

**І.О. Меркулова, О.В. Слободяник, В.Н. Крамарьова, М.Л. Шарасьва, В.Г. Лизогув**  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Вплив антитромботичної терапії на ліпідний обмін у хворих на ішемічну хворобу серця з фібриляцією передсердь (огляд літератури)

*Ішемічна хвороба серця (ІХС) у понад 20% випадків стає причиною фібриляції передсердь (ФП). Антитромботична терапія є невід'ємним компонентом лікування пацієнтів із ФП. Чинні клінічні протоколи не дають однозначної відповіді на питання щодо оптимальної схеми антитромботичної терапії у хворих на ІХС із ФП. Загальновідомо, що ключовою ланкою патогенезу ІХС є зміни ліпідного обміну. Жирні кислоти (ЖК) — основна структурна одиниця ліпідів та головне джерело енергії для кардіоміоцитів. Невивченим залишається вплив варфарину, нових оральних антикоагулянтів та комбінованої антиагрегантної терапії на атеросклеротичні процеси, а саме обмін ЖК. Виявлено різноманітність впливу антитромботичної терапії на ліпідний та мінеральний обмін, що може зумовлювати про- чи антиаритмічні властивості різних терапевтичних схем. Саме порівняння змін ліпідного обміну під дією лікарських засобів дає змогу обрати оптимальне лікування для конкретного пацієнта. Для вибору відповідної схеми антитромботичної терапії потрібно проводити детальніший аналіз впливу рекомендованих препаратів на обмін ЖК.*

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця, жирні кислоти, антиагрегантна терапія, варфарин, ривароксабан, клопідогрел, ацетилсаліцилова кислота.

Першочерговим компонентом лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) є адекватна антитромботична терапія, що забезпечує профілактику подальших тромбоемболічних ускладнень. Потреба в призначенні антитромботичної терапії залежить від оцінки ризику розвитку тромбоемболії та кровотечі за загально визначеними шкалами CHA2DS2-VASc та HAS-BLED відповідно. Згідно з чинними клінічними протоколами Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC), вибір схеми антитромботичної терапії не є однозначним: пропонується призначення препаратів із групи антагоністів вітаміну К (варфарину) або нових оральних антикоагулянтів (НОАК), також можливим залишається призначення комбінованої антиагрегантної терапії (комбінації клопідогрелу 75 мг та ацетилсаліцилової кислоти (АСК) 75 мг) (МОЗ України, 2016).

Варфарин — препарат групи антагоністів вітаміну К, основа дії якого полягає у блокаді синтезу II, VII, IX та X факторів згортання крові. Як медичний засіб для лікування серцево-судинних захворювань його застосовують із 1954 р. (Link K.P., 1959). Високу ефективність варфарину у пацієнтів із неклапанною ФП неодноразово доведено у великих рандомізованих клінічних дослідженнях, в яких вивчали його застосування для первинної та вторинної профілактики тромбоемболії (Жарінов О.Й. та співавт., 2015; Kirchhof P. et al., 2016). За даними метааналізу R.G. Hart та співавторів (2007), на фоні прийому варфарину відносний ризик розвитку інсульту у хворих із ФП достовірно знижується на 64%.

Незважаючи на тривалу історію застосування варфарину, механізм його дії досі залишається не до кінця вивченим. Відомо, що він інгібує епоксидредуктазу вітаміну К, блокуючи транспорт нею електронів (Shep G. et al., 2017). Активність клітинної епоксидредуктази прямо залежить від ліпідного складу мембран. Зменшення загального вмісту ліпідів у клітинній мембрані тромбоцитів призводить до зростання активності епоксидредуктази вітаміну К, а отже, й до посилення тромбоутворення (Natahet F. et al., 2015; Jaepeske F. et al., 2015). Мембранна епоксидредуктаза вітаміну К має різноманітні фізіологічні функції — бере участь не тільки у процесі коагуляції, але й у мінералізації кісток, енергетичному метаболізмі, гомеостазі кальцію, передачі міжклітинних сигналів, рості клітин та їх діленні (Jaepeske F. et al., 2015). Також за деяких умов мембранна епоксидредуктаза здатна активувати процеси клітинного апоптозу (Shep D. et al., 2014). Водночас біологічні ефекти вітаміну К реалізуються шляхом впливу на метаболізм

матричного  $\text{glu}$ -протеїну судинної стінки (matrix  $\gamma$ -carboxy-glutamate ( $\text{glu}$ )-protein — MGP). Основна функція MGP полягає у зв'язуванні кристалів кальцію, наявних у стінці судин, і таким чином у запобіганні їхньому відкладенню на еластинових волокнах. Крім того, MGP запобігає остеобластичній диференціації клітин гладких м'язів судин і підтримує стабільність позаклітинного матриксу. Підвищення рівня неактивної форми MGP (дефосфорилюваної-некарбоксілюваної MGP) розглядається як один із кращих маркерів для виявлення зниженого рівня вітаміну  $\text{K}_2$ , і, як відомо, пов'язане із ранніми ознаками атеросклерозу (потовщення комплексу інтими — медіа, підвищення жорсткості артеріальної стінки, кальцифікація судин) (Ponziani F.R. et al., 2017). Варфарин при цьому опосередковано інгібує дію вітаміну К-залежного MGP, який є ключовим інгібітором васкулярної кальцифікації (Houben E. et al., 2016).

Також важливою є роль вітаміну К у патогенезі розвитку антифосфоліпідного синдрому (Chighizola C.B. et al., 2017). Виявлено, що у хворих із ожирінням суттєво змінюється обмін вітаміну К. У таких пацієнтів за наявності показань застосування варфарину є пріоритетним (порівняно із призначенням НОАК), адже асоціюється із меншою кількістю тромбоемболічних ускладнень (Proietti M. et al., 2017).

Виявлено, що препарати С-3-аліфатичних кумаринів (до яких відносять і варфарин) інгібують дію не тільки епоксидредуктази вітаміну К, але й епоксидази вітаміну К, DT-діафоридази, а також карбоксилази. Остання є основним ферментом у процесі  $\beta$ -окиснення жирних кислот (ЖК), а її інгібування призводить до порушення процесів катаболізму ЖК (Hildebrandt E.F., Suttie J.W., 1982; Montagut-Romans A. et al., 2017).

Останнім часом наукову спільноту цікавить питання взаємодії різних ЖК та факторів коагуляції крові. Виявлено, що підвищення концентрації омега-3 ЖК у плазмі крові та мембранах клітин має антикоагулянтний ефект, а омега-6 ЖК, навпаки, здатні активувати коагуляційний каскад. Підвищення вмісту таких омега-6 ЖК, як арахідонова та  $\gamma$ -ліноленова ЖК, у плазмі крові прямо пропорційно пов'язано з активацією фактора згортання крові  $\text{Xa}$ , а активація V та VII факторів асоціюється з підвищенням вмісту лінолевої кислоти (яка теж належить до омега-6 ЖК) (Yeh E. et al., 2009). Крім того, зростання вмісту арахідонової кислоти у плазмі крові здатне підвищувати активність фактора згортання крові VIII (Chighizola C.B. et al., 2017). Вплив омега-9 ЖК на фактори згортання крові не є таким однозначним: зростання вмісту стеарино-

вої та пальмітинової кислот призводить до активації VII фактора згортання крові, на відміну від міристинової та олеїнової кислот, що не впливають на його активність. При цьому міристинова кислота активує II фактор згортання крові (Tholstrup T., 2005).

Прийом варфарину безпосередньо потенціює антитромботичні ефекти омега-3 ЖК, водночас знижуючи загальний вміст омега-6 ЖК у плазмі крові (Gross B.W. et al., 2017). Крім того, варфарин інгібує синтез тромбоксану  $A_2$  з арахідонової кислоти, що зумовлює його протизапальні властивості, та впливає на обмін кальцію (Kanai S. et al., 2011). Відомо, що гіперхолестеринемія та гіпертригліцеридемія призводять до надмірного синтезу вітаміну К-залежних факторів згортання крові (у тому числі VII фактора). Притому саме надмірний вміст пальмітинової кислоти у плазмі крові та клітинних мембранах асоціюється з гіперкоагуляцією та зростанням синтезу VII фактора згортання крові (De Curtis A. et al., 2001). На тваринних моделях показано, що в умовах атеросклеротичного процесу необхідна доза варфарину завжди є вищою, що пов'язано зі зростанням активності протромбіну при гіперхолестеринемії (Stromeens D.M. et al., 1990). Описано клінічні випадки, коли внутрішньовенне введення омега-9 ЖК призводило до варфаринорезистентності (Lutomski D.M. et al., 1987).

Основною метою призначення варфарину у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з ФП є забезпечення адекватної антикоагуляції. Однак прийом варфарину також опосередковано впливає на ліпідний та мінеральний обмін у серцевому м'язі, що є важливим для порівняння різних схем антитромботичної терапії у хворих на ІХС із ФП.

Сучасною альтернативою застосування варфарину у хворих на ІХС із неклапанною ФП для забезпечення адекватної антикоагуляції є НОАК, до яких відносять пероральні прямі інгібітори тромбіну (дабігатрану етексилат) та пероральні інгібітори фактора Ха (ривароксабан, апіксабан, едоксабан та бетриксабан; два останні препарати поки що не зареєстровані в Україні). У 2011 р. опубліковано результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження ROCKET AF, в ході якого порівнювали вплив ривароксабану та варфарину у хворих на неклапанну ФП. Доведено позитивний терапевтичний ефект ривароксабану для таких пацієнтів: антикоагулянтний ефект цього препарату був не гірший, ніж варфарину, при цьому ризик фатальних кровотеч та геморагічного інсульту — нижчий. Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями та рекомендаціями МОЗ України, застосування ривароксабану, як і інших НОАК, не вимагає особливого раціону харчування та суворого лабораторного моніторингу показників згортання крові, що, безумовно, є його перевагою порівняно з варфарином (Жарінов О.Й. та співавт., 2015; Kirchhof P. et al., 2016).

Дія ривароксабану в умовах атеросклеротичного процесу є неоднозначною. За експериментальними даними, його прийом гальмує атеросклеротичні процеси у коронарних артеріях за рахунок інгібіторної дії на прозапальну активацію макрофагів (Hara T. et al., 2015), підвищує біодоступність оксиду азоту, знижує ендотеліальну дисфункцію (Vilaseca M. et al., 2017) та пригнічує активацію фібробластів міокарда, інгібуючи протеази та залежні від них рецептори (Hashikata T. et al., 2015). Відомо, що ривароксабан також суттєво впливає на електромеханічну активність міокарда лівого передсердя. Так, застосування ривароксабану подовжує період відкриття Са-каналів L-типу, що призводить до зростання овершунту та періоду абсолютної рефрактерності у кардіоміоцитах. Цей механізм зумовлює протіаритмічний ефект та зниження діастолічного тиску у передсердях (Chang C.J. et al., 2013). Порівняно з антиагрегантами прийом ривароксабану не тільки сприяє достовірному зростанню вмісту оксиду азоту у плазмі крові, але й значною підвищує концентрації маломолекулярного діальдегіду, який забезпечує безпосередній транспорт ЖК у кардіоміоцити. Ривароксабан суттєво гальмує процеси перекисного окиснення ліпідів у міокарді та має ренопротекторні властивості (Demirtas S. et al., 2015). Він активує процеси декарбоксилювання ЖК у мітохондріях (López-Farré A.J. et al., 2014), інгібує циклооксигеназу (ЦОГ), порушуючи синтез простагландинів з арахідонової кислоти (Chang C.J. et al., 2013). За умови прийому ривароксабану у хворих на ІХС із неклапанною ФП порівняно з варфарином відмічають стабілізацію товщини комплексу інтима — медія (Silva V.M. et al., 2017).

Опубліковано дані щодо нормалізації кальцієвого обміну та прискорення процесів карбоксилювання ЖК при переході пацієнта з ФП із варфарину на ривароксабан, що сприяє гальмуванню атеросклеротичних змін у коронарних судинах (Namba S. et al., 2017).

Отже, хоча згідно з чинними рекомендаціями МОЗ України та ESC у хворих на ІХС із ФП рекомендовано призначення або варфарину, або оральних антикоагулянтів, їхній вплив на ліпідний обмін потребує уточнення (МОЗ України, 2016; Kirchhof P. et al., 2016).

Незважаючи на доказові дані щодо переваг застосування антикоагулянтної терапії у хворих на ІХС із ФП, у світовій практиці досі широко практикують антиагрегантну терапію. Виявлено, що щоденний прийом АСК знижує ризик розвитку інсульту у хворих із ФП на 19% (0,8% на рік), а комбінована антиагрегантна терапія — на 25% (1,0% на рік) (Чекман І.С. та співавт., 2011; Blapp A.D. et al., 2015). На сьогодні у світі антитромботичну терапію препаратами АСК отримують близько 25% хворих на ІХС із постійною формою ФП та близько 55% пацієнтів із ІХС із пароксизмальною та персистуючою формами ФП (Meves H., 2008; Mouchlis V.D. et al., 2015). Комбіновану антитромботичну терапію отримують 4–18% пацієнтів із різними клінічними формами ФП (Weinberger J., 2010). За сучасними даними, призначення комбінованої антиагрегантної терапії є пріоритетним за умови невисокого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень ФП за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (<2 балів), для всіх інших хворих переважним є призначення антикоагулянтної терапії (Healey J.S. et al., 2008). Згідно з клінічним протоколом МОЗ України, при неможливості прийому антикоагулянтів хворим на ІХС із ФП призначають комбіновану антиагрегантну терапію, що включає прийом АСК у дозі 75 мг та клопідогрелу у дозі 75 мг на добу (МОЗ України, 2016; Kirchhof P. et al., 2016).

Порівняно з НОАК, комбінована антиагрегантна терапія достовірно асоціюється з вищим ризиком смерті та розвитку серцево-судинних подій (Blapp A.D. et al., 2015). До того ж матеріальні затрати на проведення комбінованої антиагрегантної терапії достовірно вищі, ніж при застосуванні антикоагулянтної терапії, а ризик розвитку кровотечі є зрівняним (Coleman C.I. et al., 2012).

Механізм дії АСК заснований на пригніченні активності ЦОГ, під впливом якої відбувається синтез простагландинів, простагландинів та тромбоксанів із омега-6 ЖК. Порушення синтезу тромбоксану  $A_2$  зумовлює антиагрегантну дію АСК (Караман Ю.К., Лобанова Е.Г., 2013). За участю фосфоліпази  $A_2$  та С із мембранного бішару фосфоліпідів вивільнюються ЖК. Виявлено, що зростання активності фосфоліпази С знижує активність  $K^+$ -каналів та підвищує активність  $Ca^{2+}$ -каналів у кардіоміоцитах (Hogowitz L.F. et al., 2005; Mouchlis V.D. et al., 2015). Підвищення рівня фосфоліпази  $A_2$  у плазмі крові призводить до активації процесів атерогенезу (Нозадзе Д.Н. і соавт., 2013). Надалі з арахідонової кислоти під дією ЦОГ-1 або ЦОГ-2 утворюється простагландин  $H_2$ , який є безпосереднім попередником тромбоксану  $A_2$ . У водному розчині тромбоксан  $A_2$  є нестабільною речовиною, протягом 30 с він гідролізується до стабільного тромбоксану  $B_2$ . Тому тромбоксан  $A_2$  синтезується ауто- чи паракринно, впливаючи лише на прилеглі тканини. При взаємодії з рецепторами тромбоцитів тромбоксан  $A_2$  запускає процеси їх агрегації (Lopez L.R. et al., 2014).

АСК вступає в реакцію ацетилювання ЦОГ-1 тромбоцитів, що призводить до надмірного накопичення субстрату — арахідонової кислоти (Schrör K., 1997). *In vitro* у деяких культурах клітин вивільнення арахідонової кислоти підвищує концентрацію внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$  та посилює блокаду мітохондріальної аденозинтрифосфатази, інгібуючи процеси мітохондріального дихання (Муслихов Э.Р. і соавт., 2014). Підвищення позаклітинного вмісту вільної арахідонової кислоти призводить до блокування відкриття деяких іонних каналів, імовірно, шляхом прямої дії на канальні білки, що може свідчити про її проаритмічну дію (Massey K.D. et al., 1992). Також некон'югована арахідонова кислота змінює реологічні властивості еритроцитів крові, підвищуючи їх електрофоретичну рухомість (Сашенков С.Л. і соавт., 2012).

Клопідогрел є пролікамі групи похідних тіенопіридину. Після трансформації у печінці клопідогрел інгібує аденозиндифосфат-індуковану агрегацію тромбоцитів. Він також безпосередньо впливає на ліпідну композицію плазми крові, а також мембран тромбоцитів і гепатоцитів. Застосування клопідогрелу достовірно знижує рівень холестерину в мембранах тромбоцитів, а також рівень фосфатидилхоліну, водночас підвищуючи рівень сфінгомеліну. До того ж клопідогрел

догрел підвищує вміст арахідонової кислоти та інших ненасичених ЖК у фосфоліпідах мембран тромбоцитів. Зростання вмісту арахідонової кислоти в плазмі крові та фосфоліпідах мембран є доведеним фактором ризику розвитку атеросклерозу (Fujihara M. et al., 2013). Вищенаведені зміни призводять до формування тромбоцитарної дисфункції за умов тривалого лікування клопідогрелом (Leray C. et al., 1998). Також, за експериментальними даними, застосування клопідогрелу супроводжується зростанням у фосфоліпідах мембран рівня пальмітинової та стеаринової кислот, які в свою чергу чинять проаритмогенну дію на міокард (Lijnen H.R. et al., 2009).

З іншого боку, тривале проведення комбінованої антиагрегантної терапії сприяє зменшенню проявів ендотеліальної дисфункції та уповільнює формування атеросклеротичних бляшок, а також підвищує загальний вміст ненасичених та поліненасичених ЖК у плазмі крові (Schulz C. et al., 2008).

Таким чином, вибір адекватної схеми антитромботичної терапії у хворих на ІХС у поєднанні з різними клінічними формами ФП у світлі сучасних клінічних рекомендацій залишається неоднозначним, враховуючи недостатню вивченість механізмів впливу вищезазначених препаратів на ліпідний обмін, тобто на основний компонент патогенезу ІХС. З огляду на той факт, що ІХС стає причиною розвитку ФП у >20% випадків (Kirchhof P. et al., 2016), для визначення причин виникнення та прогресування ФП у таких хворих важливим є глибоке вивчення можливостей впливу на ЖК-спектр фосфоліпідів клітин.

### Список використаної літератури

**Жарінов О.Й., Таласова Т.В., Ліщишина О.М. та ін.** (2015) Фібриляція передсердь: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах ([www.webcardio.org/libryatyatsiya-peredserdj-adaptovana-klinichna-nastanova-zasnovana-na-dokazakh.aspx](http://www.webcardio.org/libryatyatsiya-peredserdj-adaptovana-klinichna-nastanova-zasnovana-na-dokazakh.aspx)).

**Караман Ю.К., Лобанова Е.Г.** (2013) Эндоканнабиноиды и эйкозаноиды: биосинтез, механизмы их взаимосвязи, роль в иммунных процессах. Мед. иммунол., 2(15): 119–130.

**МОЗ України** (2016) Наказ від 15.06.2016 р. № 597 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при фібриляції передсердь» ([www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20160615\\_0597.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160615_0597.html)).

**Муслихов Э.Р., Суханова И.Ф., Авдонин П.В.** (2014) Арахидоновая кислота активирует выброс ионов кальция из ретикулума скелетных митохондрий C2C12 через рיאнодинчувствительные каналы. Биохимия, 5(79): 553–559.

**Нозадзе Д.Н., Бурмистенко О.С., Семенова А.Е. и др.** (2013) Инструментальные и лабораторные методы в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек. Атеросклероз и дислипидемии, 3(12): 4–10.

**Сашенков С.Л., Алачева Л.В., Тишевская Н.В.** (2012) Влияние арахиноновой кислоты и ее метаболитов на электрокинетические свойства эритроцитов. Вест. Урал. мед. акад. науки, 2: 16–17.

**Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін.** (2011) Фармакологія. Нова Книга, Вінниця, с. 172–174.

**Blann A.D., Skjøth F., Rasmussen L.H. et al.** (2015) Edoxaban versus placebo, aspirin, or aspirin plus clopidogrel for stroke prevention in atrial fibrillation. An indirect comparison analysis. *Thromb. Haemost.*, 114(2): 403–409.

**Chang C.J., Chen Y.C., Lin Y.K. et al.** (2013) Rivaroxaban modulates electrical and mechanical characteristics of left atrium. *J. Biomed. Sci.*, 20: 17.

**Chen D., Gao Y., Nicholas J.** (2014) Human herpesvirus 8 interleukin-6 contributes to primary effusion lymphoma cell viability via suppression of proapoptotic cathepsin D, a cointeraction partner of vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 variant 2. *J. Virol.*, 88(2): 1025–1038.

**Chighizola C.B., Raimondo M.G., Meroni P.L.** (2017) Management of thrombotic antiphospholipid syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.*, Mar. 9 [Epub. ahead of print].

**Coleman C.I., Straznitskas A.D., Sobieraj D.M. et al.** (2012) Cost-effectiveness of clopidogrel plus aspirin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in whom warfarin is unsuitable. *Am. J. Cardiol.*, 109(7): 1020–1025.

**Cromeens D.M., Rodgers G.P., Minor S.T.** (1990) Warfarin sodium for anticoagulation of atherosclerotic miniature swine. *J. Invest. Surg.*, 3(2): 141–145.

**De Curtis A., D'Adamo M.C., Amore C. et al.** (2001) Experimental arterial thrombosis in genetically or diet induced hyperlipidemia in rats – role of vitamin K-dependent clotting factors and prevention by low-intensity oral anticoagulation. *Thromb. Haemost.*, 86(6): 1440–1448.

**Demirtas S., Karahan O., Yazici S.** (2015) Investigation of possible prophylactic, renoprotective, and cardioprotective effects of thromboprophylactic drugs against ischemia-reperfusion injury. *Kaohsiung J. Med. Sci.*, 31(3): 115–122.

**Fujihara M., Fukata M., Odashiro K. et al.** (2013) Reduced plasma eicosapentaenoic acid-arachidonic acid ratio in peripheral artery disease. *Angiol.*, 64(2): 112–118.

**Gross B.W., Gillio M., Rinehart C.D. et al.** (2017) Omega-3 fatty acid supplementation and warfarin: a lethal combination in traumatic brain injury. *J. Trauma Nurs.*, 24(1): 15–18.

**Hara T., Fukuda D., Tanaka K. et al.** (2015) Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*, 242(2): 639–646.

**Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I.** (2007) Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.*, 146(12): 857–867.

**Hashikata T., Yamaoka-Tojo M., Namba S. et al.** (2015) Rivaroxaban inhibits angiotensin II-induced activation in cultured mouse cardiac fibroblasts through the modulation of NF- $\kappa$ B pathway. *Int. Heart J.*, 56(5): 544–550.

**Hatahet F., Blazyk J.L., Martineau E. et al.** (2015) Altered *Escherichia coli* membrane protein assembly machinery allows proper membrane assembly of eukaryotic protein vitamin K epoxide reductase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 112(49): 15184–15189.

**Healey J.S., Hart R.G., Pogue J. et al.** (2008) Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke*, 39(5): 1482–1486.

**Hildebrandt E.F., Suttie J.W.** (1982) Mechanism of coumarin action: sensitivity of vitamin K metabolizing enzymes of normal and warfarin-resistant rat liver. *Biochem.*, 21(10): 2406–2411.

**Horowitz L.F., Hirdes W., Suh B.C. et al.** (2005) Phospholipase C in living cells: activation, inhibition, Ca<sup>2+</sup> requirement, and regulation of M current. *J. Gen. Physiol.*, 126(3): 243–262.

**Houben E., Neradova A., Schurgers L.J., Vervloet M.** (2016) The influence of phosphate, calcium and magnesium on matrix Gla-protein and vascular calcification: a systematic review. *G. Ital. Nefrol.*, 33(6).

**Jaenecke F., Friedrich-Epler B., Parthier C., Stubbs M.T.** (2015) Membrane composition influences the activity of *in vitro* refolded human vitamin K epoxide reductase. *Biochemistry*, 54(42): 6454–6461.

**Kanai S., Uto K., Honda K. et al.** (2011) Eicosapentaenoic acid reduces warfarin-induced arterial calcification in rats. *Atherosclerosis*, 215(1): 43–51.

**Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al.** (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.*, 37(38): 2893–2962.

**Leray C., Freund M., Wiesel M.L. et al.** (1998) Effects of clopidogrel and its inactive form, SR 25989, on plasma, liver and platelet lipids in the rat. *Platelets*, 9(1): 49–54.

**Lijnen H.R., Helsen S., Hoylaerts M.F.** (2009) Antithrombotic effect of clopidogrel in a vena cava thrombosis model in obese mice. *Thromb. Res.*, 123(5): 763–764.

**Link K.P.** (1959) The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*, 19(1): 97–107.

**Lopez L.R., Guyer K.E., Torre I.G. et al.** (2014) Platelet thromboxane (11-dehydro-thromboxane B<sub>2</sub>) and aspirin response in patients with diabetes and coronary artery disease. *World J. Diab.*, 5(2): 115–127.

**López-Farré A.J., Rodríguez-Sierra P., Modrego J. et al.** (2014) Effects of factor Xa on the expression of proteins in femoral arteries from type 2 diabetic patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 78(6): 1366–1377.

**Lutomski D.M., Palascak J.E., Bower R.H.** (1987) Warfarin resistance associated with intravenous lipid administration. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 11(3): 316–318.

**Massey K.D., Minnich B.N., Burt J.M.** (1992) Arachidonic acid and lipoxigenase metabolites uncouple neonatal rat cardiac myocyte pairs. *Am. J. Physiol.*, 263(2 Pt. 1): C494–C501.

**Meves H.** (2008) Arachidonic acid and ion channels: an update. *Br. J. Pharmacol.*, 155(1): 4–16.

**Montagut-Romans A., Bouven M., Jacolot M.** (2017) Synthesis and biological evaluation of C-3 aliphatic coumarins as vitamin K antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27(7): 1598–1601.

**Mouchlis V.D., Bucher D., McCammon J.A., Dennis E.A.** (2015) Membranes serve as allosteric activators of phospholipase A<sub>2</sub>, enabling it to extract, bind, and hydrolyze phospholipid substrates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 112(6): E516–E525.

**Namba S., Yamaoka-Tojo M., Kakizaki R. et al.** (2017) Effects on bone metabolism markers and arterial stiffness by switching to rivaroxaban from warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels*, 32(8): 977–982.

**Ponziani F.R., Pompili M., Di Stasio E. et al.** (2017) Subclinical atherosclerosis is linked to small intestinal bacterial overgrowth via vitamin K<sub>2</sub>-dependent mechanisms. *World J. Gastroenterol.*, 23(7): 1241–1249.

**Proietti M., Guiducci E., Cheli P., Lip G.Y.** (2017) Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant trials. *Stroke*, 48(4): 857–866.

**Schrör K.** (1997) Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin. Thromb. Hemost.*, 23(4): 349–356.

**Schulz C., Konrad I., Sauer S. et al.** (2008) Effect of chronic treatment with acetylsalicylic acid and clopidogrel on atheroprotection and atherothrombosis in ApoE-deficient mice *in vivo*. *Thromb. Haemost.*, 99(1): 190–195.

**Shen G., Cui W., Zhang H. et al.** (2017) Warfarin traps human vitamin K epoxide reductase in an intermediate state during electron transfer. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 24(1): 69–76.

Silva V.M., Scanavacca M., Darrieux F. et al. (2017) Effects of rivaroxaban on coagulation tests in patients with non-valvular atrial fibrillation under real-life conditions. *Thromb. Res.*, 154: 26–27.

Tholstrup T. (2005) Influence of stearic acid on hemostatic risk factors in humans. *Lipids*, 40(12): 1229–1235.

Vilaseca M., Garcia-Caldero H., Lazo E. et al. (2017) The anticoagulant rivaroxaban lowers portal hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells. *Hepatol.*, 65(6): 2031–2044.

Weinberger J. (2010) The combination of clopidogrel plus aspirin to treat atrial fibrillation. *Curr. Cardiol. Rep.*, 12(1): 1–2.

Yeh E., Wood R.D., Leeson S., Squires E.J. (2009) Effect of dietary omega-3 and omega-6 fatty acids on clotting activities of Factor V, VII and X in fatty liver haemorrhagic syndrome-susceptible laying hens. *Br. Poult. Sci.*, 50(3): 382–392.

## Влияние антитромботической терапии на липидный обмен у больных ишемической болезнью сердца с фибрилляцией предсердий (обзор литературы)

И.О. Меркулова, О.В. Слободяник, В.Н. Крамарева, М.Л. Шараева, В.Г. Лизогуб

**Резюме.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в >20% случаев является причиной фибрилляции предсердий (ФП). Антитромботическая терапия — неотъемлемый компонент лечения пациентов с ФП. Действующие сегодня клинические протоколы не дают однозначного ответа на вопрос касательно выбора оптимальной схемы антитромботической терапии у больных ИБС с ФП. Общеизвестно, что ключевым звеном патогенеза ИБС являются изменения липидного обмена. Жирные кислоты (ЖК) представляют собой основную структурную единицу липидов и главный источник энергии для кардиомиоцитов. Неизученным остается влияние варфарина, новых оральных антикоагулянтов и комбинированной антиагрегантной терапии на атеросклеротические процессы, а именно на обмен ЖК. Выявлено разнообразное влияние антитромботической терапии на липидный и минеральный обмен, что может обуславливать про- или антиаритмические свойства различных терапевтических схем. Именно сравнение изменений липидного обмена под воздействием лекарственных средств позволяет выбрать оптимальное

лечение для конкретного пациента. Для выбора соответствующей схемы антитромботической терапии следует проводить более детальный анализ влияния рекомендованных препаратов на обмен ЖК.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, жирные кислоты, антиагрегантная терапия, варфарин, ривароксабан, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота.

## Antithrombotic therapy influence on lipid metabolism in coronary heart disease patients with atrial fibrillation (literature review)

I.O. Merkulova, O.V. Slobodyanyk, V.N. Kramareva, M.L. Sharaeva, V.G. Lizogub

**Summary.** Coronary heart disease (CHD) causes atrial fibrillation (AF) in 20% of cases. Antithrombotic therapy is an essential component of AF treatment. Current guidelines do not provide an exact answer on the question of optimal antithrombotic therapy scheme in patients with CHD and AF. It is well known that the main link in CHD pathogenesis is lipid metabolism changes. Fatty acids (FA) are the basic building block of all lipids and the main energy source for cardiomyocytes. Effects of warfarin, new oral anticoagulants and antiplatelet combination therapy on atherosclerotic processes, especially FA metabolism, are still uninvestigated. Different antithrombotic therapy schemes have diversity impact on lipid and mineral metabolism, that can have pro- or antiarrhythmic properties. More detailed analysis and comparison of FA changes during the usage of different antithrombotic therapy schemes should be conducted to select the optimal scheme of antithrombotic therapy for CHD patients with AF.

**Key words:** atrial fibrillation, ischemic heart disease, fatty acids, antiplatelet therapy, warfarin, rivaroxaban, clopidogrel, acetylsalicylic acid.

### Адреса для листування:

Меркулова Ірина Олегівна  
01103, Київ, бульв. Т. Шевченка, 13  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,  
кафедра внутрішньої медицини № 4  
E-mail: ira.merkulova45@gmail.com

Держано 13.09.2017

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Музыка силой мысли

Известно, что современные устройства, предназначенные для обеспечения одно- или двусторонней связи между мозгом человека и компьютером и получившие название нейрокомпьютерного интерфейса, позволяющие в определенной степени заменять отдельные функции организма. Так, благодаря подобным компьютерным технологиям люди с ограниченными возможностями могут контролировать функционирование тех или иных устройств силой мысли, достигая желаемой цели, например самостоятельно написав электронное письмо.

Группой исследователей во главе с Гернотом Мюллером-Путцем (Gernot Müller-Putz) из Института нейронной инженерии при Технологическом университете Граца (Institute of Neural Engineering at Graz University of Technology), Австрия, разработана новая компьютерная программа под названием «Brain Composer», посредством которой музыка может быть создана и представлена нотной партитурой лишь благодаря силе мысли.

Основой представленного метода является анализ и последующее моделирование когнитивных вызванных потенциалов P300. Известно, что вызванные потенциалы представляют собой биоэлектрические сигналы, появляющиеся с постоянными временными интервалами после определенных внешних воздействий. При этом основным методом выделения эндогенных событий, позволяющим проводить анализ когнитивных процессов, является исследование потенциала P300, реализация которого во многом обусловлена активным участием височно-лимбических и стволово-ретикулярных структур мозга. В целом, P300 — лишь часть сложного потенциала, возникающего в модели направленного внимания при выполнении когнитивной задачи.

Разработанный исследователями новый нейрокомпьютерный интерфейс при определенной степени подготовки и способности

человека к сосредоточению на желаемой графической опции (буквы, ноты, паузы, аккорды, секвенции и т.п.) при ее появлении на экране монитора позволяет оценить происходящие при этом мгновенные изменения волновой активности мозга и зафиксировать выбранный человеком вариант. В экспериментальной апробации устройства «Brain Composer» приняли участие 18 любителей музыки и 1 профессионал композитор-кларнетист. Все испытуемые были здоровы. Любители музыки имели базовый уровень музыкального образования — каждый из них играл на каком-либо музыкальном инструменте, а также имел определенные знания в теории музыки.

Описывая результаты проведенного исследования, Г. Мюллер-Путц подчеркнул, что композиции, созданные на основе программы «Brain Composer», действительно могут быть услышаны, но что более важно — людям это нравится. Так, после непродолжительных тренировок каждый из участников экспериментальной апробации устройства начинал сочинять музыку и имел возможность видеть партитуру своих мелодий, а затем играть их. «Положительные результаты исследования, проведенного при участии физически здоровых людей, позволяют надеяться на возможное расширение целевой аудитории в будущем, адреса применения таких творческих компьютерных технологий непосредственно лицам с ограниченными возможностями», — отметил Г. Мюллер-Путц.

**Graz University of Technology (2017)** Brain composer: «Thinking» melodies onto a musical score. *ScienceDaily*, Sep. 11 (<https://www.sciencedaily.com/releases/2017/09/170911122654.htm>).

**Pinegger A., Hiebel H., Wriessnegger S.C. et al. (2017)** Composing only by thought: novel application of the P300 brain-computer interface. *PLoS One*, Sep. 6 [Epub. ahead of print].

Наталья Савельева-Кулик