grishaev S.L., Svistov A.S., Nikiforov V.S. Myocardial electrical instability: causes, diagnosis, treatment. Saint Petersburg: Vit-Print, 2010 (in Russian).]
7. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. 2-е изд. М.: Медпрактика-М, 2018.

- [Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N. et al. National Risk Assessment and Prevention of Sudden Cardiac Death. 2-е изд. Moscow: Medpraktika-M (in Russian).]
8. Никифоров В.С., Метсо К.В. Электрокардиографические предикторы внезапной сердечной смерти. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (5): 29–33. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.5.29-33 [Nikiforov V.S., Metso K.V. Electrocardiographic predictors of sudden cardiac death. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (5): 29–33. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.5.29-33 (in Russian).]
  9. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторинга в клинической практике. *Рос. кардиологический журн.* 2014; 2 (106): 6–71. [Natsional'nye rossiiskie rekomendatsii po primeneniui metodiki kholterovskogo monitorirovaniia v klinicheskoi praktike. *Ros. kardiologicheskii zhurn.* 2014; 2 (106): 6–71 (in Russian).]
  10. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104.
  11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37 (29): 2315–81.
  12. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; 106; 14: 1883–92.
  13. Afzal MR, Savona S, Mohamed O et al. Hypertension and Arrhythmias. *Heart Fail Clin* 2019; 15(4): 543–50.
  14. Pieter G. Postema and Arthur A.M. Wilde. The Measurement of the QT Interval. *Current Cardiology Reviews* 2014; 10: 287–94.
  15. Громова О.И., Александрова С.А., Макаренко В.Н., Голухова Е.З. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий. *Креативная кардиология*. 2012; 2: 30–46. [Gromova O.I., Aleksandrova S.A., Makarenko V.N., Golukhova E.Z. Sovremennye prediktory zhizneugrozhaiushchikh aritmii. *Kreativnaia kardiologiya*. 2012; 2: 30–46 (in Russian).]
  16. Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Тептин Г.М. Поздние потенциалы желудочков. *Вестн. аритмологии*. 2008; 53: 44–55. [Latfullin I.A., Kim Z.F., Teptin G.M. Pozdnie potentsialy zheludochkov. *Vestn. aritmologii*. 2008; 53: 44–55 (in Russian).]
  17. Марсальская О.А., Никифоров В.С. Факторы риска и психоэмоциональные особенности, влияющие на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистый риск развития фатальных осложнений у работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертензией. *CardioСоматика*. 2017; 8 (1): 98–102. [Marsalskaya O.A., Nikiforov V.S. Risk factors and psycho-emotional characteristics affecting the development of cardiovascular diseases and the cardiovascular risk of fatal complications in railway workers with arterial hypertension. *Cardiosomatics*. 2017; 8 (1): 98–102 (in Russian).]
  18. Kannel WB, Wilson PWF. Cardiovascular Risk Factor and Hypertension. *Hypertension Primer*. Ed. J.L.Izzo. American Heart Association, Dallas, Texas, 2008; p. 249–54.
  19. Puttonen S, Härmä M, Hublin C. Shift work and cardiovascular disease – pathways from circadian stress to morbidity. *Scand J Work Environ Health* 2010; 36 (2): 96–108.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Метсо Кристина Владимировна** – аспирант каф. функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», НУЗ «Отделенческая больница на ст. Волховстрой ОАО «РЖД»». E-mail: metso.kr@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3299-9248>

**Никифоров Виктор Сергеевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-0937>

**Kristina V. Metso** – Graduate Student, Mechnikov North-Western State Medical University, Department Hospital at Volkhovstroy Station. E-mail: metso.kr@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3299-9248>

**Viktor S. Nikiforov** – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-0937>

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020

# Сравнительная фармакоэпидемиологическая характеристика назначений лекарственных препаратов, применяемых у больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях типичной практики Курска и Кишинева

С.В. Поветкин<sup>✉1</sup>, В.И. Гикавый<sup>2</sup>, Е.Г. Ключева<sup>1</sup>, Н.Г. Бачински<sup>2</sup>, Л.А. Подгурски<sup>2</sup>, Л.М. Цуркан<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

<sup>2</sup>ОУ «Государственный университет медицины и фармации им. Н.Тестемичану», Кишинев, Республика Молдова

✉clinfarm@kursknet.ru

## Аннотация

**Цель.** Изучить структуру врачебных назначений лекарственных средств, применяемых у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в условиях типичной практики Курска (Российская Федерация) и Кишинева (Республика Молдова).

**Материалы и методы.** В период с октября 2017 г. по январь 2018 г. как одномоментное описательное исследование проводилось анкетирование врачей медицинских организаций Курска и Кишинева. Анкеты включали вопросы по фармакоэпидемиологическим аспектам назначения лекарственных средств, применяемых для лечения больных с ХСН. Общее число респондентов составило 118, из них 54 (1 кардиолог и 53 терапевта) – в Курске и 64 (8 кардиологов и 56 терапевтов) – в Кишиневе.

**Результаты.** У врачей Курска и Кишинева отсутствуют статистически значимые отличия в структуре назначений основных групп препаратов, применяемых у больных с ХСН, за исключением ингибитора I<sub>f</sub>-каналов (ивабрадин), который использовался чаще ( $p < 0,05$ ) в практической работе курских врачей. Приоритетность выбора отдельных представителей ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента достоверно различалась в рассматриваемых регионах: курские врачи чаще ( $p < 0,001$ ) назначали периндоприл и фозиноприл, а кишиневские доктора – рамиприл и каптоприл ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно). Из числа блокаторов рецепторов ангиотензина II доли применения валсартана, кандесартана были сопоставимы в структуре назначений курских и кишиневских врачей ( $p > 0,05$ ), лозартан чаще ( $p < 0,01$ ) использовали в Кишиневе. Значимых различий между исследуемыми регионами по использованию основных представителей группы  $\beta$ -адреноблокаторов (бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат, небиволол) выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Группа антагонистов минералокортикоидных рецепторов была представлена спиронолактоном, занимавшим 90,7 и 90,9% в структуре назначений врачей Кишинева и Курска соответственно. Анализ назначения других представителей диуретиков продемонстрировал долевой паритет ( $p > 0,05$ ) в сравниваемых регионах. В перечне назначений из числа сартанов и  $\beta$ -адреноблокаторов присутствовали препараты, не характеризующиеся целесообразностью применения у рассматриваемого контингента пациентов.

**Заключение.** Сопоставление структуры назначений классов препаратов, применяемых для терапии больных с ХСН, с действующими клиническими рекомендациями свидетельствует о том, что врачи Кишинева и Курска реализуют фармакотерапию указанного контингента больных в соответствии с современными требованиями протоколов и рекомендаций по ведению пациентов с указанной патологией. Вместе с тем фиксируются случаи нерационального назначения отдельных лекарственных средств у пациентов с ХСН.

**Ключевые слова:** фармакоэпидемиология, хроническая сердечная недостаточность.

**Для цитирования:** Поветкин С.В., Гикавый В.И., Ключева Е.Г. и др. Сравнительная фармакоэпидемиологическая характеристика назначений лекарственных препаратов, применяемых у больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях типичной практики Курска и Кишинева. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 49–53. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200003

Original Article

## Comparative pharmacoepidemiological characteristics of the prescriptions of medicines applied at patients with chronic heart failure in the conditions of typical practice of Kursk and Chisinau

Sergey V. Povetkin<sup>✉1</sup>, Victor I. Ghicavii<sup>2</sup>, Elena G. Klyueva<sup>1</sup>, Nicolae G. Batchinschi<sup>2</sup>, Lilia A. Pjdgurschi<sup>2</sup>, Lucia M. Turcan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

<sup>2</sup>Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Moldova

✉clinfarm@kursknet.ru

## Abstract

**Aim.** To study structure of the medical prescriptions of medicines applied at patients with chronic heart failure in the conditions of typical practice of Kursk (Russian Federation) and Chisinau (Republic of Moldova).

**Materials and methods.** During the period from October, 2017 to January, 2018 as a one-stage descriptive research, questioning of doctors of the medical organizations of Kursk and Chisinau was carried out. Questionnaires included questions on pharmacoepidemiological aspects of prescription of medicines, the patients with chronic heart failure applied to treatment. Total number of respondents was 118, of them 54 (1 cardiologist and 53 therapists) – in Kursk and 64 (8 cardiologists and 56 therapists) – in Chisinau.

**Results.** Doctors of Kursk and Chisinau have no statistically significant differences in structure of appointments of the main groups of the drugs used at patients with chronic heart failure except for inhibitor of I<sub>f</sub>-channels (ivabradine) which was used to a thicket ( $p < 0.05$ ) in practical work of the Kursk doctors. Priority of the choice of certain representatives of inhibitors of an angiotensin-converting enzyme authentically differed in the considered regions: the Kursk doctors are more often ( $p < 0.001$ ) appointed perindopril and fozinopril, the Chisinau doctors – ramipril and captopril ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ , respectively). From among blockers of receptors of angiotensin II, a share of application of a valsartan, a kandesartan were comparable in structure of appointments of the Kursk and Chisinau doctors ( $p > 0.05$ ), losartan to a thicket ( $p < 0.01$ ) used p in Chisinau. Significant differences between the explored regions on use of the main representatives of group a beta-blockers (bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinate, nebivolol) it was not revealed ( $p > 0.05$ ). The group of mineralocorticoid receptor antagonists was presented spironolactone, occupying 90.7% and 90.9% in structure of appointments of doctors of Chisinau and Kursk, respectively. The analysis of appointment of other representatives of diuretics showed share parity ( $p > 0.05$ ) in the compared regions. At the list of appointments from among sartan and beta blockers there were medicines which are not characterized by expediency of application for the considered contingent of patients.

**Conclusion.** Comparison of structure of purposes of classes of the drugs used for therapy of patients with chronic heart failure to the existing clinical recommendations, demonstrates that doctors of Chisinau and Kursk realize pharmacotherapy of the specified contingent of patients according to modern requirements of protocols and recommendations about maintaining patients with the specified pathology. At the same time, cases of irrational prescription of certain drugs in patients with chronic heart failure are recorded.

**Key words:** pharmacoepidemiology, chronic heart failure.

**For citation:** Povetkin S.V., Ghicavii V.I., Klyueva E.G. et al. Comparative pharmacoepidemiological characteristics of the prescriptions of medicines applied at patients with chronic heart failure in the conditions of typical practice of Kursk and Chisinau. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 49–53. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200003

Рациональное использование лекарств является одной из важных проблем здравоохранения. Это особенно актуально в отношении медико-социально значимых заболеваний, к числу которых относится патология сердечно-сосудистой системы. Смертность в Российской Федерации и Республике Молдова от болезней системы кровообращения остается на лидирующем месте. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финалом практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. Основными причинами развития ХСН в РФ являются артериальная гипертензия (95,5%), ишемическая болезнь сердца (69,7%) и сахарный диабет (15,9%). За 16 лет в РФ распространенность ХСН выросла достоверно от 4,9% (1998 г.) до 10,2% (2014 г.). Общая смертность больных с ХСН составляет 6% в год [1–6].

Учитывая указанные факты, проведение оптимальной фармакотерапии у больных с ХСН служит основой улучшения прогноза у данного контингента пациентов. Имеющиеся в настоящее время знания в области клинической фармакологии, доказательной медицины позволяют определить основные принципы правильного выбора и оценки использования лекарственных препаратов при обсуждаемой патологии, что способствует рационализации фармакотерапевтического процесса, сокращает расходы на лечение, повышает его безопасность. Одним из методов мониторинга использования лекарственных средств (ЛС) и оптимизации лечения являются фармакоэпидемиологические исследования, позволяющие оценить структуру врачебных назначений лекарственных препаратов, применяемых у больных с исследуемой патологией. Важным аспектом указанных исследований является проведение анализа на соответствие фактически используемых ЛС национальным и международным рекомендациям по диагностике и лечению изучаемых заболеваний. Это позволяет выявить определенные недостатки (при их наличии) в использовании ЛС и дать рекомендации по оптимизации назначения препаратов [3, 6–8]. Одним из направлений современных научных исследований является проведение фармакоэпидемиологических сравнений, позволяющих оценить особенности фармакотерапии больных с ХСН в разных регионах и странах.

**Цель** – изучить структуру врачебных назначений ЛС, применяемых у больных с ХСН в условиях типичной практики г. Курска (Российская Федерация) и г. Кишинева (Республика Молдова).

## Материалы и методы

Для оценки структуры назначения разных классов ЛС, используемых для терапии больных с ХСН, проводилось анкетирование врачей медицинских организаций Курска и Кишинева в период с октября 2017 г. по январь 2018 г. как одномоментное описательное исследование.

Каждый врач получал анкету, включавшую общую информацию о респондентах и перечень вопросов, направленных на выяснение ряда фармакоэпидемиологических аспектов использования лекарственных препаратов, применяемых у больных с ХСН:

- специальность (кардиолог, терапевт);
- место работы (стационар, поликлиника);
- стаж работы;
- частота использования базисных групп препаратов и ЛС, применяемых в определенных клинических ситуациях: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИААПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА),

β-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), ингибиторы If-каналов синусового узла, диуретики, сердечные гликозиды;

- частота назначения отдельных представителей каждой группы у больных с ХСН.

Условиями исследования не предусматривалось достижения однородности респондентов Курска и Кишинева по стажу, месту работы и специальности.

Общее число опрошенных врачей составило 118, из них 54 (1 кардиолог и 53 терапевта) – в Курске и 64 (8 кардиологов и 56 терапевтов) – в Кишиневе. Распределение респондентов по месту работы было следующим: 45 (83,3%) и 9 (16,7%) врачей работали, соответственно, в амбулаторных и стационарных учреждениях Курска; в Кишиневе – 41 (64,07%) и 23 (36,0%) доктора соответственно. Средний стаж работы у врачей Кишинева составил 16,2±4,7 года, у коллег из Курска – 13,8±4,4 года.

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики [9, 10]. При сравнении дискретных величин в системе четырехпольных таблиц с помощью критерия  $\chi^2$  последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ .

Исследование выполнено в рамках договора о научно-практическом сотрудничестве между ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России и ОУ «Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану» (Республика Молдова).

## Результаты

Анализ общих характеристик включенных в исследование врачей показал, что среди респондентов Кишинева имело место преобладание ( $p > 0,05$ ) кардиологов, а также специалистов, работавших в стационарах ( $p < 0,05$ ) лечебных учреждений (8 и 23 человека соответственно) по сравнению с аналогичными характеристиками врачей Курска (1 и 9 человек соответственно). Средний стаж работы респондентов Кишинева был достоверно больше ( $p < 0,01$ ), чем у коллег из Курска.

Результаты проведенного исследования показали, что у врачей Курска и Кишинева отсутствуют статистически значимые отличия в структуре назначений основных групп препаратов, применяемых у больных с ХСН, за исключением ингибитора If-каналов (ивабрадин), который исполь-

**Таблица 1. Структура назначения разных классов препаратов, применяемых для фармакотерапии больных с ХСН врачами медицинских организаций Курска и Кишинева (%)**

Группы препаратов	Курск	Кишинев
ИААПФ	26,5	27,6
БРА	16,5	13,2
β-АБ	23,1	22,2
АМКР	7,8	8,3
Ингибиторы If-каналов	2,1	0,5*
Диуретики	20,3	23,4
Сердечные гликозиды	3,7	4,8

Здесь и далее в табл. 2 – достоверность различий показателей: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

завался чаще ( $p < 0,05$ ) в практической работе врачей Курского региона (табл. 1). Отмечалась тенденция ( $p > 0,05$ ) к более частому использованию БРА среди врачей Курска, в то время как в структуре назначений докторов Кишинева отмечалось некоторое превалирование диуретиков ( $p > 0,05$ ). Сердечные гликозиды в структуре врачебных назначений не превышали 5% уровень в каждом из исследуемых регионов.

Рассмотрение структуры назначения отдельных представителей в каждой из исследуемых групп препаратов выявило следующие особенности (табл. 2). Лидерами в группе ИАПФ в условиях фармацевтического рынка Кишинева были лизиноприл, эналаприл, рамиприл и каптоприл, в Курске – периндоприл, лизиноприл, эналаприл. В сравнительном аспекте врачи Курска чаще ( $p < 0,001$ ) назначали периндоприл и фозиноприл, а доктора Кишинева – рамиприл и каптоприл ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно).

Приоритетность выбора БРА достоверно различалась в рассматриваемых регионах только по лозартану – в Кишинева его назначали чаще ( $p < 0,01$ ). Доли других сартанов, рекомендованных к применению у больных ХСН – валсартан, кандесартан – были сопоставимы в структуре назначений врачей обоих городов ( $p > 0,05$ ). Обращает на себя внимание то, что в анкетах врачами также были указаны такие БРА, как ирбесартан, телмисартан, эпросартан, азилсартан, применение которых не является рациональным у рассматриваемого контингента пациентов (см. табл. 2).

Значимых различий между исследуемыми регионами по использованию основных представителей группы  $\beta$ -АБ (бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат, небиволол) выявлено не было ( $p > 0,05$ ). В перечне назначений присутствовал атенолол, более часто ( $p < 0,05$ ) назначавшийся докторами Кишинева.

Группа АМКР была представлена спиронолактоном, эплереноном, триамтереном. Ведущим препаратом из данного класса являлся спиронолактон, занимавший 90,7 и 90,9% в структуре назначений врачей Кишинева и Курска соответственно. В единичных случаях применялся эплеренон (в Курске) и триамтерен (в Кишинева).

Анализ назначения других представителей диуретиков продемонстрировал долевого паритет ( $p > 0,05$ ) в сравнимых регионах (см. табл. 2). Отмечалась тенденция ( $p > 0,05$ ) к более частому применению торасемида, гидрохлоротиазида докторами Курска и индапамида, торасемида, фуросемида – коллегами из Кишинева.

Классы ингибиторов If-каналов и сердечных гликозидов включали единственных представителей – ивабрадин и дигоксин – соответственно, в практике врачей Курска и Кишинева.

## Обсуждение

Наиболее востребованными группами базисных средств для лечения больных с ХСН у врачей как Курска, так и Кишинева были ИАПФ и  $\beta$ -АБ. БРА и АМКР занимали 3 и 4-е места соответственно в структуре назначений классов препаратов, влияющих на прогноз, у рассматриваемого контингента пациентов. Обращает на себя внимание низкий уровень использования АМКР в обоих регионах, хотя данный класс препаратов, так же как и ИАПФ,  $\beta$ -АБ, имеет класс рекомендаций и уровень доказанности IA в лечении пациентов с ХСН. Ингибиторы If-каналов имели невысокую степень использования, превалировавшую ( $p < 0,05$ ) у врачей Курска (2,1%) по сравнению с коллегами из Кишинева (0,5%). В общей структуре назначений всех исследуемых классов ЛС диуретики занимали существенную долю в обоих рассматриваемых регионах (20,3 и 23,4% соответ-

Таблица 2. Структура назначения врачами медицинских организаций Курска и Кишинева представителей (наиболее востребованных) разных классов ЛС, применяемых для лечения больных с ХСН (%)			
Группы	Препараты	Курск	Кишинев
ИАПФ	Каптоприл	9,4	21,1**
	Эналаприл	20,1	25,6
	Лизиноприл	22,8	28,3
	Периндоприл	26,8	1,7***
	Рамиприл	12,1	22,2*
	Фозиноприл	8,1	0***
БРА	Лозартан	36,6	56,9**
	Валсартан	31,2	32,6
	Кандесартан	8,6	4,7
	Прочие	23,6	5,8**
β-АБ	Бисопролол	33,3	33,1
	Карведилол	19,4	15,2
	Метопролола сукцинат	24,0	24,8
	Небиволол	14,7	10,3
	Атенолол	5,4	13,8*
АМКР	Спиринолактон	90,9	90,7
	Эплеренон	9,1	0
	Триамтерен	0	9,3
Диуретики	Фуросемид	17,5	26,8
	Гидрохлоротиазид	24,6	16,7
	Индапамид	23,7	30,7
	Торасемид	34,2	26,8

ственно в Курске и Кишиневе). Использование сердечных гликозидов характеризовалось невысокой частотой. Имеющиеся литературные данные характеризуют аналогичную структуру использования ЛС, применяемых для терапии пациентов с ХСН [4, 6–8, 11–15].

Рассматривая структуру назначения врачами разных представителей в каждой группе ЛС, следует отметить, что среди ИАПФ препаратами выбора в обоих регионах были лизиноприл и эналаприл. Достоверные различия по частоте назначения были зафиксированы в отношении периндоприла и фозиноприла, которым отдавали предпочтение врачи Курска, и рамиприла и каптоприла, более востребованными коллегами из Кишинева. Влияние на выявленные отличия, вероятно, оказывают особенности фармацевтического рынка исследуемых регионов.

В группе БРА суммарная доля лозартана и валсартана составляла 67,8% назначений в Курске и 89,5% в Кишиневе. Кандесартан применялся достаточно редко. В то же время врачи обоих регионов (чаще в Курске) рассматривали возможность использования отдельных БРА (ирбесартан, телмисартан, эпросартан, азилсартан), не имеющих доказательной базы у больных с ХСН и не рекомендованных к применению у данного контингента пациентов. Аналогичная тенденция была выявлена и в отношении представителя β-АБ атенолола, который более часто упоминался респондентами из Кишинева. Общая доля β-АБ, рекомендованных к применению у больных с ХСН, составляла 91,4% в Курском регионе и 83,4% в Кишиневе. Следует отметить, что в аналогичных ранее проведенных фармакоэпидемиологических работах также отмечались нецелесообразные назначения ЛС [7, 12].

Приоритетность использования спиронолактона как представителя АМКР, выявленная в проведенном исследовании, совпадает с рядом литературных работ, посвященных данному аспекту терапии пациентов с ХСН. Диуретики занимают значимую долю врачебных назначений пациен-

там с ХСН в обоих рассматриваемых регионах. При этом отмечается некоторое превалирование использования петлевых препаратов как в Курске, так и в Кишиневе – 51,7 и 53,6% соответственно. Частота назначения ивабрадина, дигоксина как по результатам нашего исследования, так и по литературным данным была невысокой, в том числе и на стационарном этапе лечения больных с ХСН [4, 7, 8, 11, 12].

Сравнение результатов нашего исследования с рядом работ, представленных в литературе, показало совпадение выбора практикующими врачами приоритетных средств для лечения пациентов с ХСН [4, 8, 11, 14–16].

## Заключение

Сопоставление структуры назначений классов препаратов, применяемых для терапии больных с ХСН, с действующими клиническими рекомендациями свидетельствует о том, что врачи Кишинева и Курска в целом реализуют фармакотерапию указанного контингента больных в соответствии с современными требованиями протоколов и рекомендаций по ведению пациентов с указанной патологией. Отмечается недостаточное использование некоторых лекарственных препаратов, имеющих высокий класс рекомендаций для лечения пациентов с ХСН; также фиксируются случаи нерационального назначения отдельных ЛС у рассматриваемого контингента пациентов.

**Ограничения исследования.** Учитывая, что средний стаж работы анкетированных врачей Кишинева достоверно превалировал над аналогичным показателем у коллег из Курска, а также имело место отличие по числу респондентов, работающих в амбулаторных и стационарных учреждениях, это могло в некоторой степени повлиять на выбор препаратов, назначаемых для фармакотерапии больных с ХСН.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

## Литература/References

- Щербактова Е.М. Демографические итоги I полугодия 2018 года в России. Часть II. Демоскоп Weekly. 2018; с. 781–2. <http://demoscope.ru/weekly/2018/0781/barom01.php> [Scherbakova E.M. Demographic results of the I half-year 2018 in Russia. Part II. Demoscope Weekly. 2018; p. 781–2. <http://demoscope.ru/weekly/2018/0781/barom01.php> (in Russian).]
- Основные причины смертности в Молдове – болезни сердца и онкология. 2015. <https://omg.md/index.php?newsid=9974> [The leading causes of death in Moldova – heart troubles and oncology. 2015. <https://omg.md/index.php?newsid=9974> (in Russian).]
- Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (S6): 8–164. DOI: 10.18087/cardio.2475 [The clinical recommendations of OCSN – RKO – RNMOT. Heart failure: chronic (HSN) and acute decompensatory (ODSN). Diagnostics, prevention and treatment. Cardiology. 2018; 58 (S6): 8–164. DOI: 10.18087/cardio.2475 (in Russian).]
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Рос. кардиол. журн. 2016; 8 (136): 7–13. [Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016; 8 (136): 7–13 (in Russian).]
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА – ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА – Д – ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016; 17 (5): 299–305. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239 [Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). Russian Heart Failure Journal 2016; 17 (5): 299–305. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239 (in Russian).]
- Insuficiența cardiacă acută și cronică la adult. Protocolul clinic național. Republica Moldova. 2017. [Erofeyeva S.B. Фармакоэпидемиологическое исследование: как сегодня лечат пациентов с хронической сердечной недостаточностью в поликлиниках г. Москвы. Лечебное дело. 2006; 2: 27–30. [Erofeyeva S.B. Pharmacoepidemiological research: as today treat patients with chronic heart failure in polyclinics of Moscow. Medical case. 2006; 2: 27–30 (in Russian).]

8. Штегман О.А. Проблемы медицинского обслуживания амбулаторных больных хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (5): 500–4. [Shtegman O.A. Primary care problems in patients with chronic heart failure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013; 9 (5): 500–4 (in Russian).]
9. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филинь, 1998. [Borovikov V.P., Borovikov I.P. STATISTICA. Statistical analysis and data processing in a Windows. Moscow: Filin, 1998 (in Russian).]
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. [Glantz S. Medico-biological statistics. Moscow: Practice, 1999 (in Russian).]
11. Решетко О.В., Соколов А.В., Рыкалина Е.Б. и др. Сравнительный анализ фармакотерапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в стационаре в 2009–2010 и 2014–2015 гг. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (1): 21–6. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-21-26 [Reshetko O.V., Sokolov A.V., Rykalina E.B. et al. Comparative analysis of hospital pharmacotherapy of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fractions in 2009–2010 and 2014–2015. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018; 14 (1): 21–6. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-21-26 (in Russian).]
12. Лунева Ю.В., Безуглова Е.И., Рябченко Д.С. и др. Сравнительная фармакоэпидемиология структуры назначения и потребления лекарственных средств у больных с сочетанной кардиальной патологией. Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2014; 26 (1): 194–8. [Luneva Yu.V., Bezuglova E.I., Ryabchenko D.S. et al. A comparative pharmacoepidemiology of structure of appointment and consumption of medicines at patients with the combined cardiac pathology. Scientific sheets of the Belgorod state university. 2014; 26 (1): 194–8 (in Russian).]
13. Сергеева Е.М., Малишевский М.В., Васина А.А. и др. Лечение хронической сердечной недостаточности в первичном звене муниципального здравоохранения в г. Тюмени. Медицинская наука и образование Урала. 2015; 16 (4): 32–4. [Sergeeva E.M., Malishevsky M.V., Vasina A.A. et al. Chronic heart failure treatment in primary municipal health services in Tyumen. Medical science and education of the Ural. 2015; 16 (4): 32–4 (in Russian).]
14. Ghidul ESC de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace acute și cronice 2016. Romanian J Cardiol 2017; 27 (4): 50.
15. Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37 (27): 2129–200.
16. Ghicavii V, Bacinschi N, Gușuiliă Gh. Farmacologie. Ed. a 3-a (rev. și compl.). Ch, F.E.-P.: Tipogr. Centrală, 2019.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Поветкин Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: clinfarm@kursknet.ru

**Гикавий Виктор Иванович** – чл.-кор. АН Республики Молдова, д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии ОУ «ГУМФ им. Николае Тестемитану»

**Клюева Елена Геннадьевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ

**Бачински Николай Георгиевич** – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии и клинической фармакологии ОУ «ГУМФ им. Николае Тестемитану»

**Подгурски Лилия Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клинической фармакологии ОУ «ГУМФ им. Николае Тестемитану»

**Цуркан Лучия Михайловна** – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клинической фармакологии ОУ «ГУМФ им. Николае Тестемитану»

**Sergey V. Povetkin** – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University. E-mail: clinfarm@kursknet.ru

**Victor I. Ghicavii** – D. Sci. (Med.), Prof., Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

**Elena G. Klyueva** – Cand. Sci. (Med.), Kursk State Medical University

**Nicolae G. Batcheschi** – D. Sci. (Med.), Prof., Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

**Lilia A. Pjdgurschi** – Cand. Sci. (Med.), Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

**Lucia M. Turcan** – Cand. Sci. (Med.), Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020

# Возможности коррекции резидуальной дислипидемии у больных с мультифокальным атеросклерозом, получающих оптимальную терапию статинами

А.Р. Богданов<sup>1,2,3</sup>, М.Е. Пыко<sup>4</sup>, А.А. Пыко<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия;

<sup>6</sup>ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Рязанской области», Рязань, Россия

✉ bogdanov.ar@mail.ru

## Аннотация

**Актуальность.** Особое место в контексте оптимизации гиполипидемической терапии занимают пациенты с мультифокальным атеросклерозом, которые имеют максимальный сердечно-сосудистый риск. Эти пациенты нуждаются в наиболее полной коррекции резидуальной дислипидемии.

**Материалы и методы.** Оценивалось влияние препарата Вазоспонин (ЗАО «Вифитех», Россия) – источника растительных сапонинов в дозировке 400 мг/сут – на показатели липидного профиля у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, имеющих нецелевые значения атерогенных липопротеидов на фоне оптимальной терапии статинами. В исследование были включены 100 больных со стабильной ишемической болезнью сердца высокого сердечно-сосудистого риска, перенесших инфаркт миокарда или чрескожное коронарное вмешательство в течение предшествующих 2–12 мес и имеющих стенозирующий атеросклероз периферических артерий – брахиоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей. Основную группу (n=50) составили пациенты, которые получили комбинированное гиполипидемическое лечение: аторвастатин в дозе 40 мг/сут + Вазоспонин 400 мг/сут на фоне базисной терапии. В группу контроля вошли 50 пациентов, получающих только аторвастатин в дозе 40 мг/сут на фоне базисной терапии. Общая продолжительность исследования составила 6 мес: этап скрининга – 30 дней, этап наблюдения за каждым пациентом – 90 дней с 3 контрольными точками на 1, 10 и 90-й дни терапии.

**Результаты.** Показано, что добавление к терапии препарата Вазоспонин позволяет добиться достоверного и устойчивого снижения общего холестерина на 30,7% ( $p<0,001$ ), липопротеидов низкой плотности – на 37,2% ( $p<0,001$ ), триглицеридов – на 37,0% ( $p<0,0001$ ), коэффициента атерогенности – на 39,5% за 90 сут терапии. Установлено, что Вазоспонин обладает высоким профилем безопасности.

**Заключение.** Препараты, содержащие растительные сапонины, могут быть использованы в схемах эскалации антигиперлипидемической терапии у лиц, не достигших целевых значений липидограммы на фоне приема оптимальных доз статинов.

**Ключевые слова:** дислипидемия, атеросклероз, липопротеиды, липопротеиды, холестерин, коэффициент атерогенности, растительные сапонины, Вазоспонин.

**Для цитирования:** Богданов А.Р., Пыко М.Е., Пыко А.А. Возможности коррекции резидуальной дислипидемии у больных с мультифокальным атеросклерозом, получающих оптимальную терапию статинами. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 54–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200057

Original Article

## Possibilities of residual dyslipidemia correction in patients with multifocal atherosclerosis, who are receiving optimal statin therapy

Alfred R. Bogdanov<sup>1,2,3</sup>, Mary E. Pyko<sup>4</sup>, Andrei A. Pyko<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian State Social University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>City Clinical Hospital №13, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

<sup>6</sup>Medical unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Ryazan Region, Ryazan, Russia

✉ bogdanov.ar@mail.ru

## Abstract

**Background.** Patients with multifocal atherosclerosis with maximal cardiovascular risk are at special place in the context of lipid-lowering therapy optimization. These patients require residual dyslipidemia correction to the fullest extent possible.

**Materials and methods.** Effects of medication Vasosponine (ZAO "Vifitekh", Russia) which is a source of vegetal saponins in a dosage 400 mg per day on serum lipid profile parameters were evaluated in patients with multifocal atherosclerosis and non-target levels of atherogenic lipoproteins while receiving optimal statin treatment. The study included 100 patients with stable coronary artery disease and high cardiovascular risk with an experience of myocardial infarction or percutaneous coronary intervention in the last 2–12 months and diagnosed with obliterating atherosclerosis of peripheral arteries – brachiocephalic arteries and/or lower extremities arteries. Study group (n=50) included patients who received combined lipid-lowering therapy: atorvastatin in dosage 40 mg per day + Vasosponine 400 mg per day along with baseline treatment. Control group included 50 patients receiving only atorvastatin in dosage 40 mg per day along with baseline treatment. Total duration of the study was 6 months: with screening for 30 days and patient follow-up for 90 days. The study included 3 endpoints at 1st, 10th, and 90th days of treatment.

**Results.** It was shown that adding of Vasosponine to treatment allows results in significant and stable decrease of total cholesterol level by 30.7% ( $p<0.001$ ), low-density lipoprotein level by 37.2% ( $p<0.001$ ), triglycerides level by 37.0% ( $p<0.0001$ ), and atherogenic index by 39.5% after 90 days of treatment. Vasosponine was established to have good safety profile.

**Conclusion.** Medications containing vegetal saponins may be used in escalation schemes of lipid-lowering therapy in patients who did not achieve target levels of lipids after treatment with optimal statin doses.

**Key words:** dyslipidemia, atherosclerosis, lipoproteins, cholesterol, atherogenic coefficient, vegetable saponins, Vasosponin.

**For citation:** Bogdanov A.R., Pyko M.E., Pyko A.A. Possibilities of residual dyslipidemia correction in patients with multifocal atherosclerosis, who are receiving optimal statin therapy. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 54–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200057

## Введение

Пациенты с симптомным мультифокальным атеросклерозом, имеющие поражение нескольких сосудистых бассейнов, характеризуются высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском. Риск смерти у больных этой категории, согласно наблюдательному исследованию

REACH, составляет 3,8% в год, в то время как аналогичный показатель среди пациентов, имеющих нестенозирующий атеросклероз, – около 0,63% в год [1–3].

В основе развития мультифокального поражения артериального русла лежит представление о прогрессирующем атероматозном поражении сосудов эластического типа, которое

развивается в течение десятилетий в ответ на биологические эффекты различных факторов риска [4–6]. Основой современного лечения атеросклероза является применение ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статинов), для которых имеется мощная доказательная база их эффективности в отношении как первичной, так и вторичной профилактики клинических проявлений атеросклероза [7, 8].

В соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества в случае недостижения целевых показателей липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на фоне оптимальной терапии статинами необходимо добавить селективные ингибиторы абсорбции холестерина (ХС) [9]. Среди этого класса препаратов в рекомендациях в настоящее время присутствует только эзетимиб, молекулы которого при пероральном приеме локализируются в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствуют всасыванию ХС, что приводит к уменьшению поступления ХС из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы ХС в печени и увеличивается выведение его из крови [9]. В то же время среди класса ингибиторов кишечной абсорбции ХС, имеющих доказательства выраженного гиполипидемического действия, есть и другие препараты, в частности источники фитостероидных сапонинов [10–12].

Одним из механизмов антилипидемической активности сапонинов является их способность связываться в кишечнике с ХС, выделяющимся с желчью и кишечным соком или поступающим с пищей. Образующиеся при этом трудно-растворимые комплексы не поддаются реабсорбции, в связи с чем содержание ХС в крови понижается.

На сегодняшний день имеются немногочисленные данные клинических исследований по изучению эффективности препаратов, содержащих сапонины. Наиболее изученным препаратом в данном вопросе является экстракт корневищ диоскореи ниппонской (Полиспонин), эффективность которого изучалась у больных атеросклерозом сосудов головного мозга и сердца, а также при сочетании атеросклероза с гипертонической болезнью.

В ходе одной из таких работ Полиспонин назначали внутрь в таблетках по 0,1 г 2–3 раза в день после еды пациентам с симптомным атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА). Курс лечения составлял 20–30 дней. Через 7–10 дней цикл лечения повторяли. Зафиксированы положительные клинические изменения – у больных понижался уровень общего ХС в крови, нормализовалось артериальное давление (АД) и как следствие – уменьшались или исчезали головная боль, шум в ушах, утомляемость [10–12].

В другом исследовании эффективность сапонинов оценивали у больных со стабильной ишемической болезнью

сердца и гипертонической болезнью. Препарат назначали по 1 таблетке (0,1 г) 3 раза в день в течение 20 дней. Другой гиполипидемической терапии в период назначения препарата пациенты не получали. Под влиянием терапии Полиспонином у больных значительно снизилось содержание ОХС в сыворотке крови, повысился уровень фосфолипидов в крови, отмечено снижение соотношения ХС/фосфолипиды, уменьшился синтез  $\beta$ -липопротеидов. У пациентов сократились частота и продолжительность ангинозной симптоматики, достигнуто снижение систолического АД на 20–30 мм рт. ст., диастолического – на 10–20 мм рт. ст. [13, 14]. В ряде работ получены данные, что применение сапонинов у больных сахарным диабетом и диабетической ангиопатией сопровождается положительными сдвигами в содержании ОХС в сыворотке крови, нормализацией протромбинового индекса и адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов. В настоящее время в Российской Федерации единственным зарегистрированным лекарственным средством с данным действующим веществом является пероральный препарат Вазоспонин (ЗАО «Вифитех», Россия).

Особое место в контексте оптимизации гиполипидемической терапии занимают пациенты с мультифокальным атеросклерозом, которые имеют максимальный сердечно-сосудистый риск. Эти лица нуждаются в наиболее полной коррекции резидуальной дислипидемии. Изучению эффективности применения препарата Вазоспонин – источника сапонинов для больных данной категории, получающих оптимальную терапию статинами, и посвящено настоящее исследование.

## Материалы и методы

**Характеристика больных.** В исследование включались пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца высокого сердечно-сосудистого риска, перенесшие острый инфаркт миокарда (ОИМ) или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в течение предшествующих 2–12 мес и имеющие стенозирующий атеросклероз периферических артерий – БЦА и/или артерий нижних конечностей.

Критерием включения было значение ЛПНП >3,0 ммоль/л на фоне оптимальной терапии (аторвастатин более 40 мг/сут, или розувастатин более 20 мг/сут, или симвастатин более 60 мг/сут), отсутствие приема других гиполипидемических препаратов.

Все пациенты были информированы о целях и характере наблюдения и подписали информированное согласие до начала исследования. Базисная терапия включала в себя двойную антитромбоцитарную терапию (клопидогрел 75 мг/сут или тикагрелор 90 мг – 2 раза в сутки + ацетилсалициловая

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов

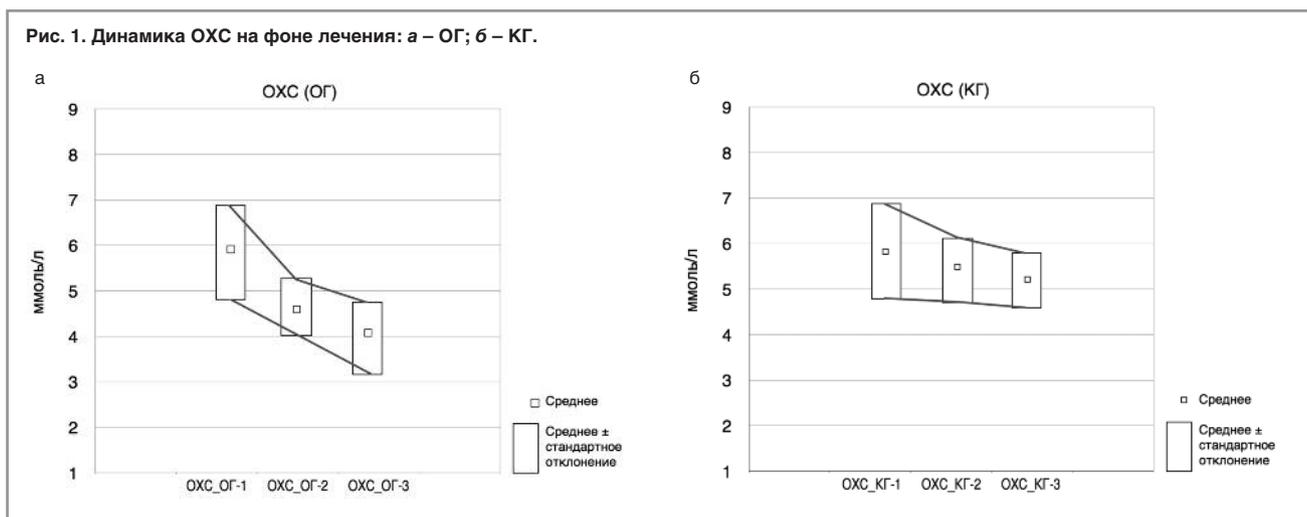
Показатели	Исследуемые группы больных (М±m)	
	ОГ	КГ
Число больных	50	50
<i>Гендерные и возрастные характеристики</i>		
Средний возраст, лет	73,8±5,9	71,1±6,9
Мужчины, абс. (%)	29 (58)	27 (54)
Женщины, абс. (%)	21 (42)	23 (46)
<i>Характеристика коронарной анатомии и кровообращения</i>		
Число больных с односторонним поражением коронарных артерий до ЧКВ, абс. (%)	3 (6)	3 (6)
Число больных с атеросклерозом (>75%) 2 и более коронарных артерий, до ЧКВ, абс. (%)	44 (89)	43 (86)
Среднее число имплантированных стентов, абс.	1,41	1,53
<i>Характеристика распространенности экстракардиального атеросклероза</i>		
Число больных, имеющих гемодинамически значимый атеросклероз БЦА, абс. (%)	44 (89)	44 (89)
Число больных, имеющих гемодинамически значимый атеросклероз артерий нижних конечностей, абс. (%)	20 (40)	16 (32)
Число больных с атеросклерозом 2 и более экстракоронарных бассейнов, абс. (%)	49 (98)	48 (96)

**Таблица 2. Дизайн исследования**

Процедуры протокола	Скрининг (0-й визит)	1-й визит (1-й день терапии)	2-й визит (10-й день терапии)	3-й визит (90-й день терапии)
Информированное согласие	+			
Демографические данные	+			
Тест с 6-минутной ходьбой		+	+	+
Лабораторные исследования		+	+	+
Выдача препарата		+	+	+
Проверка дневника АД, оценка НЯ, серьезных НЯ		+	+	+
Регистрация больших сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ОИМ, острое нарушение мозгового кровообращения) за период наблюдения			+	+

**Таблица 3. Сравнительный анализ показателей липидного спектра крови больных на фоне лечения**

	ОГ			КГ		
	1-я точка	2-я точка	3-я точка	1-я точка	2-я точка	3-я точка
ОХС, ммоль/л	5,91±1,03	4,64±0,64	4,10±0,79	5,8±1,05	5,40±0,67	5,21±0,59
ТГ, ммоль/л	2,56±0,58	2,03±0,3	1,61±0,51	2,45±2,31	2,13±1,91	2,06±1,54
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,02±0,28	1,03±0,24	1,03±0,18	1,03±0,17	1,02±0,15	1,01±0,12
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,72±0,79	2,68±0,5	2,33±0,6	3,65±0,98	3,41±0,66	3,25±0,58
КА, ед	2,59±0,79	1,77±0,53	1,57±0,45	2,49±0,93	2,42±0,77	2,29±0,69



кислота 100 мг/сут), β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, по показаниям – антигипертензивные средства других групп, диуретики, терапию сопутствующих заболеваний.

Всего в исследование были включены 100 пациентов, которые рандомизированы случайным образом (путем подбрасывания монеты) на 2 сопоставимые по полу и возрасту группы:

- пациенты основной группы (ОГ) – 50 больных получали в качестве гиполипидемической терапии комбинированное лечение: аторвастатин в дозе 40 мг/сут + Вазоспонин по 200 мг – 2 раза в сутки на фоне базисной терапии;
- пациенты контрольной группы (КГ) – 50 больных получали только аторвастатин в дозе 40 мг/сут на фоне базисной терапии.

Возрастная, гендерная и клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

У пациентов осуществлялась оценка следующих клинико-лабораторных показателей:

- липидный профиль крови (ОХС, ХС ЛПНП и ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, триглицериды – ТГ);

- биохимические маркеры функции почек (креатинин и мочевины в крови, скорость клубочковой фильтрации по формуле CDRD) и гликемического статуса (глюкоза, гликированный гемоглобин крови);

- регистрация нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ;
- регистрация больших сердечно-сосудистых событий – сердечно-сосудистая смерть, ОИМ, острое нарушение мозгового кровообращения.

Общая продолжительность исследования составила 6 мес: этап скрининга – 30 дней, этап наблюдения за каждым пациентом – 90 дней с 3 контрольными точками на 1, 10 и 90-й дни терапии (табл. 2).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0. При анализе основных характеристик пациентов использовались параметрические критерии, и данные представлялись как среднее ± стандартное отклонение или процент от общего числа пациентов. Вероятность  $p < 0,05$  считали достаточной для вывода о достоверности различий между вариационными рядами; при  $p > 0,05$  разницу между величинами расценивали как статистически недостоверную.

Рис. 2. Динамика ЛПНП на фоне лечения: а – ОГ; б – КГ.

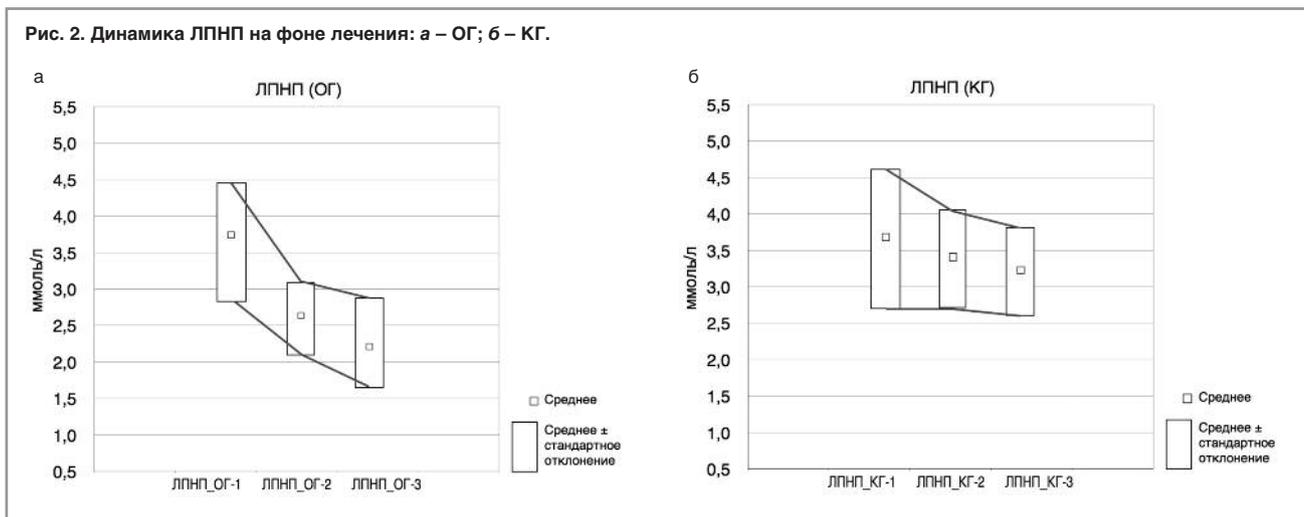
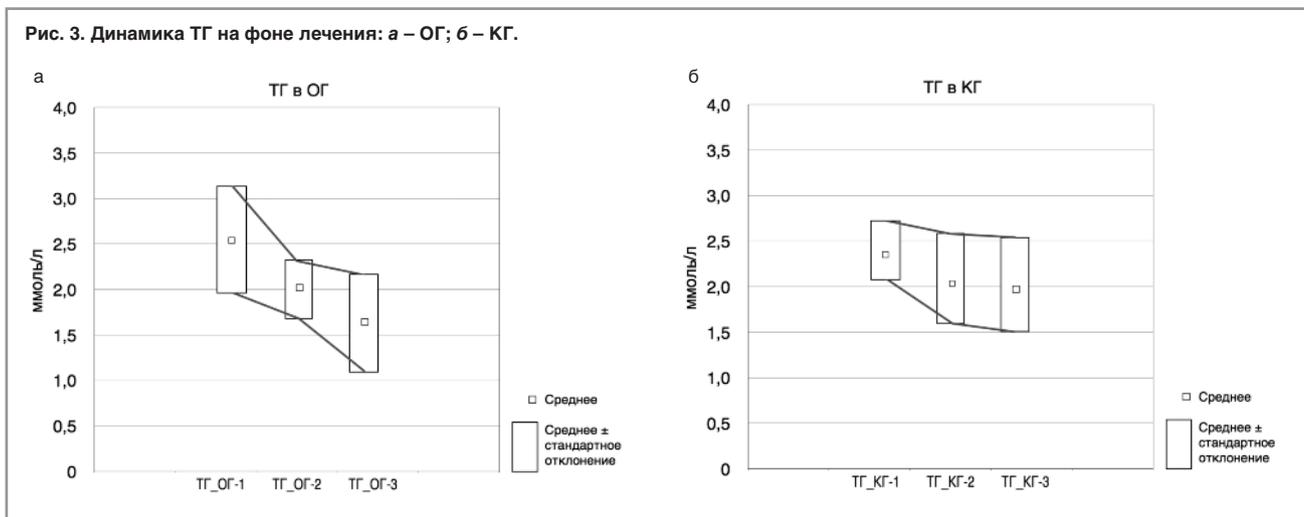


Рис. 3. Динамика ТГ на фоне лечения: а – ОГ; б – КГ.



## Результаты и обсуждение

Результаты исследования липидного спектра крови в динамике представлены в табл. 3. Исходно в обеих группах средние значения показателей липидограммы были сопоставимы между собой: уровень ОХС в ОГ равен  $5,91 \pm 1,03$  ммоль/л, в КГ –  $5,8 \pm 1,05$  ммоль/л ( $p=0,60$ ); уровень ЛПНП в ОГ –  $3,72 \pm 0,79$  ммоль/л, в КГ –  $3,65 \pm 0,98$  ммоль/л ( $p=0,71$ ), уровень ЛПВП в ОГ –  $1,02 \pm 0,28$  ммоль/л, в КГ –  $1,03 \pm 0,17$  ммоль/л ( $p=0,84$ ) и показатели ТГ в ОГ составили  $2,56 \pm 0,58$  ммоль/л, в КГ –  $2,45 \pm 2,31$  ммоль/л ( $p=0,22$ ).

Анализ показателей липидограммы в динамике выявил достоверные различия как внутри, так и между исследуемыми группами на фоне проводимой терапии. Наиболее значимые изменения выявлены при оценке атерогенных фракций липопротеидов. Так, в ОГ уровень ОХС уже в первые 10 дней наблюдения снизился на 21,5% ( $p<0,001$ ), а к 90-м суткам – на 30,7% ( $p<0,001$ ). В КГ уровень ОХС не изменился за весь период наблюдения – во 2-й точке: -6,9% ( $p=0,21$ ); в 3-й: -10,1% ( $p=0,12$ ); рис. 1.

Динамика содержания ХС ЛПНП в сравниваемых группах также значительно отличалась (рис. 2): в ОГ ЛПНП снизился к 10-м суткам на 27,8% ( $p<0,001$ ), а к 90-м суткам – на 37,2% ( $p<0,001$ ), в то время как в КГ уровень ЛПНП не изменился – отмечено недостоверное снижение на 6,9 и 10,9% соответственно ( $p=0,06$ ).

ТГ в ОГ снизились за первые 10 дней терапии на 20,8% ( $p<0,0001$ ), а на 90-е сутки наблюдения – на 37,0% ( $p<0,0001$ ). КГ также характеризовалась существенно менее выраженной тенденцией к снижению уровня ТГ: ко 2-й точке исследования содержание ТГ снизилось на 13,1% ( $p=0,04$ ), к 3-й – на 15,7% ( $p=0,028$ ); рис. 3.

Содержание ХС ЛПВП в обеих группах на фоне проводимого лечения не изменилось.

При межгрупповом статистическом анализе установлено, что различия в показателях ОХС и ЛПНП были высоко достоверны во 2 и 3-й точках наблюдения (рис. 4). Через 10 дней в ОГ уровень ОХС составил  $4,64 \pm 0,64$  ммоль/л, в КГ –  $5,40 \pm 0,67$  ммоль/л ( $p<0,001$ ), через 90 сут – в ОГ –  $4,10 \pm 0,79$  ммоль/л, КГ –  $5,21 \pm 0,59$  ммоль/л ( $p<0,0001$ ). В свою очередь, показатели ЛПНП во 2-й точке наблюдения ОГ составили  $2,68 \pm 0,5$  ммоль/л, в КГ –  $3,41 \pm 0,66$  ммоль/л ( $p<0,0001$ ), в 3-й контрольной точке в ОГ и КГ –  $2,33 \pm 0,6$  и  $3,25 \pm 0,58$  ммоль/л соответственно ( $p<0,0001$ ).

Статистические различия между группами по содержанию ТГ выявлены лишь в 3-й точке (90-е сутки): в ОГ среднее содержание ТГ составило  $1,61 \pm 0,51$  ммоль/л, в КГ –  $2,06 \pm 1,54$  ммоль/л. Различий в показателях ЛПВП между группами во всех 3 анализируемых точках не выявлено.

Представленные данные позволили рассчитать усредненный коэффициент атерогенности (КА) в сравниваемых группах и оценить его изменения в динамике. Установлено, что расчетные показатели КА у пациентов ОГ на фоне терапии препаратом Вазоспонин снизились на 31,5% за первые 10 сут ( $p<0,005$ ) и на 39,5% за 90 сут ( $p<0,001$ ). У пациентов КГ значимых изменений КА не выявлено (рис. 5).

Межгрупповые различия были достоверны во 2 и 3-й точках наблюдения и составили 0,65 ед ( $p<0,005$ ) и 0,72 ед ( $p<0,0001$ ) соответственно (рис. 6).

Представленные данные свидетельствуют о том, что добавление препарата Вазоспонин в дозе 400 мг/сут к терапии больных, получающих оптимальную дозу статинов, позволяет добиться за 90 сут терапии достоверного и устойчи-

Рис. 4. Межгрупповой анализ показателей липидограммы на фоне проводимой терапии.

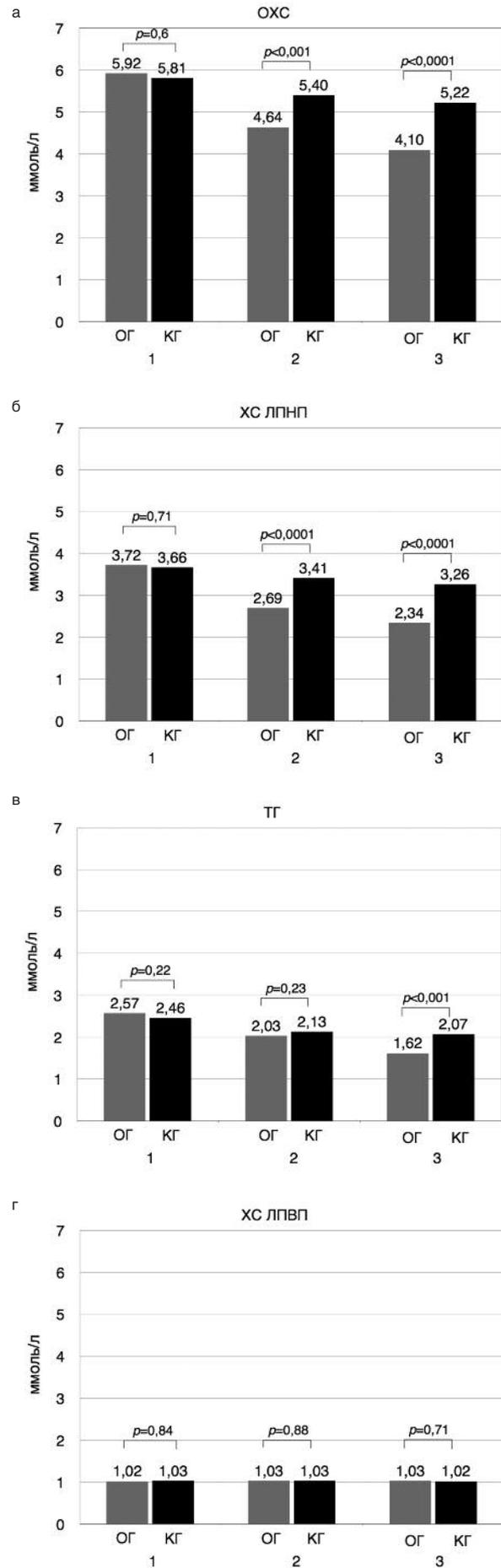


Рис. 5. Динамика КА на фоне лечения: а – ОГ; б – КГ.

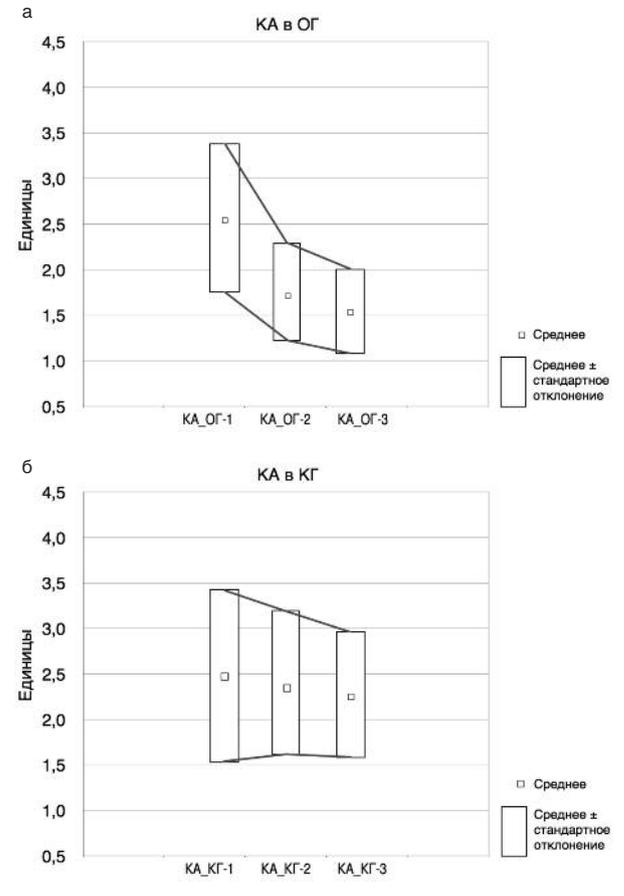
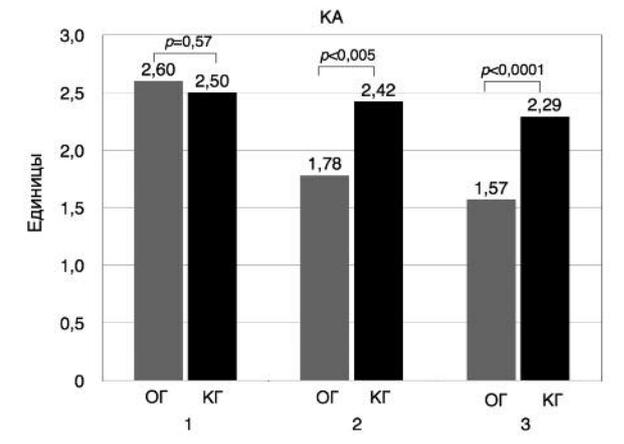


Рис. 6. Межгрупповой анализ показателей расчетного КА на фоне лечения.



вого снижения атерогенных фракций липидов плазмы крови, а именно – ОХС на 30,7% ( $p < 0,001$ ), ЛПНП – на 37,2% ( $p < 0,001$ ), ТГ – на 37,0% ( $p < 0,0001$ ). Среднее устойчивое снижение уровня ЛПНП за 90 сут наблюдения составило  $1,39 \pm 0,93$  ммоль/л. При этом влияния на содержание в плазме крови ЛПВП не выявлено.

Достигнутые изменения липидограммы крови больных ОГ привели к позитивному изменению расчетного значения КА, который достоверно снизился на 39,5% за 90 сут лечения ( $p < 0,001$ ), что можно считать значимым результатом терапии.

Следует отметить, что у большей части пациентов даже на фоне терапии Вазоспонином не удалось достичь целевых значений ЛПНП  $< 1,4$  ммоль/л (критерий для больных с вы-

соким сердечно-сосудистым риском). Однако необходимо учитывать, что в исследование включались пациенты с достаточно жесткими критериями включения по содержанию ЛПНП >3,0 ммоль/л на фоне интенсивной терапии статинами, поэтому дополнительное устойчивое снижение ЛПНП у данной категории пациентов, безусловно, является значимым и снижает уровень суммарного кардиологического риска.

Важным фактором, определяющим тактику лечения больных высокого кардиоваскулярного риска, является профиль безопасности гиполипидемических средств. Это особенно важно, учитывая тот факт, что обескураженные пациенты априори вынуждены получать многокомпонентную терапию, направленную на различные звенья патогенеза заболевания. Важны наличие минимального межлекарственного взаимодействия и хорошая переносимость препарата.

При оценке безопасности гиполипидемической терапии с добавлением препарата Вазоспонин НЯ, потребовавшие отмены терапии, выявлены лишь у 3 больных. При этом у 2 зафиксированы диспепсические явления в виде метеоризма и лабильности стула, у 1 пациента была аллергическая реакция в виде крапивницы. Серьезные НЯ, включая сердечно-сосудистые события, в обеих группах больных не были зафиксированы.

## Выводы

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сформулировать следующие выводы.

1. У больных высокого сердечно-сосудистого риска с мультифокальным атеросклерозом, получающих оптимальные дозы статинов и не достигнувших целевых значений атерогенных липопротеидов, добавление к терапии препарата Вазоспонин позволяет добиться достоверного и устойчивого снижения ОХС на 30,7% ( $p < 0,001$ ), ЛПНП – на 37,2% ( $p < 0,001$ ), ТГ – на 37,0% ( $p < 0,0001$ ), КА – на 39,5% за 90 сут терапии. Среднее снижение уровня ЛПНП составляет  $1,39 \pm 0,93$  ммоль/л.
2. Препарат Вазоспонин обладает высоким профилем безопасности, что делает возможным его активное применение в схемах эскалации антигиперлипидемической терапии без увеличения дозировки статинов у лиц, не достигших целевых значений липидограммы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Богданов Альфред Равилевич** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии ПФ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», рук. центра нутрициологии и адаптивного питания ФГБОУ ВО РГСУ, зав. отд-нием неотложной кардиологии ГБУЗ ГКБ №13. E-mail: bogdanov.ar@mail.ru

**Пыко Мария Евгеньевна** – аспирант ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». E-mail: marusya\_pyko@mail.ru

**Пыко Андрей Александрович** – канд. мед. наук, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО РязГМУ, нач. ФКУЗ МСЧ МБД по Рязанской области. E-mail: pyko\_andrei@mail.ru

## Литература/References

1. Kandaswamy E, Zuo L. Recent advances in treatment of coronary artery disease: role of science and technology. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (2): 424.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 3; 125 (1): 2–220.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). *Терапевтический архив*. 2011; 83 (1): 7–12.  
[Shal'nova S.A., Deev A.D. Ishemicheskaya bolezn' serdtsa v Rossii: rasprostranennost' i lechenie (po dannym kliniko-epidemiologicheskikh issledovaniy). *Therapeutic Archive*. 2011; 83 (1): 7–12 (in Russian).]
4. Балева Е.С. Оценка качества жизни в ракурсе оптимизации медико-социальной реабилитации больных ишемической болезнью. Автореф. дис. ... канд. мед.наук. Волгоград, 2011. [Baleva E.S. Otsenka kachestva zhizni v rukurse optimizatsii mediko-sotsial'noi reabilitatsii bol'nykh ishemicheskoi bolezn'i u. *Avtoref. dis. ... kand. med.nauk. Volgograd*, 2011 (in Russian).]
5. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012; 366 (1): 54–63.
6. Tomiyama H, Matsumoto C, Shiina et al. Brachial-ankle PWV: current status and future directions as a useful marker in the management of cardiovascular disease and/or cardiovascular risk factors. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23 (2): 128–46.
7. Морозова Т.Е., Вартанова О.А. Статины в лечении и профилактике прогрессирования атеросклероза у больных с ишемической болезнью сердца. *Кардиосоматика*. 2013; 1: 28–35. [Morozova T.E., Vartanova O.A. Statin v lechenii i profilaktike progressirovaniia ateroskleroza u bol'nykh s ishemicheskoi bolezn'i u serdtsa. *Cardiosomatics*. 2013; 1: 28–35 (in Russian).]
8. Lee SE, Chang HJ, Sung JM et al. Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: the PARADIGM study. *JACC: Cardiovasc Imaging* 2018; 11 (10): 1475–84.
9. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Кардиоваскулярная профилактика*. 2018; 6: 7–122. [Boitsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G. et al. Kardiovaskuliarnaya profilaktika 2017. Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. *Kardiovaskuliarnaia profilaktika*. 2018; 6: 7–122 (in Russian).]
10. Гусев А. А. Сравнительное изучение биологических свойств сапонинов. *Ветеринария*. 1980; 1: 26. [Gusev A. A. Sravnitel'noe izuchenie biologicheskikh svoystv saponinov. *Veterinariia*. 1980; 1: 26 (in Russian).]
11. Turgeon RD, Pearson GJ. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors for reduction of cardiovascular events. *Am J Health Syst Pharm* 2018; 75 (11): 747–54.
12. Saborowski M, Döle M, Manns MP et al. Lipid-lowering therapy with PCSK9-inhibitors in the management of cardiovascular high-risk patients: Effectiveness, therapy adherence and safety in a real world cohort. *Cardiol J* 2018; 25 (1): 32–41.
13. Шулуток И.Б., Тугбаева Л.Я., Нестеров В.А. Терапевтическая эффективность сапонинов диоскореи при лечении больных атеросклерозом. В кн.: *Лекарственные средства из растений*. Под ред. А.Д.Туровой. М., 1962; с. 143. [Shulutko I.B., Tugbaeva L.Ya., Nesterov V.A. The therapeutic efficacy of dioscorea saponins in the treatment of patients with atherosclerosis. In the book: *Medicinal products from plants*. Ed. A.D. Turova. Moscow, 1962; p. 143 (in Russian).]
14. Милимовка М.Е., Коновалов М.Н., Рыбников М.И., Димат М.И. Опыт лечения больных атеросклерозом полиспонином. *Врач. дело*. 1963; 1. [Miliimovka M.E., Konovalov M.N., Rybnikov M.I., Dimat M.I. Opyt lecheniia bol'nykh aterosklerozom polisponinom. *Vrach. delo*. 1963; 1 (in Russian).]

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020

# Зависимость тяжести клинического состояния пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента *ST* от степени поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX при поступлении в стационар

И.Р. Рафаели<sup>✉</sup>, А.Ю. Киреева, Н.В. Кучкина, А.Н. Рогатова, Н.В. Церетели, И.Е. Чернышева, С.П. Семитко, Д.Г. Иоселиани

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>✉</sup>rafaeli50@yandex.ru

## Аннотация

**Цель.** Выяснить взаимосвязь клинического статуса пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) без подъема сегмента *ST* и исходного состояния коронарных артерий (КА) по шкале SYNTAX (baseline SYNTAX score – BSS).

**Материалы и методы.** Исследован 421 пациент. Всем выполнены коронароангиография и эндоваскулярные процедуры до 14 сут от начала ОИМ. Выделены 3 группы: 1-я – BSS≤12 (54,3%), 2-я – BSS 13–22 (23,1%) и 3-я – BSS>22 (22,6%). Клиническое состояние оценивалось по классификации Killip, шкале GRACE, показателю фракции выброса левого желудочка, данным креатинфосфокиназы (КФК), КФК-МВ и летальности.

**Результаты.** В группе больных с BSS≤12 баллов отек легких при поступлении был зарегистрирован лишь в одном (0,4%) случае, тогда как среди больных с BSS>12 баллов он был выявлен у 8 (4,2%) пациентов ( $p<0,05$ ). Отек легких или кардиогенный шок отмечался в случаях, когда инфаркт-ответственной артерией были ствол левой КА с распространением на переднюю межжелудочковую ветвь, устье и/или проксимальный сегмент передней межжелудочковой ветви. В 3-й группе достоверно чаще ( $p<0,05$ ) наблюдались пациенты высокого риска по шкале GRACE (49,5% против 27,8% и 21,8% во 2 и 1-й группах соответственно). В 3-й группе КФК, КФК-МВ были достоверно выше ( $p<0,05$ ). Фракция выброса левого желудочка 45% и менее была выявлена у 5,7% больных 1-й группы, у 14,4% – 2-й и 18,9% – 3-й;  $p<0,05$ .

**Заключение.** Определяющими клиническое состояние пациентов с ОИМ без подъема сегмента *ST* факторами являются степень поражения КА (BSS) и гемодинамическая значимость самой инфаркт-ответственной артерии. Линией разграничения возможных осложнений в период до эндоваскулярных процедур следует считать показатель BSS>12 баллов.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*, SYNTAX, факторы, определяющие исходное клиническое состояние больных.

**Для цитирования:** Рафаели И.Р., Киреева А.Ю., Кучкина Н.В. и др. Зависимость тяжести клинического состояния пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента *ST* от степени поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX при поступлении в стационар. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 61–66. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200004

## Original Article

# The correlation of the severity of the clinical condition in patients with acute myocardial infarction without *ST*-segment elevation and the degree of coronary artery lesion by SYNTAX score

Ionatan R. Rafaeli<sup>✉</sup>, Alexandra Iu. Kireeva, Nataliia V. Kuchkina, Anna N. Rogatova, Nino V. Tsereteli, Irina E. Chernysheva, Sergei P. Semitko, David G. Ioseliani

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>✉</sup>rafaeli50@yandex.ru

## Abstract

**Aim.** To find the relationship of the clinical status of patients with acute myocardial infarction without *ST*-segment elevation (NSTEMI) from the baseline condition of the coronary arteries (CA) according to SYNTAX Score (baseline SYNTAX score – BSS).

**Materials and methods.** Were examined 421 patients. All performed coronary angiography and endovascular procedures (EVP) up to 14 days from the beginning of acute myocardial infarction. Assigned 3 groups: 1st – BSS≤12 (54.3%), 2nd – BSS 13–22 (23.1%) and 3rd – BSS>22 (22.6%). The clinical condition was assessed by: Killip classification, GRACE scale, left ventricular ejection fraction (LVEF), creatine kinase and creatine kinase-MB data and mortality.

**Results.** Thus, in the group of patients with BSS≤12 points pulmonary edema (Killip 3/4) occurred only in one case (0.4%), whereas among patients with BSS>12 points it was detected in 8 (4.2%) patients ( $p<0.05$ ). Pulmonary edema or cardiogenic shock were observed in cases when the infarct related artery (IRA) were: left main spread to the anterior interventricular artery (AIVA), ostium and/or proximal segment of the AIVA. In group 3, high-risk patients according to the GRACE score were observed significantly often (49.5%) vs 2nd (27.8%) and 1st (21.8%) groups respectively ( $p<0.05$ ). In the third group of cardiospecific enzymes were significantly higher ( $p<0.05$ ). LVEF≤45% was detected in 5.7% of patients of group 1, and in 14.4% and 18.9% in the 2nd and 3rd ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** Determining factors of the clinical status of patients with NSTEMI are: the degree of lesion of CA according to BSS and hemodynamic significance of the IRA itself. The "line" of differentiation of possible complications in the period before EVP should be considered BSS>12 points.

**Key words:** acute myocardial infarction without *ST*-segment elevation, SYNTAX, factors determining the initial clinical condition of patients.

**For citation:** Rafaeli I.R., Kireeva A.Iu., Kuchkina N.V. et al. The correlation of the severity of the clinical condition in patients with acute myocardial infarction without *ST*-segment elevation and the degree of coronary artery lesion by SYNTAX score. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 61–66. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200004

## Актуальность

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает 1-е место среди всех причин смертности в мире, в том числе и в нашей стране. Причем преобладающее число смертей приходится на острый коронарный синдром (ОКС) [1]. Многочисленными исследованиями подтверждено, что, в то время

как госпитальная смертность при ОКС с подъемом сегмента *ST* (ОКСп*ST*) достоверно выше (7–8%), чем при ОКС без подъема сегмента *ST* – ОКСбп*ST* (3–4%), уже через 6 мес эти результаты практически сравниваются (12 и 13%) [2, 3]. То есть в отдаленном периоде смертность у пациентов с ОКСбп*ST* превышает таковую у пациентов с ОКСп*ST*, а

	1-я группа	2-я группа	3-я группа
BSS	≤12 баллов	13–22 балла	>22 баллов
Число пациентов, n (%)	229 (54,4%)	97 (23,0%)	95 (22,6%)

Показатель КАГ	1-я группа (BSS≤12; n=229)	2-я группа (BSS 13–22; n=97)	3-я группа (BSS>22; n=95)	p
BSS, M±SD	8,3±2,7	17,1±3,0	30,0±7,2	
ИОА:				
Ствол ЛКА с ПМЖВ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (10,5%)	<0,05
ПМЖВ	146 (63,8%)	52 (53,6%)	49 (51,6%)	>0,05
Огибающая ветвь	46 (20,1%)	27 (27,8%)	16 (16,8%)	>0,05
ПКА	37 (16,1%)	18 (18,6%)	20 (21,1%)	>0,05
Окклюзия ИОА:	18 (7,9%)	27 (27,8%)	38 (40,0%)	<0,05
ПМЖВ	2 (0,9%)	8 (8,2%)	20 (21,1%)	<0,05
Огибающая ветвь	9 (3,9%)	13 (13,4%)	14 (14,7%)	<0,05
ПКА	7 (3,1%)	6 (6,2%)	4 (4,2%)	>0,05

Примечание. M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение.

через 4 года она становится в 2 раза выше [4]. Изложенное подтверждает актуальность выяснения причин данного крайне нежелательного факта, что даст возможность разработать оптимальную тактику лечения с целью предупреждения столь резкого увеличения летальности в ближайшем и отдаленном после эндоваскулярных процедур (ЭВП) периоде у данной группы больных.

Как известно, пациенты с ОКСбпСТ очень неоднородны с точки зрения клинико-демографического и анатомо-ангиографического статуса. Это делает их более сложными как для диагностики, так и для лечения. Они старше и имеют больше сопутствующих заболеваний при сравнении с пациентами с ОКСпСТ [5, 6]. При этом в 40–80% случаев у этих больных выявляется многососудистое поражение коронарных артерий (КА) [7], а острая окклюзия КА наблюдается лишь у 1/4 пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпСТ) [8]. В результате при многососудистом поражении остаются открытыми такие принципиальные вопросы, как определение инфаркт-ответственной артерии (ИОА), т.е. субстрата заболевания, приоритетность этапности или целесообразность одномоментной полной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [9–11].

До сих пор нет идеальных критериев, которые включали бы в себя все возможные риски и давали бы четкие указания для оптимальной тактики лечения. Клиника ИМбпСТ многообразна. Нередко пациенты с многососудистым поражением коронарного русла и даже со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в покое могут быть гемодинамически относительно стабильными, без значительных изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) и без выраженного изменения уровня кардиоспецифических ферментов. Особую опасность представляет то, что, опираясь на эти показатели, пациенты могут быть неоправданно отнесены к группе с низким риском возможных осложнений [12].

Для опеределения риска возможных осложнений разные исследователи применяют такие ангиографические шкалы: CASS [13], Gensini [14], SYNTAX Score [15]. В последние годы одной из самых часто используемых является шкала SYNTAX [15]. Она позволяет дать количественную оценку тяжести поражения КА с учетом их анатомических особенностей, местоположения стеноза, состояния коллатерального кровообращения. Однако большинство исследователей применяли ее в популяции больных со стабильными формами ишемической болезни сердца [16, 17]. Следует отметить, что в последние годы у пациентов с ОКС, особенно с ОКСпСТ,

после проведенных чрескожных коронарных вмешательств также стали активно изучать прогностическую ценность так называемого базового индекса по SYNTAX Score (baseline SYNTAX score – BSS) [18–20].

По литературным данным, значительными клиническими факторами риска при ИМбпСТ являются такие показатели, как уровень кардиоспецифических ферментов (класс I, уровень достоверности А), шкала GRACE (класс I, уровень достоверности А), ФВ ЛЖ и динамика ЭКГ (класс I, уровень достоверности С) [21, 22].

**Цель.** Исходя из сказанного, мы задались целью выяснить влияние степени поражения коронарного русла (по данным BSS) на тяжесть клинического состояния пациентов с ОИМбпСТ на госпитальном этапе до проведения ЭВП.

## Материалы и методы

Научно-практический центр интервенционной кардиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России располагает опытом лечения более 20 тыс. больных с ОКС. Из них примерно 7,5 тыс. больных с острым ИМпСТ (ОИМпСТ) и 3 тыс. – с ОИМбпСТ [22]. В предложенной работе проведено одноцентровое ретроспективное исследование лечения пациентов с ОИМбпСТ с обязательным проведением коронарной ангиографии (КАГ) при поступлении. Исследование основано на ретроспективном анализе данных 421 пациента с ОИМбпСТ. Все эти больные проходили стационарное лечение в Центре интервенционной кардиологии с 2000 по 2017 г. В исследование не были включены больные с ранее перенесенным ОИМ; с ранее выполненными хирургическими или рентгенэндоваскулярными процедурами по реваскуляризации миокарда; пациенты с тяжелыми сопутствующими патологиями.

Все больные поступали в стационар до 14 дней от начала ОИМ: до 6 ч – 161 (38,2%) пациент, в период 6–24 ч – 98 (23,3%), 24–72 ч – 43 (10,2%), 3–14 сут – 119 (28,3%) пациентов.

Диагноз ОИМбпСТ был поставлен на основании анализа общепризнанных анамнестических, электрокардиографических, лабораторных и ультразвуковых данных. Обязательным критерием включения пациентов в исследование было документально подтвержденное повышение кардиоспецифических ферментов.

При поступлении в стационар тяжесть сердечной недостаточности (СН) оценивали по классификации Killip,

Показатель	1-я группа (BSS≤12; n=229)	2-я группа (BSS 13–22; n=97)	3-я группа (BSS>22; n=95)	p
Впервые возникший ангинозный статус	144 (62,9%)	49 (50,5%)	35 (36,8%)	<0,05
ЭКГ: депрессия сегмента ST	119 (52,0%)	60 (61,9%)	65 (68,4%)	>0,05
ЭКГ: инверсия зубца T	195 (85,2%)	75 (77,3%)	62 (65,3%)	<0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±1,4	5,7±1,6	5,8±1,3	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,0±1,5	1,6±1,1	1,7±1,2	>0,05
Хроническая болезнь почек или хроническая почечная недостаточность	16 (7,0%)	12 (12,4%)	5 (5,3%)	>0,05
Фибрилляция желудочков	1 (0,4%)	0 (0,0%)	2 (2,1%)	>0,05
Летальность	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	>0,05

«контрактильную» способность миокарда ЛЖ оценивали по эхокардиографии (ЭхоКГ) – показателям ФВ ЛЖ, и для стратификации риска и обоснования тактики обследования и лечения использовалась шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [23].

Селективную КАГ выполняли по методу Jадкинс доступом через бедренную или лучевую артерию по общепринятой методике. После выполнения стандартной селективной КАГ и количественной оценки степени поражения КА решался вопрос о тактике ЭВП. Все больные после стентирования получали двойную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел).

На основании изучения коронарограмм всем больным ретроспективно проводилась оценка степени тяжести поражения коронарного русла по SYNTAX Score (BSS). Гемодинамически значимыми для КА считались стенозы 70% и более, а для ствола левой КА (ЛКА) – 50% и более [24]. В зависимости от BSS пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 229 пациентов, у которых BSS составлял 12 баллов и менее, во 2-ю – 97 пациентов с BSS от 13 до 22 баллов, в 3-ю – 95 пациентов с BSS>22 баллов (табл. 1).

По данным селективной КАГ средние значения BSS составили 8,3±2,7 в 1-й группе, 17,1±3,0 – во 2-й и 30,0±7,2 – в 3-й (табл. 2). Пациентов с однососудистым поражением коронарных артерий было 177 (42,0%), с двухсосудистым – 152 (36,1%) и трехсосудистым – 92 (21,9%). В качестве ИОА в основном выявлялась передняя межжелудочковая ветвь – ПМЖВ (58,7% в общей группе и 63,8, 53,6, 51,6% соответственно в 1, 2 и 3-й группах;  $p>0,05$ ). При этом стеноз устья ПМЖВ или ее проксимального сегмента отмечался в 66,8% случаев и достоверно чаще в 3-й группе (93,9%), чем в 1-й (61,0%) и 2-й (57,7%);  $p<0,05$ . Поражение ствола ЛКА с распространением на ПМЖВ в качестве ИОА было выявлено в 10 (10,5%) случаях и исключительно среди пациентов 3-й группы. По частоте поражения системы огибающей ветви (ОВ) – 20,1, 27,8, 16,8% соответственно в 1, 2 и 3-й группах – и правой КА (ПКА) – 16,1, 18,6, 21,1% соответственно в 1, 2 и 3-й группах, как ИОА, группы существенно не отличались ( $p>0,05$ ).

В общей группе пациентов окклюзия ИОА была выявлена в 19,7% случаев (83 пациента). При этом достоверно чаще она встречалась во 2 и 3-й группах (27,8 и 40,0% соответственно) относительно 1-й группы (7,9%);  $p<0,05$ .

В период стационарного лечения все больные получали медикаментозную терапию, соответствующую рекомендациям АНА/АСС [25].

В ходе статистического анализа [26] количественных характеристик при нормальном распределении использовался критерий Стьюдента для независимых выборок, при ненормальном распределении – критерий Краскелла-Уоллиса. Для сравнения долей применялись критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. В целях выявления зависимости между переменными вычислялся коэффициент корреляции Пирсона или ранговый коэффициент корреляции Спир-

мена. В качестве уровня статистической значимости использовалась величина  $p<0,05$ . Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета SPSS Statistics, версия 20,0 (IBM, США).

## Результаты

По основным клиничко-анамнестическим данным группы практически не отличались. Однако при отсутствии разницы среднего возраста среди больных 2 и 3-й групп (62±9,9 и 65±10,0 года соответственно,  $p>0,05$ ) больные, представляющие 1-ю группу, были достоверно моложе (56±11 лет,  $p<0,05$ ). Во всех группах преобладали мужчины (72,9, 69,1 и 62,1% соответственно;  $p>0,05$ ). По частоте встречаемости остальных факторов риска ишемической болезни сердца группы существенно не отличались ( $p>0,05$ ). Пациенты с впервые возникшим ангинозным статусом встречались достоверно реже в 3-й группе по сравнению с 1 и 2-й группами (36,8% против 62,9% и 50,5%,  $p<0,05$ ). При этом между 1 и 2-й группами различий по указанному показателю не отмечалось ( $p>0,05$ ); табл. 3.

При поступлении у всех пациентов были характерные для ОИМбпST изменения на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST и/или инверсии зубца T (см. табл. 3). Депрессия сегмента ST в 1, 2 и 3-й группах наблюдалась соответственно в 52,0, 61,9 и 68,4% случаев ( $p>0,05$ ). Наличие инверсии зубца T в 1 и 2-й группах было сопоставимо: 85,2 и 77,3% ( $p>0,05$ ). В то же время в 3-й группе инверсия зубца T отмечалась достоверно реже – в 65,3% случаев ( $p<0,05$ ).

Обращает на себя внимание выявленная прямая и достоверная корреляционная связь ( $p<0,05$ ) между показателями BSS и степенью СН по Killip, баллами по шкале GRACE, показателями увеличения кардиоспецифических ферментов (креатинфосфокиназа – КФК и КФК-МВ) и уровнем снижения ФВ ЛЖ.

При поступлении в стационар у каждого пациента оценивалась степень СН по классификации Killip [27]. СН с Killip 1/2 отмечалась в 97,9% случаев (412 больных) и при этом практически равномерно распределялась по группам. Однако число пациентов с Killip 3/4 достоверно возрастало в группах с увеличением BSS (табл. 4). Так, в то время как в группе больных с BSS≤12 отек легких был выявлен лишь в одном (0,4%) случае, среди больных с BSS>12 баллов это осложнение наблюдалось у 8 (4,2%) пациентов ( $p<0,05$ ). Следовательно, уже при BSS>12 баллов вероятность развития Killip 3/4 была практически в 10 раз выше, чем при BSS≤12 (отношение шансов 9,91; 95% доверительный интервал 1,23–79,98;  $p<0,05$ ).

Из общей группы пациентов у 3 (0,7%) была зафиксирована фибрилляция желудочков, одна из них закончилась летальным исходом во время ЭВП (см. табл. 3). В то время как по частоте возникновения фибрилляции желудочков достоверной разницы по группам не отмечалось ( $p>0,05$ ), следует подчеркнуть, что у всех больных с Killip 3/4 или фибрилляцией желудочков ИОА были ствол ЛКА с распростране-

**Таблица 4. Распределение пациентов с Killip 3/4 в группах BSS**

Группы BSS	Killip 3/4	p
1-я группа (BSS≤12, n=229)	1 (0,4%)	1 и 2-я группы <0,05
2-я группа (BSS 13–22, n=97)	2 (2,0%)	2 и 3-я группы <0,05
3-я группа (BSS>22, n=95)	6 (6,3%)	1 и 3-я группы <0,05

**Таблица 5. Распределение пациентов по шкале GRACE в группах BSS**

Группы BSS	Менее 109 баллов (низкий риск)	109–140 баллов (средний риск)	Более 140 баллов (высокий риск)
1-я группа (BSS≤12, n=229)	85 (37,2%)	94 (41,0%)	50 (21,8%)
2-я группа (BSS 13–22, n=97)	12 (12,4%)	58 (59,8%)	27 (27,8%)
3-я группа (BSS>22, n=95)	15 (15,8%)	33 (34,7%)	47 (49,5%)*

\*Достоверная разница (p<0,05) между 1–2 и 3-й группами.

**Таблица 6. Кардиоспецифические ферменты в группах BSS**

Группы BSS	Лабораторный показатель	КФК, ммоль/л		КФК МВ, ммоль/л		Тропонин I (+), абс. (%)
		M±SD	Me (Q25; Q75)	M±SD	Me (Q25; Q75)	
1-я группа (BSS≤12, n=229)		584,0±484,9	357,5 (271,8; 720,8)	65,3±50,7	45,5 (32,0; 86,8)	197 (86,0%)
2-я группа (BSS 13–22, n=97)		805,0±597,7	578,5 (410,5; 1026,3)	89,7±56,8	70,0 (53,8; 109,8)	85 (87,6%)
3-я группа (BSS>22, n=95)		832,6±628,6	617,5 (354,5; 1201,3)	87,3±60,7	65,5 (40,0; 118,8)	87 (91,6%)

Примечание. Me – медиана, (Q25; Q75) – межквартильный интервал.

**Таблица 7. Распределение пациентов в группах в зависимости от степени снижения ФВ ЛЖ**

Группы BSS	>45%	≤45%	Достоверность
1-я группа (BSS≤12, n=229)	216 (94,3%)	13 (5,7%)	1 и 2-я группы p<0,05
2-я группа (BSS 13–22, n=97)	83 (85,6%)	14 (14,4%)	2 и 3-я группы p>0,05
3-я группа (BSS>22, n=95)	77 (81,1%)	18 (18,9%)	1 и 3-я группы p<0,05

нием на ПМЖВ, а также устье и/или проксимальный сегмент ПМЖВ.

Распределение пациентов по шкале GRACE (табл. 5) показало, что больных высокого риска (более 140 баллов) было достоверно больше в 3-й группе (BSS>22 баллов) – 49,5%, чем в 1 и 2-й группах (21,8 и 27,8% соответственно, p<0,05). В то же время пациенты среднего риска (109–140 баллов) встречались чаще во 2-й, чем в 1-й группе (59,8% против 41,0% соответственно, p<0,05). Следует обратить внимание, что среди больных с низким BSS (12 и менее) 41,0% имели средний (109–140 баллов), а каждый 5-й пациент (21,8%) – высокий риск по шкале GRACE (более 140 баллов).

По кардиоспецифическим ферментам (КФК и КФК-МВ; табл. 6) каждая группа оказалась достаточно разнородной. Разброс по КФК был от 212 до 2603 ммоль/л, КФК-МВ – от 28 до 300 ммоль/л. В 1-й группе определялись более низкие показатели КФК и КФК-МВ, чем в 3-й группе (p<0,05). Более информативно изменения кардиоспецифических ферментов в изучаемых группах описывают медиана и межквартильный интервал. Медиана (Me) – это значение, которое делит распределение пополам (1/2 значений больше медианы, 1/2 – меньше). Межквартильный интервал (Q25; Q75) включает в себя 50% значений выборки [26]. Показатели Me (Q25; Q75) в 1-й группе для КФК-МВ составляли 45,5 (32,0; 86,8), для КФК – 357,5 (271,8; 720,8), тогда как в 3-й группе – 65,5 (40,0; 118,8) и 617,5 (354,5; 1201,3) для КФК-МВ и КФК соответственно.

Учитывая нетрансмуральность поражения миокарда ЛЖ у больных с ОИМбпST, по снижению показателя ФВ больные были разделены на 2 группы: более 45% и 45% и менее. Оказалось, что снижение данного показателя на 45% и менее встречалось достоверно чаще (в 16,7% случаев) при BSS>12 баллов по сравнению с BSS≤12 (5,7%). При этом

была выявлена достоверная разница между представителями 2, 3-й групп сравнительно с больными 1-й группы (во 2-й – 14,4%, в 3-й – 18,9% против 5,7% в 1-й группе; p<0,05; табл. 7). Между 2 и 3-й группами различий практически не отмечалось (p>0,05).

### Обсуждение

На долю ОКСбпST приходится около 70% от общего числа ОКС [28]. Смертность при ОКСбпST в острой фазе встречается значительно реже (3–4%) при сравнении с ОКСпST (около 8%) [2, 3]. Однако к 6-му месяцу после возникновения заболевания данный показатель догоняет таковой у больных с ОКСпST, а к 4 годам превышает его в 2 раза [4]. Не вызывает сомнения, что данное резко отрицательное явление имеет совершенно объективный субстрат. Объясняя данный факт, надо учесть, что у больных с ОКСбпST достаточно часто (40–80%) встречается многососудистое поражение КА и в отличие от больных с ОКСпST – сравнительно редко выявляются (до 25%) окклюзии ИОА [7, 8]. В результате можно предположить, что во время ЭВП не всегда возможно точно определить ИОА, т.е. основную причину заболевания, и, следовательно, выбрать наиболее оптимальную тактику лечения, и, как результат – нередко, на основании вполне объективных причин, выполняется неадекватное вмешательство с исходящими из этого последствиями. Немаловажно и то, что у больных с ОКСбпST крайне редко проводится и четко спланированное постгоспитальное кардиологическое наблюдение, включающее периодическое (не реже, чем раз в 3 мес) проведение холтеровского мониторирования ЭКГ, велоэргометрии и/или стрессЭхоКГ.

Не вызывает сомнений, что для выбора оптимальной стратегии реваскуляризации требуются объективные критерии, определяющие состояние коронарного русла. В современной

практике шкала SYNTAX наиболее часто применяется для оценки степени поражения КА и возможного прогноза после ЭВП у больных с ОКСпСТ [16, 19]. Среди пациентов с ОИМбпСТ показатель BSS стал использоваться относительно недавно, достаточно редко, и объективная ценность данного показателя требует дополнительного изучения [29].

Как показали проведенные нами исследования, при ОИМбпСТ многососудистое поражение коронарного русла встречалось достаточно часто (у 58,0% пациентов). В качестве ИОА чаще выявлялась ПМЖВ (58,7%) и при этом в 66,8% случаев отмечалось устье или проксимальное ее поражение. Оклюзия ИОА наблюдалась у 19,7% пациентов. Две и более КА были поражены у 57,9% больных. BSS > 12 баллов отмечался чуть меньше, чем у 1/2 больных (45,6%). В 22,6% случаев данный показатель превышал уровень 22 балла.

Проведенные нами исследования поступивших в стационар больных с диагнозом ОИМбпСТ показали достоверную и прямую зависимость между степенью поражения КА по BSS и тяжестью их клинического состояния. Следует отметить, что в общей группе пациентов нами была доказана статистически достоверная связь и прямая корреляция между BSS и такими показателями клинического статуса, как степень СН по Killip, группа риска по шкале GRACE, значения ФВ ЛЖ, КФК и КФК-МВ.

Основываясь на показателе BSS, было выявлено, что уже при BSS > 12 баллов в 10-кратном размере увеличивается вероятность развития тяжелых проявлений недостаточности ЛЖ, соответствующих состоянию Killip 3/4 (отношение шансов 9,91; 95% доверительный интервал 1,23–79,98;  $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание и тот факт, что у всех этих пациентов в качестве ИОА выявлялся ствол ЛКА с распространением на ПМЖВ, устье и/или проксимальный сегмент ПМЖВ. При BSS > 22 баллов (3-я группа) достоверно увеличивалось число пациентов высокого риска по шкале GRACE (49,5% в 3-й группе против 21,8% – в 1-й и 27,8% – во 2-й,  $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что пациенты 3-й группы статистически значимо отличались более высокими показателями КФК и КФК-МВ по сравнению с пациентами 1-й группы ( $p < 0,05$ ). Учитывая, что у исследуемых больных в анамнезе отсутствовал ОИМ, очевидно, что и снижение ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  встречалось достоверно чаще у больных с BSS > 12 баллов (во 2-й группе – у 14,4%, в 3-й – у 18,9% по сравнению с 1-й группой – 5,7%;  $p < 0,05$ ).

Из сказанного можно сделать вывод, что тяжесть клинического состояния пациентов с ОИМбпСТ на госпитальном этапе в основном зависит от степени поражения КА по шкале SYNTAX и от гемодинамической значимости ИОА (ствол ЛКА с распространением на ПМЖВ, а также устье и/или проксимальный сегмент ПМЖВ). Основываясь на полученных нами результатах, линией разграничения возможных осложнений в период до ЭВП следует считать более низкий показатель BSS (более 12 баллов), а не принятый в большинстве исследований – более 22 баллов.

Следует обратить внимание и на тот факт, что у больных с многососудистым поражением КА независимо от BSS обнаружен выраженный диссонанс между относительно стабильным исходным клиническим состоянием (Killip 1/2 выявлен в 97,9% случаев) и высокой степенью постгоспитальных рисков осложнений (> 140 баллов по шкале GRACE обнаружено у 29,4% пациентов). Следовательно, можно заключить, что у данной категории больных относительно клинически неосложненное исходное состояние не является гарантом стабильного постгоспитального периода. Следовательно, с целью профилактики возможных жизнеопасных осложнений больные после выполненных ЭВП должны находиться под специализированным кардиологическим наблюдением, включающим проведение (не реже, чем раз в 3 мес) обследования по выявлению скрытых форм ишемической болезни

сердца (холтеровское мониторирование ЭКГ и по необходимости велоэргометрии или стресс-ЭхоКГ).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Аглулина Э.И. Острый коронарный синдром: от диагностики к оптимизации лечения. Вестн. современной клинической медицины. 2013; 5: 91–4. [Aglullina E.I. Ostryi koronarnyi sindrom: ot diagnostiki k optimizatsii lecheniia. Vestn. sovremennoi klinicheskoi meditsiny. 2013; 5: 91–4 (in Russian)].
2. Yeh RW, Sidney S, Chandraetal M. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2010; 362 (23): 2155–65.
3. Wright RS, Anderson JL, Adams CD et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 215–367.
4. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2009; 30: 426–35.
5. Семитко С.П. Методы рентгенэндоваскулярной хирургии в лечении острого инфаркта миокарда у больных старшего возраста: развитие и значение. Клиническая геронтология. 2009; 4: 5–11. [Semitko S.P. Metody rentgenendovaskuliarnoi khirurgii v lechenii ostrogo infarkta miokarda u bol'nykh starshego vozrasta: razvitie i znachenie. Klinicheskaiia gerontologiya. 2009; 4: 5–11 (in Russian)].
6. Corcoran D, Grant P, Berry C. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Risk scores, biomarkers and clinical judgment. Int J Cardiol Heart Vasc 2015; 8: 131–7.
7. Thiele H, Rach J, Klein N et al. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig immediate versus early and late Percutaneous coronary intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI trial). Eur Heart J 2012; 33: 2035–43. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr418>
8. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2011; 365: 1980–9.
9. Рафаели Т.Р., Панков А.Н., Родионов А.Л. и др. Реконструктивные операции на коронарных артериях со значительными и протяженными атеросклеротическими изменениями при прямой реваскуляризации миокарда. Междунар. журн. интервенционной кардиоангиологии. 2017; 50/51: 18–27. [Rafeali T.R., Pankov A.N., Rodionov A.L. et al. Rekonstruktivnye operatsii na koronarnykh arteriyakh so znachitel'nymi i protiazhennymi ateroskleroticheskimi izmeneniyami pri pramoim revaskuliarizatsii miokarda. Mezhdunarodnyi zhurnal interventsiionnoi kardiologii. 2017; 50/51: 18–27 (in Russian)].
10. Рафаели Т.Р., Панков А.Н., Родионов А.Л. и др. Отдаленные результаты прямой реваскуляризации миокарда в зависимости от диаметра и выраженности атеросклеротических изменений коронарных артерий. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017; 10 (5): 26–9. [Rafeali T.R., Pankov A.N., Rodionov A.L. et al. Otdalennyye rezul'taty pramoim revaskuliarizatsii miokarda v zavisimosti ot diametra i vyrazhennosti ateroskleroticheskikh izmenenii koronarnykh arterii. Kardiologiya i serdechno-sosudistaia khirurgiya. 2017; 10 (5): 26–9 (in Russian)].
11. Ong ATL, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention. Circulation 2006; 114: 249–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.614420
12. Janikowski K, Morawiec R, Jegier B et al. EuroSCORE II does not show better accuracy nor predictive power in comparison to original EuroSCORE: a single-centre study. Kardiol Pol 2016; 74 (5): 469–75. DOI: 10.5603/KP.a2015.0215
13. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). J Clin Invest 1983; 71(6): 1854–66. DOI: 10.1172/jci110941
14. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. Am J Cardiol 1983; 51: 606. DOI: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2
15. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP et al. The syntax score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. Euro Interv 2005; 1: 219–27.
16. Magro M, Nauta S, Simsek C et al. Value of the SYNTAX Score in patients treated by primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: The MI SYNTAX Score study. Am Heart J 2011; 161 (4): 771–81. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.01.004

17. Fokkema ML, Wieringa WG, van der Horst IC et al. Quantitative analysis of the impact of total ischemic time on myocardial perfusion and clinical outcome in patients with ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1536–41. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.07.010
18. Palmerini T, Genereux P. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (24): 2389–97. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.032
19. Немик Д.Б., Матиушин Г.В., Устиугов С.А. Роль шкалы SYNTAX Score в стратификации внутривенного риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (3): 324–9. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-324-329 [Nemik D.B., Matiushin G.V., Ustiugov S.A. Rol' shkaly SYNTAX Score v stratifikatsii vnutribol'nichnogo riska serdечно-sosudistykh oslozhnenii i letal'nosti u bol'nykh s infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST. Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii. 2018; 14 (3): 324–9. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-324-329 (in Russian)].
20. Scherff F, Vassalli G. The SYNTAX score predicts early mortality risk in the elderly with acute coronary syndrome having primary PCI. *J Invasive Cardiol* 2011; 23 (12): 505–10.
21. Сыркин А.Л., Новикова Н.А., Терехин С.А. Острый коронарный синдром. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. [Syркин А.Л., Novikova N.A., Terekhin S.A. Ostryi koronarnyi sindrom. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenzstvo, 2010 (in Russian)].
22. Иоселиани Д.Г., Сандодзе Т.С., Церетели Н.В. и др. Среднеотдаленные результаты экстренного, раннего и отсроченного стентирования у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. *Международ. журн. интервенционной кардиоангиологии*. 2016; 46/47: 24–38. [Ioseliani D.G., Sandodze T.S., Tsereteli N.V. i dr. Sredneotdalennye rezul'taty ekstremogo, ran-nego i otsrochnnogo stentirovaniia u patsientov s ostrym infarktom miokarda bez pod'ema segmenta ST. *Mezhdunar. zhurn. intervensionnoi kardiologii*. 2016; 46/47: 24–38 (in Russian)].
23. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007; 153 (1): 29–35.
24. Califf RM, Phillips HR, Hindman MC et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1055–63.
25. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130: 344–426.
26. Stanton A. Glantz. *Primer Biostatistics*. New York: McGraw-Hill, 2002.
27. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457–64.
28. Sahil Khera, Dhaval Kolte, Wilbert S et al. Non-ST-Elevation Myocardial Infarction in the United States: Contemporary Trends in Incidence, Utilization of the Early Invasive Strategy, and In-Hospital Outcomes. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: 78–89.
29. Yadav M, Palmerini T, Caixeta A et al. Prediction of Coronary Risk by SYNTAX and Derived Scores. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1219–30.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Рафаели Ионатан Рафаелович** – д-р мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: rafeali50@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0495-2645>

**Киреева Александра Юрьевна** – врач функциональной диагностики, Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: emis101@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1904-2492>

**Кучкина Наталия Владимировна** – зав. клинко-биохимической лабораторией, Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: natalia-princ@mail.ru

**Рогатова Анна Николаевна** – зав. отд-нием функциональной диагностики, Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: roganny@mail.ru

**Церетели Нино Владимировна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием инновационных методов диагностики и лечения больных с хроническими формами заболеваний сердечно-сосудистой системы, Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ninotsereteli@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1517-5244>

**Чернышева Ирина Евгеньевна** – канд. мед. наук, Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Семитко Сергей Петрович** – д-р мед. наук, проф. каф. интервенционной кардиоангиологии ИПО, дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1268-5145>

**Иоселиани Давид Георгиевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. интервенционной кардиоангиологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: davidgi@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6425-7428>

**Ionatan R. Rafeali** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: rafeali50@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0495-2645>

**Alexandra Iu. Kireeva** – specialist in functional diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: emis101@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1904-2492>

**Natalia V. Kuchkina** – head of laboratory, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: natalia-princ@mail.ru

**Anna N. Rogatova** – head of department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: roganny@mail.ru

**Nino V. Tsereteli** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ninotsereteli@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1517-5244>

**Irina E. Chernysheva** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Sergei P. Semitko** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1268-5145>

**David G. Ioseliani** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: davidgi@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6425-7428>

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020

# Транскатетерная имплантация аортального клапана с использованием бивалирудина у пациента с гепарининдуцированной тромбоцитопенией

А.Е. Комлев, В.В. Ромакина<sup>✉</sup>, Т.Э. Имаев, А.С. Колегаев, Р.С. Акчурин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия  
✉dr513@mail.ru

## Аннотация

Авторы приводят первое в отечественной литературе описание клинического случая успешной транскатетерной имплантации аортального клапана у пациента высокого хирургического риска с критическим аортальным стенозом и документированной гепарининдуцированной тромбоцитопенией 2-го типа с использованием прямого ингибитора тромбина бивалирудина. Освещаются ключевые вопросы патогенеза, клинико-инструментальной диагностики гепарининдуцированной тромбоцитопении, а также существующая на сегодняшний день доказательная база применения бивалирудина в качестве препарата для управляемой интраоперационной антикоагуляции при наличии противопоказаний к гепарину.

**Ключевые слова:** гепарининдуцированная тромбоцитопения, бивалирудин, транскатетерная имплантация аортального клапана.

**Для цитирования:** Комлев А.Е., Ромакина В.В., Имаев Т.Э. и др. Транскатетерная имплантация аортального клапана с использованием бивалирудина у пациента с гепарининдуцированной тромбоцитопенией. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 67–71. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200017

Clinical Case

## Transcatheter aortic valve implantation with use of bivalirudin in patient with heparin-induced thrombocytopenia

Aleksei E. Komlev, Valentina V. Romakina<sup>✉</sup>, Timur E. Imaev, Aleksandr S. Kolegaev, Renat S. Akchurin

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia  
✉dr513@mail.ru

## Abstract

In the paper the authors report the first in Russia clinical case of successful transcatheter aortic valve implantation in high-risk patient with critical aortic stenosis and verified heparin-induced thrombocytopenia type 2 with use of direct thrombin inhibitor bivalirudin. The key issues of pathogenetic and diagnostic issues of verified heparin-induced thrombocytopenia, and up-to-date clinical evidence of bivalirudin as alternative medication for the controlled procedural anticoagulation in the setting of contraindication for heparin use are highlighted in the literature review.

**Key words:** heparin-induced thrombocytopenia, bivalirudin, transcatheter aortic valve replacement.

**For citation:** Komlev A.E., Romakina V.V., Imaev T.E. et al. Transcatheter aortic valve implantation with use of bivalirudin in patient with heparin-induced thrombocytopenia. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 67–71. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200017

## Введение

Большинство рентгенэндоваскулярных вмешательств требует интраоперационного использования антикоагулянта. В настоящее время нефракционированный гепарин (НФГ) остается препаратом выбора по причине низкой стоимости, управляемого эффекта, наличия возможности быстрой инактивации. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) представляет собой осложнение гепаринотерапии, возникающее примерно в 5% случаев. ГИТ 1-го типа имеет неиммунологический механизм патогенеза. В основе же развития ГИТ 2-го типа лежит иммунологическая реакция антителообразования в ответ на введение гепарина. При наличии в анамнезе указаний на ГИТ 2-го типа назначение пациенту гепарина в последующем противопоказано. В приведенном наблюдении описано проведение трансформальной транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) с использованием альтернативного антикоагулянта бивалирудина у пациента с ГИТ 2-го типа в анамнезе.

## Клинический случай

Пациент 71 года с аортальным стенозом критической степени поступил в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России с явлениями недостаточности кровообращения III функционального класса по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. В анамнезе – ишемическая болезнь сердца (стеноз передней нисходящей артерии до 60%), артериальная гипертензия. Двумя месяцами ранее пациент был госпитализирован в одну из федеральных кардиохирургиче-

ских клиник для протезирования аортального клапана (АК) в условиях искусственного кровообращения. При плановом заборе крови в ходе осуществления анестезиологического мониторинга в операционной была выявлена значительная тромбоцитопения с уровнем тромбоцитов 56 тыс./мкл, при экстренном анализе в крови выявлены антитела к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4 в титре 7,8 ед/мл. Таким образом, была диагностирована ГИТ 2-го типа, в связи с чем оперативное вмешательство было остановлено. Пациенту было рекомендовано выполнение ТИАК с использованием альтернативных антикоагулянтов.

**Объективный статус при поступлении:** рост 178 см, масса тела 92 кг, индекс массы тела 29 кг/м<sup>2</sup>. Состояние пациента средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски, умеренный акроцианоз, отеки нижних конечностей. Частота дыхательных движений 19 в минуту. Аускультативно жесткое дыхание, ослабленное над всей поверхностью легких с обеих сторон, хрипов нет. Систолический шум во всех точках аускультации сердца с максимумом в проекции аорты и точке Боткина–Эрба, проводящийся на сосуды шеи. Ритм правильный, частота сердечных сокращений 59 уд/мин. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги.

**Данные лабораторных исследований:** в анализах крови обращало на себя внимание значительное повышение концентрации мозгового натрийуретического пептида – 2651 пг/мл, подтверждающее наличие застойной недостаточности кровообращения, снижение уровня тромбоцитов до 89 тыс./мкл.

**Электрокардиография:** синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 59 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени. Признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), дилатации левого предсердия.

**Рентгенография грудной клетки:** венозный застой в легких 2-й степени, артериальная легочная гипертензия, двусторонний гидроторакс. Кальциноз АК. Увеличение левых отделов сердца. Диффузный пневмосклероз.

**Эхокардиография:** критический стеноз АК (средний систолический градиент давления на АК 62 мм рт. ст., площадь раскрытия 0,5 см<sup>2</sup>), кальциноз АК 3-й степени. Дилатация всех полостей сердца, выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, снижение глобальной сократимости ЛЖ (фракция выброса по Симпсону 30%). Нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ по 3-му типу. Легочная гипертензия 2-й степени (систолическое давление в легочной артерии – СДЛА 55 мм рт. ст.). Митральная регургитация 2-й степени. Открытое овальное окно.

**Коронарография:** правый тип коронарного кровоснабжения, передняя нисходящая артерия в средней трети стенозирована до 60%, остальные коронарные артерии – без гемодинамически значимого стенозирования.

**Мультиспиральная компьютерная томография аорты:** кальциноз трехстворчатого АК. Фиброзное кольцо АК 2,4×2,9×2,8×2,9 см. Устье левой коронарной артерии расположено на 1,3 см, устье правой коронарной артерии – на 1,5 см выше плоскости фиброзного кольца.

Наличие критического декомпенсированного аортального стеноза, высокий риск периоперационных осложнений при проведении протезирования АК в условиях искусственного кровообращения у пациента 71 года с диагностированной ГИТ 2-го типа явилось показанием для выполнения ТИАК без системной гепаринизации с использованием бивалирудина в качестве альтернативного антикоагулянта.

## Протокол операции

Под эндотрахеальным наркозом выполнен доступ к правой бедренной артерии, установлен интродьюсер 6F. Чрескожная катетеризация левой бедренной артерии, установлен интродьюсер 6F, через который в корень аорты заведен диагностический катетер Pigtail. Выполнена диагностическая аортография. Через интродьюсер в правой общей бедренной артерии проведен жесткий проводник с диагностическим катетером через АК в ЛЖ. Выполнена баллонная вальвулотомия АК баллоном 23 мм. По супержесткому проводнику с помощью системы доставки в позицию АК доставлен и имплантирован биологический протез Acurate neo L с постдилатацией баллоном 23 мм. Проведена контрольная ангиография: коронарные артерии проходимы, запирательная функция клапана осуществляется в полном объеме. Удалены проводники, катетеры, интродьюсеры. Гемостаз. Послойное ушивание раны. Асептические повязки. Место пункции правой бедренной артерии закрыто с помощью ушивающего устройства.

Бивалирудин интраоперационно вводился по схеме: болюсно 0,5 мг/кг с последующей немедленной инфузией 1,75 мг/кг в час до окончания вмешательства под контролем активированного времени свертывания 360±100 с.

В послеоперационном периоде состояние больного оставалось стабильным, при неоднократном контроле уровень тромбоцитов сохранялся в пределах 73 тыс./мкл.

**Эхокардиография** на 5-е послеоперационные сутки: амплитуда раскрытия створок биопротеза в полном объеме, его функциональные показатели удовлетворительные (средний систолический градиент давления 10 мм рт. ст.), регургитация АК 1–2-й степени. Отмечено снижение СДЛА до 40 мм рт. ст.

Пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 6-е сутки после операции.

**При контрольной эхокардиографии** через 6 мес: амплитуда раскрытия створок биопротеза осуществляется в полном объеме, его функциональные показатели удовлетворительные (средний систолический градиент давления на АК 11 мм рт. ст.), регургитация АК 1-й степени. Увеличение фракции выброса ЛЖ до 37% (по Симпсону). Признаков легочной гипертензии нет (СДЛА 25 мм рт. ст.).

Объективное состояние при контрольном осмотре пациента удовлетворительное. Показатели гемограммы – в пределах нормальных значений: гемоглобин 147 г/л, тромбоциты 104 тыс./мкл.

## Обзор литературы

ГИТ представляет собой иммунологическую реакцию на введение как НФГ, так и низкомолекулярного (НМГ) гепарина. Соотношение ГИТ при применении НФГ и НМГ варьирует, по данным литературы, соответственно от 1:3 до 1:30 [1–3]. Повышенному риску развития ГИТ подвержены пациенты с сердечно-сосудистой патологией, пациенты ортопедического и травматологического профилей. Частота возникновения ГИТ достигает 5% случаев [4, 5].

Наиболее частыми, хотя и не единственными, проявлениями данного синдрома являются тромбоцитопения и парадоксальные тромбозы. Несмотря на то, что на сегодняшний день достаточно подробно описана клиническая картина ГИТ, диагностика этого синдрома затруднена, особенно когда тромбоцитопения и тромбоз являются его единственными симптомами. ГИТ может протекать скрыто, при этом клинические проявления зачастую ассоциируются у клиницистов с тяжестью течения основного заболевания либо послеоперационного периода (у пациентов кардиохирургического профиля, онкологических больных и примерно у 1/2 реанимационных пациентов наблюдается тромбоцитопения, не имеющая отношения к ГИТ) [6, 7].

ГИТ должна быть заподозрена при следующих состояниях:

- снижение числа тромбоцитов более чем на 50% от исходного уровня;
- венозный или артериальный тромбоз;
- некрозы кожи, плохое заживление ран;
- анафилактическая реакция.

В группе больных, у которых были выявлены антитела, тромбоцитопения и тромбозы, смертность в течение первых 30 дней после появления описанных симптомов увеличивается на 30% по сравнению с больными с тромбоцитопенией, но без тромбозов [8].

В зависимости от механизма развития, скорости снижения уровня тромбоцитов, а также принципов терапии выделяют два клинко-патогенетических варианта ГИТ.

ГИТ 1-го типа – это гепарин-ассоциированная неиммунная тромбоцитопения, механизм которой обусловлен прямым взаимодействием гепарина с мембраной тромбоцитов через специфические рецепторы P2Y<sub>12</sub> и P<sub>1b</sub>/P<sub>3a</sub>, что вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов. Она, как правило, выражена умеренно, носит транзиторный характер и не требует дополнительного лечения, кроме отмены препарата. Тромбозы в данном случае развиваются редко. ГИТ 1-го типа обычно возникает в течение первых 5 сут применения гепарина у 10–30% больных, количество тромбоцитов в большинстве случаев не бывает ниже 100 тыс./мкл (снижение на 10–30% от исходного уровня).

ГИТ 2-го типа – это иммуноспецифическая реакция, связанная с образованием аутоантител к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4. Данный тип ГИТ в среднем развивается на 4–15-е сутки от начала терапии, хотя его развитие может быть и более стремительным у больных, получавших гепарин ранее. «ГИТ с быстрым началом» следует подозревать главным образом у пациентов, получавших гепарин в течение последних 30 дней [9]. Чаше ГИТ 2-го типа развивается у женщин (в 1,7 раза) и у пожилых (старше 60 лет) [10]. Для нее ха-

Клиническая балльная шкала оценки риска ГИТ 2-го типа [8]			
Признак	2 балла	1 балл	0 баллов
Тромбоцитопения	Падение тромбоцитов более 50% или тромбоциты $20 \times 10^9/\text{л}$ и более	Падение тромбоцитов на 30–50% или тромбоциты $10\text{--}19 \times 10^9/\text{л}$ и более	Падение тромбоцитов менее 30% или тромбоциты $10 \times 10^9/\text{л}$ и менее
Время падения количества тромбоцитов после воздействия гепарина	5–10 сут или в 1-е сутки (с применением гепарина в течение 30 дней в анамнезе)	10 сут и более или 1 день и более (с применением гепарина в течение 30–100 дней в анамнезе)	$\leq 4$ дней без анамнеза применения гепарина
Тромбоз или другие осложнения	Новый доказанный тромбоз; некроз кожи в местах введения гепарина, острая системная реакция после внутривенного нефракционированного гепаринового болюса	Прогрессирующий или рецидивирующий тромбоз, эритематозные поражения кожи, подозрение на тромбоз	Ничего
Другие причины тромбоцитопении	Нет очевидных причин	Возможные причины	Определенные причины

рактрно снижение уровня тромбоцитов ниже 100 тыс./мкл (на 50% от исходного уровня). ГИТ 2-го типа – серьезный и потенциально опасный для жизни побочный эффект проводимой гепаринотерапии. Именно для ГИТ 2-го типа характерно развитие парадоксальных тромбозов [1]. Венозные тромбозы случаются чаще, чем артериальные, при этом наиболее распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей, которые, в свою очередь, могут осложняться развитием тромбоза легочной артерии. У пациентов с ГИТ 2-го типа также могут возникать тромбозы иных локализаций, а именно: артерий нижних конечностей с жизнеугрожающей ишемией, мезентериальных артерий, позвоночной артерии, тромботический инсульт в артериях каротидного бассейна, инфаркт миокарда [11].

В литературе описаны случаи такого необычного и опасного проявления ГИТ 2-го типа, как некроз надпочечников, приводящий к острой или хронической надпочечниковой недостаточности [12]. Не объяснимая иными причинами артериальная гипотония, особенно в сочетании с болью в животе, у пациентов с подозрением на ГИТ должна навести клиницистов на мысль об использовании кортикостероидов.

Любопытно, что при использовании гепарина бычьего происхождения частота возникновения ГИТ оказалась выше, чем при использовании гепарина, полученного из свиньи [11].

В таблице представлена клиническая балльная шкала оценки риска ГИТ 2-го типа.

Данная шкала предусматривает подсчет баллов по 4 критериям и 3 степеням, каждой категории присваивается от 0 до 2 баллов, сумма баллов оценивает состояние пациента:

- 1) низкая вероятность развития ГИТ: 0–3 балла;
- 2) промежуточная вероятность ГИТ: 4–5 баллов;
- 3) высокая вероятность ГИТ: 6–8 баллов.

К сожалению, положительная прогностическая ценность шкалы весьма ограничена, и диагноз в большей степени зависит от лечащего врача и требует подтверждения лабораторными тестами. Задача лабораторной диагностики – выявление антител к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4. Чаще всего в этих целях применяют твердофазный иммуноферментный анализ или метод иммунотурбидиметрии, реже прибегают к функциональным тестам с активацией тромбоцитов [8].

При подтверждении диагноза ГИТ необходима срочная отмена провоцирующего тромбозы гепарина и перевод пациента на альтернативную антикоагулянтную терапию [13].

Для терапии ГИТ 2-го типа в настоящее время используются следующие группы препаратов: фондапаринукс натрия (Арикстра), новые оральные антикоагулянты, прямые ингибиторы тромбина, к которым относятся аргатробан, бивалирудин, лепирудин [8]. Последняя группа препаратов ингибирует тромбининдуцированные реакции, включая образование фибрина, активацию факторов свертывания

V, VIII, XIII, протеина C, оказывая таким образом антикоагулянтное действие.

## Обсуждение

К настоящему времени операция ТИАК зарекомендовала себя как успешная и эффективная стратегия лечения, изменившая «правила игры» у пациентов с тяжелым аортальным стенозом высокого и промежуточного хирургического риска. Доказано, что одно- и двухгодичные результаты (включая показатели смертности от всех причин, сердечно-сосудистых осложнений и инсульта) ТИАК с использованием баллонрасширяемой клапанной системы SAPIEN (Edwards Lifesciences Corp., Ирвин, США) сопоставимы с традиционным протезированием АК в условиях искусственного кровообращения [14]. Двухлетние результаты исследования CoreValve US Pivotal с использованием саморасширяемого аортального биопротеза (Medtronic Inc., Миннеаполис, США) продемонстрировали более низкий уровень смертности от всех причин, инсульта и неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий по сравнению с традиционным протезированием АК у пациентов, имеющих высокий хирургический риск [15].

Интраоперационная контролируемая антикоагуляция является одним из ключевых терапевтических моментов как операции протезирования АК с искусственным кровообращением, так и транскатетерного вмешательства. В случае ТИАК использование антикоагулянта необходимо для предотвращения периперационных тромбозов и эмболий, связанных с внутрисосудистым расположением катетеров и проводников, а также системы доставки клапана. Стандартно с этой целью применяют НФГ, который при необходимости инактивируется протамином. Но каким образом проводить интраоперационную антикоагуляцию у пациентов с ГИТ, которым введение гепарина категорически противопоказано?

В нескольких исследованиях, посвященных процедурной антикоагуляции в ходе чрескожного коронарного вмешательства, была изучена безопасность и эффективность бивалирудина по сравнению с НФГ [16, 17]. Поскольку бивалирудин утилизируется в организме путем сочетания протеолитического расщепления и почечных механизмов, его можно применять даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [18]. «Альтернативный антикоагулянт» бивалирудин оказывает немедленное действие, имеет более короткий период полувыведения – 25 мин по сравнению с 90 мин в случае НМГ, однако в настоящее время в клинической практике отсутствует возможность его фармакологической инактивации.

Накопленный опыт использования бивалирудина в сердечно-сосудистой хирургии и при коронарных интервенциях [19–21] стал предпосылкой для постановки вопроса о безопасности и эффективности применения бивалирудина

в качестве альтернативы НФГ для антикоагуляции во время баллонной вальвулопластики АК и ТИАК.

Сравнение использования бивалирудина и НФГ у пациентов, перенесших трансфеморальную баллонную вальвулопластику АК, было целью исследования BRAVO (Effect of Bivalirudin on Aortic Valve Intervention Outcomes). Полученные результаты продемонстрировали статистически значимую более низкую частоту больших кровотечений ( $\text{BARC} \geq 3$ ), а также более низкие показатели совокупного количества неблагоприятных клинических событий (*net adverse clinical events* – *NACE*) в группе пациентов, получавших бивалирудин. Однако по частоте больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (*major adverse cardiovascular events* – *MACE*) и сосудистых осложнений группы между собой достоверно не различались [22].

В 2015 г. опубликован немецкий многоцентровый ретроспективный анализ 5-летних результатов трансфеморальной ТИАК с использованием разных препаратов для интраоперационной антикоагуляции у 461 пациента. У 339 пациентов использовался бивалирудин, у 122 – НФГ. Клапан SAPIEN XT использовался у 47% пациентов, получивших бивалирудин, тогда как 53% из них был имплантирован клапан Medtronic CoreValve. В группе НФГ использовалась только система CoreValve. Исследователи сообщили об отсутствии существенных различий между группами бивалирудина и НФГ по частоте жизнеугрожающих (2,4 и 3,3% соответственно;  $p=0,59$ ) и больших кровотечений (8,3 и 8,2% соответственно;  $p=0,98$ ). Через 72 ч между двумя группами не было различий в смертности от всех причин или от сердечно-сосудистых осложнений. Через 30 дней смертность от всех причин составила 5,3% у пациентов с бивалирудином и 4,1% у пациентов с НФГ ( $p=0,57$ ), 30-дневная сердечно-сосудистая смертность также достоверно не различалась между группами – 4,4 и 2,5% соответственно ( $p=0,33$ ). Была отмечена тенденция к увеличению частоты инсультов в группе бивалирудина, не достигающая статистической значимости (1,8% против 0%,  $p=0,139$ ). Различий в технической успешности вмешательства в зависимости от используемого антикоагулянта в группах выявлено не было [23].

В 2015 г. G. Dangas и соавт. сообщили о результатах рандомизированного открытого исследования BRAVO-3, в котором при проведении ТИАК сравнивали различные стратегии интраоперационной антикоагуляции: бивалирудин и НФГ. В исследование были включены 802 пациента с аортальным стенозом высокого хирургического риска ( $\text{Euroscore} \geq 18$ ) из 31 центра в 7 странах. Этим пациентам была показана трансфеморальная имплантация АК с использованием бивалирудина ( $n=404$ ) или НФГ ( $n=398$ ). В исследование не включались пациенты с предшествующим протезированием сердечных клапанов, тяжелой миокардиальной дисфункцией с фракцией выброса ЛЖ по Симпсону менее 15%, отсутствием адекватного сосудистого доступа (диаметр общей бедренной артерии менее 6,5 мм), тяжелой недостаточностью аортального или митрального клапана, необходимостью одномоментного чрескожного коронарного вмешательства, недавним кровотечением или нарушением мозгового кровообращения, а также пациенты, находящиеся на программном гемодиализе.

Исследователи BRAVO-3 выдвинули гипотезу, что использование бивалирудина в качестве интраоперационного антикоагулянта для ТИАК будет сопровождаться меньшим риском кровотечений, чем НМГ, аналогично результатам упомянутых исследований при чрескожном коронарном вмешательстве. Протокол введения бивалирудина был стандартизирован во всех участвующих центрах и состоял из начального болюса 0,75 мг/кг с последующей непрерывной инфузией со скоростью 1,75 мг/кг в час у пациентов с предполагаемой СКФ, превышающей или равной 60 мл/мин, 1,4 мг/кг в час у пациентов с СКФ 30–59 мл/мин и 1,0 мг/кг в час у пациентов с СКФ < 30 мл/мин [24]. Доза НФГ подбира-

лась исходя из массы тела пациента с обязательным достижением целевого активированного времени свертывания крови (более 250 с).

В исследовании BRAVO-3 сообщалось, что использование бивалирудина в качестве антикоагулянтного сопровождения ТИАК не привело к значительному снижению частоты больших кровотечений  $\text{BARC} \geq 3$  через 48 ч или 30-дневного совокупного количества неблагоприятных клинических событий по сравнению с НФГ. Большие кровотечения наблюдались у 6,9% пациентов, получавших бивалирудин, и у 9,0% пациентов, получавших НФГ ( $p=0,27$ ) [24]. Через 30 дней показатели совокупного количества *NACE* составляли 14,4% в группе бивалирудина и 16,1% в группе НМГ ( $p=0,50$ ). Не было различий в частоте *MACE* через 48 ч между группами бивалирудина и НФГ, а также различий в частоте инсульта или смерти. Через 48 ч наблюдалась достоверно большая частота развития инфаркта миокарда в группе использования НФГ по сравнению с бивалирудином (1,3% против 0%,  $p=0,03$ ), в то время как у пациентов, получавших бивалирудин, был выявлен более высокий уровень острого повреждения почек в I стадии по сравнению с НФГ (10,9% против 6,5%,  $p=0,03$ ) [24]. Однако через 30 дней в обеих группах достоверных различий в частоте развития инфаркта миокарда или инсульта не было.

Результаты BRAVO-3 не подтвердили превосходства бивалирудина над НФГ при трансфеморальной ТИАК, однако были продемонстрированы сопоставимой безопасностью и эффективностью данных препаратов.

## Заключение

ГИТ является серьезным и потенциально опасным для жизни побочным эффектом гепаринотерапии. Собственный опыт успешной ТИАК с применением бивалирудина иллюстрирует возможность использования альтернативной интраоперационной антикоагуляции у пациентов с ГИТ 2-го типа в анамнезе, что согласуется с ранее опубликованными данными о сопоставимой эффективности и безопасности бивалирудина и НФГ при транскатетерных вмешательствах. Учитывая отсутствие возможности быстрой инактивации данного антикоагулянта, его использование вряд ли можно считать оправданным в случаях высокого риска кровопотери, в том числе при операциях ТИАК с нефеморальным доступом (апикальным, трансаксиллярным и т.д.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Warkentin TE, Greinacher A. So, does low-molecular-weight heparin cause less heparin-induced thrombocytopenia than unfractionated heparin or not? *Chest* 2007; 132 (4): 1108–10. DOI: 10.1378/chest.07-1553
2. Datta I, Ball CG, Rudmik L et al. Complications related to deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: a systematic review of the literature. *J Trauma Manag Outcomes* 2010; 4: 1. DOI: 10.1186/1752-2897-4-1
3. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; 355 (8): 809–17. DOI: 10.1056/NEJMcп052967
4. Watson H, Davidson S, Keeling D. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol* 2012; 159: 528–40. DOI: 10.1111/bjh.12059
5. Seigerman M, Cavallaro P, Itagaki S et al. Incidence and outcomes of heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiac surgery in North America: An analysis of the nationwide inpatient sample. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 98–102. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.07.021
6. Glance LG, Blumberg N, Eaton M et al. Preoperative thrombocytopenia and postoperative outcomes after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2014; 120 (1): 62–75. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a4441f
7. Matthai WH. Thrombocytopenia in Cardiovascular Patients: diagnosis and Management. *Chest* 2005; 127 (Suppl. 2): 46S–52S. DOI: 10.1378/chest.127.2\_suppl.46S

8. Васильев С.А., Горгидзе Л.А., Моисеева Т.Н. и др. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (обзор). *Атеротромбоз*. 2019; 1: 99–114. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-1-99-114 [Vasil'ev S.A., Gorgidze L.A., Moiseeva T.N. i dr. Geparinindutsirovannaja trombositopeniia (obzor). *Aterotromboz*. 2019; 1: 99–114. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-1-99-114 (in Russian).]
9. Марченко И.А., Шиян А.В., Андреева А.С. Современные методы лабораторной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении. *Мед. совет*. 2017; 12: 189–95. [Marchenko I.A., Shian A.V., Andreeva A.S. Sovremennye metody laboratornoi diagnostiki geparin-indutsirovannoi trombositopenii. *Med. sovet*. 2017; 12: 189–95 (in Russian).]
10. Семиголовский Н.Ю., Семиголовский С.Н. Патогенез, диагностика и лечение тромбоцитопений. *Поликлиника*. 2015; 7: 20–5. [Semigolovskii N.Yu., Semigolovskii S.N. Patogenez, diagnostika i lechenie trombositopenii. *Poiklika*. 2015; 7: 20–5 (in Russian).]
11. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 340–80. DOI: 10.1378/chest.08–0677
12. Bleasel JF, Rasko JE, Rickard KA et al. Acute adrenal insufficiency secondary to heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome. *Med J Aust* 1992; 157 (3): 192–3.
13. Ivascu NS, Fitzgerald M, Ghadimi K et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a review for cardiac anesthesiologists and intensivists. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; 33 (2): 511–20. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.10.035
14. Kodali SK, Williams MR, Smith CR et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement. *N Engl J Med* 2012; 366 (18): 1686–95. DOI: 10.1056/NEJMoa1200384
15. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 (2): 113–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.017
16. Stone GW, Witzenzichler B, Guagliumi G et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358 (21): 2218–30. DOI: 10.1056/NEJMoa0708191
17. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355 (21): 2203–16. DOI: 10.1056/NEJMoa062437
18. Choksi AA, Patel PA, Augoustides JG et al. Bivalirudin for cardiopulmonary bypass in the setting of heparin-induced thrombocytopenia and combined heart and kidney transplantation—diagnostic and therapeutic Challenges. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31 (1): 354–64. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.07.009
19. Merry AF, Raudkivi PJ, Middleton NG et al. Bivalirudin versus heparin and protamine in off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77 (3): 925–31; discussion 931. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2003.09.061
20. Smedira NG, Dyke CM, Koster A et al. Anticoagulation with bivalirudin for off-pump coronary artery bypass grafting: the results of the EVOLUTION-OFF study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131 (3): 686–92. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.10.049
21. Dyke CM, Aldea G, Koster A et al. Off-pump coronary artery bypass with bivalirudin for patients with heparin-induced thrombocytopenia or antiplatelet factor four/heparin antibodies. *Ann Thorac Surg* 2007; 84 (3): 836–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.007
22. Kini A, Yu J, Cohen MG et al. Effect of bivalirudin on aortic valve intervention outcomes study: a two-center registry study comparing bivalirudin and unfractionated heparin in balloon aortic valvuloplasty. *Euro Intervention* 2014; 10 (3): 312–9. DOI: 10.4244/EIJV10I3A54
23. Lange P, Greif M, Bongiovanni D et al. Bivalirudin vs Heparin in Patients Who Undergo Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Can J Cardiol* 2015; 31 (8): 998–1003. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.02.029
24. Dangas GD, Lefevre T, Kupatt C et al. Bivalirudin Versus Heparin Anticoagulation in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Randomized BRAVO-3 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 (25): 2860–68. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.003

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Комлев Алексей Евгеньевич** – кардиолог отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: pentatonika@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>

**Ромакина Валентина Васильевна** – кардиолог отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: dr513@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0035-0794>

**Имаев Тимур Эмварович** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: imaev.timur@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

**Коллегаев Александр Сергеевич** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: kolegaev-as@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5054-1310>

**Акчурин Ренат Сулейманович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: rsakchurin@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>

**Aleksei E. Komlev** – cardiologist, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: pentatonika@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>

**Valentina V. Romakina** – cardiologist, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: dr513@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0035-0794>

**Timur E. Imaev** – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: imaev.timur@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

**Aleksandr S. Kolegaev** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: kolegaev-as@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5054-1310>

**Renat S. Akchurin** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: rsakchurin@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020