

Том 6, № 19, сентябрь 2018  
ISSN: 2311-1623 (Print)  
ISSN: 2311-1623 (OnLine)  
<http://www.heart-vdj.com>



# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

## International Heart and Vascular Disease Journal

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии у пациентов с онкологическими заболеваниями и с тромбоцитопенией

Динамика факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний: аналитический обзор международных и российских данных за 2017 год

Новые рекомендации EHRA по антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий: комментарии российских экспертов

Главный редактор: **Оганов Р.Г.**  
Зам. главного редактора: **Мамедов М.Н.**

Главные консультанты: **Nathan Wong,**  
**Richard Williams**



«Международный журнал сердца и со-  
судистых заболеваний» является научно-  
практическим рецензируемым медицин-  
ским журналом для специалистов в обла-  
сти кардиологии.

Журнал издается 4 раза в год. Основные  
рубрики: оригинальные научные статьи,  
обзоры, клинические руководства и реко-  
мендации, дискуссии, мнения экспертов,  
письмо редактору.

Все публикации находятся в открытом  
доступе в электронном виде на сайте.  
Публикация статей в журнале для авторов  
бесплатная. Правила публикации автор-  
ских материалов размещены на сайте  
[www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru).

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Оганов Р.Г., Россия

#### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Мамедов М.Н., Россия

#### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Киселева Н.В., Россия

#### ПОМОЩНИК ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Anna Artyeva, Великобритания

#### ГЛАВНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Nathan Wong, США

Richard Williams, Великобритания

#### КОНСУЛЬТАНТ ПО СТАТИСТИКЕ

Деев А.Д., Россия

#### МЕЖДУНАРОДНАЯ РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Adnan Abaci, Турция

Berndt Luderitz, Германия

Dayi Hu, Китай

Dusko Vulic, Босния и Герцеговина

Митченко Е.И., Украина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Banach, Польша

Najeeb Jaha, Саудовская Аравия

Ozlem Soran, США

Pekka Puska, Финляндия

Pranas Serpytis, Литва

Rafael Bitzur, Израиль

Канорский С.Г., Россия

Seth Baum, США

Хирманов В.Н., Россия

Wilbert Aronow, США

Васюк Ю.А., Россия

#### ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК

Бердалин А.Б., Россия

#### КОРРЕКТОР

Чекрыгина Л.Л., Россия

#### Контактная информация:

Адрес редакции:

127106, Россия, Москва, Гостиничный пр., 6,  
стр. 2, оф. 213

Телефон: (+7) 965 236 1600

Официальный вебсайт: [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru)

E-mail: [editor.ihvdj@gmail.com](mailto:editor.ihvdj@gmail.com)

Статьи для публикации отправлять

по e-mail: [submissions.ihvdj@gmail.com](mailto:submissions.ihvdj@gmail.com)

Отпечатано в России

Полнотекстовые версии всех номеров  
размещены на сайтах Научной Электронной  
Библиотеки и КиберЛенинки:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru)

©Международный журнал сердца и сосуди-  
стых заболеваний является официальным  
изданием фонда «Кардиопрогресс»

# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии  
«Кардиопрогресс»

Том 6, № 19, сентябрь 2018

DOI: 10.15829/2311-1623-6-19

## Содержание

**Обращение главного редактора** ..... 3

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Tonusri Nag, Cynthia Taub, Mohammad Hassan Khan,  
Wilbert S. Aronow*

**Подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний  
у пациентов с онкологическими заболеваниями  
и с тромбоцитопенией** ..... 4

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Mohamed Abdelshafy Tabl*

**Безопасность применения тикагрелора после  
фибринолиза у пациентов, перенесших инфаркта  
миокарда с подъемом сегмента ST** ..... 17

*Иевлев Е.Н., Казакова И.А.*

**Нарушения суточного ритма артериального давления у  
больных хронической болезнью почек 5 стадии** ..... 24

### ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Мамедов М.Н.*

**Динамика факторов риска и сердечно-сосудистых  
заболеваний: аналитический обзор международных  
и российских данных за 2017 год** ..... 32

*Дроздецкий С.И., Кучин К.В.*

**Артериальная жёсткость в повседневной клинической  
практике: что важно знать практикующему врачу** ..... 37

### МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

*Канорский С.Г., Гиляревский С.Р., Тарасов А.В., Жук В.С.,  
Явелов И.С.*

**Новые рекомендации EHRA по антикоагулянтной терапии  
у больных с фибрилляцией предсердий: комментарии  
российских экспертов** ..... 44

### ОТЧЕТ О КОНГРЕССЕ

**Основные итоги Европейского конгресса  
кардиологов 2018** ..... 57

**Инструкция для авторов** ..... 59

# International Heart and Vascular Disease Journal

Journal of the Cardioprogress Foundation

Volume 6, Number 19, September 2018

## Contents

**Editor's Welcome** ..... 3

### LEADING ARTICLE

*Tonusri Nag, Cynthia Taub, Mohammad Hassan Khan,  
Wilbert S. Aronow*

**Cardiovascular Management in Cancer Patients with  
Thrombocytopenia** .....4

### ORIGINAL ARTICLES

*Mohamed Abdelshafy Tabl*

**Safety of ticagrelor post fibrinolysis in STEMI patients** ..... 17

*Ievlev E.N., Kazakova I.A.*

**Blood pressure circadian rhythm abnormalities in patients  
with chronic kidney disease, stage 5** ..... 24

### REVIEW ARTICLES

*Mamedov M.N.*

**Dynamics of risk factors and cardiovascular diseases:  
analytical review of international and Russian  
data for 2017** ..... 32

*Drozdetsky S.I., Kuchin K.V.*

**Arterial stiffness in routine clinical practice:  
what is important to know for a clinical practitioner** ..... 37

### EXPERT OPINION

*Kanorskii S.G., Gilyarevskii S.R., Tarasov A.V.,  
Zhuk V.S., Yavelov I.S.*

**New EHRA guidelines on anticoagulant therapy in patients  
with atrial fibrillation: comments of Russian expert** ..... 44

### CONGRESS REPORT

**Important results from ESC Congress 2018** .....57

**Guidelines for authors** .....59

#### International Heart and Vascular Disease Journal Journal of the Cardioprogress Foundation

The *International Heart and Vascular Disease Journal* is a peer-reviewed open access publication printed quarterly. The journal features original research articles, case reports, clinical reviews, editorials, and letters to the Editor. All published articles are freely accessible from the journal's website.

The publication of articles within the journal is free of charge for authors. Guidelines for authors on submitting manuscripts are available at: [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru)

#### EDITOR-IN-CHIEF

Rafael Oganov, Russia

#### DEPUTY EDITOR

Mehman Mamedov, Russia

#### ASSOCIATE EDITOR

Anna Artyeva, UK

#### SENIOR CONSULTING EDITORS

Nathan Wong, USA

Richard Williams, UK

#### STATISTICAL CONSULTANT

Alexander Deev, Russia

#### INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Adnan Abaci, Turkey

Berndt Luderitz, Germany

Dayi Hu, China

Dusko Vulic, Bosnia and Herzegovina

Elena Mitchenko, Ukraine

Kazuaki Tanabe, Japan

Maciej Banach, Poland

Najeeb Jaha, Saudi Arabia

Ozlem Soran, USA

Pekka Puska, Finland

Pranas Serpytis, Lithuania

Rafael Bitzur, Israel

Sergey Kanorsky, Russia

Seth Baum, USA

Vladimir Khirmanov, Russia

Wilbert Aronow, USA

Yuri Vasyuk, Russia

#### Contact details:

Editorial Office: Room 213, Building 2,  
Prospect Gostinichny 6, Moscow 127106,  
Russia

Tel.: (+7) 965 236 1600

Official website: [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru)

E-mail: [editor.ihvdj@gmail.com](mailto:editor.ihvdj@gmail.com)

Articles for publication should be sent to:  
[submissions.ihvdj@gmail.com](mailto:submissions.ihvdj@gmail.com)

Printed in Russia

Complete versions of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru)

© International Heart and Vascular Disease  
Journal is an official publication of the  
Cardioprogress Foundation



## Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной, девятнадцатый номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены: передовая, оригинальные и обзорные статьи, мнение российских экспертов и отчет с итогами Европейского конгресса кардиологов 2018.

В разделе «Передовая статья» представлена работа группы американских ученых, посвященная лечению сердечно-сосудистой патологии у пациентов с онкологическими заболеваниями и с тромбоцитопенией. В частности, освещены основные патофизиологические аспекты тромбоцитопении, ассоциированной с онкологическими заболеваниями, а также тактика ведения таких пациентов с ишемической болезнью сердца.

В разделе «Оригинальные статьи» представлены две работы. В первой статье автора из Египта изучалась безопасность применения тикагрелора у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, которым ранее была проведена фибринолитическая терапия. В исследование было включено 200 пациентов. Согласно мнению автора, среди пациентов моложе 75 лет отсроченное назначение тикагрелора спустя 2 часа после фибринолитической терапии не уступало по безопасности клопидогрелю в отношении ассоциированных с тромбозом кровотечений различной степени выраженности. Вторая статья была посвящена выявлению клинико-лабораторных особенностей течения артериальной гипертензии у больных хронической болезнью почек 5 диализной стадией. С этой целью были обследованы 248 больных, получавших лечение программным гемодиализом. С увеличением диализного стажа увеличивается число больных гипотонией. Выявлены связи показателей суточного мониторирования АД с нарушением ионного баланса и азотистого обмена.

В обзорной статье профессора Мамедова М.Н. представлена динамика основных факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний в Европейском регионе. Также анализируется организация кардиологической службы и борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России. Во второй статье российских авторов рассмотрены показатели, характеризующие эластичность сосудов, способы их определения и прогностическое значение. Приводятся данные о возможности использования указанных показателей с целью оценки сердечно-сосудистого риска и контроля проводимой терапии у различных категорий пациентов.

В разделе «Мнение экспертов» представлен аналитический материал российских ученых по основным положениям европейских рекомендаций для применения антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий.

Традиционно в нашем журнале освещаются итоги крупных международных и российских научных мероприятий. В данном номере представлен отчет очередного ежегодного конгресса Европейского общества кардиологов, который состоялся 25-29 августа 2018 года в Мюнхене (Германия).

Приглашаем всех авторов к сотрудничеству с нашим изданием. Ждем от вас оригинальные статьи, обзоры литературы, дискуссии, мнения по проблемам, а также рекомендации по лечению и профилактике.

**Р.Г. Оганов**

Главный редактор журнала,  
Президент Фонда «Кардиопрогресс»

# Подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии и с тромбоцитопенией

**Tonusri Nag<sup>1</sup>, Cynthia Taub<sup>2</sup>, Mohammad Hassan Khan<sup>1</sup>, Wilbert S. Aronow<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup> Кардиологическое отделение Нью-Йоркского медицинского колледжа и Вестчестерского медицинского центра в Вальхалле, штат Нью-Йорк, США

<sup>2</sup> Медицинский колледж Альберта Эйнштейна, Бронкс, Нью-Йорк, США

## Авторы

**Tonusri Nag**, врач-ординатор.

**Cynthia C. Taub**, врач, профессор медицины и заведующий отделением неинвазивной кардиологии.

**Mohammad Hassan Khan**, врач-кардиолог.

**Wilbert S. Aronow**, врач, член Американской коллегии кардиологов, член Американской ассоциации сердца, профессор медицины.

*Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются двумя ведущими причинами смертности во всем мире. Несмотря на то, что эти заболевания протекают независимо, им свойственен ряд общих факторов риска. Несмотря на миллионы пациентов, выживших после злокачественных опухолей, частота развития ишемической болезни у онкологических пациентов продолжает расти.*

*Для химиотерапии и лучевой терапии также характерны кардиотоксичность и ускорение развития атеросклероза. Вследствие этого, лечение острого коронарного синдрома (ОКС) у этой категории онкологических больных представляет собой достаточно трудную задачу, а установленных стратегий лечения ОКС у пациентов с онкологическими заболеваниями имеется весьма немного.*

*Тромбоцитопения у онкологических пациентов с ОКС усложняет обычную тактику при ОКС, включающую в себя инвазивное вмешательство, двойную антитромбоцитарную терапию и установку стента. Было проведено недостаточно рандомизированных исследований этой категории пациентов. Сложность ведения пациентов со злокачественными новообразованиями, у которых одновременно выявлен ОКС и тромбоцитопения, требует повышенного внимания к выбору клинической тактики. В данном обзоре освещены основные патофизиологические аспекты тромбоцитопении, ассоциированной с онкологическими заболеваниями, а также тактика ведения таких пациентов с ишемической болезнью сердца.*

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, онкологические заболевания, тромбоцитопения, химиотерапия.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила 1.08.2018

Принята к публикации 15.08.2018

## Cardiovascular Management in Cancer Patients with Thrombocytopenia

Tonusri Nag<sup>1</sup>, Cynthia Taub<sup>2</sup>, Mohammad Hassan Khan<sup>1</sup>, Wilbert S. Aronow<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Medicine, Cardiology Division, Westchester Medical Center and New York Medical College, Valhalla, NY, USA

<sup>2</sup> Department of Medicine, Albert Einstein Medical College, Bronx, NY, USA.

### Authors

**Tonusri Nag**, DO, Resident.

**Cynthia C Taub**, MD, Professor of Medicine and Director of Noninvasive Cardiology

**Mohammad Hasan**, MD, Cardiology Fellow.

**Aronow Wilbert**, MD, Professor of Medicine and Director of Cardiology Research Westchester Medical Center and New York Medical College.

*Cardiovascular disease and cancer are two of the leading causes of death worldwide. Although these disease processes are separate, they share a number of common risk factors. With millions of cancer survivors, the prevalence of coronary artery disease in cancer patients will continue to increase. Chemotherapy/radiation therapies carry a risk of cardiotoxicity and accelerated atherosclerosis. Hence, management of acute coronary syndrome (ACS) in this subset of cancer patients is challenging. There are limited established management strategies to address the management of ACS in cancer patients. Thrombocytopenia in cancer patients presenting with ACS complicates the management of ACS requiring intervention, dual antiplatelet therapy, and stent placement. Randomized trials are lacking in these patients. The complexity of managing patient with malignancy who is concurrently suffering from ACS and thrombocytopenia requires attention to management of these patients. This review article intends to highlight the pathophysiology of cancer — related thrombocytopenia and management of these patients with coronary artery disease.*

**Keywords:** acute coronary syndrome, cancer, thrombocytopenia, chemotherapy

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

### Список сокращений

BMS — стент без лекарственного покрытия или голометаллический стент

ABC — активированное время свертывания

ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ОКС — острый коронарный синдром

ОКТ — оптическая когерентная томография

ТЭГ — метод тромбозластографии

ФРК — фракционный резерв кровотока

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

### Введение

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания представляют собой две наиболее распространенные причины смертности в США [1]. Установлено, что распространенные в популяции факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как гипертония, гиперлипидемия, курение,отягощенный семейный анамнез, являются также предрасполагающими факторами развития онкологических заболеваний, что ставит большую долю населения под угрозу этих двух наиболее значимых

причин заболеваемости и смертности [1]. Коротко- и долгосрочные эффекты противоопухолевой терапии на течение сердечно-сосудистых заболеваний зачастую недооцениваются. Ассоциированная с онкологическими заболеваниями тромбоцитопения, как острая, так и хроническая, представляет определенную трудность в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Несмотря на прогресс в лечении острого коронарного синдрома (ОКС) и хронической ИБС, включая установку стентов с лекарственным покрытием и двойную

антитромбоцитарную терапию (ДАТТ), нарушение физиологических процессов и недостаток данных в случае онкологических пациентов приводят к серьезным дилеммам в выборе тактики, особенно в связи с тромбоцитопенией.

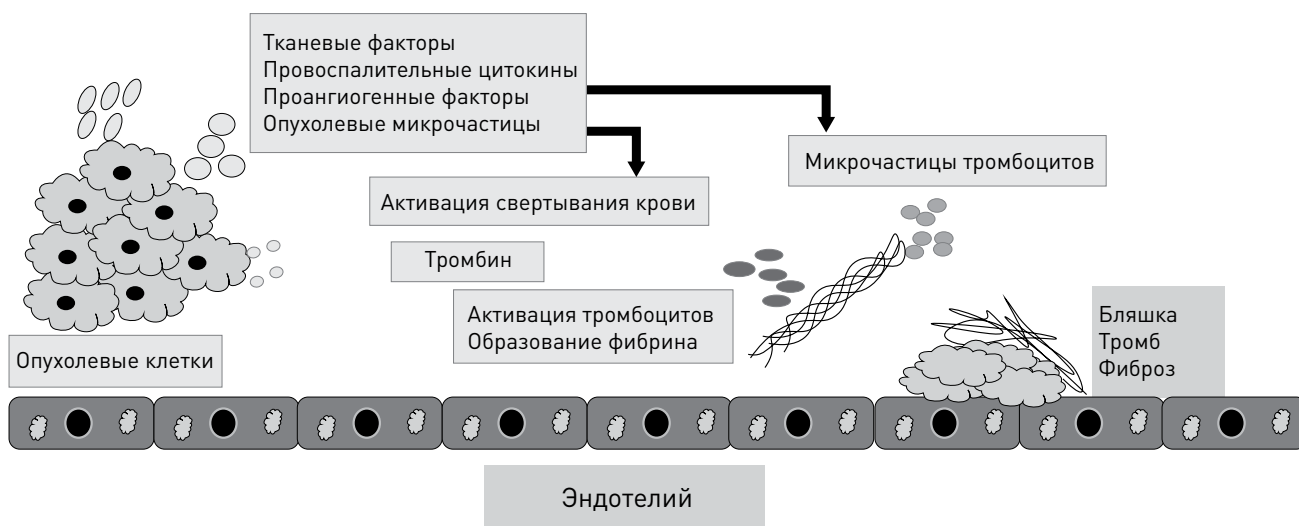
Тромбоцитопения не только увеличивает риск кровотечения, но также влияет на гемодинамику, оказывая протромботическое действие вследствие особенностей функционального состояния тромбоцитов при тромбоцитопении. В связи со старением населения и увеличением доли пациентов с онкологическими заболеваниями и выживших после злокачественных опухолей, необходимо понимать влияние тромбоцитопении, индуцированной лучевой или химиотерапией, на сердечно-сосудистые заболевания. В этом обзоре будут обсуждены патофизиологические аспекты ИБС у пациентов с онкологическими заболеваниями и тромбоцитопенией, выявление пациентов, находящихся в группе риска развития тромбоцитопении и ИБС, а также подходы к ведению пациентов с ОКС и ИБС при наличии у них онкологических заболеваний и тромбоцитопении.

### Молекулярные механизмы ишемии у онкологических пациентов с тромбоцитопенией

На любое острое повреждение первыми реагируют тромбоциты. Они играют значимую роль в патогенезе тромбоза и ишемических событий путем активации, агрегации и дегрануляции. Реакции активации запускаются сразу при контакте тромбоцитов с волокнами коллагена из поврежденного

эндотелия или с внеклеточным матриксом опухолевых клеток [2]. Как только произошла активация, путем дегрануляции из тромбоцитов высвобождаются молекулы адгезии, факторы свертывания и фибринолиза, факторы роста и провоспалительные цитокины. Такие факторы, как тромбоксан A<sub>2</sub>, тромбин и аденозин дифосфат, способствуют вовлечению дополнительных тромбоцитов, что приводит к образованию тромба путем связывания поверхностных рецепторов тромбоцитов и агрегации. Подобным образом эти механизмы контролируются и опухолевыми клетками, которые выделяют такие протромботические факторы, как тромбин, тканевые факторы и простагландин E<sub>2</sub>.

Хорошо известно об ассоциации онкологических заболеваний с тромбоцитопенией и протромботическими состояниями. Большинство злокачественных клеток способствуют распространению гиперактивных ретикулярных тромбоцитов [3], тканевого фактора и факторов свертываемости [4, 5], которые регулируют образование тромба (рис. 1). Частота артериальной тромбоэмболии выше в течение первых шести месяцев от постановки онкологического диагноза [6]. Патофизиологический механизм образования тромба при активных злокачественных новообразованиях хорошо изучен, но все еще остается неясным развитие тромбоза при приобретенной тромбоцитопении у пациентов с онкологическими заболеваниями. Данные о накоплении тканевых факторов в тромбах, состоящих из фибрина и тромбоцитов [7, 8], и об активации внешнего пути через дегрануляцию злокачественных промиелоцитов [8] у пациентов с острым про-



**Рис. 1.** Опухолевые клетки высвобождают различные прокоагулянтные вещества, которые стимулируют внутренний и внешний пути свертывания, повышая риск образования тромба. Этот процесс может происходить как на местном, так и на системном уровнях циркуляции.



миелоцитарным лейкозом позволяют предположить, что пациенты с тяжелой тромбоцитопенией также склонны к повышенной свертываемости.

Тромбоцитопения, по определению, является состоянием со сниженным количеством тромбоцитов, что, впрочем, не предотвращает образование тромба. Тромбоцитопения значимо изменяет микрососудистый гемостаз и характеристики тромбоцитов. Можно сказать, что повышенный риск образования тромба обусловлен гиперкоагуляционными свойствами микрочастиц злокачественной ткани и измененными характеристиками самих тромбоцитов при приобретенной тромбоцитопении. Артериальный тромб содержит большое количество тромбоцитов, и поэтому так важно понимать особенности функционального состояния тромбоцитов при онкологических заболеваниях [9]. При хронической тромбоцитопении повышается продукция мегакариоцитов, что приводит к образованию тромбоцитов более крупного размера [10]. Такие крупные тромбоциты обладают большим тромбоцитарным потенциалом и увеличивают риск острых сердечно-сосудистых событий [11, 12]. В случае разрыва атеросклеротической бляшки, такие тромбоциты подвергаются большому напряжению сдвига, что способствует адгезии и образованию тромба [14, 15]. Таким образом, основным фактором развития ОКС у онкологических пациентов с тромбоцитопенией оказывается не абсолютное число тромбоцитов, но их функциональное состояние.

### Механизмы развития ИБС, индуцированной лучевой и химиотерапией

Установлено, что многие химиотерапевтические вещества способствуют ишемии и артериальному тромбозу. Химиотерапия оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему путем ремоделирования микрососудистой архитектоники за счет прямого токсичного действия на сосуды и повреждения клеток, что приводит к ИБС, ОКС, инсульту, сердечной недостаточности и аритмиям. Ингибиторы ангиогенеза, алкилирующие агенты, антиметаболиты и антимиотрубочковые агенты известны своим токсичным действием на сердечно-сосудистую систему посредством эндотелиальной дисфункции, агрегации тромбоцитов, понижения уровня оксида азота, повышения содержания активных форм кислорода и вазоспазма [16].

Одним из множества нежелательных побочных эффектов при химиотерапии является при-

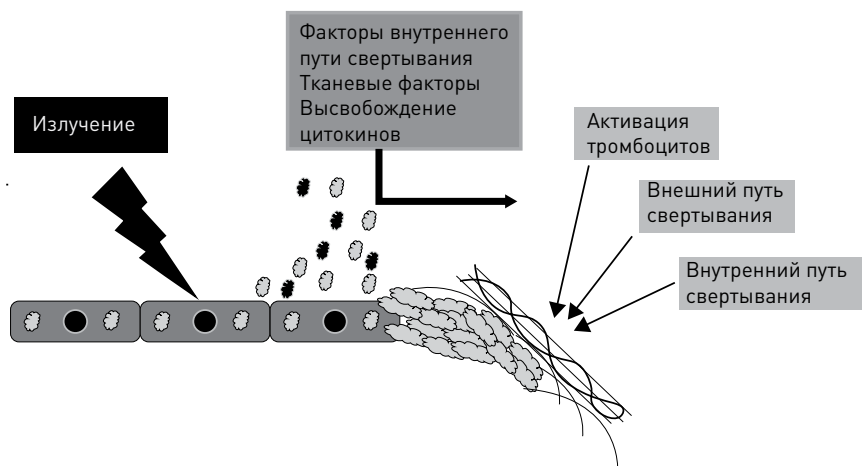
обретенная тромбоцитопения, которая также вносит свой вклад в развитие ишемии миокарда. Тромбоцитопения увеличивает риск развития ишемических событий у пациентов с ИБС в течение 30 дней [17, 18]. В табл. 1 представлены некоторые наиболее распространенные химиотерапевтические агенты, которые вызывают ишемию миокарда и тромбоцитопению [19–34].

Таблица 1

#### Химиотерапевтические агенты, ассоциированные с ишемией миокарда и тромбоцитопенией

Химиотерапевтический агент	Применение
цисплатин [19–21]	Плоскоклеточный рак головы и шеи, мочевого пузыря, шейки матки, яичника, яичка, мезотелиома
сунитиниб [22, 23]	Почечно-клеточный рак, гастроинтестинальные стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта
Пазопаниб [24, 25]	Почечно-клеточный рак, саркома мягких тканей
Нилотиниб [26–28]	Хронический миелоидный лейкоз
понатиниб [29, 30]	Хронический миелоидный лейкоз
капецитабин [31, 32]	Колоректальный рак, рак груди
5-фторурацил и сорафениб [33, 34]	Колоректальный рак, рак поджелудочной железы, желудка, груди; плоскоклеточный рак головы и шеи

Лучевая терапия используется примерно у 50% онкологических пациентов [35]. Локализация и доза облучения значимо связаны с развитием сердечной патологии. Например, те выжившие после перенесенной онкологии в детстве пациенты, которые получали высокие дозы облучения, находятся в группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Повышенная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была ассоциирована сильнее с лучевой терапией левостороннего рака груди по сравнению с правосторонним раком [37–38]. К самым распространенным проявлениям кардиологической патологии, индуцированной лучевой терапией, относятся ускоренное развитие атеросклероза и неблагоприятное ремоделирование миокарда. Развитие таких осложнений наблюдается, обычно, спустя десять лет после терапии [39, 40], но иногда некоторые из них могут быть отмечены уже в первые дни после облучения. Ионизирующее излучение действительно при лечении онкологии за счет повреждения клеток и нарушения многих молекулярных процессов (рис. 2). Повреждение клеточной мембраны приводит к неконтролируемому высвобождению большого количества внутриклеточных факторов, включая прокоагулянты и тканевые факторы, что способ-



**Рис. 2.** Излучение вызывает утолщение артериальной стенки, провоцируя атеросклероз. Повреждение клеток ионизирующим излучением также влияет на многие биохимические реакции и приводит к высвобождению микрогранул, активирующих процессы свертывания.

ствует развитию осложнений, в том числе росту холестериновых бляшек, воспалению, тромбоцитопении, тромбозу и фиброзу [35].

### Ведение онкологических больных со стабильной стенокардией

Развитие ИБС у онкологических пациентов связано со множеством факторов. Помимо повышения риска ИБС при онкологических заболеваниях за счет нарушения биохимического баланса в процессах гемостаза, химиотерапия и лучевая терапия сами по себе могут вызывать и усиливать ишемию. Вазоспазм, повреждение эндотелия и оксидативный стресс во время терапии являются ведущими факторами развития ИБС [16].

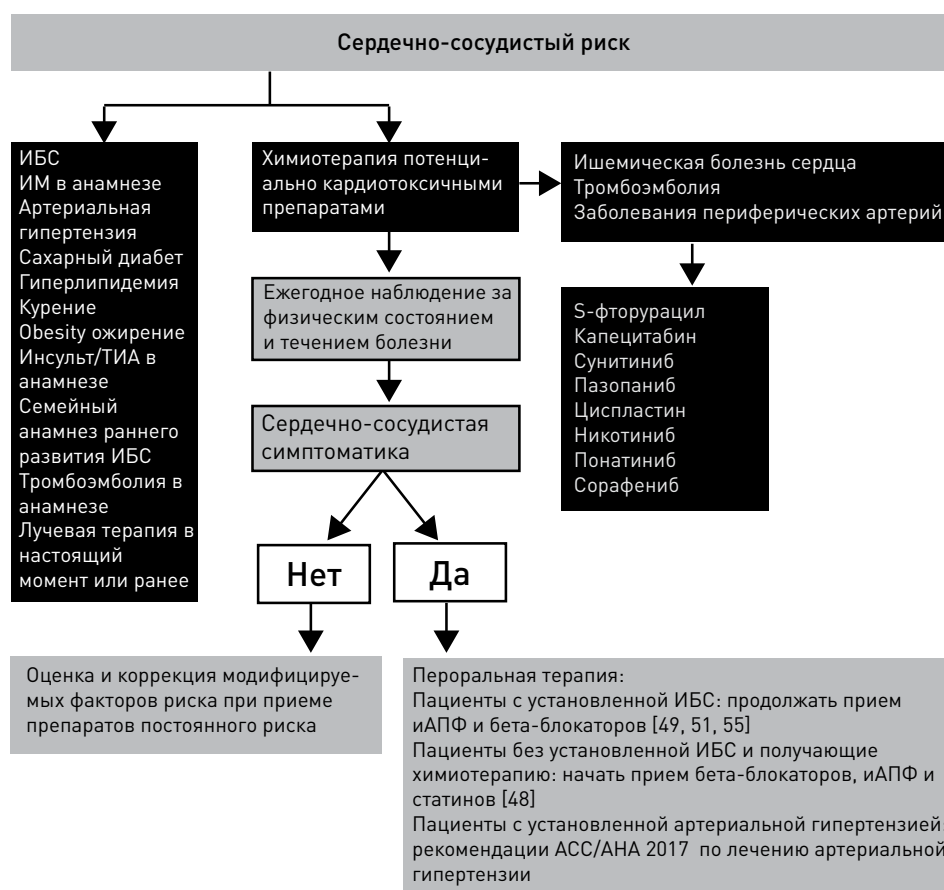
Целью лечения пациентов с ИБС и онкологическими заболеваниями является улучшение выживаемости и качества жизни. Выделение группы пациентов с повышенным риском развития ИБС является определяющим этапом раннего выявления и лечения стабильной стенокардии. Например, взрослым пациентам, выжившим после онкологического заболевания в детском возрасте, а также пациентам, выжившим после рака груди, характерно позднее начало ИБС [35, 43]. Этим пациентам, относящимся к группе повышенного риска, должен проводиться ежегодный скрининг. Дополнительные исследования, включая электрокардиографию, эхокардиографию, нагрузочные пробы, применяются на основании консенсуса экспертов [44]. Команда специалистов, включая кардиолога и онколога, должна обеспечить индивидуальный подход при лечении таких пациентов.

Кроме этого, также должны быть выявлены и своевременно скорректированы и другие факто-

ры риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как гипертензия, ожирение, курение. Бевацизумаб, сорафениб и сунитиниб вызывают ятрогенную системную гипертензию [45]. Было показано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента улучшают общую выживаемость пациентов с почечно-клеточной карциномой, которые получали терапию сунитимибом [46], а бета-блокаторы снижают смертность среди пациентов, получающих лучевую терапию по поводу немелкоклеточного рака легких [47]. В другом ретроспективном исследовании, бета-блокаторы и аспирин улучшали выживаемость пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и онкологическими заболеваниями [48]. Варианты лечения таких пациентов основываются, по большей части, на данных исследований, не учитывающих наличие злокачественных опухолей. Профилактическое кардиопротекторное лечение с использованием бета-блокаторов, статинов и иАПФ было рекомендовано в некоторых руководствах [35, 48–54]. Рандомизированные контролируемые исследования, в которых бы изучалась эффективность кардиопротекторных препаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями, отсутствуют. Также было рекомендовано разделить пациенты на группы в зависимости от наличия факторов риска для определения необходимости начала или продолжения кардиопротекторной терапии [35, 44, 55] (рис. 3).

### Тактика при окс у пациентов с онкологическими заболеваниями и тромбоцитопенией

ОКС является результатом сложного взаимодействия между нестабильной атеросклеротической



**Рис. 3.** Необходимо разделить пациентов на группы в зависимости от наличия риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с установленной ишемической болезнью сердца (ИБС) нуждаются в дополнительной кардиопротекции путем добавления бета-блокаторов или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [42, 49, 53]. Впервые выявленная или уже установленная артериальная гипертензия должна быть скорректирована в соответствии с новейшими рекомендациями, даже несмотря на то, что онкологические больные не рассматривались в качестве отдельной подгруппы [56]. Бета-блокаторы, статины или иАПФ могут быть использованы профилактически у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но получающих химиотерапию [48].

бляшкой и дисфункцией гемопоэтической системы, и оба этих аспекта имеются у пациентов с онкологическими заболеваниями. Рекомендация по ранней реваскуляризации в случае пациента без онкологического заболевания [57] с последующей установкой стента продиктована стандартизированными протоколами, основанными на доказательной базе. Обусловленная злокачественными опухолями повышенная свертываемость крови и ослабление слизистых барьеров вследствие химиотерапии подвергают сосуды повышенному риску тромбоза и кровотечения [58]. По ведению пациентов с онкологическими заболеваниями и острой сердечной патологией имеется еще меньше доказательной базы, а сопутствующая тромбоцитопения дополнительно усложняет ситуацию и ставит под сомнение клиническую пользу от коронарного вмешательства, которое потребует назначения антиагрегантной терапии. Низкое число тромбоцитов, аномалии свертывания и кровотечения являются наибольшими препятствиями в эффективном лечении ОКС

у таких пациентов, а одновременное наличие всех этих патологий делает ведение таких больных затруднительным.

Польза реперфузионной терапии при ОКС хорошо установлена. Как тромболитическая, так и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) снижают смертность и заболеваемость в период начальных проявлений симптомов [59]. Не существует абсолютных противопоказаний к использованию тромболитических средств у пациентов с ОКС и тромбоцитопенией. Впрочем, тяжелая тромбоцитопения была ассоциирована с внутричерепным кровотечением. По рекомендациям Американской ассоциации сердца, количество тромбоцитов менее 100000 является абсолютным противопоказанием к назначению тромболитической терапии в острой фазе развития инсульта вследствие риска фатальных осложнений [60].

Нет абсолютных противопоказаний к использованию фибринолитиков при ОКС у пациентов с тромбоцитопенией, но оно ограничивается

повышенным риском диапедезных кровотечений [59].

Двойная антитромбоцитарная терапия представляет собой очередное затруднение в случае ОКС, требующего коронарного вмешательства, у пациента с тромбоцитопенией. Несмотря на то, что общий риск смертельного исхода выше в популяции онкологических пациентов [61] по сравнению с общей популяцией, нет значимой разницы в смертности от сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после ИМ между пациентами с онкологическими заболеваниями и без них. В целом, пациентам с лейкозом и лимфомой свойственен худший исход, но в их случае лечащему врачу лучше избежать тактики тромболитика или ЧКВ вследствие наличия коморбидных состояний и повышенной чувствительности к побочным эффектам [48]. Несмотря на не вполне определенную клиническую тактику, пациенты с онкологическими заболеваниями системы крови обычно переносят инвазивные кардиологические вмешательства с допустимыми исходами [13, 62, 63], и ни лейкоз, ни тромбоцитопения не являются абсолютными противопоказаниями к проведению первичного ЧКВ. Следующие замечания представляют собой наибольшие дилеммы в ведении пациентов с ОКС и тромбоцитопенией.

1. Безопасные пороговые значения уровня тромбоцитов для проведения коронарных вмешательств.

2. Стентирование при тромбоцитопении и осложнения от дальнейшего назначения ДАТТ

3. Проведение хирургического лечения злокачественных опухолей в период назначения ДАТТ.

### **Тромбоциты при тромбоцитопении: соотношение качества и количества**

Не установлено минимального уровня тромбоцитов, который являлся бы абсолютным противопоказанием к ЧКВ [64]. Тем пациентам, у кого число тромбоцитов составляет более 50000/мм<sup>3</sup>, в ходе операции болюсно вводят 50–70 Ед/кг гепарина и затем вводят гепарин дополнительно для поддержания активированного времени свертывания (АВС) на уровне 250 секунд. Доза гепарина в 30–50 Ед/кг назначается тем пациентам, у которых число тромбоцитов меньше 50 000/мм<sup>3</sup> [13, 34]. Количество тромбоцитов на уровне 40 000–50 000/мм<sup>3</sup> обычно оказывается достаточным для осуществления основных инвазивных вмешательств в отсутствии аномалий свертывае-

мости [64, 65]. У тех пациентов, у которых число тромбоцитов составляет менее 10000/мм<sup>3</sup>, следует взвешивать риск кровотечения и потенциальную пользу вмешательства [55]. Среди пациентов с уровнем тромбоцитов 10000/мм<sup>3</sup> были случаи успешного проведения вмешательств на сердце [13], но в клинической практике большинство специалистов опасаются проводить ЧКВ в условиях тяжелой тромбоцитопении. Несмотря на необходимость решения этих трудных задач, еще не разработано стандартизированных рекомендаций по переливанию крови при вмешательствах на коронарных сосудах. Обычно рекомендуется профилактическая гемотрансфузия при числе тромбоцитов менее 10000/мм<sup>3</sup> в условиях хронической тромбоцитопении и менее 20000/мм<sup>3</sup> у пациентов из группы более высокого риска [64]. Можно утверждать о пользе гемотрансфузии, когда речь идет о количестве тромбоцитов, а не об их качестве. В таких случаях рекомендуется использовать совместимые по АВО тромбоциты, поскольку это снижает уровень переливаемых рефрактерных тромбоцитов [66].

ЧКВ должно являться стандартом лечения онкологических пациентов, поступивших с ОКС, независимо от наличия тромбоцитопении в отсутствие активного кровотечения. Для пациентов с ОКС, у которых имеются злокачественные опухоли и тромбоцитопения, существуют такие же временные рамки для любого вмешательства на коронарных артериях. Поэтому альтернативный подход, позволяющий оценить функциональное состояние тромбоцитов и системы свертывания, в отличие от оценки количества тромбоцитов, может предложить более успешную тактику ведения. Например, метод тромбоэластографии (ТЭГ) позволяет оценить функциональное состояние тромбоцитов и системы свертывания, что может оказаться полезным при необходимости гемотрансфузии. ТЭГ анализирует эластические свойства цельной крови и обеспечивает оценку функции системы гемостаза. Некоторые группы специалистов по трансплантации сердца и печени проводили гемотрансфузию, основываясь на отклонениях в результатах ТЭГ, и сообщали об успешных исходах во всех случаях. Несмотря на ограниченное количество сообщений о гемотрансфузии под контролем ТЭГ, этот метод может являться альтернативным способом выбора тактики ведения пациентов с тромбоцитопенией, которым требуется вмешательство на сердце.

## Доступ и стентирование

В целом, пациенты со злокачественными опухолями находятся в группе высокого риска диapedезных кровотечений, а также подвержены инфекциям. Важно свести к минимуму эти риски путем дополнительных предупреждающих мер по поддержанию стерильных условий, наряду с частым промыванием катетера и проводника [35]. Ультразвуковое наведение и использование микропунктурных методик позволяет дополнительно снизить риск кровотечения [69–71]. Доступ через бедренную артерию обеспечивает большую свободу в ходе операции, но лучевой доступ связан с пониженным риском кровотечений [72] и должен являться предпочтительным в случае пациентов с тромбоцитопенией [73, 74].

Развитию ОКС у пациентов с онкологическими заболеваниями могут способствовать химиотерапия или нарушенная агрегация тромбоцитов. В зависимости от этиологии, пациенту может показано или не показано инвазивное лечение. Проводится ли коронарное вмешательство экстренно или плано-во, важнейшим начальным этапом является интраоперационная оценка анатомии коронарных сосудов. Метод фракционного резерва кровотока (ФРК) хорошо зарекомендовал себя в оценке функциональной тяжести стеноза коронарных артерий и в определении дальнейших шагов лечения [75]. В отсутствие очагового поражения или биомаркеров ишемии, ФРК может позволить пациентам продолжать лечение с благоприятным исходом [76]. Большинство онкологических операций не являются факультативными, и постановка стента может позволить отложить необходимое вмешательство. Противоопухолевая терапия может осложнить назначение двойной антиагрегантной терапии после стентирования. Клинический исход пациентов с онкологическими заболеваниями и тромбоцитопенией всегда сопряжен с принятием множества решений. В неэкстренных случаях возможна неинвазивная оценка ишемии путем нагрузочных тестов; также полезной является эхокардиографическая оценка структуры и функции миокарда, которая должна проводиться до катетеризации. Тем не менее, свободное использование ФРК в остром периоде может позволить отложить стентирование у пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами. Не было отмечено значимой разницы в клинических исходах после лечения в случае отложенной реваскуляризации при значениях ФРК менее 0,8 и более 0,75 [77]. Использование ФРК

также может позволить выиграть время для завершения противоопухолевой терапии.

Теоретически, противоопухолевая терапия может удлинить время, требуемое для эндотелизации стента [78]. Сообщалось о случаях острого тромбоза у пациентов с онкологическими заболеваниями в течение двадцати минут после постановки стента [79]. Таким образом, коронарное стентирование у пациентов, которые получают лучевую терапию, не только ставит вопрос о нарушении эндотелизации, но также повышает риск тромбоза и может потребовать удлинения периода назначения антиагрегантной терапии. Основными факторами, определяющими тромбоз стента, является недостаточное расширение стента и диссекция по краям [18]. Если стентирование неизбежно, внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) или оптическая когерентная томография (ОКТ) должны быть использованы для контроля размера и развертывания стента, чтобы избежать перекрытия стентов, что увеличивает риск повторной окклюзии.

ОКТ может визуализировать острый тромбоз, помогает контролировать развертывание стента, и позволяет выявить неверное положение стента или его диссекцию по краям [80], чего следует избегать. Доказано, что ЧКВ под контролем ОКТ характеризуется лучшими исходами [81], и может улучшить неблагоприятные исходы у онкологических больных. ВСУЗИ позволяет лучше оценить бляшку [82] и может быть использовано в качестве альтернативы у пациентов с онкологическими заболеваниями или у тех, кто перенес лучевую или химио-терапию, поскольку в их случае анатомические изменения характеризуются значимым фиброзом. Рутинное использование ВСУЗИ и ОКТ у каждого пациента может привести к снижению частоты тромботических осложнений стентирования у пациентов с онкологическими заболеваниями и тромбоцитопенией даже при необходимости прекращения двойной антиагрегантной терапии.

## Роль антитромбоцитарной терапии

Продолжительность антитромбоцитарной терапии зависит от выбора тактики при ОКС (ЧКВ или тромболитис), типа стента и индивидуальной оценки риска кровотечений. Двойная антитромбоцитарная терапия имеет решающее значение в снижении риска тромбоза стента после ЧКВ. Вследствие сложности ведения больных со злокачественными

заболеваниями, курсами химиотерапии и сопутствующей тромбоцитопенией, рандомизированных клинических исследований, в которых оценивалась бы безопасность использования ДАТТ, не проводилось. Стратегии ведения таких больных основываются на опыте конкретных случаев.

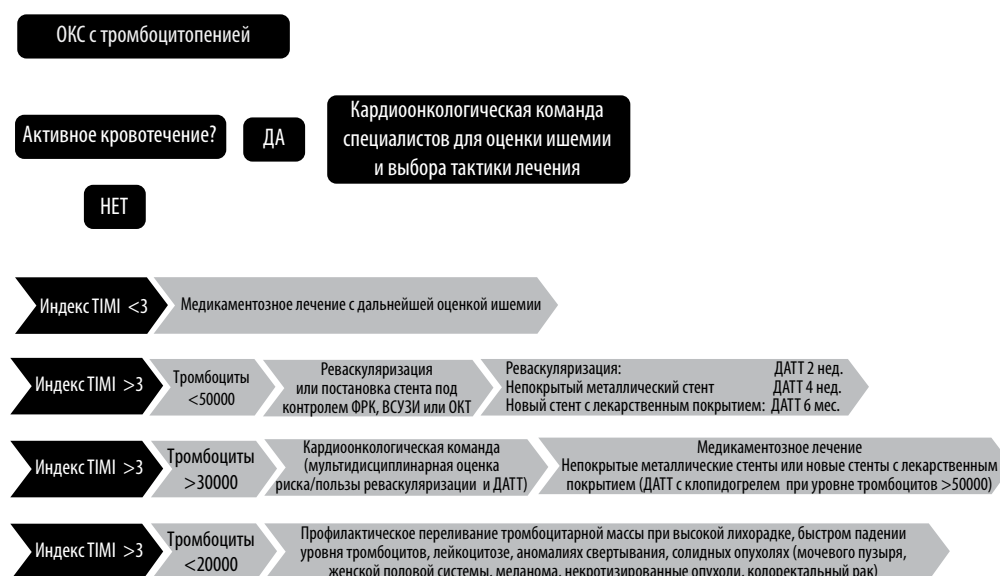
Выбор стента обычно обусловлен тем, как долго может безопасно проводиться ДАТТ. Непокрытые металлические стенты (BMS) эндотелизируются в течение около четырех недель при одновременном назначении ДАТТ. Было показано, что в случае некоторых новых стентов с лекарственным покрытием эндотелизация наступает в течение трех месяцев ДАТТ. Впрочем, в эти исследования не были включены онкологические больные [83]. Исследования, в которых бы определялась безопасность ДАТТ при тромбоцитопении, не проводились. Таким образом, при ведении таких пациентов требуется индивидуальный подход. Ранее предлагался консервативный подход, включающий баллонную ангиопластику и провизорное стентирование BMS [84, 85]. Впрочем, баллонная ангиопластика сама по себе связана с повышенным риском повторного наступления коронарных событий [86] и поэтому менее предпочтительна в рутинной практике.

Короткая продолжительность ДАТТ при стенте типа BMS полезна в случае прогнозируемой тромбоцитопении при проводимой противоопухолевой терапии. Сообщалось о некоторых случаях использования ДАТТ у пациентов с тромбоцитопенией и острым миелоидным лейкозом [87,88]. Согласно консенсусу клинических экспертов, ДАТТ с использованием аспирина и клопидогрела должна назначаться при уровне тромбоцитов выше  $30000/\text{мм}^3$ , а изолированное назначение аспирина возможно при количестве тромбоцитов более  $10000/\text{мм}^3$  [55]. Применение аспирина и клопидогрела связано с меньшим количеством осложнений в виде кровотечений по сравнению с использованием прасугреля и тикагрелора. Прасугрель и тикагрелор ассоциированы с тромбоцитопенией, и следует избегать их назначения таким пациентам [35]. Если требуется проведение какого-либо некардиологического хирургического вмешательства, рекомендуется продолжить прием клопидогрела или аспирина, или назначить внутривенно коротко-действующий блокатор рецептора IIb/IIIa за непродолжительное время до операции [35]. После операции следует возобновить пероральную антитромбоцитарную терапию [78].

В ретроспективном исследовании была продемонстрирована безопасность изолированного назначения аспирина у пациентов с ОКС и тромбоцитопенией [89]. Премедикация с использованием аспирина до ЧКВ показала преимущество в качестве протекторной терапии [90], в то время как прекращение приема аспирина у онкологических больных с ОКС и тромбоцитопенией оказалось пагубным [89]. Изолированное назначение аспирина не увеличивает риск кровотечения [89]. Даже в группе пациентов с тромбоцитопенией, перенесших операцию коронарного шунтирования, продолжение приема аспирина было связано с более длительным сроком функционирования венозного шунта при уровне тромбоцитов  $10000\text{--}20000/\text{мм}^3$  в отсутствие активного кровотечения [91]. Было показано, что аспирин повышает уровень тромбоцитов у пациентов с тромбоцитопенией, индуцированной антифосфолипидным синдромом [92], и предотвращает образование тромбов у пациентов с умеренной тромбоцитопенией [93]. Это еще раз подтверждает, что ведущим фактором повышенной свертываемости является нарушенное функциональное состояние тромбоцитов, а не их количество. Предложенный алгоритм ведения ОКС у пациента с тромбоцитопенией показан на рис. 4.

## Заключение

Ввиду того, что все большее внимание уделяется сосудистым и метаболическим механизмам противоопухолевой терапии, кардионкология как отдельная отрасль требует дополнительных исследований и изучения. Многие из противоопухолевых препаратов доказали свою эффективность в улучшении онкологического прогноза, но их влияние на сердечно-сосудистую систему должно тщательно контролироваться. Предстоящие крупные клинические исследования, в том числе GLOBAL-LEADERS («Эффективность терапии тикагрелором и аспирином в течение 1 месяца с дальнейшим переходом на монотерапию по сравнению с современной интенсивной двойной антитромбоцитарной терапией у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство с применением бивалирудина и стента с лекарственным покрытием BioMatrix) и TWILIGHT (Комбинированная терапия тикагрелором и аспирином и изолированная терапия тикагрелором у пациентов высокого риска, перенесших коронарное вмешательство) предоставят важную информацию касательно безопасности использования коротких курсов ДАТТ.



**Рис. 4.** Не было выявлено минимального уровня тромбоцитов, который являлся бы критерием исключения. Каждый случай ОКС у онкологического больного с тромбоцитопенией должен быть рассмотрен индивидуально. Предложенная тактика представляет собой комбинацию критериев по результатам консенсуса экспертов [35]. ОКС — острый коронарный синдром; TIMI — тромболитизм при остром инфаркте миокарда; ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов,

требующего раскрытия в данной статье

## Литература / References

- Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation* 2016;133:1104–14.
- Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, et al. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer Metastasis reviews* 2014;33:231–69.
- Macchi I, Chamlian V, Sadoun A, et al. Comparison of reticulated platelet count and mean platelet volume determination in the evaluation of bone marrow recovery after aplastic chemotherapy. *Eur J Haematol* 2002;69:152–7
- De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2004;50:187–96.
- Gouin-Thibault I, Achkar A, Samama MM. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta haematologica* 2001;106:33–42.
- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:926–38.
- Altwegg SC, Altwegg LA, Maier W. Intracoronary thrombus with tissue factor expression heralding acute promyelocytic leukaemia. *Eur Heart J* 2007;28:2731.
- Solomons HD, Stanley A, King PC, et al. Acute promyelocytic leukaemia associated with acute myocardial infarction. A case report. *South African Medical Journal* 1986;70:117–8
- Reitsma PH, Versteeg HH, Middeldorp S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. *Arteriosclerosis, thrombosis, and Vascular Biology* 2012;32:563–8.
- Corash L, Chen HY, Levin J, et al. Regulation of thrombopoiesis: effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood* 1987;70:177–85
- Chesnutt JK, Han HC. Platelet size and density affect shear-induced thrombus formation in tortuous arterioles. *Physical Biology* 2013;10:056003.
- Van der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1999;19:672–9
- Iliescu C, Durand JB, Kroll M. Cardiovascular interventions in thrombocytopenic cancer patients. *Tex Heart Inst J* 2011;38:259–60
- Ozner MD, Ahn YS, Horstman LL, et al. Chronic Platelet Activation and Acute Coronary Syndromes in 13 Middle-Aged Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 1997;3:46–53.
- Jy W, Horstman LL, Arce M, Ahn YS. Clinical significance of platelet microparticles in autoimmune thrombocytopenias. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1992;119:334–45
- Hassan SA, Palaskas N, Kim P, et al. Chemotherapeutic Agents and the Risk of Ischemia and Arterial Thrombosis. *Current*

- Atherosclerosis Reports 2018; 20: 10.doi:10.1007/s11936-018-0625-z
17. Hakim DA, Dangas GD, Caixeta A, et al. Impact of baseline thrombocytopenia on the early and late outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: analysis from the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial. *American Heart Journal* 2011;161:391–6.
  18. McClure MW, Berkowitz SD, Sparapani R, et al. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST-elevation acute coronary syndrome. The platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial experience. *Circulation* 1999;99:2892–900
  19. Hitron A, Steinke D, Sutphin S, et al. Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* 2011;17:312–9.
  20. Karabay KO, Yildiz O, Aytekin V. Multiple coronary thrombi with cisplatin. *Journal of Invasive Cardiology* 2014;26:E18–20
  21. Stefanelli T, Kuzmits R, Ulrich W, et al. Acute vascular toxicity after combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for testicular cancer. *European Heart Journal* 1988;9:552–6
  22. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722–31.
  23. Shekarriz R, Koulaeinejad N, Nosrati A, et al. Sunitinib Induced Immune Thrombocytopenia. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2015;14:1295–97
  24. Lim WT, Ng QS, Ivy P, et al. A Phase II study of pazopanib in Asian patients with recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma. *American Association for Cancer Research* 2011;17:5481–9.
  25. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a Multikinase Angiogenesis Inhibitor, in Patients With Relapsed or Refractory Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Phase II Study From the European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC Study 62043). *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:3126–32.
  26. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner GH, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol* 2011;86:533–9.
  27. Barak AF, Bonstein L, Lauterbach R, et al. Tyrosine kinase inhibitors induced immune thrombocytopenia in chronic myeloid leukemia? *Hematology Reports* 2011;3:95–97.
  28. Tefferi A, Letendre L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2011;86:610–1.
  29. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2012;367:2075–88.
  30. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783–96.
  31. Pierga JY, Fumoleau P, Brewer Y, et al. Efficacy and safety of single agent capecitabine in pretreated metastatic breast cancer patients from the French compassionate use program. *Breast Cancer Research and Treatment* 2004;88:117–29.
  32. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, et al. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treatment Reviews* 2013;39:974–84.
  33. Sho T, Nakanishi M, Morikawa K, et al. A Phase I Study of Combination Therapy with Sorafenib and 5-Fluorouracil in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Drugs in R&D* 2017;17:381–8
  34. Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. *Oncology* 2015;29:282–94
  35. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, et al. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the cardiological society of india, and sociedad Latino Americana de Cardiologia intervencionista). *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2016;87:895–9.
  36. Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, et al. Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment: Cohort Study. *Circulation* 2016;133:31–8.
  37. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, et al. Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s. *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2009;90:127–35.
  38. Taylor CW, Povall JM, McGale P, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008;72:501–7.
  39. Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J, et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE<sup>-/-</sup> mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *American Journal of Pathology* 2006;168:649–58.
  40. Lee MS, Finch W, Mahmud E. Cardiovascular complications of radiotherapy. *Am J Cardio* 2013;112:1688–96.
  41. Naschitz JE, Yeshurun D, Abrahamson J, et al. Ischemic heart disease precipitated by occult cancer. *Cancer* 1992;69:2712–20
  42. Zoller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of coronary heart disease in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *European Journal of Cancer* 2012;48:121–8.



43. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572–82.
44. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2552–65.
45. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Journal of the National Cancer Institute* 2010;102:596–604.
46. Izzedine H, Derosa L, Le Teuff G, et al. Hypertension and angiotensin system inhibitors: impact on outcome in sunitinib-treated patients for metastatic renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2015;26:1128–33.
47. Wang HM, Liao ZX, Komaki R, et al. Improved survival outcomes with the incidental use of beta-blockers among patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. *Annals of Oncology* 2013;24:1312–9.
48. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clinical Cardiology* 2012;35:443–50.
49. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2355–62.
50. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474–81.
51. Elitok A, Oz F, Cizgici AY, et al. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: A prospective randomized controlled study with six-month follow-up. *Cardiology Journal* 2014;21:509–15.
52. Kaya MG, Ozkan M, Gunbakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *International Journal of Cardiology* 2013;167:2306–10.
53. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–20.
54. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:938–45.
55. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2536–51.
56. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2017; Nov 7: published online.
57. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165–75.
58. Mohanty BD, Mohanty S, Hussain Y, et al. Management of ischemic coronary disease in patients receiving chemotherapy: an uncharted clinical challenge. *Future cardiology* 2017;13:247–57.
59. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:78–140.
60. Edward C. Jauch BC, Opeolu Adeoye, William Meurer, et al. Adult Stroke, 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S818-S828 October 17, 2010;122:657–664.
61. Kurisu S, Iwasaki T, Ishibashi K, et al. Comparison of treatment and outcome of acute myocardial infarction between cancer patients and non-cancer patients. *International Journal of Cardiology* 2013;167:2335–7.
62. Fecher AM, Birdas TJ, Haybron D, et al. Cardiac operations in patients with hematologic malignancies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:537–40.
63. Potapov EV, Zurbrugg HR, Herzke C, et al. Impact of cardiac surgery using cardiopulmonary bypass on course of chronic lymphatic leukemia: a case-control study. *The Annals of Thoracic Surgery* 2002;74:384–9
64. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:1519–38.
65. Norfolk DR, Ancliffe PJ, Contreras M, et al. Consensus Conference on Platelet Transfusion. *Br J Haematol* 1998;101:609–17
66. Nahirniak S, Slichter SJ, Tanael S, et al. Guidance on platelet transfusion for patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Transfusion Medicine Reviews* 2015;29:1–13.
67. Kwak YL, Kim JC, Choi YS, et al. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1994–2002.
68. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery

- bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circulation: Cardiovascular Intervention* 2012;5:261–9.
70. Abdelaal E, Rimac G, Plourde G, et al. 4Fr in 5Fr sheathless technique with standard catheters for transradial coronary interventions: technical challenges and persisting issues. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2015;85:809–15.
71. Ben-Dor I, Maluenda G, Mahmoudi M, et al. A novel, minimally invasive access technique versus standard 18-gauge needle set for femoral access. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2012;79:1180–5.
72. Rao SV, Tremmel JA, Gilchrist IC, et al. Best practices for transradial angiography and intervention: a consensus statement from the society for cardiovascular angiography and intervention's transradial working group. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2014;83:228–36.
73. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2481–9.
74. Hamon M, Rasmussen LH, Manoukian SV, et al. Choice of arterial access site and outcomes in patients with acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy: the ACUITY trial. *EuroIntervention* 2009;5:115–20.
75. Jao GT, Knovich MA, Savage RW, Sane DC. ST-elevation myocardial infarction and myelodysplastic syndrome with acute myeloid leukemia transformation. *Tex Heart Inst J* 2014;41:234–7.
76. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–24.
77. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991–1001.
78. Kang DY, Ahn JM, Lee CH, et al. Deferred vs. performed revascularization for coronary stenosis with grey-zone fractional flow reserve values: data from the IRIS-FFR registry. *Eur Heart J* 2018; Feb 24: Published online
79. Krone RJ. Managing coronary artery disease in the cancer patient. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2010;53:149–56.
80. Lee JM, Yoon CH. Acute coronary stent thrombosis in cancer patients: a case series report. *Korean Circulation Journal* 2012;42:487–91.
81. Prati F, Kodama T, Romagnoli E, et al. Suboptimal stent deployment is associated with subacute stent thrombosis: optical coherence tomography insights from a multicenter matched study. From the CLI Foundation investigators: the CLI-THRO study. *American Heart Journal* 2015;169:249–56.
82. Prati F, Romagnoli E, Burzotta F, et al. Clinical Impact of OCT Findings During PCI: The CLI-OPCI II Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;8:1297–305.
83. Zeng Y, Tateishi H, Cavalcante R, et al. Serial Assessment of Tissue Precursors and Progression of Coronary Calcification Analyzed by Fusion of IVUS and OCT: 5-Year Follow-Up of Scaffolded and Nonscaffolded Arteries. *J Am Coll Cardiol* 2017;10:1151–61.
84. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: The optimize randomized trial. *JAMA* 2013;310:2510–22.
85. Jao GT, Knovich MA, Savage RW, Sane DC. ST-Elevation Myocardial Infarction and Myelodysplastic Syndrome with Acute Myeloid Leukemia Transformation. *Tex Heart Inst J* 2014;41:234–37.
86. Velders MA, Boden H, Hofma SH, et al. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;112:1867–72.
87. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2001;88:297–301.
88. Jachmann-Jahn U, Cornely OA, Laufs U, et al. Acute anterior myocardial infarction as first manifestation of acute myeloid leukemia. *Annals of hematology* 2001;80:677–81
89. Lou Y, Mai W, Jin J. Simultaneous presentation of acute myocardial infarction and acute promyelocytic leukemia. *Annals of hematology* 2006;85:409–10.
90. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer* 2007;109:621–7.
91. Nikolsky E, Sadeghi HM, Efron MB, et al. Impact of in-hospital acquired thrombocytopenia in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;96:474–81.
92. Faraday N. PRO: Should aspirin be continued post-cardiac surgery in the setting of thrombocytopenia? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2006;20:112–13.
93. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome. *Journal of Rheumatology* 1989;16:1359–61
94. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica* 1997;82:429–35.

# Безопасность применения тикагрелора после фибринолиза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

Mohamed Abdelshafy Tabl\*

Медицинский факультет университета Бенха, провинция Аль-Кальюбия, Бенха, Египет

## Автор

Mohamed Abdel Shafy Mohammady Tabl, преподаватель кардиологии.

**Цель.** Оценить безопасность применения тикагрелора у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, которым была проведена фибринолитическая терапия.

**Материалы и методы.** В данное одноцентровое нерандомизированное исследование было включено 200 пациентов (моложе 75 лет), перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и которым была проведена реперфузионная терапия стрептокиназой. Исследование проводилось в период с марта по май 2018 года. 100 пациентов получали тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг с дальнейшим переходом на прием 90 мг 2 раза в день ежедневно), в то время как другим 100 пациентам был назначен клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг с дальнейшим переходом на 75 мг ежедневно). Оба ингибитора P2Y<sub>12</sub> назначались спустя 2 часа после введения стрептокиназы, никому из включенных в исследование пациентов ранее терапия ингибиторами P2Y<sub>12</sub> не назначалась. Первичной конечной точкой являлись ассоциированные с тромболитической терапией инфаркт миокарда «большие» и «малые» кровотечения в течение 60 дней.

**Результаты.** По истечении 60 дней ассоциированные с тромболитическим кровотечением были отмечены у 4% пациентов, получавших тикагрелор, и у 3% пациентов, получавших клопидогрел (ОШ=1,3472; 95% ДИ = от 0,293% до 6,18%;  $p = 0,7014$  в отношении безопасности). Не было отмечено ни одного случая кровотечения, приведшего к смертельному исходу, или внутричерепного кровоизлияния. «Малые» и незначительные кровотечения отмечались у 14% пациентов, получавших тикагрелор, и у 11% пациентов, получавших клопидогрел (ОШ=1,3171; 95% ДИ = от 0,566% до 3,06%;  $p = 0,5221$  в отношении безопасности). После корректировки для подгруппы пациентов с изначально высоким риском кровотечения (HAS-BLED  $\geq 3$ ), частота кровотечений в группе тикагрелора не повышалась (ОШ=1,611; 95% ДИ=0,52–4,9; ИПВ (индекс потенциального вреда) =8,4;  $p=0,40$ ). Снижение относительного риска в группе клопидогреля составило лишь 1,25%.

**Заключение.** Среди пациентов моложе 75 лет, перенесших ИМ с подъемом ST, отсроченное назначение тикагрелора спустя 2 часа после фибринолитической терапии не уступало по безопасности клопидогрелю в отношении ассоциированных с тромболитическим кровотечениями различной степени выраженности в течение 60 дней наблюдения, в том числе у пациентов с повышенным риском кровотечений ( $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLED).

**Ключевые слова:** антитромбоцитарная терапия, инфаркт миокарда, фибринолиз, кровотечение.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила 1.08.2018

Принята к публикации 16.08.2018

## Safety of ticagrelor post fibrinolysis in STEMI patients

Mohamed Abdelshafy Tabl

Benha University, Benha, Egypt.

### Author

**Mohamed Abdel Shafy Mohammady Tabl**, Faculty of Medicine, University of Benha, province of Al Kahlubiya, Benha, Egypt.

**Aim.** To assess the safety of ticagrelor in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytic therapy.

**Materials and Methods.** This unicenter, non randomized trial enrolled 200 patients (less than 75 years) diagnosed with ST-segment elevation myocardial infarction who received streptokinase from March to May 2018. One hundred Patients received ticagrelor (180-mg loading dose followed with 90 mg twice daily) while other 100 patients received clopidogrel (300-mg loading dose then 75 mg daily). Both P2Y12 inhibitors were administrated 2 hours after streptokinase, all population were naïve for any P2Y12 inhibitors pretreatment. The primary end point was thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) major and minor bleedings through 60 days.

**Results.** At 60 days, TIMI major bleeding had occurred in 4% of patients who received ticagrelor and in 3% of patients who received clopidogrel (Odds ratio =1,3472, 95% CI =0,293% to 6,18%; P =0,7014 for safety). No rates of fatal or intracranial bleeding occurred. Minor and minimal bleeding had occurred in 14% of patients on ticagrelor and in 11% of patients on clopidogrel (Odds ratio =1,3171; 95% CI =0,566% to 3,06%; P =0,5221 for safety). After adjusting for subgroup of patients with high bleeding risk at baseline (HAS-BLED  $\geq 3$ ), Bleeding rates not increased in ticagrelor group (Odd ratio=1,611; 95% CI=0,52–4,9; NNT for harm=8,4; P=0,40). RRR of bleeding rates in the clopidogrel group was only 1,25%.

**Conclusion.** In patients younger than 75 years with ST-segment elevation myocardial infarction, delayed administration of ticagrelor for 2 hours after fibrinolytic therapy was safe and non inferior to clopidogrel for TIMI major and minor bleeding up to 60 days even in patients with high risk of bleeding (HAS-BLED score  $\geq 3$ ).

**Key words:** Anti platelets, myocardial infarction, fibrinolysis, bleeding.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

### Список сокращений

t-PA — активатор тканевого плазминогена  
 ДИ — доверительный интервал  
 ИМ — инфаркт миокарда  
 ИМ — инфаркт миокарда  
 МАССЕ — основных неблагоприятных кардио-церебральных событий  
 МНО — международное нормализованное отношение

ОАК — общий анализ крови  
 ОКС — острый коронарный синдром  
 ОШ — отношение шансов  
 СД — сахарный диабет  
 СОР — снижение относительного риска  
 ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий  
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

### Введение

Фибринолитическая терапия является важной реперфузионной тактикой в случаях, когда первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) не может быть выполнено в требуемых временных

рамках, особенно в развивающихся странах за пределами Европы и США. Наибольшим абсолютным преимуществом эта тактика обладает среди пациентов высокого риска, включая пожилых, а также тогда, когда лечение проводится позднее 2 часов

от начала развития симптомов [1]. Внутривенное введение стрептокиназы при инфаркте миокарда (ИМ) было впервые применено в 1958 году. Повышение выживаемости при использовании этого метода было продемонстрировано в 1980-е годы в первом крупномасштабном рандомизированном исследовании GISSI-I [2]. В дальнейшем были разработаны и изучены во многих исследованиях и другие тромболитические агенты, например, активатор тканевого плазминогена (t-PA). Все из них показали хорошие результаты в неотложных ситуациях, таких, как ИМ и тяжелая тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА), но также увеличивали риск кровотечений [3]. Что касается дополнительной антитромбоцитарной терапии, то добавление клопидогрела к аспирину является оправданной мерой, поскольку снижает риск сердечно-сосудистых событий и общую смертность среди пациентов, которым проводился фибринолиз. Два крупных рандомизированных клинических исследования установили безопасность сочетания аспирина и клопидогрела при использовании в целях снижения частоты повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с последующим фибринолизом (CLARITY и COMMIT) [4]. Только в некоторых исследованиях рассматривалась безопасность применения тикагрелора в аналогичных случаях, в то время как в крупном рандомизированном исследовании PLATO, установившем преимущество тикагрелора над клопидогрелом при остром коронарном синдроме (ОКС), из выборки были исключены пациенты, которым проводился фибринолиз [5]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2017 года по ведению ИМ с подъемом ST, из соображений безопасности целесообразен переход с клопидогрела на более сильные ингибиторы P2Y12 (тикагрелор или прасугрель) спустя как минимум 48 часов. Эта тактика опирается только на экспертную оценку (уровень доказательности IIb) [6].

TREAT — новейшее рандомизированное исследование, целью которого являлось определение отсутствия преимуществ клопидогрела над тикагрелором при ИМ с подъемом ST. Оно включало 3799 пациентов в возрасте до 75 лет, которые были рандомизированы в две группы, одна из которых получала 180 мг тикагрелора в самые ранние сроки после сердечно-сосудистого события (в течение 24 часов) с дальнейшим переходом на прием 90 мг 1 раза в день ежедневно в течение 12 меся-

цев, а другая получала нагрузочную дозу в 300 мг клопидогрела в первые сутки с дальнейшим переходом на 75 мг в день в течение 12 месяцев. Рандомизация по приему ингибиторов P2Y12 была применена спустя 11,5 часов после фибринолиза. Касательно первичного исхода в виде ассоциированного с тромбозом «большого» кровотечения, группы не продемонстрировали различий: в каждой из групп частота «больших» кровотечений составляла примерно 0,7%. Незначительные кровотечения чаще отмечались в группе тикагрелора. Авторы исследования TREAT сделали вывод о том, что отсроченное назначение тикагрелора после фибринолитической терапии не уступает клопидогрелю по безопасности в отношении возникновения ассоциированных с тромбозом тяжелых кровотечений в течение первых 30 дней, без преимуществ в эффективности и исходах [7].

Фибринолитики первого поколения (стрептокиназа) ассоциированы с меньшим риском кровотечений по сравнению с препаратами новых поколений (альтеплаза или тенектеплаза). Пик активности стрептокиназы в крови наблюдается спустя 20 минут после введения. Стрептокиназа имеет двухфазную кинетику элиминации. Малая часть введенной дозы связывается с антителами к стрептокиназе и метаболизируется с периодом полувыведения 18 минут, в то время как наибольшая часть формирует комплекс с активатором плазминогена и подвергается биотрансформации с периодом полувыведения около 80 минут [8]. Основываясь на этих фармакологических данных, ассоциированный со стрептокиназой риск кровотечений снижается спустя 2 часа после введения. В данном исследовании сильные ингибиторы P2Y12 (тикагрелор) назначались лишь спустя 2 часа после введения стрептокиназы (1500000 ЕД).

## Материалы и методы

### *Исследуемая когорта*

Данное одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование было проведено в период с марта по май 2018 года. Критериями включения являлись диагностированный инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом ST, возраст пациентов до 75 лет, тромболитическая терапия стрептокиназой. Критериями исключения были предшествующие исследованию ОКС, ЧКВ, аорто-коронарное шунтирование или терапия ингибиторами P2Y12 или пероральными антикоагулянтами в анамнезе.

### **Протокол исследования**

Исследование было запланировано для оценки безопасности тикагрелора и определения отсутствия преимуществ клопидогреля перед тикагрелором в отношении риска возникновения кровотечений, ассоциированных с тромболитической терапией ИМ. Тикагрелор и клопидогрель применялись в качестве антитромбоцитарной терапии после фибринолиза.

Выборка из 200 пациентов была разделена на 2 равные группы, после того как каждому больному была проведена фибринолитическая терапия (стрептокиназа в стандартной дозе 1500000 Ед) в течение 3 часов от выявления острого ИМ с подъемом ST.

Группа I — 100 пациентов — получали тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг спустя 2 часа после введения стрептокиназы с дальнейшим переходом на 90 мг 2 раза в день ежедневно).

Группа II — 100 пациентов — получали клопидогрель (нагрузочная доза 300 мг спустя 2 часа после введения стрептокиназы с дальнейшим переходом на 75 мг 1 раз в день ежедневно).

### **Методы**

В случае каждого пациента собирался полный анамнез, проводилось физическое обследование, электрокардиограмма в 12 отведениях, трансторакальная эхокардиография, лабораторные исследования (сердечные тропонины, креатинин сыворотки, печеночные пробы, полный общий анализ крови (ОАК), HbA1C, коагулограмма и международное нормализованное отношение (МНО)).

Для оценки риска кровотечений на начальном уровне использовалась шкала HAS-BLED; по ней оценивается восемь параметров, каждый значением в 0–2 балла, всего можно выставить от 0 до 9 баллов. Название шкалы представляет собой акроним из Hypertension (гипертония), Abnormal renal and liver function (нарушение функции почек и печени), Stroke (инсульт), Bleeding (кровотечения), Labile INR (лабильное МНО), Elderly (возраст >65 лет), Drugs or alcohol (медикаменты или алкоголь). В обеих группах пациенты были классифицированы в зависимости от начального риска кровотечений: за низкий риск принималось значение по шкале  $\leq 2$ , за высокий риск —  $\geq 3$  [9].

### **Конечные точки исследования и основные определения**

Конечные точки исследования являлись комбинированными и включали в себя клинически значи-

мые «большие» и «малые» кровотечения, ассоциированные с тромболитической терапией после ИМ.

Под «большими» кровотечениями понимались внутричерепное кровоизлияние и клинически манифестные кровотечения, сопровождающиеся снижением гемоглобина на более, чем 5 г/дл или абсолютным снижением гематокрита на более, чем 15%, а также любое фатальное кровотечение (кровотечение, приведшее к смерти в течение 7 дней).

К «малым» кровотечениям относились любые клинически манифестные кровотечения, сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина до 3–5 г/дл или снижением гематокрита на более, чем 10% [10].

### **Статистический анализ**

Взаимосвязь между переменными и между двумя группами была исследована с помощью критерия хи-квадрат и точного теста Фишера. Параметрический непарный Z-тест использовался для оценки различий между непрерывными переменными в обеих группах. Связь между типом лечения и клинической конечной точкой выражалась через отношение шансов (ОШ); также приводилось значение 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ снижения относительного риска (COR) применялся для определения значимого снижения числа исходов в виде кровотечений в двух группах. За уровень статистической значимости принимался  $p$  менее 0,05. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Stata 12 (StataCorp LP, Колледж-Стэйшн, Техас).

## **Результаты**

### **Исследуемая популяция**

Демографические, клинические переменные, а также переменные стратификации риска представлены в табл. 1. Не было отмечено значимых различий между двумя группами в отношении возраста, пола, наличия сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии; оценка по шкале HAS-BLED и наличие кровотечений в анамнезе были эквивалентны в обеих группах.

### **Частота возникновения серьезных или легких кровотечений, ассоциированных с тромболитической терапией при ИМ**

Наступление комбинированной конечной точки в виде как «больших», так и «малых» кровотечений, ассоциированных с тромболитической терапией при ИМ, было отмечено у 18% пациентов из

Таблица 1

**Демографические, клинические переменные и переменные стратификации риска**

Переменная	группа I 100 чел.	группа II 100 чел.	Значение p
Клинические переменные			
Возраст	65±2	64±4	0.065
Женский пол	40%	43%	0.66
Сахарный диабет	62%	59%	0.6651
Артериальная гипертензия	49%	55%	0.396
Кровотечения в анамнезе	11	9	0.638
Оценка по шкале HAS-BLED			
Нарушение функции почек	4	6	0.51
Нарушение функции печени	5	6	0.75
Инсульт в анамнезе	3	2	0.65
Лабильное МНО	3	1	0.31
Возраст > 65 лет	40	38	0.772
Прием НПВС	50	40	0.156
Употребление алкоголя	-	1	-
Низкий риск кровотечений HAS-BLED <2	89	87	0.664
Высокий риск кровотечений HAS-BLED >3	11	13	0.66
Дополнительные антикоагулянты			
Нефракционированные гепарины	21	30	0.145
Низкомолекулярные гепарины	79	70	0.143

группы, принимавшей тикагрелор (группа I) и у 14 % пациентов из второй группы (ОШ 1,348, 95 % ДИ = -6,29-14,25; ИПВ =25;  $p=0,441$  в отношении безопасности; группа II). Изолированно «большие» или «малые» кровотечения случались чаще в группе, получавшей лечение тикагрелором, но различия между группами оказались статистически незначимыми ( $p=0,7$  и  $p=0,5$  соответственно) (табл. 2, рис. 1).

**Частота кровотечений среди пациентов высокого риска ( $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLED)**

После корректировки результатов по подгруппе пациентов с изначально высоким риском кровотечений ( $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLED), общая частота ассоциированных с тромболитической терапией кровотечений осталась неизменной в обеих группах (ОШ=1,611; 95 % ДИ=0,52-4,9; ИПВ=8,4;  $p=0,40$ ). Показатель снижения относительного риска (СОР) для частоты возникновения кровотечений в группе клопидогрела составил лишь 1,25% (табл. 3).

**Обсуждение результатов**

Тикагрелор является новым обратимым ингибитором агрегации тромбоцитов и отличается значительной клинической эффективностью и безопасностью [11]. Впрочем, эффективность и безопасность тикагрелора при применении его у пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST и последующую фибринолитическую терапию, еще не ясна. В данном исследовании ставилась цель оценить короткосрочную безопасность использования тикагрелора в подобных ситуациях. По рекомендациям ЕОК 2017 года по ведению пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, переход с клопидогрела на тикагрелор в целях безопасности следует осуществлять спустя 48 часов (уровень доказательности IIb) [6].

В данном исследовании частота «больших» кровотечений, ассоциированных с тромболитической терапией, практически не отличалась между группами тикагрелора и клопидогреля (ОШ=1,3472, 95 % ДИ=от 0,293 % до 6,18 %;  $p=0,7014$  в отношении безопасности). Эти результаты согласуются с выводами, сделанными в исследовании TREAT;

Таблица 2

**Исходы в виде кровотечений в исследуемой популяции пациентов**

Переменная	Группа I	Группа II	ОШ	95 % ДИ	СОР	ИПВ	Значение p
«большое» кровотечение	4 %	3 %	1,3472	0,29-6,18	1,333	100	0,7014
«малое» кровотечение	14 %	11 %	1,3171	0,56-3,06	1,272	33,3	0,5221
Общая доля кровотечений	18 %	14 %	1,3484	- 6,29-14,25	1,285	25	0,441

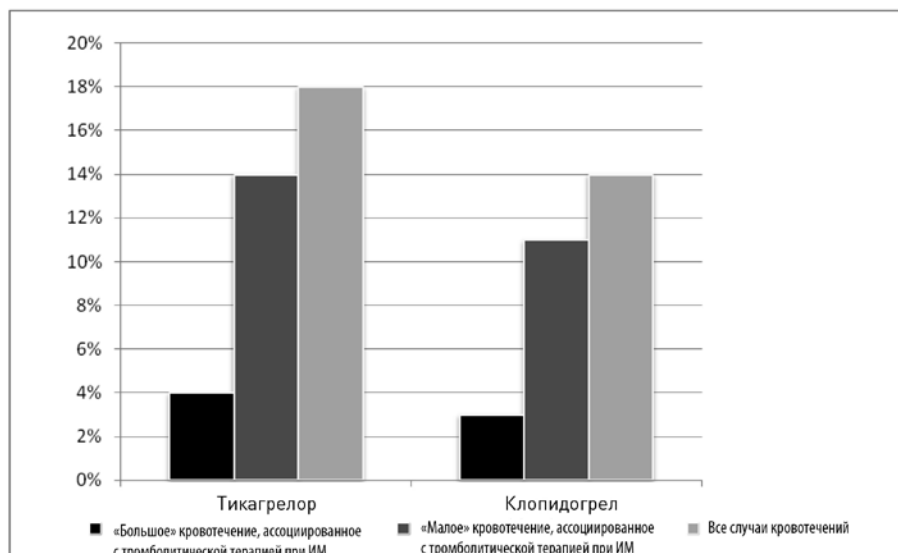


Рис. 1. Исходы в виде кровотечений в исследуемой популяции пациентов

«большие» кровотечения были отмечены у 14 из 1913 пациентов (0,73%), получавших тикагрелор, и у 13 из 1886 пациентов (0,69%), получавших клопидогрел (абсолютная разница 0,04%, 95% ДИ от -0,49% до 0,58%;  $p < 0,001$  в отношении равной результативности). В нашем исследовании не было отмечено повышения частоты «малых» кровотечений в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелем (ОШ=1,3171, 95% ДИ = от 0,566% до 3,06%;  $p=0,5221$  в отношении безопасности). По результатам TREAT, «малые» и «большие» кровотечения чаще отмечались при приеме тикагрелора, чем при приеме клопидогреля (табл. 2).

После корректировки для подгруппы пациентов с изначально высоким риском кровотечений, общая частота ассоциированных с тромболитической терапией кровотечений оставалась неизменно одинаковой в обеих группах (ОШ=1,611; 95% ДИ=0,52–4,9, ИПВ =8,4;  $p=0,40$ ). Показатель снижения относительного риска (СОР) для частоты возникновения кровотечений в группе клопидогреля составил всего лишь 1,25% (табл. 3). Эти результаты подтверждают, что тикагрелор, являясь мощным антиагрегантом, равнозначен клопидогрелю с точ-

ки зрения безопасности. В исследовании TREAT основная проблема заключалась в несколько более отсроченном начале терапии антиагрегантами после фибринолиза (медиана 11,4 часа) [7].

В отличие от TREAT, в нашем исследовании «окно безопасности» между введением стрептокиназы и началом терапии тикагрелором было снижено до 2 часов. В клинической практике раннее начало двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, ассоциировано со значимым снижением внутрибольничной частоты основных неблагоприятных кардио-церебральных событий (МАССЕ) независимо от изначальной реперфузионной тактики [12]. Все еще необходимы дальнейшие исследования с еще более коротким временным промежутком между тромболитиком и началом антитромбоцитарной терапии.

Преимущество данного исследования перед TREAT может заключаться в следующем: безопасность тикагрелора оценивалась в течение более длительного периода (на 30 дней) по сравнению с TREAT. За безопасный промежуток после фибринолиза были приняты 2 часа, в то время как

Таблица 3

Частота кровотечений среди пациентов высокого риска ( $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLED)

Переменная	Пациенты высокого риска кровотечений в группе I (11 человек)	Пациенты высокого риска кровотечений в группе II (13 человек)	ОШ	95% ДИ	СОР	ИПВ	Значение p
«большое» кровотечение	4/11	2/13	3,14	0,44–21,95	2	7,5	0,248
«малое» кровотечение	11/11	9/13	1,44	0,43–4,75	1,22	11	0,545
Все случаи кровотечений	15/11	11/13	1,611	0,52–4,92	1,25	8,4	0,40



в TREAT требовались 11,4 часа. Недостатком данного исследования по сравнению с TREAT может считаться то, что достижение эффекта не считалось конечной точкой. В то же время, TREAT продемонстрировал отсутствие различий в отношении эффективности. Малый объем выборки являлся значительным ограничением в нашем исследовании и мог повлиять на результаты.

Более того, многие ключевые вопросы остались без ответа, как, например, что может произойти в группе пациентов, которым был проведен как фибринолиз, так и терапия тикагрелором. Другой проблемой является исключение старшей группы пациентов (> 75 лет) как из TREAT, так и из нашего исследования, несмотря на то, что именно эта группа пациентов наиболее подвержена кровотечениям, в том числе, если терапия тикагрелором была начата спустя 2 часа после введения фибринолитиков.

## Литература / References

1. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343 (8893): 311–322.
2. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet Lond Engl* 1986; 1:397–402.
3. Maroo A, Topol EJ. The early history and development of thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1867–70.
4. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in patients with STEMI: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1607–1621.
5. The writing committee for the TREAT study. Ticagrelor vs clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2018.
6. ESC guidelines of STEMI managements: *European Heart Journal* (2017) 00, 1–66.
7. Yancy CW & Harrington RA. TREAT trial — moving ST-elevation myocardial infarction care forward, with more to do. *JAMA Cardiol*. 2018.
8. [www.medicines.org.uk/emc/links](http://www.medicines.org.uk/emc/links). All the information on the eMC website comes directly from pharmaceutical companies, April 2018
9. Lip H & Gregory Y.H. Implications of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores for Thrombo prophylaxis in Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine* (2011) 124 (2): 111–4.
10. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J; et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation*. 2011, 123 (23): 2736–47.
11. Zhang X & Ke Y. Clinical research of new type P2Y12 receptor inhibitor ticagrelor. *Chin J Clin Pharmacol Ther*. 2014;(04): 459–64.
12. Zeymer U, Gitt A, Jünger C, Bauer T, Heer T, Koeth O, et al. Clopidogrel in addition to aspirin reduces in-hospital major cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with acute ST segment elevation myocardial. *Thromb Haemost*. 2008 Jan; 99 (1): 155–60.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

## Заключение

Среди пациентов моложе 75 лет, получавших терапию фибринолитиками первого поколения (стрептокиназа) по поводу инфаркта миокарда с подъемом ST, назначение тикагрелора спустя только 2 часа после введения стрептокиназы оказалось безопасным и не уступало по безопасности клопидогрелю. Не было отмечено увеличения частоты «больших» кровотечений, фатальных или внутричерепных, при приеме тикагрелора по сравнению с клопидогрелем. Тикагрелор может являться препаратом выбора у пациентов, у которых имеется аллергия или отмечается слабый ответ на терапию клопидогрелем. Если будущие исследования не продемонстрируют обратное, назначение тикагрелора спустя 2 часа после фибринолиза у пациентов, перенесших ИМ с подъемом ST, оказалось безопасным.

# Нарушения суточного ритма артериального давления у больных хронической болезнью почек 5 стадии

Иевлев Е.Н.\*, Казакова И.А.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ,  
Ижевск, Россия.

## Авторы

**Иевлев Евгений Николаевич**, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения.

**Казакова Ирина Александровна**, доцент, д.м.н., заведующая кафедрой внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения.

**Цель.** Выявить клинико-лабораторные особенности течения артериальной гипертензии у больных хронической болезнью почек 5 диализной стадией.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 248 больных, получавших лечение программным гемодиализом. Для выявления патологических суточных ритмов АД и их связи с метаболическими параметрами 50 пациентам проведено СМАД в течение  $23,2 \pm 0,6$  часов. Статистический анализ проводился с помощью программы StatPlus 2009.

**Результаты.** Получено, что с увеличением диализного стажа происходит уменьшение пациентов с артериальной гипертензией и увеличение количества пациентов с артериальной гипотонией ( $p < 0,001$ ). Дневные показатели СМАД имели корреляцию с данными офисного САД и ДАД до процедуры гемодиализа:  $r_{\text{САД}} = 0,52$ ,  $p < 0,01$  и  $r_{\text{ДАД}} = 0,65$ ,  $p < 0,01$ ; во время процедуры:  $r_{\text{САД}} = 0,50$ ,  $p < 0,01$  и  $r_{\text{ДАД}} = 0,66$ ,  $p < 0,01$ ; и после процедуры:  $r_{\text{САД}} = 0,56$ ,  $p < 0,01$  и  $r_{\text{ДАД}} = 0,54$ ,  $p < 0,01$ . Суточный ритм по типу *nightpeaker*, встречался у 34 (68 %) пациентов, ДАД у 22 (44 %) пациентов. Также встречались лица с недостаточным снижением ночного АД (*non-dipper*): 12 (24 %) человек по САД и 16 (32 %) человек по ДАД. При проведении корреляционного анализа выявлена связь величины утреннего подъёма САД и ДАД с уровнем мочевины ( $r = -0,77$ ;  $p < 0,001$  и  $r = -0,87$ ;  $p < 0,001$ , соответственно), калия ( $r = -0,8$ ;  $p < 0,001$  и  $r = -0,8$ ;  $p < 0,001$ , соответственно), натрия ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,001$  и  $r = 0,69$ ;  $p < 0,001$ , соответственно) и фосфора ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,001$  и  $r = -0,78$ ;  $p < 0,001$ , соответственно). Установлены связи уровня пульсового давления в конце процедуры гемодиализа с уровнем ПТГ ( $r_s = 0,78$ ;  $p < 0,001$ ) и фосфора ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,001$ ), кальция ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Таким образом, с увеличением диализного стажа происходит уменьшение количества пациентов с артериальной гипертензией и увеличение пациентов с артериальной гипотонией. У большинства пациентов с АГ имеется нарушение суточного ритма: *non-dipper* и *night-peaker*. Выявлены связи показателей СМАД с нарушением ионного баланса (калия, натрия, фосфора) и азотистого обмена (уровнем мочевины). Увеличение пульсового давления сочетается с гиперфосфатемией, гиперкальциемией и повышением ПТГ.

**Ключевые слова:** Артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, хроническая болезнь почек 5 диализной стадии.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Blood pressure circadian rhythm abnormalities in patients with chronic kidney disease, stage 5

Ievlev E.N., Kazakova I.A.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

### Authors

**Evgeny N. Ievlev**, M.D., Ph.D., assistant professor at the Department of Internal Medicine with the Course of Radiologic Diagnostics and Treatment.

**Irina A. Kazakova**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, head of the Department of Internal Medicine with the Course of Radiologic Diagnostics and Treatment.

**Aim.** To detect clinical and laboratory characteristics of the course of arterial hypertension in patients with chronic kidney disease, 5 stage, receiving maintenance hemodialysis.

**Materials and methods.** 248 patients receiving maintenance hemodialysis were included in this study. The patients underwent 24h blood pressure monitoring (24h-BPM) for  $23,2 \pm 0,6$ h to detect pathological circadian rhythms of blood pressure (BP) and their relation to metabolic parameters. Statistical analysis was performed using StatPlus 2009 software.

**Results.** We found that long-term duration of dialysis was associated with bigger number of patients with arterial hypotension rather than arterial hypertension ( $p < 0,001$ ). Daytime 24h-BPM characteristics correlated with office values of systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) before hemodialysis:  $r_{SBP} = 0,52$ ,  $p < 0,01$  and  $r_{DBP} = 0,65$ ,  $p < 0,01$ ; during the procedure:  $r_{SBP} = 0,50$ ,  $p < 0,01$  and  $r_{DBP} = 0,66$ ,  $p < 0,01$ , and after the procedure:  $r_{SBP} = 0,56$ ,  $p < 0,01$  and  $r_{DBP} = 0,54$ ,  $p < 0,01$ . Night-peaker type of circadian rhythm was found in 34 patients (68%), whereas night levels of DBP were elevated in 22 (44%) patients. There were also patients with insufficient decrease of night BP (non-dipper): 12 persons (24%) with corresponding SBP values and 16 (32%) with corresponding DBP values. Correlation analysis revealed the correlation between the value of morning SBP and DBP elevation with urea levels ( $r = -0,77$ ;  $p < 0,001$  and  $r = -0,87$ ;  $p < 0,001$ , respectively), potassium ( $r = -0,8$ ;  $p < 0,001$  and  $r = -0,8$ ;  $p < 0,001$ , respectively), sodium ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,001$  and  $r = -0,69$ ;  $p < 0,001$ , respectively), and phosphorus ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,001$  and  $r = -0,78$ ;  $p < 0,001$ , respectively). The correlation between pulse pressure after hemodialysis procedure and the levels of parathyroid hormone ( $r_s = 0,78$ ;  $p < 0,001$ ), phosphorus ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,001$ ), and calcium ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,001$ ).

**Conclusion.** Thus, long-term duration of dialysis is associated with increased number of patients with arterial hypotension and smaller number of patients with arterial hypertension. The majority of patients with AH has abnormalities of BP circadian rhythms corresponding to non-dipper and night-peaker types. 24h-BPM parameters correlate with impaired electrolyte balance (concentrations of potassium, sodium, and phosphorus) and nitrogen metabolism (urea levels). Increased pulse pressure correlates with hypophosphatemia, hypercalcemia, and elevated levels of parathyroid hormone.

**Keywords:** Arterial hypertension, 24h blood pressure monitoring, chronic kidney disease, 5 stage.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

Поступила 8.08.2018

Принята к публикации 21.08.2018

### Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия  
 АД — артериальное давление  
 ГД — гемодиализ  
 ДАД — Диастолическое АД  
 ПД — пульсовое давление  
 ПТГ — Паратиреоидный гормон

САД — систолическое АД  
 СМАД — суточное мониторирование артериального давления  
 ССЗ — сердечно сосудистые заболевания  
 ХБП — Хроническая болезнь почек

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности больных, получающих лечение программным гемодиализом (ГД). [1–4]. Артериальная гипертензия (АГ) в этой цепи является мощным фактором риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений у диализных пациентов, способствующих инвалидизации и смерти, определяет прогноз заболевания, длительность и качество жизни [5–8]. В диализной популяции АГ диагностируется у 55–88% пациентов. В России по регистру 2016 года по сравнению с предыдущими годами стойко сохраняется высокая доля ГД пациентов с АГ (61,1%) [9, 10].

До последнего времени дискутабелен был вопрос о необходимости и значимости проведения ГД больным суточного мониторирования АД (СМАД), поскольку, у пациентов, получающих лечение ГД, была выявлена высокая корреляция значений АД полученных на процедуре диализа и показателей мониторингового наблюдения. Результаты СМАД были сопоставимы со значениями офисного АД. В работе Ekart R. et al. 2009 года показано, что только данные АД по 24- или 48-часовому СМАД имели связь с толщиной интимы сосудов. Кроме того однократное измерение «офисного» АД у диализных пациентов не отражает влияния на прогноз заболевания [11]. Вместе с тем, российские и зарубежные авторы отмечают, что у 85% диализных пациентов характерным признаком АГ является отсутствие или недостаточное снижение АД (преимущественно ночного ДАД). Так как АД, как правило, измеряется в течение дня, то это может привести к ошибочному впечатлению о хорошем контроле АД.

Существует связь между отсутствием ночного снижения АД и тяжестью повреждений органов-мишеней сердечно-сосудистой системы. Проведенные ранее исследования показали, что повышение ночного АД более чем на 30% признано независимым фактором возникновения и прогрессирования гипертрофии левого желудочка. В то же время, гипертрофия левого желудочка может быть связана с увеличением общего периферического сопротивления, которое, в свою очередь, у больных на ГД обусловлено увеличением жесткости сосудистой стенки и увеличением волны возврата [12, 13]. Из клинических параметров самым простым методом, отражающим жесткость артерий, является расчет пульсового давления (ПД).

Таким образом, исследование показателей СМАД у диализных пациентов является необходи-

мым диагностическим аспектом, определяющим дальнейшую тактику ведения.

**Цель исследования:** выявить клинико-лабораторные особенности течения артериальной гипертензии у больных хронической болезнью почек (ХБП) 5 диализной стадией.

## Материалы и методы

Обследовано 248 пациентов с ХБП 5д стадии, М/Ж = 129/119, в возрасте от 18 до 61 года, проходивших лечение в отделениях гемодиализа Удмуртской республики (г. Ижевска, Глазова, Воткинска, Можги, Сарапула). Процедуры выполнялись на аппаратах 4008S («Fresenius», Германия) и Dialog+ (B. Braun, Германия) 3 раза в неделю по 4–4,5 часа с применением полисульфоновых диализаторов. Индекс адекватности Kt/V по мочеvine был выше 1,2 и составил  $1,43 \pm 0,09$ .

В зависимости от уровня АД, все пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу составили 173 пациента с повышенным АД. В данной группе было 120 пациентов с 1й степенью повышения АД, 42 пациента со 2-й степенью, 11 пациентов с 3-й степенью в соответствии с рекомендациями ВНОК (2004, 2010 гг.), ESH/ESC (2013 г.). Пациенты с различной степенью АГ были сопоставимы по возрасту и полу. Длительность АГ составила  $13,4 \pm 1,1$  лет.

Вторую и третью группы составили 28 и 47 пациентов с нормальным и пониженным давлением соответственно. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Программа обследования пациентов предусматривала общеклинические и специальные методы. Для выявления патологических суточных ритмов АД и их связи с метаболическими параметрами 50 пациентам проведено СМАД в течение  $23,2 \pm 0,6$  часов (аппарат МЭКГ-ДП-НС-01, 2008 г.) Оценивалась связь показателей СМАД с биохимическими параметрами, проведенными в соответствии со стандартами диагностики больных, получающих лечение программным гемодиализом, включающих в себя показатели: креатинина ( $780,45 \pm 199,9$  мкмоль/л), мочевины ( $29,4 \pm 6,9$  ммоль/л), калия ( $5,33 \pm 0,47$  ммоль/л), натрия ( $137,7 \pm 2,1$  ммоль/л), кальция ( $2,52 \pm 0,5$  ммоль/л), фосфора ( $2,1 \pm 0,4$  ммоль/л), щелочной фосфатазы ( $311,7 \pm 155,2$  Е/л), общего холестерина ( $5,1 \pm 1,2$  ммоль/л), паратгормона (ПТГ) 526 [252; 895] пг/л. Перед исследованием было получено разрешение Локального Этического комитета.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием прикладных

Таблица 1

## Распределение лиц с различным уровнем АД в зависимости от диализного стажа

Длительность диализной терапии	Нормальное АД N=28 Чел. (%)	с АГ (%) N=173 Чел. (%)	Артериальная гипотония N=47 Чел. (%)	p
До года	8 (28,6)	54 (31,2)	7 (14,9)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{1-3}>0,05$
2–5 лет	5 (17,8)	69 (39,9)	11 (23,4)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
6–10 лет	7 (25)	29 (16,8)	11 (23,4)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
Более 11 лет	8 (28,6)	21 (8,5)	18 (38,3)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$

Примечание: p — достоверность различий между группами по критерию Пирсона  $\chi^2$

программ «BioStat» (2009, версия 4.03) и Microsoft Excel 2010. Статистический анализ проведён методами параметрической и непараметрической статистики. Данные описывали в виде  $M \pm m$ . Достоверность результатов исследования подтверждена определением критерия Стьюдента (t). Для выявления различий между группами по качественным признакам использовали критерий  $\chi^2$ . Применён корреляционный анализ по методу Пирсона (r) и Спирмена (rs).

### Результаты исследования

В нашем исследовании количество пациентов с диализным стажем до года, имевших повышенное АД было 54 (31,2% от лиц с повышенным давлением), нормальное — 8 (28,6%), пониженное — 7 (14,9%; табл. 1). При длительности диализной терапии от 2 до 5 лет преобладали пациенты с повышенным АД — 69 человек (39,9%;  $p<0,01$ ). При диализном стаже от 6 до 10 лет распределение пациентов с разным уровнем АД было недостоверно. При диализном стаже более 11 лет пониженное АД встречалось у 18 (38,3%) пациентов, нормальное — у 8 (28,6%), повышенное — у 21 (8,5%) пациента ( $p<0,001$ ). Следовательно, с увеличением диализного стажа происходит уменьшение лиц с АГ и увеличение лиц с гипотонией (табл. 2).

Таблица 2

#### Показатели «офисного» АД у больных на программном гемодиализе

Показатель, мм рт. ст.	АД, мм. рт. ст. (N=248)
САД в начале ГД ( $M \pm m$ )	135,3 $\pm$ 1,5
ДАД в начале ГД ( $M \pm m$ )	81,8 $\pm$ 0,8
САД в конце ГД ( $M \pm m$ )	133,7 $\pm$ 1,9
ДАД в конце ГД ( $M \pm m$ )	80,5 $\pm$ 0,9

У пациентов с АГ поводилось СМАД. (табл. 3). Получено, что среднеинтегральные показатели

САД и ДАД превышали допустимые значения и составили за сутки 144,2 $\pm$ 5,8 мм. рт. ст., 94,2 $\pm$ 3,8 мм. рт. ст., за день 143,7 $\pm$ 6,4 мм. рт. ст. и 93,9 $\pm$ 3,9 мм. рт. ст., за ночь — 145,9 $\pm$ 5,5 мм. рт. ст. и 95,2 $\pm$ 4,3 мм. рт. ст. соответственно. Как видно из таблицы индекс времени САД и ДАД значительно повышен, что говорит не о транзиторном, а о стабильном характере АГ. Дневные показатели СМАД имели корреляцию с данными «офисного» САД и ДАД до процедуры гемодиализа: 136,8 $\pm$ 5,8 мм. рт. ст. и 82,5 $\pm$ 3,9 мм. рт. ст. ( $r_{САД}=0,52$ ,  $p<0,01$  и  $r_{ДАД}=0,65$ ,  $p<0,01$ ), во время процедуры: 133,8 $\pm$ 5,7 мм. рт. ст. и 84,2 $\pm$ 3,5 мм. рт. ст. ( $r_{САД}=0,50$ ,  $p<0,01$  и  $r_{ДАД}=0,66$ ,  $p<0,01$ ), после процедуры: 134,8 $\pm$ 7,9 мм. рт. ст. и 82,9 $\pm$ 3,9 мм. рт. ст. ( $r_{САД}=0,56$ ,  $p<0,01$  и  $r_{ДАД}=0,54$ ,  $p<0,01$ ).

Таблица 3

#### Показатели суточного мониторинга АД у больных с артериальной гипертензией

Показатель	САД (N=50)	ДАД (N=50)
Среднеинтегральное сутки мм. рт. ст.	144,2 $\pm$ 5,8	94,2 $\pm$ 3,8
Среднеинтегральное дневное мм. рт. ст.	143,7 $\pm$ 6,4	93,9 $\pm$ 3,9
Среднеинтегральное ночное мм. рт. ст.	145,9 $\pm$ 5,5	95,2 $\pm$ 4,3
Гипертонический индекс времени	70,8 $\pm$ 18,6	74,4 $\pm$ 16,3
ВУП мм. рт. ст.	4,3 $\pm$ 6,5	3,5 $\pm$ 4,7
СУП мм. рт. ст./час	1,8 $\pm$ 1,9	1,1 $\pm$ 1,7
СНС	-2,2 $\pm$ 2,4	-0,14 $\pm$ 2,6

Известно, что АД подвержено значимым суточным колебаниям, которые отражают циркадный ритм, характеризующимся снижением АД во время сна и быстрым повышением в момент пробуждения или непосредственно перед ним. Суточный ритм по типу *nichtreacker*, который характеризуется парадоксальной ночной гипертензией, т.е. отчетливый подъем АД ночью встречался у 34 (68%)

пациентов, ДАД у 22 (44%) пациентов (рис. 1). Величина утреннего подъема оказалась отрицательной у 16 (32%) пациентов по САД и 22 (44%) пациентов по ДАД, следовательно, у них происходило снижение, а не подъем, утреннего АД. Также встречались лица с недостаточным снижением ночного АД (nondipper): 12 (24%) человек по САД и 16 (32%) человек по ДАД. Нормальный суточный ритм (Dipper) выявлен у 4 (8%) пациентов по САД и 12 (24%) пациентов по ДАД. Пациенты с чрезмерным снижением ночного АД в нашем исследовании не встречались.

В последние годы всё пристальное внимание уделяется ЧСС, которая рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Важно отметить, что склонность к тахикардии рядом авторов расценивается как показатель увеличения активности вегетативной нервной системы. У пациентов включенных в исследование при проведении СМАД ЧСС составила 76 [74,8; 81,8] уд. мин. У 12 пациентов (24%) данный показатель превышал референсные значения. Показатель вегетативного индекса Кердо у 44 пациентов (88%) соответствовал преобладанию парасимпатического тонуса, у 6 пациентов (12%) — симпатического и в среднем составил  $-20,2 \pm 5,5$ .

Также различными авторами отмечается роль пульсового давления в развитии сердечнососудистых событий [14]. При измерении «офисного» АД пульсовое давление в начале и конце процедуры гемодиализа составило  $53,5 \pm 1,0$  мм. рт. ст. и  $53,3 \pm 1,2$  мм. рт. ст. соответственно ( $p > 0,05$ ). Распределение по уровню пульсового давления было следующим: у 127 (51,2%) пациентов выявлены повышенные значения, у 88 (35,5%) пациентов — нормальные, у 33 (13,3%) пациентов — по-

граничные. При проведении корреляционного анализа выявлены связи уровня пульсового давления в конце процедуры гемодиализа с уровнем ПТГ ( $r_s = 0,78$ ;  $p < 0,001$ ) и фосфора ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,001$ ), кальция ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,001$ ).

При проведении корреляционного анализа выявлена связь величины утреннего подъема САД и ДАД с уровнем мочевины ( $r = -0,77$ ;  $p < 0,001$  и  $r = -0,87$ ;  $p < 0,001$ , соответственно), калия ( $r = -0,8$ ;  $p < 0,001$  и  $r = -0,8$ ;  $p < 0,001$ , соответственно), натрия ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,001$  и  $r = 0,69$ ;  $p < 0,001$ , соответственно) и фосфора ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,001$  и  $r = -0,78$ ;  $p < 0,001$ , соответственно). Вышеизложенные корреляции свидетельствуют, что чем выше концентрация метаболитов (мочевины и креатинина) и ионов (калия, натрия, фосфора) в крови тем больше вероятности наличия ночной гипертензии. В нашем исследовании из параметров СМАД только величина утреннего подъема АД коррелировала с биохимическими показателями (табл. 4).

Таблица 4

**Корреляционные связи биохимических показателей и величины утреннего подъема АД**

Параметр крови	Величина утреннего подъема САД (r)	Величина утреннего подъема ДАД (r)
Мочевина	- 0,77**	- 0,87**
Калий	- 0,8**	- 0,8**
Фосфор	- 0,7**	- 0,78**
Натрий	0,74**	0,69**

Примечание: достоверность коэффициента корреляции — \*\* $p < 0,001$ ;

## Обсуждение

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что показатели АД зависят от длительности диализной терапии. С увеличением диализного стажа происходит уменьшение пациентов с арте-

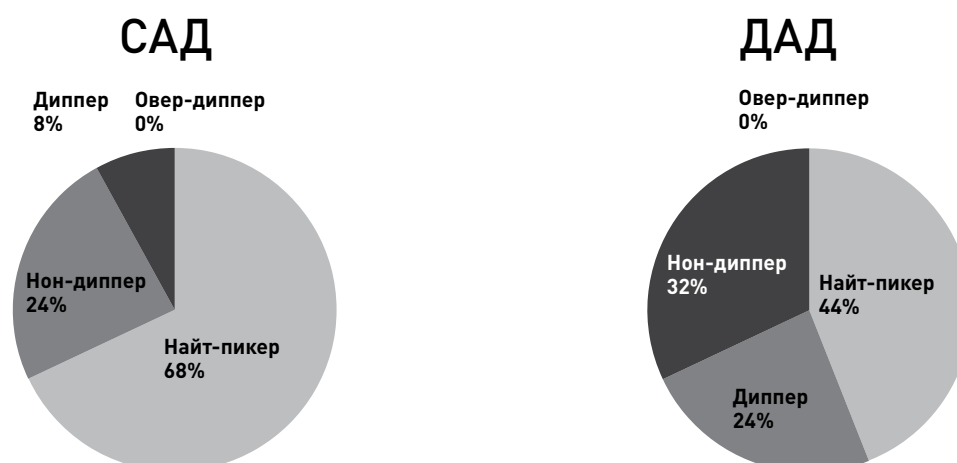


Рис. 1. Характеристика суточного ритма АД у больных с Г

риальной гипертензией и увеличение количества пациентов с артериальной гипотонией ( $p < 0,001$ ). Данное суждение может быть связано с прогрессированием сердечной недостаточности, при которой происходит уменьшение фракции выброса, а следовательно, и снижение АД [15]. Ремоделирование миокарда развивается под влиянием различных уротоксинов (FGF-23, мочевины, калий, ПТГ, ренин и т.д.), длительной механической перегрузкой миокарда [16, 17, 18].

Больше половины пациентов (51,2%) имели повышенные значения пульсового АД. Повышение пульсового давления рядом авторов связывается с увеличением жесткости магистральных артерий [14]. Нами выявлена корреляция пульсового давления с уровнем ПТГ, фосфора, кальция ( $p < 0,001$ ). Известно, что с прогрессированием ХБП и вторичного гиперпаратиреоза развивается медиасклероз или артериосклероз Менкеберга, который характеризуется склеротическим поражением средней оболочки артерии эластического и эластично-мышечного типа и проявляется медианекрозом, медиасклерозом и медиакальцинозом [19]. Поэтому у данной когорты непосредственное влияние на прогноз ССЗ оказывает выраженность нарушений кальций-фосфорного обмена. В обзоре семи исследований (EWPHE, HEP, MRC1, MRC2, SHEP, Syst-Eur и STOP) показано, что ПД является независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистой патологии [20]. По данным Klassen P.S. (2002) и USRDS Waves 3 and 4 Study (2010) у пациентов на ГД увеличивался риск смерти более чем на 10% при увеличении постдиализного ПД на 10 мм. рт. ст. [21, 22, 23]. Таким образом, контроль пульсового давления и эффективная коррекция кальций-фосфорного обмена являются значимыми прогностическими факторами.

В ноябре 2017 года Американской кардиологической коллегией и Американской ассоциацией сердца представлены новые рекомендации по АГ, где установлены новые подходы к ведению и диагностики пациентов. Так целевой уровень АД вне зависимости от коморбидной патологии должен быть менее 130/80 [24]. В Российских рекомендациях понятие АГ на сегодняшний день соотносится с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии (2013) [25] целевое АД для всех больных с АГ, независимо от риска, должно быть меньше 140/90 мм. рт. ст., а именно 130–135/80–85 мм. рт. ст. [26]. В то же время, в крупном исследовании показано, что если по-

сле проведения диализа САД менее 120 мм. рт. ст., то происходит повышение процента возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов, находящихся на ГД [27]. В подтверждение к этому было проведено исследование, в котором наблюдали за 649 гемодиализными пациентами. В нём показывается, что наличие АГ, наоборот, связано с лучшей выживаемостью, а пациенты гипотонией имеют большую летальность [28]. Также стоит отметить, что эпизоды гипотонии во время диализа часто провоцируют фатальную аритмию, которая является основной причиной внезапной смерти диализных больных.

Первые рекомендации по целевому уровню АД в диализной когорте появились в Японии (2014 год), где определены цифры САД от 130 до 159 мм. рт. ст., ДАД от 70 до 89 мм. рт. ст. [29]. Следовательно, как гипертония, так и гипотония после сеанса ГД связана с повышенным риском смерти.

Из полученных нами результатов видно, что «офисные» цифры АД высоко коррелируют с дневными показателями СМАД, но не отражают ночное АД, а следовательно, не оценивают степень АГ у диализных пациентов. У преобладающего большинства пациентов с АГ выявлено нарушение суточного ритма: non-dipper, характеризующийся недостаточным снижением ночного АД, и night-peaker, характеризующийся парадоксальной ночной гипертензией. По данным Agorwal R. (2015) СМАД наилучшим образом предсказывало риски летальности в сравнении с «офисным» и «домашним» измерением АД [30]. Но на сегодняшний день выполнение СМАД широко не распространено ввиду низкой доступности оборудования и обременительности для пациента. Поэтому необходимо включение в стандарты оказания медицинских услуг диализным пациентам данной процедуры и в перспективе суточный мониторинг артериального давления методом аппланационной тонометрии на лучевой артерии.

## Заключение

Артериальная гипертензия встречается у 69,8% пациентов, находящихся на программном гемодиализе в Удмуртской республике. С увеличением диализного стажа происходит уменьшение количества пациентов с артериальной гипертензией и увеличение пациентов с артериальной гипотонией. У большинства пациентов с АГ имеется нарушение суточного ритма: non-dipper и night-peaker. Выявлены связи показателей СМАД с нарушением

ионного баланса (калия, натрия, фосфора) и азотистого обмена (уровнем мочевины). Увеличение пульсового давления сочетается с гиперфосфатемией, гиперкальциемией и повышением ПТГ. Для адекватной диагностики АГ необходимо проводить СМАД и совместно с антигипертензивной терапией

осуществлять эффективную коррекцию кальций-фосфорного обмена.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

## Литература / References

- Ilyin AP, Bogoyavlensky VF, Gazizov MP et al. Arterial hypertension in patients with end-stage chronic renal failure during long-term hemodialysis. *Kazan medical journal*. 2002; 83 (1): 44–47. Russian (Ильин А.П., Богоявленский В.Ф., Газизов Р.М. и др. Артериальная гипертензия у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности во время программного гемодиализа. *Казанский медицинский журнал*. 2002; 83 (1): 44–47).
- Chazot C., Jean G. The dynamics of prognostic indicators: toward earlier identification of dialysis patients with a high risk of dying. *Kidney International*. 2013; 84: 19–22.
- Noris M., Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic-uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10: 174–180.
- Power A. Stroke in dialysis and chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2013; 36: 179–183.
- Kazantseva N., Sabodash A., Semchenkov G. et al. Influence of arterial hypertension on outcomes in hemodialysis patients. *Nephrology and dialysis*. 2015; 17 (3): 321–322. Russian (Казанцева Н., Сабодаш А., Земченков Г. и др. влияние течения артериальной гипертензии на исходы у гемодиализных пациентов. *Нефрология и диализ*. 2015; 17 (3): 321–322).
- Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. Results of Federal monitoring 2003–2010 cardiovascular therapy and prevention. 2011; 10 (1): 9–13. Russian (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13).
- Sabodash AB, Salikov KA, Semchenkov GA et al. Dynamics of arterial hypertension and survival in hemodialysis patients. *Nephrology and dialysis*. 2016; 18 (4): 416–430. Russian (Сабодаш А.Б., Саликова К.А., Земченков Г.А. и др. Динамика артериальной гипертензии и выживаемость у пациентов на гемодиализе. *Нефрология и диализ*. 2016; 18 (4): 416–430).
- Iseki, K. Risk factor profiles based on GFR and dipstick proteinuria: Analysis of the participants of the Specific Health Check and Guidance System in Japan 2008. / K. Iseki, K. Asahi, T. Moriyama et al. // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2012. — Vol. 16. — P. 244–9.
- Bibkov BT, Tomilina NA. Renal replacement therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998 to 2011. [Report according to the Russian register of renal replacement therapy. Part one]. *Nephrology and dialysis*. 2014; 6 (1): 11–127. Russian (Бибков Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная почечная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. [Отчёт по данным российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая]. *Нефрология и диализ*. 2014; 6 (1): 11–1270).
- Bibkov BT, Tomilina NA. The composition of patients and the quality of treatment is replacement therapy chronic renal insufficiency in the Russian Federation in 1998 to 2013. [Report according to the Russian register of renal replacement therapy. Part two]. *Nephrology and dialysis*. 2016; 18 (2): 98–164. Russian (Бибков Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. [Отчёт по данным российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая]. *Нефрология и диализ*. 2016; 18 (2): 98–164).
- Ekarat R, Hojs R, Pecovnik-Balon B. et al. Blood Pressure Measurements and Carotid Intima Media Thickness in Hemodialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2009; 13 (4): 288–293.
- Bunova CC, Belevich OA, Semchenko SB. Factors influencing arterial stiffness in patients with end-stage chronic renal failure at different types of substitution therapy. *Nephrology and dialysis*. 2014; 16 (3): 359–363. Russian (Бунова С.С., Билевич О.А., Семченко С.Б. Факторы, влияющие на жесткость артерий у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на разных видах заместительной терапии. *Нефрология и диализ*. 2014; 16 (3): 359–363).
- Agarwal R. Home blood pressure monitoring improves the diagnosis of hypertension in hemodialysis patients *Kidney Int*. 2006; 69 (5): 900–906.
- Avramovski P., Janakievska P, Sotirovski K et al. Aortic pulse wave velocity is a strong predictor of all-cause and cardiovascular mortality in chronic dialysis patients. *Ren Fail*. 2014; 36 (2): 176–186.
- Robinson B., Tong L., Zhang J. et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2012; 82: 570–580.



16. Dzgoeva FW, Sopuev MY, Bestaev TL. Fibroblast growth Factor-23 and cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Nephrology*. 2015;19 (5): 49–56. Russian (Дзгоева Ф.У., Сопоев М.Ю., Бестаева Т.Л. Фактор роста фибробластов-23 и сердечно-сосудистые осложнения при хронической болезни почек. *Нефрология*. 2015;19 (5): 49–56).
17. Semchenkov AY, Gerasymchuk PR. Activators of receptors of vitamin D and vascular calcification. Review. *Nephrology and dialysis*. 2009;11 (4): 276–291. Russian (Земченков А.Ю. Герасимчук Р.П. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация. Обзор. *Нефрология и диализ*. 2009;11 (4): 276–291).
18. Agarwal I, Ide N, Ix JH et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiac Structure and Function. *J Am Heart Assoc*. 2014;3 (1): 132–135.
19. Ivanov DD. Central hemodynamics and the drugs of choice in the correction of hypertension in chronic kidney disease. *Reins*. 2016;1 (15): 16–21. Russian (Иванов Д.Д. Центральная гемодинамика и препараты выбора в коррекции гипертензии при хронической болезни почек. *Почки*. 2016;1 (15): 16–21).
20. Bulpitt C, Rajkumar C, Beckett N. Hypertension in the Elderly. *Clinician's manual*. London. — 1999.- 1200p.
21. Suvorov AV, Zubeeva GN, Obukhov SV et al. Effect of blood pressure values on prognosis and survival in dialysis patients. *STM*. 2012;2:135–137. Russian (Суворов А.В., Зубеева Г.Н., Обухова С.В. и др. Влияние значений артериального давления на прогноз и выживаемость диализных пациентов СТМ. 2012;2:135–137).
22. Arulkumaran N. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. *J. Nephrol*. 2010;23 (2): 189–93.
23. USRDS: USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2010:461–499 [[https://www.usrds.org/2010/pdf/v2\\_app.pdf](https://www.usrds.org/2010/pdf/v2_app.pdf)].
24. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 High Blood Pressure Clinical Practice Guideline: Executive Summary. *Hypertension*. 2017;00:401p. <http://hyper.ahajournals.org>.
25. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2013. *Eur Heart J*. 2013;34:2159–219.
26. Glezer MG, Kiseleva IV, Novikova MV et al. Hypertension. Allowance for General practitioners. М.: ООО «Медиком». 2014.- 160p. Russian (Глезер М.Г., Киселёва И.В., Новикова М.В. и др. Артериальная гипертензия. Пособие для врачей общей практики. М.: ООО «Медиком». 2014.-160 с).
27. Robinson B, Tong L., Zhang J. et al. Blood pressure level and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2012;82:570–580.
28. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension*. 2010;55 (3): 762–768.
29. Japanese Society for Dialysis Therapy. 2014. Current Status of Dialysis Therapy in Japan. [Электронный ресурс.] Режим доступа: <http://www.jsdt.or.jp>
30. Agarwal R. Pro: Ambulatory blood pressure should be used in all patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 (9): 1432–7.



# Динамика факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний: аналитический обзор международных и российских данных за 2017 год

**Мамедов М.Н.\***

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»  
Минздрава России, Москва, Россия.

## Автор

**Мамедов Мехман Ниязи оглы**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний.

*В обзорной статье представлены данные о продолжительности жизни и динамики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лиц трудоспособного возраста в России за 2017 год. Приводятся данные об оказании специализированных высокотехнологических методов помощи лицам с ССЗ. Отмечается улучшение скрининга и выявляемость факторов риска, что способствует улучшения первичной профилактики ССЗ. Во второй части статьи представлен аналитический материал по данным Атласа Европейского общества кардиологов о частоте основных факторах риска среди мужчин и женщин трудоспособного возраста в России по сравнению с другими странами Европейского региона. По распространенности гипертонии, табакокурения, ожирения и малоподвижного образа жизни Россия входит в первую десятку среди 56 стран-членов Европейского общества кардиологов.*

**Ключевые слова:** факторы риска, распространенность, сердечно-сосудистые заболевания, атлас Европейского общества кардиологов.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила 3.08.2018

Принята к публикации 16.08.2018

## Dynamics of risk factors and cardiovascular diseases: analytical review of international and Russian data for 2017

Mamedov M.N.

National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

## Author

**Mekhman N. Mamedov**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the Laboratory of Interdisciplinary Approach for Prevention of Chronic Non-infectious Diseases.

*This review article discusses the data on lifespan and dynamics of cardiovascular diseases (CVD) in Russian working age population in 2017. It provides information on specialized high-tech healthcare methods for patients with CVD. Improvement of screening and risk factors detection is noted, and it contributes to improvement of CVD primary prevention. The second part of the article reviews analytic material on main risk factors in working age men and women in Russia comparing with the other countries, taken from the European Society of Cardiology (ESC) Atlas of Cardiology. Russia is in the top ten list of countries with high prevalence of hypertension, smoking, obesity and sedentary lifestyle among 56 countries-members of the ESC.*

**Keywords:** risk factors, prevalence, cardiovascular diseases, ESC Atlas of cardiology.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

## Список сокращений

European Heart

Agency — Европейское агентство сердца

ВМП — высокотехнологическая медицинская  
помощь

ИБС — ишемическая болезнь сердца

СД 2 типа — сахарного диабета 2 типа

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ХНИЗ — хронические неинфекционные забо-  
левания

По данным Минздрава Российской Федерации 2017 год вошел в медицинскую историю страны как год осторожного оптимизма с позитивной динамикой таких важных показателей как продолжительность жизни и снижение некоторых социально-значимых заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых осложнений. Также отмечается улучшения доступности медицины, реализации высоких технологий и профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ).

В 2017 году средняя продолжительность жизни россиян достигла национального исторического максимума — 72,6 года. С 2005 года она выросла у мужчин на 8,6, у женщин — на 5 лет. Общая смертность снизилась более чем на 2 процента, до 12,5 случая на тысячу населения, то есть в этом году сохранено на 35 тысяч жизней больше, чем годом раньше. В целом, за 11 месяцев текущего года удалось сохранить на 46,4 тысячи жизней россиян больше, чем годом ранее. Снижение смертности произошло от всех основных причин. Особо впечатляет результат борьбы с туберкулезом. Смертность в этом году снизилась на 17%, до 6,3 на тысячу населения [1].

За шесть лет создана система экстренной специализированной помощи. В нее вошли 593 сосуди-

стых центра, ориентированных на интенсивную кардиологическую и неврологическую помощь. Кроме того, введено в строй более 1,5 тысячи травмоцентров. В результате число больных с инсультом, получивших современную терапию тромболитиком в первые 4,5 часа, увеличилось в 30 раз, нейрохирургическое лечение — в 7 раз. Объемы операций по стентированию коронарных артерий у пациентов с инфарктом — в 3 раза. В результате смертность от инсультов и инфарктов миокарда снизилась с 2011 года на 54 и 13,5 процента, от дорожно-транспортных происшествий — на 27 процентов.

Профилактика ХНИЗ является абсолютным приоритетом российского здравоохранения. Проводится обширная программа против табака и алкоголя, люди больше занимаются спортом, расширилась вакцинация в рамках национального календаря прививок.

В этом году бесплатные скрининги здоровья прошли 18 млн взрослых и 22 млн детей. Благодаря активному онкоскринингу уже 55 проц. раковых заболеваний выявляются на первой-второй стадиях. Лучше контролируются такие факторы риска, как артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия, и это также привело к улучшению ситуации с заболеваниями сердца [1].

По оценкам ВОЗ, сделанным в конце 2016 года, наша страна вошла в тройку мировых лидеров по эффективности мер по борьбе с неинфекционными заболеваниями [2].

Доступность медицинской помощи является одним из государственных приоритетов в области социальной политики. Это в первую очередь касается регионов России. Совместно с регионами удалось остановить повальное сокращение сельских амбулаторий и медпунктов (сейчас их 50 тысяч). В 2017 году открыто 400 новых медкабинетов. Привычной на селе становится «мобильная» диагностика: 55 диагностических кабинетов оборудовано на автомобиле. Благодаря программе «Земский доктор» с 2012 года на село приехали работать более 26 тысяч врачей. В 2018 году эта программа будет распространена на города с населением менее 50 тысяч человек. С 2015 года установлены предельные сроки ожидания разных видов медпомощи в зависимости от их экстренности. Утверждены новые требования к размещению поликлиник и больниц, исходя из численности населения и удаленности до ближайшей медицинской организации. За последние 2 года обновлен парк «скорой помощи». Для ряда районов впервые начали использовать машины повышенной проходимости на шасси «КамАЗа».

Еще одним приоритетным направлением является развитие и внедрение высоких технологий. В 2013 году высокотехнологическую медицинскую помощь (ВМП) получили 505 тыс. пациентов. В 2016 году — более 1 миллиона. За 9 месяцев 2017 года помощь оказана уже 790 тыс. пациентов. Число кардиохирургических вмешательств, в том числе малоинвазивных, выросло в 3 раза и в 2,5 раза — объемы эндопротезирования суставов. Клиник, выполняющих ВМП, стало больше в 3,7 раза, и теперь для сложного лечения не нужно ехать в Москву и Санкт-Петербург.

### **Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Европейском регионе: данные по России**

ССЗ сохраняют лидерство в потере трудоспособности и развития смертности среди трудоспособного населения. Эксперты Европейского агентства сердца (European Heart Agency) ежегодно публикуют Атлас Европейского общества кардиологов по статистике ССЗ 56 членов-стран [3]. В 2017 году основная цель этого документа была сравнение

показателей между странами с высоким доходом и средним доходом в популяциях в возрастном диапазоне 20–79 лет. В качестве источника было взято данные ВОЗ, Всемирного банка и Института оценки здоровья по факторам риска, распространенности и смертности от ССЗ.

К странам с высоким доходом относятся страны Западной Европы и Скандинавии, со средним доходом Россия, Турция, Казахстан, Азербайджан, Белоруссия, Балканские страны и к странам с низким доходом Грузия, Армения, Киргизия и Украина. В статистическом анализе учтены также гендерные особенности.

По распространенности артериальной гипертензии Россия занимает 7-е место (среди женщин 24% и среди мужчин 34%, соответственно), ее опережают бывшие страны СНГ (Эстония, Литва, Молдова, Белорус). Наименьшая частота АГ выявлена в Англии, Италии, Израиле и Греции.

По распространенности гиперхолестеринемии лидерами являются страны Северной Европы. Россия же занимает среднее место среди анализируемых стран. Среди женщин гиперхолестеринемия выявляется в 12% случаев, а среди мужчин 18%. Хотя по данным российских эпидемиологических исследований средняя распространенность гиперхолестеринемии во взрослой популяции составляет около 50% (уровень общ ХС > 5 ммоль/л).

В 2017 году наибольшая распространенность сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), зарегистрирована в странах Ближнего Востока и Турции. В России ее распространенность составляет 5%. Эти данные отличаются от официальной национальной статистики в сторону уменьшения.

По распространенности ожирения Россия входит в первую пятерку стран-членов Европейского общества кардиологов [3]. Первое место занимает Турция, далее идут Англия и Литва. Частота ожирения среди женщин зарегистрирована больше по сравнению с мужчинами. Среди мужчин каждый пятый имеет ожирение, тогда как среди женщин частота ожирения составляет 27%. В целом, высокая частота ожирения преобладает в странах СНГ и Восточной Европы.

Несмотря на то, что в нашей стране в последние годы проводится активная работа по борьбе с табакокурением, по данным Атласа Европейского общества кардиологов Россия является лидером по частоте курения: среди мужчин составляет 55%, а среди женщин его частота около 16%.

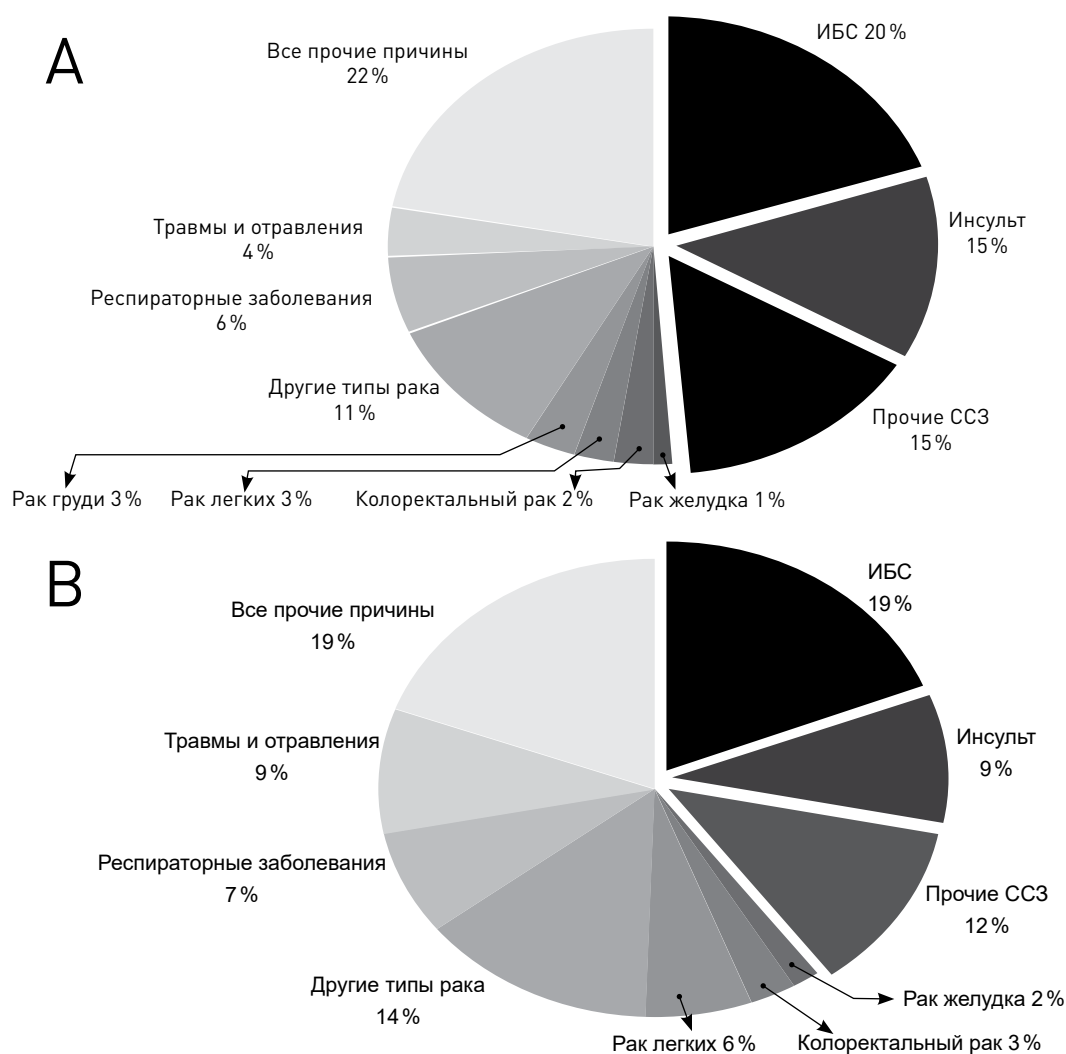


Рис. 1. Причины смертности среди женщин (A) и мужчин (B) в странах-членах ЕОК. Данные за 2017 год.

Вопреки стереотипам по употреблению алкоголя Россия не входит в первую десятку европейских стран. Лидером является Литва (15 литров в год на человека), во Франции, Германии и Англии частота употребления алкоголя составил в среднем 11 литров, а в России 10 литров. Злоупотребление алкоголем среди мужчин составляет 32%, а среди женщин 12%.

По частоте недостаточной физической активности Россия занимает последнее место, то есть это наилучший показатель по сравнению с другими европейскими странами. Наименьшая физическая активность выявлена в Мальте, Сербии, Англии и других западных странах (45–50% среди мужчин и 35% среди женщин). В России недостаточная физическая активность выявлена у 13% мужчин и у 10% женщин.

В целом, в странах со средним доходом в динамике за последние 10 лет отмечается стабильные показатели или небольшой прирост ССЗ.

Аналогичная ситуация отмечается и в странах с высоким доходом.

По-прежнему, ССЗ заболевания и их осложнения являются основными причинами смертности, как среди женщин, так и среди мужчин [3]. Так, ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной смертности женщин в 20% случаев и среди мужчин 19% случаев. Тогда как мозговой инсульт является причиной смертности 13% женщин и 9% мужчин. В целом, в 2017 году доля всех причин от ССЗ среди женщин составил 48%, а среди мужчин составляет 40%.

По данным национальных статистических организаций стандартизованный по возрасту смертность от ИБС по-прежнему высокая в странах СНГ (Беларусь, Киргизия, Молдова, Россия и Украина) >500 случаев (на 100 000 населения) среди женщин и >800 случаев (на 100 000 населения) среди мужчин, тогда как в среди стран Западной Европы эти показатели составляют <60 (на 100 000 населения)

среди женщин и <120 (на 100 000 населения) среди мужчин. Такая же тенденция отмечается по смертности обусловленная от мозгового инсульта (>300 случаев на 100 000 населения в странах СНГ и < 60 случаев на 100 000 населения в Западной Европе).

### **Заключение**

Таким образом, в результате внедрения высоких технологий и реализации профилактики ХНИЗ, в том числе программы диспансеризации в России

отмечается стабилизация и небольшое снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Наряду с этим предстоит большая работа по первичной и вторичной профилактике ССЗ, включая коррекцию факторов риска и доступности медицинской помощи.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

### **Литература / References**

1. Veronika Skvortsova: Life expectancy in Russia has reached a historic high. Rossiyskaya Gazeta—Week № 7450 (284). <https://rg.ru/2017/12/15/veronika-skvorcova-podvela-itogi-goda-rossijskogo-zdravoohraneniia.html>. Russian (Вероника Скворцова: Продолжительность жизни в России достигла исторического максимума. Российская газета—Неделя № 7450 (284). <https://rg.ru/2017/12/15/veronika-skvorcova-podvela-itogi-goda-rossijskogo-zdravoohraneniia.html>).
2. World Health Organisation. Global Health Observatory (GHO) data. [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/cholesterol\\_prevalence/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_prevalence/en/) (17 April 2017).
3. Atlas Writing Group Adam Timmis Nick Townsend Chris Gale Rick Grobbee Nikos Maniadakis Marcus Flather Elizabeth Wilkins Lucy Wright Rimke Vos et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Journal, ehx628, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx628>.



# Артериальная жёсткость в повседневной клинической практике: что важно знать практикующему врачу

**Дроздецкий С.И., Кучин К.В.\***

ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

## Авторы

**Кучин Кирилл Владимирович**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии.

**Дроздецкий Сергей Ильич**, д.м.н., профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии.

*Большое значение в патогенезе всех органных поражений при артериальной гипертензии (АГ) и атеросклерозе принадлежит изменению эластических свойств артериальной стенки. В настоящей статье рассмотрены показатели, характеризующие эластичность сосудов, способы их определения и прогностическое значение. В числе таких показателей лодыжечно-плечевой индекс, пульсовое артериальное давление, индекс аугментации, скорость распространения пульсовой волны в аорте и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс. Кроме того, в статье приводятся данные о возможности использования указанных показателей с целью оценки сердечно-сосудистого риска и контроля проводимой терапии у различных категорий пациентов.*

**Ключевые слова:** артериальная жесткость, лодыжечно-плечевой индекс, пульсовое артериальное давление, индекс аугментации, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила 1.08.2018

Принята к публикации 16.08.2018

## Arterial stiffness in routine clinical practice: what is important to know for a clinical practitioner

Drozdetsky S.I., Kuchin K.V.

Nizhny Novgorod State Medical Academy

Authors

**Kirill V. Kuchin**, M.D. Ph.D., assistant of the Department of Hospital and Outpatient Therapy.

**Sergei I. Drozdetsky**, M.D., Ph.D, doctor of sciences, professor of the Department of Hospital and Outpatient therapy.

*Change of elastic properties of arterial wall has an important meaning for pathogenesis of lesions of all organs in arterial hypertension (AH). This article reviews all parameters characterizing vascular elasticity, approaches to their measurement and prognostic value. These parameters include ankle-brachial index, pulse pressure, augmentation index, pulse wave velocity in aorta, and cardio-ankle vascular index. Moreover, this article considers information about the use of mentioned parameters for evaluation of cardiovascular risk and control of therapy in different categories of patients.*

**Keywords:** arterial stiffness, ankle-brachial index, pulse pressure, augmentation index, cardio-ankle vascular index

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

## Список сокращений

Alx — Augmentation index (индекс аугментации)  
 CAVI — cardio-ankle vascular index (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс)  
 АД — артериальное давление  
 ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка  
 ДАД — диастолическое артериальное давление

ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс  
 ПАД — пульсовое артериальное давление  
 САД — систолическое артериальное давление  
 СПВао — скорость распространения пульсовой волны в аорте  
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

## Актуальность

Проведение широкого комплекса мероприятий, направленных на борьбу с сердечно-сосудистой смертностью способствует постепенному ее снижению в течение последних лет [1]. Тем не менее, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться ведущей причиной смерти в Российской Федерации. Так, по данным Федеральной службы государственной статистики от ССЗ в 2015 году погибло 940,5 тысяч человек, что составило более половины от общего числа умерших [2].

Основу борьбы с ССЗ сегодня составляет «факторная концепция риска», которая направлена на выявление людей с высокой вероятностью развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и последующим осуществлением профилактических мероприятий [3]. С определенной долей условности все профилактические мероприятия можно разделить на 2 группы: мероприятия первичной профилактики и мероприятия вторичной профилактики. Последние в большей степени являются непосредственным предметом деятельности врача практического здравоохранения. Одним из факторов, оказывающих решающее воздействие на эффективность вторичной профилактики, являются сроки ее начала. В этой связи, ключевое значение приобретает ранее выявление субклинического поражения органов мишеней, то есть такого состояния здоровья человека, когда имеющиеся факторы риска уже оказали свое отрицательное, и зачастую, необратимое воздействие. К числу субклинических маркеров ССЗ можно отнести гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ), хроническую

цереброваскулярную болезнь, хроническую болезнь почек 3 стадии, альбуминурию, ретинопатию. Немаловажное значение в патогенезе таких органических повреждений принадлежит поражению сосудистой стенки, которая также относится к числу органов мишеней. Субклиническими маркерами поражения сосудистой стенки считают такие состояния как кальцификация коронарных артерий, наличие атеросклеротической бляшки в сонных артериях, увеличение жесткости артериальных сосудов, аугментация центрального аортального давления (АД), снижение лодыжечно-плечевого индекса и др. Особое внимание в развитии ССЗ в последнее время уделяется определению артериальной жесткости.

Повреждающее воздействие высокой сосудистой жесткости на органы тесно связано с нарушением демпфирующей функции артериальной системы, которая обеспечивает сглаживание колебаний давления, обусловленных циклическим выбросом крови из левого желудочка, и превращение пульсирующего артериального кровотока в необходимый периферическим тканям непрерывный кровоток. Снижение демпфирующей функции артериальной системы вызывает ряд патофизиологических явлений, увеличивающих риск ССЗ. К числу таких явлений относится увеличение систолического АД (САД) за счет того, что кинетическая энергия потока крови из левого желудочка в аорту не переходит в потенциальную энергию растягиваемой стенки аорты. При этом увеличивается постнагрузка на левый желудочек, что ведет к развитию ГЛЖ, увеличению потребления кислорода, нарушению



диастолической функции, снижению сердечного выброса и развитию сердечной недостаточности. Кроме того, увеличение скорости распространения ударной и отраженной волн по жестким сосудам приводит к смещению времени возвращения отраженной волны из диастолы в позднюю систолу, что является причиной снижения диастолического АД (ДАД) и, как следствие, уменьшения коронарной перфузии. Снижение ДАД и увеличение САД приводит к повышению пульсового АД (ПАД), что ускоряет повреждение артерий и ассоциируется с поражением органов мишеней [4].

### Методы оценки сосудистой жесткости

В клинической практике оценку артериальной жесткости можно проводить с помощью различных показателей. На сегодняшний день, наиболее изученными из них являются ПАД, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), индекс аугментации (Augmentation index, Alx), скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВао), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI).

Одним из первых параметров, позволяющих судить о жесткости сосудов, является ПАД. Механизм повышения ПАД при увеличении ригидности артериальной стенки описан выше. Впервые негативное влияние ПАД выше 63 мм рт. ст. на смертность пациентов с артериальной гипертензией (АГ) от ишемической болезни сердца (ИБС) продемонстрировал S. Madhavan в 1994 году [5]. Убедительные доказательства негативного влияния высокого ПАД на прогноз пациентов с сердечно-сосудистой патологией были получены и в ходе Фрамингемского исследования [6]. Оказалось, что при одном и том же уровне САД в диапазоне от 130 до 170 мм рт. ст. коронарный риск значительно возрастал по мере увеличения ПАД и тесно коррелировал с поражением органов мишеней. В исследовании RIUMA [7] было продемонстрировано большее прогностическое значение среднесуточного ПАД, в частности его увеличение более 53 мм рт. ст. приводило к пятикратному возрастанию риска всех сердечно-сосудистых осложнений. Также [8] показана более тесная взаимосвязь центрального ПАД с индексом массы миокарда левого желудочка в сравнении с периферическим. К числу положительных аспектов оценки сосудистой жесткости с помощью ПАД следует отнести низкую стоимость данного метода и высокую доступность. Вместе с тем, уровень ПАД, зависит от величины ударно-

го объема, частоты сердечных сокращений и исходного уровня АД, что ограничивает применение этого показателя, особенно у молодых пациентов с гиперкинетическим типом кровообращения.

Достаточно простым и доступным методом оценки сосудистой жесткости является также метод определения ЛПИ. ЛПИ отражает отношение САД на лодыжечном уровне и на уровне плеча. Снижение ЛПИ менее 0,9 является предиктором ИБС, инсульта, транзиторных ишемических атак, почечной недостаточности и общей смертности [3]. Необходимо отметить, что ЛПИ, так же, как и ПАД, не может считаться высокоспецифичным маркером артериальной ригидности, так как на него оказывает влияние атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей [9].

Менее изученным критерием артериальной ригидности в сравнении с ЛПИ и ПАД является Alx. Тем не менее, в литературе [10] имеются данные о том, что он может служить независимым предиктором коронарных событий и достоверно коррелирует с выраженностью ГЛЖ. Кроме того, Alx обладает независимым предиктивным значением при прогнозировании риска общей смертности у больных с достоверным диагнозом ишемической болезни сердца [11]. По некоторым данным [12], увеличение Alx диагностируется еще до выявления таких показателей, как увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и снижение эндотелий-зависимой вазодилатации. Определение Alx может проводиться путем записи и последующего автоматического анализа сфигмограммы. Эта возможность реализована в таких приборах, как, например, объемный сфигмограф VaSera VS-1500N и система суточного мониторинга артериального давления VpLab с расширением Vasotens. К положительным сторонам Alx, как метода оценки сосудистой жесткости, следует отнести высокую чувствительность, а также изменчивость в ответ на проводимую терапию. Результаты собственных наблюдений, подтверждают высокую ценность метода, с целью оценки эффективности проводимой антигипертензивной терапии [13]. Отрицательной стороной метода является его зависимость от частоты сердечных сокращений и исходного уровня АД. К немаловажным недостаткам относится также отсутствие референсных значений. Известно только, что Alx, измеренный на плечевой артерии, должен находиться в диапазоне отрицательных значений.

«Золотым стандартом» оценки сосудистой жесткости по праву считается метод определения СПВао.

Измерение характеристик распространения волн по аортальному пути представляется клинически наиболее уместным, поскольку аорта и ее главные ветви ответственны за большинство патофизиологических эффектов артериальной жесткости. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца жесткость артериальной стенки следует определять неинвазивно путем измерения каротидно-фemorальной СПВао [14, 15]. Измерение СПВао в других сегментах, например, в лодыжечно-плечевом, также может быть полезно при оценке и прогнозировании исходов ССЗ, однако долгосрочные исследования данного метода на территории США и Европы отсутствуют. Измерение же скорости пульсовой волны в других сегментах артерий, например, «сонно-лучевом», не рекомендовано, поскольку эти измерения не обладают прогностической ценностью.

Прогностическая ценность определения СПВао в отношении сердечно-сосудистого риска имеет широкую доказательную базу. В частности, в ходе 5-летнего наблюдения за пациентами с АГ показано увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти в 1,4 раза по мере нарастания СПВао на каждые 3,5 м/с независимо от других известных факторов риска [16]. Ряд авторов считают [17], что СПВао взаимосвязана с риском острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, сердечно-сосудистой и общей смертности более тесно, чем возраст, уровень артериального давления, курение, ГЛЖ и наличие ИБС.

Для измерения СПВао можно использовать различные варианты регистрации волн. Соответствующие датчики могут отражать давление, растяжение стенки артерии, скорость кровотока, измеренную доплеровским методом. Путь, пройденный волной, обычно приравнивается к поверхностному расстоянию между двумя участками регистрации.

В методах на основе апланационной тонометрии (например, «традиционное» устройство SphygmoCor) используется пьезоэлектрический тонометр. Устройство SphygmoCor было использовано в исследованиях жесткости артериальной стенки при ХБП, а также в некоторых других исследованиях. С января 2016 года в США, технология SphygmoCor одобрена для применения в рутинной клинической практике для измерения центрального АД, индекса аугментации, СПВао, а затраты возмещаются страховыми компаниями.

Примером приборов, использующих механодатчики для регистрации пульсовых волн, может служить система Complior System. Эта методика использова-

лась в большинстве эпидемиологических исследований, продемонстрировавших прогностическую ценность СПВао для сердечно-сосудистых событий.

Одним из вариантов устройств, регистрирующих колебания стенки артерий, являются объемные сфигмометры, оборудованные 4-мя осциллометрическими манжетами, которые располагаются на обеих руках и лодыжках (Omron VP1000, VaSera VS-1500N, ABI-system 100). Кроме того, система суточного мониторинга артериального давления VpLab с расширением Vasotens также способна рассчитывать СПВао путем регистрации сфигмограммы в одной точке (на плече), с помощью специального математического алгоритма.

Несмотря на большую доказательную базу необходимо подчеркнуть и некоторые ограничения использования СПВао с целью оценки артериальной ригидности. В частности, качественная регистрация пульсовых волны давления с помощью механодатчиков и апланационной тонометрии на бедренной артерии может вызвать затруднения у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом и заболеваниями периферических артерий [18]. При наличии аортального, подвздошного или проксимального бедренного стенозов может наблюдаться искажение результатов при использовании любого метода измерения. Абдоминальное ожирение, особенно у мужчин и большой размер бюста у женщин приводят к погрешностям в измерении расстояния между двумя участками регистрации [19]. При этом расстояние должно быть измерено точно, поскольку даже небольшие погрешности могут повлиять на абсолютное значение СПВао [20]. Различные исследователи рекомендуют использовать общее расстояние между точками регистрации на сонной и бедренной артериях, либо вычитать расстояние от сонной артерии до яремной вырезки из общего расстояния, либо вычитать расстояние от сонной артерии до яремной впадины из расстояния между яремной впадиной и местом измерения на бедренной артерии [19]. Все три варианта позволяют только приблизительно оценивать расстояние, что является несущественным в исследованиях, нацеленных на выявление отличий между исходным и повторным измерениями. Однако при сравнении результатов различных исследований, отличия в методах измерения расстояния становятся критически важными, что также накладывает определённые ограничения на использование метода. Кроме того, значение СПВао зависит от исходного уровня АД.

В последние годы все более пристальное внимание привлекает новый маркер высокой сосудистой жесткости, не зависящий от исходного уровня АД — CAVI. Доказано, что уровень CAVI отражает степень выраженности коронарного атеросклероза у больных с установленной ИБС [21]. В исследованиях с использованием ангиографии установлено, что жесткость сосудистой стенки (CAVI) увеличивается пропорционально числу пораженных атеросклерозом коронарных артерий [22], а также протяженности и степени их стенозирования [21]. Кроме того, CAVI является независимым параметром, положительно ассоциированным с индексом коронарного кальция и степенью стеноза коронарных артерий [23]. Имеется значительная связь между CAVI и выраженностью атеросклероза в каротидных артериях у больных цереброваскулярными заболеваниями [24].

Измерение CAVI проводится с помощью объемного сфигмографа VaSera VS-1500N. Кроме CAVI с помощью данного прибора возможно измерение ЛПИ, AIx, и СРВао. Одновременный анализ основных маркеров высокой сосудистой жесткости позволяет использовать данный прибор в ходе проведения скрининга на выявление субклинического поражения сосудистой стенки. Необходимо отметить также, что согласно приказу Минздрава России от 26 декабря 2016 г. № 997н «Об утверждении Правил проведения функциональных исследований», объемные сфигмометры включены в стандарт оснащения отделения функциональной диагностики.

Подводя итог обсуждения методов оценки сосудистой жесткости, хотелось бы подчеркнуть, что указанные маркеры артериальной ригидности не являются взаимозаменяемыми, а обладают независимой прогностической значимостью и, следовательно, для более точного определения сердечно-сосудистого риска у конкретного больного, необходима их комплексная оценка.

### **Клиническое значение определения сосудистой жесткости**

В целом, оценка артериальной жесткости может быть использована в качестве скрининга для выявления доклинического атеросклероза и определения групп высокого сердечно-сосудистого риска. Большое значение имеет выявление субклинического поражения сосудистой стенки у лиц без имеющихся ССЗ с целью своевременной модификации их образа жизни и возможного дальнейшего предотвращения структурно-функциональных изменений органов мишеней.

Аортальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных АГ [3, 25]. По результатам измерения артериальной жесткости значительная часть больных АГ из группы среднего риска, может быть реклассифицирована в группы более высокого сердечно-сосудистого риска.

Установлено, что снижение эластичности сосудов свидетельствует о прогрессировании атеросклероза и ассоциируется с общей распространенностью атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС и поражением периферических артерий [26].

Головной мозг особенно чувствителен к снижению эластичности сосудов и, как следствие, более пульсирующему потоку крови [4]. Местный кровоток связан с низким сопротивлением микрососудов, что облегчает проникновение избыточной энергии пульсирующего потока в микрососудистое русло [27]. Это может способствовать повторным эпизодам микрососудистой ишемии, повреждению тканей и проявляется напряжением белого вещества, клинически неподтвержденными очаговыми инфарктами головного мозга и атрофией ткани, что вносит свой вклад в развитие когнитивных нарушений и деменции. Жесткость аорты также связана с повышенным риском ишемического или геморрагического инсульта [28].

Артериальная ригидность тесно взаимосвязана со снижением скорости клубочковой фильтрации и является предиктором прогрессирования нарушения функции почек, вплоть до терминальных стадий, требующих диализа [29]. Повышение сосудистой жесткости ассоциируется и с более высоким риском развития альбуминурии и ее прогрессирования [30]. Высокая артериальная ригидность является мощным независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности в популяции больных ХБП [31].

Приведенные данные позволяют говорить о высокой прогностической значимости показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки при определении суммарного сердечно-сосудистого риска у различных категорий пациентов. Однако кроме решения задач, связанных с оценкой сердечно-сосудистого риска, показатели артериальной ригидности могут быть использованы и для контроля проводимой терапии. Несмотря на то, что сегодня еще не получено убедительных доказательств улучшения прогноза в ответ на снижение сосудистой жесткости, можно предполагать, что по

аналогии с ГЛЖ, такие данные в скором времени появятся. В этой связи, снижение жесткости сосудов уже сегодня должно являться отдельной целью (промежуточной конечной точкой) терапии пациентов с ССЗ, наравне с достижением целевого уровня АД, холестерина, кардио-нефропротекцией и т. д.

Среди немедикаментозных методов воздействия на сосудистую стенку отмечено положительное влияние умеренных физических упражнений, снижения массы тела, низкосолевого питания, умеренного употребления алкоголя, употребление в пищу чеснока, рыбьего жира и  $\alpha$ -линолевой кислоты [32].

Лекарственными препаратами с доказанным эффектом замедления ремоделирования сосудов являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты ангиотензиновых рецепторов 2 типа, блокаторы кальциевых каналов, некоторые бета-блокаторы с вазодилатирующими эффектами, индапамид, нитраты и статины [33, 34, 35]. Результаты собственного исследования [13] показывают более высокую эффективность фиксированной

комбинации, включающей амлодипин и лизиноприл, в сравнении с монотерапией метопрололом.

## Заключение

Таким образом, на сегодняшний день в арсенале врача имеется достаточное количество методов оценки артериальной жесткости. В их числе есть, как доступные маркеры (ПАД и ЛПИ), так и более чувствительные и специфичные (AIx, СРВао, САVI) требующие, однако дополнительного оборудования. Использование указанных показателей сосудистой жесткости в повседневной клинической практике с целью оценки кардиоваскулярного риска и эффективности проводимой терапии, безусловно, должно способствовать повышению качества оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

## Литература / References

1. Maslennikova GYA, Oganov RG. Russian experience in reducing the burden of noncommunicable diseases and proposals for international cooperation. *Preventive medicine*. 2016;19 (4): 4–6. Russian (Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Российский опыт по снижению бремени неинфекционных заболеваний и предложения для международного сотрудничества. *Профилактическая медицина*. 2016;19 (4): 4–6).
2. Health care in Russia. 2015: A statistical compilation. Rosstat. 2015:174. Russian (Здравоохранение в России. 2015: Статистический сборник. Росстат. 2015:174).
3. Consistent opinion of Russian experts on arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2016;15 (2): 4–19. Russian (Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15 (2): 4–19).
4. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *JAppl Physiol*. 2008;105:1652–1660.
5. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension*. 1994;23:395–401.
6. Franklin SS, Khan SA, Wong ND. Is pulse pressure useful for predicting coronary heart disease? The Framingham Study. *Circulation*. 1999;100:354–360.
7. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G. Ambulatory blood pressure an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793–801.
8. Sharman JE, Fang ZY, Haluska B. Left ventricular mass in patients with type 2 diabetes is independently associated with central but not peripheral pulse pressure. *Diabetes Care*. 2005;28:937–939.
9. Recommendations of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease (2011). *Rational pharmacotherapy in cardiology* (2011). 2012;4:4–73. Russian (Рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий (2011). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;4:4–73).
10. Dzizinsky AA, Protasov KV. Arterial stiffness as a new factor in assessing the prognosis of arterial hypertension (literature review). *Bulletin of the VSNC SO RAMN*. 2006;6 (52): 209–215. Russian (Дзизинский А.А., Протасов К.В. Артериальная жесткость как новый фактор оценки прогноза артериальной гипертонии (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2006;6 (52): 209–215).
11. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *J Hypertens*. 2005;45 (5): 980–985.
12. Broyak ON, Senchikhin VN, Lyamina SV. Arterial stiffness is a reliable marker of endothelial dysfunction in the early stages of the development of arterial hypertension, arterial hypertension. 2008;14 (4): 336–340. Russian (Брояк Н.А., Сенчихин В.Н., Лямина С.В. Артериальная ригидность — надежный маркер эндотелиальной дисфункции на начальных

- этапах развития артериальной гипертонии, Артериальная гипертония. 2008;14 (4): 336–340).
13. Drozdetsky SI, Kuchin KV, Tikhomirova YuR. Comparative assessment of the effects of two antihypertensive treatment regimens on arterial stiffness. *Diary of Kazan Medical School.* 2015;3 (9): 5–15. Russian (Дроздецкий С.И., Кучин К.В., Тихомирова Ю.Р. Сравнительная оценка влияния двух режимов антигипертензивной терапии на артериальную ригидность. *Дневник казанской медицинской школы.* 2015;3 (9): 5–15).
  14. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *J Hypertension.* 2015;66 (3): 698–722.
  15. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30:445–448.
  16. Boutourie P, Tropeano AI, Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor primary coronary events in hypertensive patients (A longitudinal study). *Hypertension.* 2002;39:10–15.
  17. Laurent S, Boutourie P, Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37:1236–1241.
  18. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Med Biol Eng.* 1972;10:327–335.
  19. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. 2002;15:445–452.
  20. Chiu YC, Arand PW, Shroff SG. Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. *Am Heart J.* 1991;121:1460–1470.
  21. Isnard RN, Pannier BM, Laurent S. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch inessential hypertension: a noninvasive study. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:399–405.
  22. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L. On behalf of European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *EurHeart J.* 2006;27:2588–2605.
  23. Park HE, Choi SY, Kim MK. Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis inpatients with abnormal glucose metabolism: Assessment with 256 slice multi-detector computed tomography. *J Cardiol.* 2012;60 (5): 372–376.
  24. Izuhara M, Shioji K, Kadota S. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circ J.* 2008;72 (11): 1762–1767.
  25. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1318–1327.
  26. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2004;43:1239–1245.
  27. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function. *Brain.* 2011;134 (11): 3398–3407.
  28. Laurent S, Katsahian S, Fassot C. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke inessential hypertension. *Stroke.* 2003;34:1203–1206.
  29. Ford ML, Tomlinson LA, Chapman TP. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Hypertension.* 2010;55:1110–1115.
  30. Bouchi R, Babazono T, Mugishima M. Arterial stiffness is associated with incident albuminuria and decreased glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2011;34:2570–2575.
  31. Blacher J, Guerin AP, Pannier B. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999;99:2434–2439.
  32. Lopatin YuM., Ilyukhin OB. Control of vessel stiffness. Clinical significance and methods of correction. *The heart.* 2007;6 (3): 128–132. Russian (Лопатин Ю.М., Илюхин О.В. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции. *Сердце.* 2007;6 (3): 128–132).
  33. Kosheleva ON., Rebrov AP. Features of the processes of remodeling of the heart and blood vessels in patients with heart failure on the background of 6-month therapy with lisinopril. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2010;6 (3): 323–328. Russian (Кошелева Н.А., Ребров А.П. Особенности процессов ремоделирования сердца и сосудов у больных сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной терапии лизиноприлом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2010;6 (3): 323–328).
  34. Nedogoda SV, Chalyabi TA. Vascular rigidity and pulse wave velocity: new risk factors for cardiovascular complications and targets for pharmacotherapy. *Topical issues of diseases of the heart and blood vessels.* 2006;4:33–49. Russian (Недогода С.В, Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов.* 2006;4:33–49).
  35. Oleynikov VE, Moiseev IYa, Melnikova ON. The clinical value of indicators of local and regional vascular rigidity, the possibility of pharmacological correction. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2017;16 (1): 22–26. Russian (Олейников В.Э., Моисеева И.Я., Мельникова Н.А. Клиническая ценность показателей локальной и региональной сосудистой ригидности, возможности фармакологической коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16 (1): 22–26).

# Новые рекомендации EHRA по антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий: комментарии российских экспертов

**Канорский С.Г.<sup>1</sup>, Гиляревский С.Р.<sup>2</sup>, Тарасов А.В.<sup>3</sup>, Жук В.С.<sup>4</sup>, Явелов И.С.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия.

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

<sup>4</sup> Клиника им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия.

## Авторы

**Канорский Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2.

**Гиляревский Сергей Руджерович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии.

**Тарасов Алексей Владимирович**, к.м.н., заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции.

**Жук Вадим Сергеевич**, к.м.н., врач-кардиолог, заместитель главного врача по кардиологии.

**Явелов Игорь Семенович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики.

*В 2018 году эксперты Европейской ассоциации аритмологов представили новые рекомендации по пероральной антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий. В рекомендации был включен широкий спектр практических аспектов применения антикоагулянтной терапии. В настоящем документе представлены комментарии ведущих российских экспертов по 4 основным направлениям: общие аспекты применения новых оральных антикоагулянтов (НОАК), контроль эффективности НОАК, побочные эффекты и устранение осложнений НОАК и практические аспекты применения НОАК в определенных группах больных.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердия, новые оральные антикоагулянты, рекомендации.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила 1.08.2018

Принята к публикации 16.08.2018

## New EHRA guidelines on anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: comments of Russian expert

Kanorskii S.G.<sup>1</sup>, Gilyarevskii S.R.<sup>2</sup>, Tarasov A.V.<sup>3</sup>, Zhuk V.S.<sup>4</sup>, Yavelov I.S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup> National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Pirogov Medical Center, St. Petersburg, Russia

### Authors

**Sergei G. Kanorskii**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the Department of Therapy № 2.

**Sergei R. Gilyarevskii**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy.

**Aleksei V. Tarasov**, M.D., Ph.D., head of the Department of Management of Complex Arrhythmias and Electric Cardiac Pacing.

**Vadim S. Zhuk**, M.D., Ph.D., deputy chief physician in cardiology.

**Igor S. Yavelov**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, leading scientist of the Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics.

*The experts of the European Heart Rhythm Association prepared new guidelines on oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. These guidelines included a wide spectrum of practical aspects of the use of anticoagulant therapy. This document provides comments of the leading Russian experts on four main directions: general aspects of the use of new oral anticoagulants (NOA), control of NOA efficiency, NOA adverse effects and management of complications of NOA therapy, and practical aspects of NOA therapy in several groups of patients.*

**Keywords:** atrial fibrillation, new oral anticoagulants, guidelines.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

### Список сокращений

EHRA — Европейская ассоциация аритмологов

АВК — антагонист витамина К

АСК — ацетилсалициловая кислота

АТТ — антитромботическая терапия

АЧТВ — активированное частичное тромбопластическое время

БГП IIb/IIIa — блокаторы гликопротеина IIb/IIIa

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИБС — ишемическая (коронарная) болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

ИПН — ингибиторы протонного насоса

МНО — международное нормализованное отношение

НМГ — низкомолекулярный гепарин

НОАК — новые оральные антикоагулянты

НФГ — нефракционированный гепарин

ОАК — оральные антикоагулянты

ОКС — острый коронарный синдром

ПВ — протромбиновое время

ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь

ПТ — протромбин

ПТВ — протромбиновое время

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

РТВ — разведенное тромбированное время

СВЛ — стенты, выделяющие лекарство

СКФ — скорости клубочковой фильтрации

ТВ — тромбиновое время

ТИА — толщина интима медиа

ФП — фибрилляция предсердий

ХБП — хроническая болезнь почек  
ЧПЭХО — чреспищеводная эхокардиография

ЭКА — экариновое время свертывания

В Барселоне (Испания) 18–20 марта 2018 года состоялся конгресс Европейской ассоциации аритмологов (EHRA), в рамках которого были представлены новые рекомендации по пероральной антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий [1]. Документ состоит из 20 глав, которые можно объединить в 4 главные направления: общие аспекты применения новых оральных антикоагулянтов (НОАК), контроль эффективности НОАК, побочные эффекты НОАК и устранение осложнений и практические аспекты применения НОАК в определенных группах больных.

Ниже представлены комментарии ведущих российских экспертов по актуальным вопросам применения НОАК у больных с фибрилляцией предсердий.

### Общие аспекты применения новых оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий

Очевидно, что разворачивается процесс экспансии новых оральных антикоагулянтов (НОАК) в сфере предупреждения тромбозов, в частности, у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Можно ожидать, что в ближайшем будущем применение НОАК останется невозможным только у больных с ФП и механическими протезами клапанов, умеренным/тяжелым митральным стенозом ревматического генеза [2]. В новой редакции практического руководства European Heart Rhythm Association разрешено применять НОАК у пациентов с ФП и биопротезами клапанов, после опера-

тивной коррекции митрального порока, транскатетерной имплантации аортального клапана.

Внимание врачей должно привлечь указание на необходимость регулярного (не реже 1 раза в год) контроля за пациентами, принимающими НОАК (оценка уровня гемоглобина, показателей функции почек и печени). Еще чаще следует проводить лабораторные исследования крови у больных со сниженной функцией почек, в пожилом и старческом возрасте. При этом в повседневной работе клиницисты оценивают функцию почек у пациентов путем расчета скорости клубочковой фильтрации, тогда как во время проведения крупных рандомизированных исследований НОАК функцию почек определяли по величине клиренса креатинина (по формуле Cockcroft-Gault). Ни один НОАК не может быть назначен при клиренсе креатинина <15 мл/мин по причине накопления в организме, угрожающего кровотечением. Сниженные дозы ривароксабана (15 мг 1 раз в сутки) или апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) могут применяться при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин. Дабигатран не может использоваться при клиренсе креатинина <30 мл/мин, но при его значениях 30–50 мл/мин допустимо назначение данного НОАК в дозах 110 или даже 150 мг (в зависимости от риска кровотечения) 2 раза в сутки (рис. 1).

Перед хирургическим вмешательством НОАК необходимо отменять за 24–48 часов до него в зависимости от степени риска кровотечения. Между тем у пациентов с хронической болезнью почек, получа-

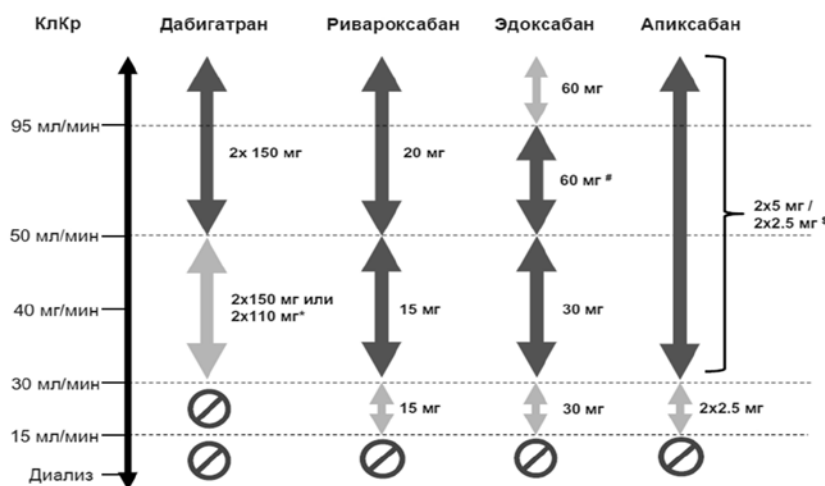


Рис. 1. Применение НОАК по величине клиренса креатинина



ющих дабигатран, период между его отменой и хирургической процедурой должен составлять, в зависимости от клиренса креатинина, 48–96 часов.

В случае развития острого коронарного синдрома у пациента, принимающего НОАК, немедленно может выполняться чрескожное коронарное вмешательство, предпочтительно с использованием радиального доступа. У получающих НОАК продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии после чрескожного коронарного вмешательства должна быть сокращена (не более 3 месяцев). После периода двойной терапии (НОАК + клопидогрел до 12 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства), которая может стартовать и от чрескожного коронарного вмешательства, пациентов следует переводить на монотерапию НОАК.

Возобновление терапии НОАК следует рассматривать через 3–14 дней после ишемического инсульта в зависимости от степени неврологического дефицита и при исключении геморрагической трансформации по данным компьютерной томографии мозга.

В настоящее время применение НОАК в ряде клинических ситуаций еще недостаточно изучено в крупных рандомизированных исследованиях. Поэтому обновленное практическое руководство EHRA по применению НОАК у больных с ФП позволяет практикующим врачам принимать решения в соответствии с согласованным мнением ведущих экспертов.

## Контроль эффективности НОАК

### Перевод больных на другой режим применения антикоагулянта

При переводе больных с применения одного антикоагулянта на применение другого следует убедиться в непрерывности антикоагулянтной терапии, но уменьшая до минимума риск развития кровотечения. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности различных режимов применения антикоагулянтов следует интерпретировать с учетом индивидуальных характеристики больного [1].

### Перевод с антагониста витамина К (АВК) на новый оральные антикоагулянт (НОАК)

НОАК могут быть назначены немедленно, если МНО составляет менее 2,0. Если МНО соответствует диапазон 2,0–2,5, НОАК могут быть начаты немедленно или (предпочтительнее) на следующий день. При МНО более 2,5 следует учитывать как значение МНО, так и время полувыведения конкретного АВК для расчета периода, в течение которого МНО снизится ниже порогового уровня (время полувыведения аценокумарола, варфарина, фенпрокумона составляет 8–24, 36–48 и 120–200 ч соответственно). Предлагаемая схема перевода, основанная на данных вкладыша к препаратам, представлена на рис. 2. Вкратце, прием НОАК может быть начат при МНО 3,0 и менее для ривароксабана, 2,5 и менее для эдоксабана и 2,0 и менее для апиксабана и дабигатрана.

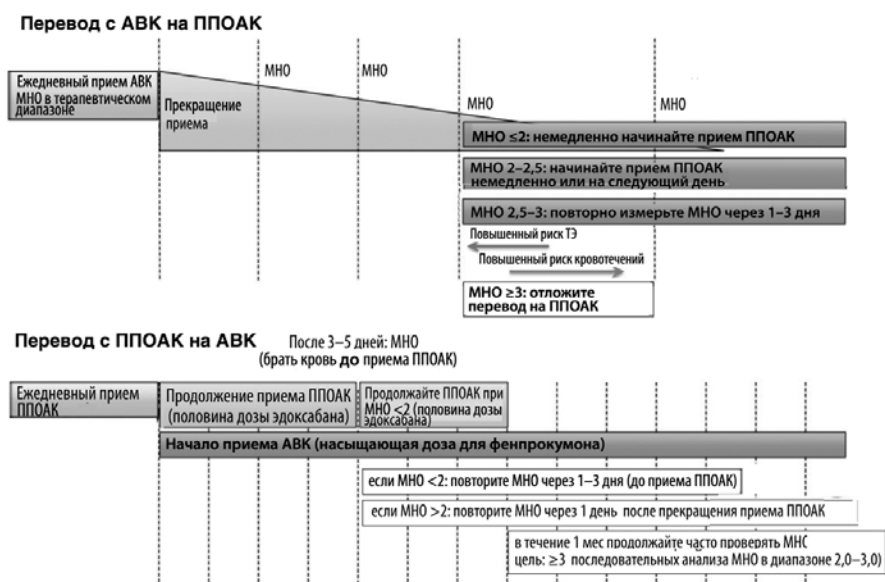


Рис. 2. Схема перевода больных с фибрилляцией предсердий с приема НОАК на прием АВК и наоборот

### **Перевод с НОАК на АВК**

Учитывая медленное начало действия АВК, может потребоваться 5–10 дней до достижения терапевтического диапазона МНО; причем может быть существенная индивидуальная вариабельность такого периода. Следовательно, НОАК и АВК должны применяться одновременно до тех пор, пока МНО не достигнет приемлемого терапевтического диапазона. Такая тактика сходна с используемой при назначении низкомолекулярного гепарина (НМГ) при начале приема АВК. Прием насыщающей дозы аценокумарола и варфарина не рекомендуется, но такой прием допустим при применении фенпрокумона.

Следует помнить о том, что применение НОАК может влиять на результаты измерения МНО, поэтому важно, чтобы соблюдались следующие условия: 1) МНО измерялось непосредственно до приема следующей дозы НОАК в период сочетанного применения АВК и НОАК; 2) МНО повторно измерялось в ранние сроки после прекращения приема НОАК (с целью оценки только эффекта приема АВК) для того, чтобы убедиться в эффективности антикоагулянтной терапии. Кроме того, рекомендуется тщательно наблюдать за уровнем МНО в течение первого месяца до получения стабильных результатов (например, при уровне МНО в диапазон от 2,0 до 3,0 по данным 3 последовательных анализов).

Если сочетанное применение НОАК в период начала приема АВК считается неприемлемым, в начальном периоде применения АВК возможен временный перевод больных с приема НОАК на применение НМГ, что может учитываться в некоторых случаях, особенно у больных с высоким риском развития тромбоземболических осложнений.

### **Перевод с приема НОАК на парентеральное введение антикоагулянтов**

Парентеральное введение антикоагулянтов (нефракционированного гепарина — НФГ) или НМГ может быть начато в момент предполагавшегося применения очередной дозы НОАК.

### **Перевод с парентерального введения антикоагулянтов на НОАК**

Внутривенное введение НФГ: применение НОАК обычно может начинаться через 2 ч (до 4 ч) после прекращения внутривенного введения НФГ (период полувыведения 2 ч).

Низкомолекулярные гепарины: применение НОАК может начинаться в момент предполагае-

мого применения следующей дозы НМГ. Следует соблюдать осторожность у больных с нарушенной функцией почек, поскольку у них элиминация НМГ может быть удлинена.

### **Прием НОАК у больных с хронической болезнью почек**

Клиническое решение о тактике лечения больного с ФП при наличии ХБП, у которого требуется прием антикоагулянтов, принимается с учетом результатов оценки функции почек [3]. Для оценки функции почек применяю несколько формул, каждая из которых имеет определенные преимущества и недостатки. Использование формулы СКД-EPI рекомендуется экспертами National Kidney Foundation для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ), так ее использование обеспечивало надежные результаты при разных стадиях ХБП. Однако в случае применения НОАК функцию почек предпочтительно следует оценивать на основании клиренса креатинина, рассчитанного с помощью формулы Кокрофта — Гаулта, который использовали в большинстве клинических исследований. Следует отметить, что установление диагноза ХБП и оценка ее тяжести возможна только при стабильной функции почек, но не в случае развития острой почечной недостаточности. В последнем случае концентрация креатинина в крови и рассчитанный клиренс креатинина может указывать лишь на умеренно сниженную (или даже нормальную) функцию почек, несмотря на реально тяжелое нарушение. При развитии острой почечной недостаточности терапия любым НОАК должна быть прекращена и назначен парентеральным антикоагулянтом (после тщательного сопоставления риска и преимуществ).

У больных, принимающих НОАК, следует тщательно наблюдать за функцией почек, с ее оценкой не реже 1 раза в год, с целью выявления изменения функции почек и соответствующей коррекции дозы НОАК. Если функция почек нарушена (т. е. при клиренсе креатинина 60 мл/мин и менее), рекомендуется более частая оценка функции почек (минимальную кратность измерения функции почек в месяцах можно определить с помощью формулы: клиренс креатинина/10). При наличии дополнительных факторов риска (например, таких, как пожилой возраст, ослабление, наличие нескольких сопутствующих заболеваний и т. д.), обоснованно более часто оценивать функцию почек, особенно при применении дабигатрана. Развитие сопутствующих заболеваний (например, инфекции, острая

сердечная недостаточность и т. д.) может временно влиять на функцию почек и в таких случаях следует оценивать функцию почек. Причем, больной должен знать о необходимости в таких случаях обращения к медицинскому работнику.

Следует также отметить, возможное уменьшение эффективности применения эдоксабана по 60 мг 1 раз в сутки по сравнению с варфарином у больных с клиренсом креатинина более 95 мл/мин. Следует отметить, что результаты вторичного анализа данных у больных, включённых в исследование ривароксабана и апиксабана указывали на сходную закономерность.

### **Применение НОАК у больных со слабовыраженной или умеренной ХБП (клиренс креатинина 30 мл/мин или более)**

По данным анализа основных клинических исследований НОАК, по сравнению с применением варфарина, прием всех 4 НОАК сопровождается устойчивой эффективностью и безопасностью у больных со слабовыраженной и умеренной ХБП, которая сопоставима с таковой в отсутствие ХБП. Более того, результаты исследования ARISTOTLE, позволяют предположить о менее высоком риске развития кровотечений при использовании апиксабана по сравнению с варфарином у таких больных; причем такие преимущества апиксабана становились статистически значимо более выраженными при более низком клиренсе креатинина при сохранении преимуществ по снижению риска развития инсульта [4]. Напротив, преимущества применения дабигатрана по 110 мг по сравнению с варфарином исчезали у больных с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин при сохранении сходного риска развития инсульта по сравнению с применением варфарина.

Применение соответствующей дозы НОАК представляется особенно важным при использовании таких препаратов у больных с ХБП. Несмотря на то, что дозы ривароксабана, апиксабана и эдоксабана снижались в зависимости от функции почек в ходе выполнения крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), в то время как в исследовании RE-LY в соответствии с рандомизацией больных распределяли в группу приема дабигатрана по 150 мг 2 раза в сутки или группу приема дабигатрана по 110 мг 2 раза в сутки в отсутствие снижения дозы при почечной недостаточности [4]. В инструкции по применению дабигатрана указано, что у больных с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин и высоким риском развития кровотечения

рекомендуется прием дабигатрана по 110 мг 2 раза в сутки. Учитывая доступность 3 ингибиторов Ха фактора, которые в меньшей степени выделяются почками, использование препаратов, относящихся к такому классу представляется предпочтительным у больных с нарушением функции почек. Применение НОАК в дозах, не соответствующих показаниям, сопровождается ухудшением прогноза. В частности, прием апиксабана у больных с нормальной функцией почек или слабовыраженным нарушением функции почек сопровождалось снижением эффективности (т.е. увеличением частоты развития инсульта) в отсутствие данных о более высокой безопасности в когорте больных с ФП, наблюдающихся у клинической практике.

### **Применение антикоагулянтов у больных с клиренсом креатинина в диапазоне 15–29 мл/мин**

Отсутствуют данные РКИ об эффективности применения НОАК с целью профилактики инсульта у больных с ФП и тяжелой ХБП или больных, у которых применяется замещающая почки терапия, так как в основные РКИ НОАК не включали больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин (за исключением небольшого числа больных с клиренсом креатинина 25–30 мл/мин, у которых применялся апиксабан). Следует однако отметить, что и варфарин никогда проспективно не изучался в РКИ, в которые были бы включены такие больные.

Ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (но не дабигатран) одобрены к применению в Европе для лечения больных с тяжелой ХБП (стадия 4, т.е. при клиренсе креатинина в диапазоне 15–29 мл/мин) со снижением дозы НОАК.

### **Применение НОАК у больных с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин и на диализе**

Эффективность и безопасность применения НОАК у больных с терминальной стадией ХБП и больных, находящихся на гемодиализе, остается неясной и продолжает изучаться в продолжающихся исследованиях. Результаты анализа данных регистров свидетельствовали о более высокой частоте госпитализаций или смерти от кровотечений у больных, находящихся на гемодиализе, которое в отсутствие зарегистрированных показаний начинали прием дабигатрана или ривароксабана по сравнению с АВК. В США, но не Европе и не в России, прием апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки в настоящее одобрено к применению у больных с хронической ХБП, кото-

рые зависят от выполнения гемодиализа. Следует однако отметить недавно полученные данные о том, что концентрация аписабана в крови при его приеме по 5 мг 2 раза в сутки в таких случаях превышает терапевтическую. У больных с указанными характеристиками концентрация НОАК в крови соответствовала таковой у лиц с нормальной функцией почек при приеме аписабана по 2,5 мг 2 раза в сутки (у небольшого числа больных, находящихся на гемодиализе), эдоксабана по 15 мг 1 раз в сутки (при тяжелой почечной недостаточности у жителей Японии) и ривароксабана по 10 мг 1 раз в сутки (у больных с терминальной ХБП). Причем следует отметить, что концентрация препарата в крови может считаться лишь косвенным показателем эффективности или безопасности. В отсутствие определенных данных РКИ с оценкой клинических исходов следует избегать применения НОАК в качестве стандартной тактики у больных с тяжелой дисфункцией почек (при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин) и у больных, которые находятся на гемодиализе. Однако, учитывая отсутствие убедительных данных об эффективности и безопасности применения АВК в такой ситуации, решение о выборе антикоагулянта может быть индивидуальным и приниматься коллегиально и с учетом предпочтений больного.

Отсутствуют данные о применении НОАК у больных, перенесших трансплантацию почек. Если НОАК используются у таких больных выбор дозы должна выбираться в соответствии с расчетными показателями функции почек; причем следует проявлять осторожность в связи с возможностью лекарственных взаимодействий между НОАК и сопутствующей иммуносупрессивной терапией.

### **Применение НОАК у больных с тяжелыми заболеваниями печени**

Применение всех 4 НОАК противопоказано у больных с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и клинически значимыми кровотечениями, включая больных с циррозом, тяжесть которого соответствует классу С по классификации Чайлда—Туркота—Пью. Ривароксабан также не должен использоваться у больных с ФП и циррозом печени, тяжесть которого соответствует классу В в связи с увеличением более, чем в 2 раза концентрации препарата в крови в таких случаях. Дабигатран, аписабан и эдоксабан могут с осторожностью применяться у больных с циррозом, тяжесть которого соответствует классу В. Назначать терапию и наблюдать за ее эффектами должна груп-

па врачей разных специальностей (включая гепатолога и гематолога) в условиях специализированных центров. Ни в одном из исследований НОАК не было отмечено увеличения риска развития повреждения печени. По мнению экспертов, такой риск может быть даже меньше, чем при применении АВК.

### **Как измерить антикоагулянтный эффект НОАК?**

Рутинно в клинической практике, НОАК не требуют мониторинга коагуляции: ни дозу, ни интервал приема препарата не нужно корректировать в ответ на изменения параметров коагуляции для зарегистрированных в настоящее время показаний. Однако лабораторная оценка воздействия препарата на антикоагуляционный эффект может помочь клиницистам в чрезвычайных ситуациях, а также в особых случаях [1].

Лабораторный мониторинг для долгосрочного использования также может быть рассмотрен у пациентов с особыми характеристиками (с очень высокой или низкой массой тела, с высоким риском кровотечения и для оценки приверженности терапии). Общепринятые исследования антикоагуляции (протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ)) не дают точной оценки эффектов НОАК, это может быть измерено только с помощью специфических анализов антикоагуляции, разработанных для количественной оценки НОАК плазмы крови. Поэтому, медицинским учреждениям рекомендуется рассмотреть возможность круглосуточной доступности этих тестов для чрезвычайных ситуаций.

Хромогенные анализы Анти-Ха фактора доступны для измерения концентраций ингибиторов Ха фактора в плазме крови, и с использованием проверенных тестовых калибраторов разведенного тромбинового времени (rTV), а также анализ экаринового времени свертывания (ЭКА) демонстрируют прямую линейную зависимость от концентрации дабигатрана и подходят для количественной оценки концентраций дабигатрана.

Обзор ожидаемых уровней максимума и минимума концентрации НОАК можно найти на рис. 3. При интерпретации анализа коагуляции у пациента, получающего НОАК, важно знать, когда НОАК был получен по отношению ко времени забора крови. Максимальный эффект от НОАК на тест свертывания будет происходить при максимальной концентрации в плазме, что наступает примерно через 1–3 часа после приема каждого из этих препаратов (табл. 1).

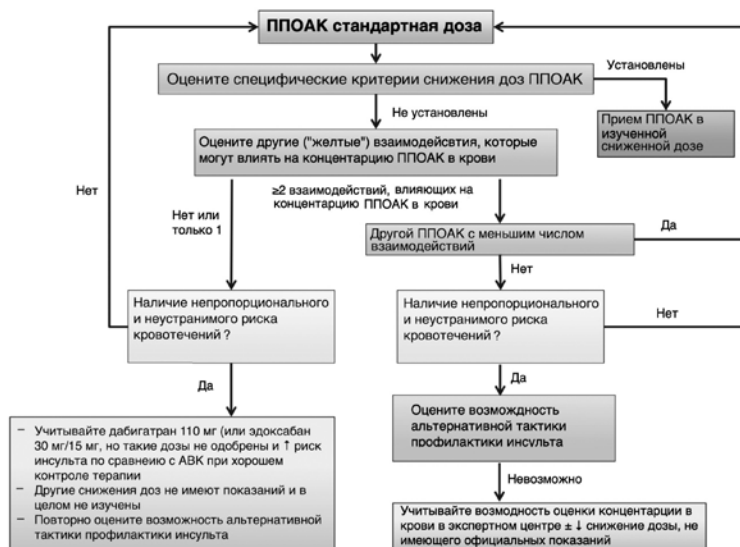


Рис. 3. Возможный алгоритм для выбора дозы НОАК с учетом лекарственных взаимодействий

### Измерение в экстренных ситуациях

В чрезвычайных ситуациях, таких как: кровотечение, экстренные инвазивные вмешательства или острый инсульт, доступные обычные тесты свертывания крови могут быстро информировать врача о антикоагуляционном эффекте на данный момент времени; специфические анализы могут обеспечить точную оценку уровней показателей плазмы. Тесты на коагуляцию также могут выявлять ассоциированные нарушения свертываемости, и в исключительных случаях запланированной операции с высоким уровнем риска кровотечения могут помочь клиницисту определить сроки вмешательства.

### Дабигатран

Для дабигатрана АЧТВ может обеспечить качественную оценку уровня антикоагулянтной активности препарата. Связь между дабигатраном

и АЧТВ является криволинейной в течении суток. Дабигатран оказывает малое влияние на ПВ и МНО при клинически значимых концентрациях в плазме, что делает его непригодным для оценки антикоагулянтной активности дабигатрана. Тромбиновое время (ТВ) очень чувствительно к присутствию дабигатрана, а нормальное значение ТВ исключает даже очень низкую дозу дабигатрана. Тесты рТВ и ЭКА позволяют измерять уровни дабигатрана в диапазоне, который является клинически значимым.

### Ингибиторы Ха фактора (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан)

Ингибиторы Ха фактора влияют на ПВ и АЧТВ в различной степени. Однако, АЧТВ не может использоваться для какой-либо значимой оценки ингибирующего эффекта Ха фактора из-за огра-

Таблица 1

Уровни в плазме и тесты коагуляции у пациентов, получающих НОАК

	Дабигатран	Апиксабан,	Эдоксабан	Ривароксабан
Ожидаемые уровни НОАК в плазме у пациентов с ФП (основанный на тесте разведенного тромбинового времени (рТВ)/ экаринового время свертывания (ЭКА) для дабигатрана и анти-Ха фактора (для ингибиторов Ха фактора)				
Ожидаемый разброс уровней в плазме (на пике) для стандартной дозы (ng/mL) *	64–443	69–321	91–321	184–343
Ожидаемый разброс уровней в плазме (самый низкий, «на дне») для стандартной дозы (ng/mL) *	31–225	34–230	31–230	12–137
Ожидаемое влияние НОАК на обычные тесты коагуляции				
ПВ	↑	(↑)	↑(↑)	↑↑(↑)
АЧТВ	↑↑(↑)	(↑)	↑	↑
Активированное время свертывания	↑(↑)	↑	↑	↑
ТВ	↑↑↑↑	—	—	—

\* Данный разброс значений показывается перцентили P5/95 для дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, и межквартильный диапазон для эдоксабана.

ниченного продления, большой вариабельности анализов и парадоксального ответа при низких концентрациях. Хотя ингибиторы Ха фактора демонстрируют зависящее от концентрации удлинение ПВ, эффект зависит как от самого ингибитора, так и от анализа. Кроме того, ПВ не является специфическим и может зависеть от многих других факторов (например, печеночной недостаточности, дефицита витамина К). В отношении аписабана ПВ не может использоваться для оценки антикоагулянтного эффекта. Для ривароксабана и, в меньшей степени, эдоксабана ПВ может давать некоторую количественную информацию, даже если чувствительность различных реагентов существенно различается и может быть нечувствительной к эффекту анти-Ха фактора.

### **Побочные эффекты НОАК и устранения осложнений**

Несмотря на отсутствие необходимости контроля и удобство приема оральных коагулянтов (ОАК) ошибки приема исключить невозможно. Самая частая и самая «человеческая» присущая каждому — элементарная забывчивость. Каждый пациент должен быть проинформирован, как поступить в случае пропуска приема очередной дозы препарата. Забытая доза должна быть принята незамедлительно если не прошло половины времени до следующего приема — 12 часов при однократном приеме и 6 при двукратном. Если половина времени прошла, следует принять следующую дозу и предпринять все усилия для исключения пропуска в будущем. Другая возможная ошибка — прием двойной дозы. При двукратном приеме рекомендуется пропустить следующий прием, при однократном продолжить лечение в обычном режиме.

Потенциально опасной в отношении кровотечений может быть ситуация, связанная с повышением концентрации препарата в плазме крови. Это возможно если пациент намеренно или нет принял больше трех таблеток препарата, или на фоне хронического приема развилась острая почечная недостаточность или, например, это стало результатом лекарственных взаимодействий. В случае передозировки некоторые коагуляционные тесты могут помочь. Так, нормальное АЧТВ исключает высокий уровень дабигатрана, а нормальное ПТВ исключает высокий уровень ривароксабана, аписабана и эдоксабана.

В целом НОАК достаточно безопасны, тем не менее, при их приеме абсолютное число кровотечений

возрастает. Оценке риска кровотечений посвящены соответствующие разделы рекомендаций. Если кровотечение возникает, важно быстро определить его угрозу для жизни пациента: мелкое, в данный момент не опасное, или большое — жизнеугрожающее. Кроме того, надо собрать информацию о том, какой конкретно препарат пациент принимает, в какой дозе, точное время последнего приема, состояние почек и сопутствующая терапия. Учитывая относительно короткий период полувыведения из плазмы НОАК, принимается выжидательная стратегия, либо рассматривается необходимость введения специфического реверсного (антиОАК) препарата.

Незначительные кровотечения при ОАК — терапии, как правило, разрешаются пропуском максимум одной дозы. В случае рецидивирующего течения допускается уменьшение дозы или замена на ОАК с другим механизмом действия. Однако при более значительном кровотечении, тем не менее, не угрожающем жизни, требуются мероприятия, направленные на лечение причины возникновения кровотечения, например, механическое сжатие, эндоскопический или хирургический гемостаз и другие. Уже на этом этапе следует планировать возможность диализа или применения специфического антидота. При угрозе жизни использование антидотов и других специальных препаратов может принести существенную пользу и уменьшить потенциальную опасность. Подробный алгоритм изложен на рис. 4.

Терапия ОАК после купирования кровотечения и устранения его причины в большинстве случаев может быть возобновлена. Все остальные кровотечения, особенно угрожающие жизни кровотечения, требуют повторной оценки пользы и риска повторного инициирования антикоагулянтов. Особенно после тяжелых и опасных для жизни кровотечений риски повторного инициирования антикоагулянтов могут перевесить преимущества. В таких случаях имплантация окклюдера в ушко левого предсердия можно рассматривать в качестве потенциальной замены долгосрочной антикоагуляции.

### **Практические аспекты применения НОАК в отдельных группах**

#### **Чрескожные коронарные вмешательства у больных с ФП, принимающих НОАК**

Подход к использованию НОАК при чрескожных коронарных вмешательствах (коронарном стенти-



Рис. 4. Алгоритмы действий при кровотечении на фоне терапии ОАК

ровании) у больных со стабильной ИБС и острым коронарным синдромом представлен на рис. 5. Он мало отличается от изложенного в предыдущей версии документа. Основное отличие — при принятии решения о проведении тромболитической терапии и парентеральном введении антикоагулянта во время тромболитизиса рекомендовано ориентироваться на уровень НОАК в крови, а не доступные коагулологические показатели.

Многие аспекты использования комбинированной антитромботической терапии после ЧКВ остаются невыясненными [1]. Это касается как ее продолжительности, так и ее состава. Решение должно приниматься индивидуально, с учетом особенностей конкретного больного. Предложенный в данном документе алгоритм предполагает применение тройной антитромботической терапии в течение 1–7 дней после ЧКВ (до выписки). В дальнейшем

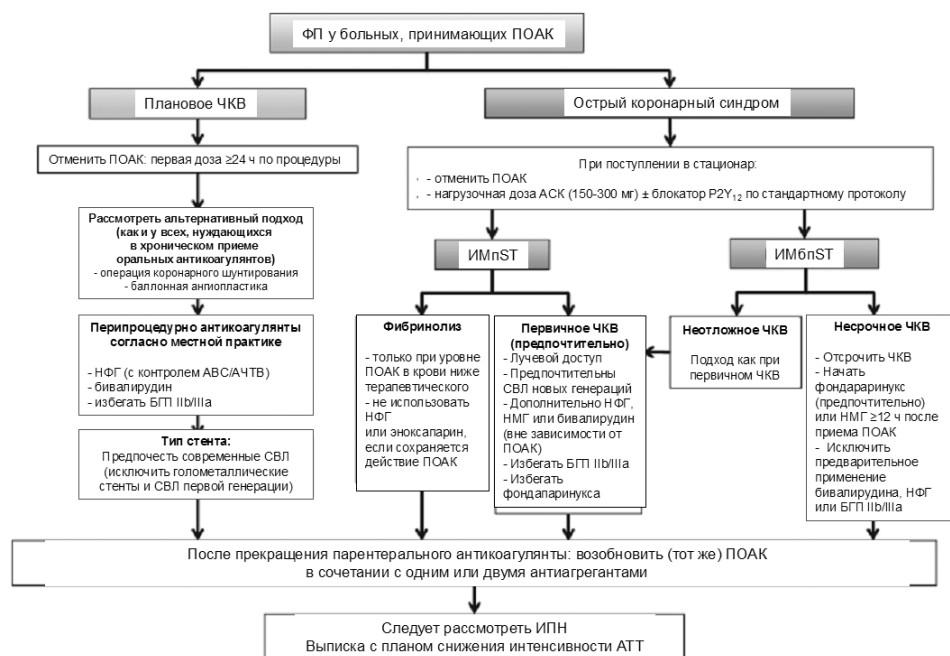


Рис. 5. ЧКВ у больных с ФП, принимающих НОАК.

**Примечания:** АТТ — антитромботическая терапия; БГП IIb/IIIa — блокаторы гликопротеина IIb/IIIa; ИМ — инфаркт миокарда; ИПН — ингибиторы протонного насоса; НМГ — низкомолекулярный гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин; СВЛ — стенты, выделяющие лекарство.

после имплантации современных типов стентов, выделяющих лекарство, у больных со стабильной ИБС предлагается предпочесть двойную антитромботическую терапию (НОАК в сочетании с АСК или клопидогрелом) вплоть до 1 года, затем — монотерапию НОАК. Подобный подход возможен и при ЧКВ у больных с острым коронарным синдромом, однако здесь предусмотрена и тройная антитромботическая терапия с обычным сроком в 3 месяца (что меньше, чем в рекомендациях других групп экспертов, когда говорят о 6 месяцах тройной антитромботической терапии). Основания для сокращения срока двойной/тройной антитромботической терапии — неустраняемый высокий риск кровотечений, низкий атеротромботический риск. Основания для продления срока двойной/тройной антитромботической терапии — имплантация стентов, выделяющих лекарство, первого поколения, высокий атеротромботический риск (стентирование ствола левой коронарной артерии, проксимального стеноза ПМЖВ, проксимальной бифуркации, повторные инфаркты миокарда в анамнезе, тромбозе стента в анамнезе) при низком риске кровотечений. У больных с суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc =1 у мужчин или =2 у женщин в сочетании с повышенным риском кровотечений предлагают отказаться от НОАК, ограничившись антиагрегантами.

**Дозы НОАК после ЧКВ у больных с неклапанной ФП:** апиксабан — доза будет определена после получения результатов исследования AUGUSTUS (в нем используются стандартные дозы для больных с неклапанной ФП), дабигатрана этексилат — 110 мг 2 раза в сутки или 150 мг 2 раза в сутки, ривароксабан — 15 мг 1 раз в сутки (10 мг 1 раз в сутки у больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин), эдоксабан — доза будет определена после получения результатов исследования ENTRUST-AF PCI [5]. При этом под-

черкивается, что для целей профилактики инсульта эффективность дозы ривароксабана, использованной в исследовании PIONEER AF-PCI (15 мг 1 раз в сутки), остается не до конца изученной в силу статистических ограничений данного исследования, по крайней мере по сравнению со стандартной дозой АВК или дозой ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки у больных с нормальным клиренсом креатинина [6]. При использовании дабигатрана в сочетании с одним антиагрегантом (изучался клопидогрел) в целом предлагают предпочесть дозу 150 мг 2 раза в сутки, оставив дозу 110 мг 2 раза в сутки для больных с высоким риском кровотечений.

### Хирургические вмешательства у больных, принимающих НОАК

Данные об оптимальных подходах к использованию НОАК при различных хирургических вмешательствах ограничены. При принятии решения о том, когда следует прекратить и возобновить прием НОАК, следует учитывать особенности больного (возраст, кровотечения в анамнезе, сопутствующее лечение, функция почек), а также факторы, связанные с операцией (табл. 2).

### НОАК и восстановление синусового ритма (кардиоверсия)

Возможности применения НОАК при кардиоверсии представлены на рис. 6.

### НОАК при ишемическом инсульте

Особенности лечения острого ишемического инсульта у принимающих НОАК представлены на рис. 7.

Возобновление НОАК рекомендуют рассматривать через ≥1 дня после ТИА, ≥3 дней после ишемического инсульта с легким неврологическим де-

Таблица 2

**Время приема последней дозы НОАК перед началом плановых инвазивных вмешательств**

Клиренс креатинина (мл/мин)	Дабигатрана этексилат		Апиксабан, ривароксабан, эдоксабан	
	При отсутствии существенного риска кровотечений и/или адекватном локальном гемостазе возможна процедура при минимальной концентрации препарата в крови (в частности, через 12 или 24 часа после приема последней дозы).			
	Низкий риск кровотечений	Высокий риск кровотечений	Низкий риск кровотечений	Высокий риск кровотечений
≥80	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
50–80	≥36 ч	≥72 ч	≥24 ч	≥48 ч
30–50	≥48 ч	≥96 ч	≥24 ч	≥48 ч
15–30	Не показан		≥36 ч	≥48 ч
<15	Нет официального разрешения для использования			
Не нужна терапия «моста» с использованием НМГ/НФГ				
Возобновить полную дозу НОАК ≥24 ч после вмешательства при вмешательствах с низким риском кровотечений и 48 (–72) ч при вмешательствах с высоким риском кровотечений.				
При плановых хирургических вмешательствах больные должны получить письменные инструкции с указанием ожидаемой даты и времени процедуры, даты и времени последнего приема НОАК (и всех других лекарственных средств).				



фицитом, ≥6–8 дней после ишемического инсульта с умеренным неврологическим дефицитом, ≥12–14 дней после ишемического инсульта с умеренным неврологическим дефицитом (в последних двух случаях после повторного КТ или МРТ в предшествующие 24 часа, чтобы исключить геморрагиче-

скую трансформацию инсульта. О более раннем начале НОАК предлагают подумать у больных с очень высоким риском рецидива инсульта (в частности, тромб в ушке левого предсердия) при отсутствии геморрагической трансформации по данным КТ или МРТ. Эти подходы соответствуют предложени-

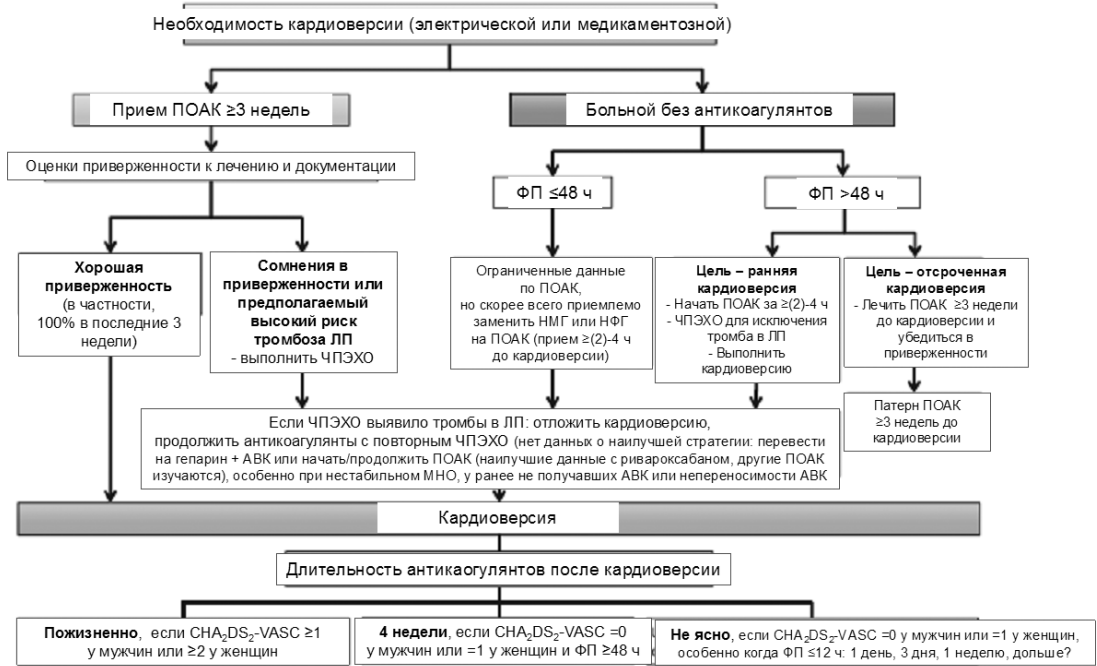


Рис. 6. НОАК при кардиоверсии.

Примечания: НМГ — низкомолекулярный гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин; ЧПЭХО — чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца



Рис. 7. Лечение острого ишемического инсульта у больных, принимающих НОАК.

Примечания: \* в настоящее время антидот доступен только для дабигатрана (идаруцизумаб); \*\* соглашение экспертов; # при наличии соответствующих показаний и отсутствии противопоказаний; % эндovasкулярную тромбэктомию выполнять только при окклюзии целевого сосуда, наличии показаний и приемлемости процедуры в соответствии с текущими доказательствами.

ям других групп экспертов Европейского кардиологического общества.

### НОАК после внутрисерпного кровотечения

После внутрисерпного кровотечения рекомендуют рассмотреть возобновление НОАК через 4–8 недель (с возможным предварительным повтором КТ или МРТ). Аргументы в пользу отказа от возобновления НОАК:

- Тяжелое внутрисерпное кровотечение;
- Множественные церебральные кровоизлияния (в частности, >10);
- Нет обратимой/излечимой причины кровотечения;
- Пожилой возраст;
- Кровотечение в период перерыва приема антикоагулянтов;
- Кровотечение на адекватной или пониженной дозе НОАК;
- Неконтролируемая артериальная гипертензия;
- Хроническое злоупотребление алкоголем;
- Необходимость двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ.

В этих случаях речь идет об имплантации окклюдера в ушко левого предсердия.

### Литература / References

1. Jan Steffel, Peter Verhamme, Tatjana S Potpara, Pierre Albaladejo, Matthias Antz, Lien Desteghe, Karl Georg Haeusler, Jonas Oldgren, Holger Reinecke, Vanessa Roldan-Schilling et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018; Volume 39 (16): 1330–1393.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
3. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in

Эти подходы соответствуют предложениям других групп экспертов Европейского кардиологического общества.

### НОАК после желудочно-кишечного кровотечения

После внутрисерпного кровотечения рекомендуют рассмотреть возобновление НОАК через 4–7 дней. Аргументы в пользу отказа от возобновления НОАК:

- не выявленная область кровотечения;
- множественные ангиодисплазии в ЖКТ;
- нет обратимой/излечимой причины кровотечения;
- кровотечение в период перерыва приема антикоагулянтов;
- хроническое злоупотребление алкоголем;
- необходимость двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ;
- пожилой возраст.

В этих случаях речь идет об имплантации окклюдера в ушко левого предсердия.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

- patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:2471–2482
4. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L. ARISTOTLE and RE-LY Investigators. *Lancet*. 2016; 387:2302–2311.
5. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimitz P-E, Eckardt L, Lanz H-J, Zierhut W, Smolnik R, Goette A. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J*. 2018;196: 105–112.
6. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P, van Eickels M, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson E, Fox K. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI) *Am Heart J*. 2015; 169: 472–478.



## Основные итоги Европейского конгресса кардиологов 2018

Очередной ежегодный конгресс Европейского общества кардиологов прошел 25–29 августа 2018 года в Мюнхене (Германия). Конгресс Европейского общества кардиологов входит в первую тройку значимых и наиболее посещаемых кардиологических международных научных мероприятий. В работе Конгресса принимали участие более 31 тысяч делегатов из 150 стран и 5 континентов мира.

В рамках церемонии открытия конгресса президент Европейского кардиологического общества профессор Е. Бакс вручил президенту Российского кардиологического общества, академику Российской Академии наук Евгению Владимировичу Шляхто золотую медаль — высшую награду европейского кардиологического общества.

Научная программа конгресса Европейского общества кардиологов была обширной, включала более 500 симпозиумов и сессий с участием, как признанных международных экспертов, так и клиницистов, молодых ученых из разных государств. Европейский конгресс освещал 400 тем по кардиологии и сопутствующим состояниям.

Наиболее посещаемыми научными заседаниями конгресса Европейского общества кардиологов являются сессии Hot Line, которые традиционно проходят в основном зале конгресса (зал Мюнхен). В этом году состоялись 5 сессий Hot Line и Late-Breaking Clinical Trials, на которых представлялись результаты новых крупных исследований по различным направлениям кардиологии. Были представлены результаты долгожданных исследований ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular

Events), ASCEND (A randomized trial of aspirin versus placebo for primary cardiovascular prevention in 15,480 people with diabetes), ASCEND (A randomized trial of omega-3 fatty acids (fish oil) versus placebo for primary cardiovascular prevention in 15,480 people with diabetes), COMMANDER HF (Randomized Study Comparing Rivaroxaban with Placebo in Subjects with Heart Failure and Significant Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure), GLOBAL LEADERS TRIAL (A randomized comparison of 24 month ticagrelor and 1 month aspirin versus 12 month dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy), PURE (Association of dietary quality and risk of cardiovascular disease and mortality in more than 218,000 people from over 50 countries).

Большой интерес вызвало динамично развивающееся направление «Цифровая медицина», по которому суммарно было проведено 16 симпозиумов.

В этом году в научной программе было представлено большое количество совместных симпозиумов. Так, были проведены 32 совместных симпозиума с международными и национальными обществами стран Северной, Южной Африки, Азии, а также Европейскими обществами других профилей. Всемирно известные кардиологические журналы (European Heart Journal, Circulation, The New England Journal of Medicine, JAMA, The Journal of the American College Cardiology) организовали 10 симпозиумов.

Примечательно, что для молодых кардиологов — будущих ученых были организованы 10 образовательных сессий по общим вопросам кардиологии,

неотложной помощи, по интервенционной кардиологии, электрофизиологии/аблации, медицинской статистике, клиническим исследованиям и алгоритмам установления клинического диагноза.

В рамках научной программы была организована трансляция в режиме реального времени процедур интервенционных вмешательств из международных образовательных центров Италии, Англии, Германии и Испании.

В научную программу были включены спутниковые симпозиумы с участием международных производителей лекарственных средств и медицинского оборудования.

Стендовые доклады являются важной составной частью научной программы. Они проводились по 9 направлениям в двух форматах: традиционные постерные сессии и электронные постеры.

В сборник научных трудов вошли более 4500 тезисов, часть которых была отобрана для устных докладов.

Согласно сложившейся традиции, на конгрессе были представлены обновленные клинические рекомендации:

- Рекомендации по лечению артериальной гипертензии;
- Рекомендации по реваскуляризации миокарда;

- Консенсус четвертое универсальное определение инфаркта миокарда;

- Рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности;

- Рекомендации по диагностике и лечению синкопальных состояний.

На выставке с участием 200 производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования были представлены новые достижения в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

В работе конгресса принимала участие большая делегация из Российской Федерации. Ведущие российские ученые выступили в качестве устных и постерных докладчиков и сопредседателей симпозиумов. Работы молодых российских ученых были удостоены призов и наград. Российское кардиологическое общество принимало участие в выставке национальных кардиологических обществ.

Более подробная информация о конгрессе Европейского общества кардиологов представлена на его официальном сайте [www.escardio.org](http://www.escardio.org).

Следующий конгресс Европейского общества кардиологов запланирован к проведению в Париже (Франция) с 31 августа по 4 сентября 2019 года.



# Инструкция для авторов «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

Требования при подаче статей для публикации

(версия 2017 года)

Требования подачи статей для публикации в «Международном журнале сердца и сосудистых заболеваний» основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанные Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE), и доступные на веб-сайте: [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org).

Эти требования составляют основу отношений между редакторами «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний», далее называемые «Редакция», и автором (ами), который (е) представляет (ют) рукописи к изданию, далее называемый (ые) «Автор (ы)».

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» публикует рецензируемые статьи по всем аспектам сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе оригинальные клинические исследования, экспериментальные исследования с клинической значимостью, обзорные статьи по современным проблемам кардиологии, а также описания клинических случаев. Журнал издается 4 раза в год (каждые 3 месяца).

Журнал придерживается политики открытого доступа: все материалы бесплатны для читателей и организаций. Пользователи могут читать, выгружать, копировать, передавать, распечатывать, изучать, ссылаться на полнотекстовые версии

статей в журнале без запроса на разрешение от издательства или автора. Данная политика находится в соответствии с принципами Будапештской Инициативы по Открытому Доступу (Budapest Open Access Initiative; BOAI).

## 1. Правила подачи/издательская политика

1.1. Статьи следует направлять в электронном виде в Редакцию по e-mail: [submissions@inbox.ru](mailto:submissions@inbox.ru). Номер телефона редакции: +7 (965) 236-16-00.

1.2. Рукописи принимаются на рассмотрение лишь при условии, что они не подавались в другие издания, не размещались в Интернете и не были опубликованы ранее.

1.3. Автор (ы), направляя рукопись в Редакцию, поручает (ют) Редакции опубликовать ее в издании. Редакция при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным или текстовым материалом, в т. ч. рекламного характера, и разрешать это делать третьим лицам.

1.4. Автор (ы), направляя рукопись в Редакцию, соглашается (ются) с тем, что Редакции переходят исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала), в т. ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки,

схемы, таблицы и т.п.; в том числе на ее полное или частичное воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала с рукописью Автора (ов) в целях ее полного или частичного распространения; на переработку; на доведение до всеобщего сведения.

1.5. Указанные в п.п. 1.3. и 1.4. права Автор (ы) передает (ют) Редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

1.6. Редакция вправе переуступить полученные от Автора (ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

1.7. Автор (ы) гарантирует (ют) наличие у него/нее (них) исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор (ы) самостоятельно и за свой счет обязуется (ются) урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором (ами) гарантий.

1.8. За Автором (ами) сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов со ссылкой на основную публикацию.

1.9. Права на рукопись считаются переданными Автором (ами) Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором указанная выше рукопись публикуется.

1.10. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

1.11. В случае публикации рукописи в журнале Редакция обязуется в качестве вознаграждения предоставить каждому Автору один экземпляр журнала, в котором опубликована его рукопись. Для этого при направлении рукописи в редакцию в конце рукописи должны быть указаны почтовые адреса Автора (ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.

1.12. Редакция имеет право направить материалы рукописи экспертам по обсуждаемой в ней теме

для независимой экспертизы (рецензирования). Рецензирование рукописей предполагает принцип «двойного слепого рецензирования»: Автор (ы) не знает (ют), кто рецензент, а рецензент не знает, кто Автор (ы), включая место его/ее (их) работы или учреждения, откуда выходит рукопись. Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены Автору (ам) для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа Автора (ов) на запрос Редакции, редколлегия может по своему усмотрению проводить независимое научное редактирование и вносить правки в рукопись или отказать в публикации. Научное редактирование, сокращение и исправление рукописи, изменение дизайна графиков, рисунков и таблиц направлено на приведение материала в соответствие со стандартами журнала.

1.13. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, представленной в рукописи Автором (ами).

1.14. Желательно соответствие представленной рукописи руководящим принципам, разработанным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors — ICMJE) в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинских журналах: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций». Необходимую информацию можно найти на сайте «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний» [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru), в разделе Для авторов.

1.15. Следование стандартам, изложенным в этом документе, приведет к более быстрому рассмотрению, редактированию и публикации рукописей, принятых к публикации. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

## **2. Общие рекомендации для представления оригинальных научных работ**

2.1. Желательно соответствие представленных результатов клинических исследований «Единым стандартам представления результатов испытаний» (Consolidated Standards of Reporting Trials — CONSORT), разработанным группой ученых и редакторов. Со всей необходимой информацией можно ознакомиться на веб-сайте CONSORT: [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)

2.2. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman размером 12 пунктов с двой-

ным межстрочным интервалом; ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу. Объем оригинальной статьи с учетом списка литературы, графиков, рисунков и таблиц не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы); описания клинического случая (заметок из практики) — 6 стандартных страниц; обзоров и лекций — 25 страниц.

2.3. Рукопись должна быть организована следующим образом:

- 1) титульный лист;
- 2) структурированное резюме и ключевые слова;
- 3) перечень сокращений;
- 4) текст;
- 5) благодарности (если применимо);
- 6) список литературы;
- 7) названия и легенды (там, где необходимо) рисунков, таблиц, схем, фотокопий в порядке их представления в рукописи;
- 8) рисунки, таблицы, схемы, фотокопии — на отдельных страницах в порядке представления в рукописи.

Нумерация страниц должна начинаться с титульного листа.

2.4. При использовании рисунков, таблиц, схем, фотокопий, представленных в опубликованных ранее материалах, необходимы ссылки на авторов и источники публикации. В ответственность Автора (ов) входит определить необходимость разрешения для копирования материала, а также получение соответствующего разрешения.

2.5. Рукописи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы:

- 1) Введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования);
- 2) Материал и методы;
- 3) Результаты исследования;
- 4) Обсуждение полученных результатов и Заключение.

Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.

### **3. Публикация результатов неконтролируемых исследований**

3.1. Неконтролируемым исследованием следует считать такое исследование, в котором отсутствует группа контроля.

3.2. Статьи, основанные на описании результатов неконтролируемых исследований, будут приниматься к печати в рубрике «Практический

опыт» только при условии обязательного отражения неконтролируемого дизайна (как ограничения исследования) в разделах Материал и методы и Обсуждение. Кроме того, раздел Заключение не должен преувеличивать значимость полученных результатов.

### **4. Этические аспекты**

4.1. Исследования должны проводиться в соответствии с руководящими принципами

«Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменное информированное согласие на участие в нем. Автор (ы) должен (ы) предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе Материал и методы, и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические методы, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе Материал и методы.

4.2. Пациенты имеют право на неприкосновенность частной жизни и защиту (конфиденциальность) персональной информации. Поэтому информация, включающая изображения, имена, инициалы пациентов или номера медицинских документов, не должна быть представлена в материалах исследования. Если данная информация имеет значение для научных целей, необходимо получить письменное информированное согласие пациента (или родителя, опекуна, ближайших родственников, где применимо) на ее опубликование в печатном и электронном виде. При необходимости письменное согласие по запросу должно быть предоставлено в Редакцию.

4.3. Исследования на животных должны соответствовать «Правилам лабораторной практики» (Good Laboratory Practice), утвержденным «Международным рекомендациям по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», и принятым Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

### **5. Авторство**

5.1. Каждый автор должен внести значимый вклад в представленную для опубликования работу.

5.2. Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указание вклада в данную рукопись каждого автора в сопро-

водительном письме. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи. Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее:

- 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных;
- 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;
- 3) окончательное утверждение на представление рукописи.

Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в разделе Благодарности. Рукописи должны быть представлены с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что:

- 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте;
- 2) статья не была ранее опубликована;
- 3) все авторы читали и одобрили рукопись;
- 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов;
- 5) автор (ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов.

В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

## **6. Конфликт интересов / финансирование**

6.1. Желательно раскрытие авторами (в виде сопроводительного письма или на титульном листе) возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в статье материалом. Все источники финансирования работы желательно перечислить в сноске на титульном листе, как и места работы всех авторов (в том числе корпоративные).

## **7. Содержание рукописи**

### **7.1. Титульный лист**

- 7.1.1 Включает название (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, город, страна, почтовый адрес с индексом.
- 7.1.2. Краткое название статьи (не более 45 символов) для размещения на колонтитулах.

7.1.3. Сведения об авторах, включая имена авторов полностью (фамилия, имя, отчество; ученые степени и звания, должности по основному месту работы и совместительству, в том числе корпоративные).

7.1.4. Под заголовком «Автор, ответственный за переписку» дать полное имя, полный почтовый адрес, e-mail; номер телефона автора, с которым будет осуществляться связь.

7.1.5. Рукопись (или сопроводительное письмо) должна быть подписана всеми авторами.

7.1.6. Желательно также представить информацию о грантах, контрактах и других формах финансовой поддержки; заявление о конфликте интересов.

## **7.2. Резюме**

7.2.1. К рукописи необходимо приложить резюме (объем не более 300 слов). Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, и его (их) полный адрес. В заголовке резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств.

7.2.2. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: Цель, Материал и методы, Основные результаты, Заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. Все данные, представленные в резюме, должны отражаться в рукописи.

7.2.3. В конце резюме должны быть представлены 5–6 ключевых слов статьи.

7.2.4. Редакция будет благодарна авторам за предоставление помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.

## **7.3. Список выбранных сокращений и их определения**

7.3.1. Для экономии места в журнале во всей рукописи могут быть использованы до 10 сокращений общих терминов (например, ЭКГ, ЧКВ, АКШ) или названий (GUSTO, SOLVD, TIMI). На отдельной странице, следующей за структурированным рефератом, приводится список выбранных сокращений и их определения (например, АКШ — аортокоронарное шунтирование). Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной



литературе слова. Строго не рекомендуется применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

#### **7.4. Текст**

7.4.1. Текст рукописи оригинальных работ должен быть структурирован на Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

7.4.2. Текст рукописи описания клинического случая, обзоров и лекций может быть не структурирован, но желательно включать разделы (тексты) Обсуждение и Заключение (Выводы, Рекомендации).

7.4.3. В заголовке работы необходимо указывать международное название лекарственных средств. Исключения составляют случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (например, при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). В тексте можно использовать торговое название, но не более 1 раза на стандартную страницу (1800 знаков с пробелами).

7.4.4. Необходимо использовать заголовки и подзаголовки в разделах Методы, Результаты и Обсуждение. Каждая ссылка, рисунок и таблица должны быть пронумерованы и указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.5. Все единицы измерения в рукописи должны быть представлены в системе СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

7.4.6. Каждый рисунок, схема, таблица, фотоиллюстрация, ссылка на литературу, источник должны быть указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.7. Ссылки в тексте обозначать (представлять) арабскими цифрами в квадратных скобках.

#### **7.5. Статистика**

7.5.1. Все публикуемые материалы могут быть рассмотрены на соответствие и точность статистических методов и статистическую интерпретацию результатов. В разделе Методы должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез. При использовании бо-

лее сложных статистических методов (помимо t-теста, хи-квадрата, простой линейной регрессии) должен быть указан статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

#### **7.6. Благодарности**

7.6.1. Раздел Благодарности или Приложение должен содержать не более 100 слов.

#### **7.7. Ссылки**

7.7.1. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. Список литературы необходимо составлять в порядке цитирования авторов. Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

7.7.2. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

7.7.3. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, тезисы, опубликованные более двух лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т.п.). Обозначить принадлежность материала к тезисам в скобках — (тезисы).

7.7.4. Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в список ВАК.

7.7.5. С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация источников, представленные на других языках с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи — смысловая транслитерация (перевод). При наличии оригинальной транслитерации указанного источника используется последняя. Редакция будет признательна авторам за предоставление транслитерированного варианта списка литературы. Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://translit.ru>.

7.7.6. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

7.7.7. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards

Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для её баз данных (Library's MEDLINE / PubMed database) и обновленному в 2009 г. В отношении информации по рекомендуемым форматам разнообразных типов ссылок авторам следует проконсультироваться на сайте NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Ниже приведены примеры оформления ссылок в соответствии с рекомендациями NLM.

### **Периодические издания**

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285 (18): 2370–5.

### **Источники на других языках с транслитерацией:**

Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, et al. Analysis of heart rate variability using different ECG systems (guidelines). Vestnik aritmologii. 2002;24:65–86. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и соавт. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2002;24:65–86).

*Сначала пишутся фамилии авторов, затем следуют инициалы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.*

*Обратите, пожалуйста, внимание на пунктуацию ссылок. Между названием журнала и годом его выпуска ставится точка и пробел, после года выпуска следует без пробела точка с запятой, том (номер), двоеточие, страницы. Нет никаких обозначений «том», «№», «страницы». Ссылки на российские периодические источники литературы часто не имеют тома или сквозной нумерации страниц в течение года. В этом случае в скобках следует указывать номер выпуска.*

*Если авторов более 4, можно указать первых 3 авторов и написать «et al.» или «и др.». Если авторов 4 и менее, надо указывать всех авторов.*

### **Главы в книге**

Swanton RH, Banerjee S. Cardiac Failure. In: Swanton RH, Banerjee S, eds. Swanton's Cardiology:

A concise guide to clinical practice Sixth Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. pp. 255–309.

### **Источники на других языках с транслитерацией:**

Belenkov YuN. Cardiomyopathies. In.: Chazov EI, Belenkov YuN, eds. Rationale for drug therapy of cardiovascular diseases: A guide for medical practitioners. Moscow: Litterra Publishers; 2006. pp. 431–452. Russian (Беленков Ю.Н. Кардиомиопатии. В кн.: Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., редакторы. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2006. с. 431–452).

*В ссылке на главу в книге сначала следует указывать авторов соответствующей главы, затем название главы. Далее следует указать «В кн.:» или «In:», потом редакторов (титовых авторов) книги, ее название, номер издания, издательство, город выпуска, год и страницы, относящиеся к соответствующей главе.*

*Обратите внимание на пунктуацию. Нет никаких кавычек.*

*В российских источниках города издания Москва и Санкт-Петербург могут обозначаться коротко буквами М и СПб, соответственно.*

### **Книга**

### **Источники на других языках с транслитерацией:**

Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo; 2008. Russian (Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство; 2008).

### **Веб-сайты**

Веб-сайты должны быть перечислены в списке литературы, но не в тексте. Ссылки на веб-сайты следует использовать только тогда, когда оригинальный текст недоступен. Ссылки должны быть оформлены следующим образом:

WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). [www.who.int/csr/sars/en/index.html](http://www.who.int/csr/sars/en/index.html). Дата последнего обновления: June 1 2010. Дата последнего доступа: June 10 2010.

### **7.8. Графики, схемы, рисунки**

7.8.1. Графики, схемы и рисунки принимаются в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS

PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть размещены на отдельных страницах, пронумерованы в порядке упоминания в тексте, иметь название и при необходимости примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. Не разрешается использовать 3-D модели для гистограммы. В тексте статьи следует обозначать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

7.8.2. Фотографии должны быть в электронном виде с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Место обрезки на микрофотографии должно показывать только основные поля. Необходимо указать особенности стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полутоновых иллюстрациях должны контрастировать с фоном.

7.8.3. Надписи на рисунках и фотографиях должны быть достаточного размера, чтобы быть разборчивыми после сжатия для публикации. Оптимальный размер 12 пунктов.

7.8.4. Все используемые сокращения должны быть определены или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды. Все используемые символы (стрелки, окружности и т.п.) должны быть объяснены.

7.8.5. Если используются данные, опубликованные ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

## 7.9. Таблицы

7.9.1. Таблицы должны быть напечатаны через двойной интервал, иметь номер, соответствующий порядку упоминания в тексте, и название. Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. Данные, представленные в таблицах, не должны дублироваться в тексте или рисунке. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ( $M \pm m$ ;  $M \pm SD$ ;  $Me$ ;  $Mo$ ; перцентили и т.д.). Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. При необходимости приводятся пояснительные примечания ниже таблицы.

7.9.2. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке.

Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: \*, †, ‡, §, ||, ¶, #, \*\*, † † и т.д.

7.9.3. Если используются таблицы, опубликованные ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

## 8. Порядок рецензирования рукописей

8.1. Рецензирование статей осуществляется членами редакционного совета и редакционной коллегии, а так же приглашенными рецензентами — ведущими специалистами в соответствующей отрасли медицины России и других стран. Решение о выборе того или иного рецензента для проведения экспертизы статьи принимает главный редактор, заместитель главного редактора, научный редактор, заведующий редакцией. Срок рецензирования составляет 4 недели, но по просьбе рецензента он может быть продлен.

8.2. Каждый рецензент имеет право отказаться от рецензии в случае наличия явного конфликта интересов, отражающегося на восприятии и интерпретации материалов рукописи. По итогам рассмотрения рукописи рецензент даёт рекомендации о дальнейшей судьбе статьи (каждое решение рецензента обосновывается):

- статья рекомендуется к публикации в настоящем виде;
- статья рекомендуется к публикации после исправления отмеченных рецензентом недостатков;
- статья нуждается в дополнительном рецензировании другим специалистом;
- статья не может быть опубликована в журнале.

8.3. Если в рецензии содержатся рекомендации по исправлению и доработке статьи, редакция журнала направляет автору текст рецензии с предложением учесть их при подготовке нового варианта статьи или аргументировано (частично или полностью) их опровергнуть. Доработка статьи не должна занимать более 2 месяцев с момента отправки электронного сообщения авторам о необходимости внесения изменений. Доработанная автором статья повторно направляется на рецензирование.

8.4. В случае отказа авторов от доработки материалов, они должны в письменной или устной форме уведомить редакцию о своем отказе от публикации статьи. Если авторы не возвращают доработанный вариант по истечении 3 месяцев со дня отправки рецензии, даже при отсутствии сведений

от авторов с отказом от доработки статьи, редакция снимает её с учета. В подобных ситуациях авторам направляется соответствующее уведомление о снятии рукописи с регистрации в связи с истечением срока, отведенного на доработку.

8.5. Если у автора и рецензентов возникли неразрешимые противоречия относительно рукописи, редколлегия вправе направить рукопись на дополнительное рецензирование. В конфликтных ситуациях решение принимает главный редактор на заседании редакционной коллегии.

8.6. Решение об отказе в публикации рукописи принимается на заседании редакционной коллегии в соответствии с рекомендациями рецензентов. Статья, не рекомендованная решением редакци-

онной коллегии к публикации, к повторному рассмотрению не принимается. Сообщение об отказе в публикации направляется автору по электронной почте.

8.7. После принятия редколлегией журнала решения о допуске статьи к публикации редакция информирует об этом автора и указывает сроки публикации.

8.8. Наличие положительной рецензии не является достаточным основанием для публикации статьи. Окончательное решение о публикации принимается редакционной коллегией. В конфликтных ситуациях решение принимает главный редактор.

8.9. Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение 3 лет.



Министерство здравоохранения РФ  
Российская академия наук  
Всемирная Федерация Сердца  
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

# VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

27–29 марта 2019 г.  
г. Москва

Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы.

Выступление ведущих экспертов России, Европы и США.

Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией Сердца.

Публикация сборника научных трудов.

Подробная информация о форуме размещена на официальном веб-сайте

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

