

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

17(1)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2021



**Липидная клиника как эффективная модель
профилактической медицины**

**Шкалы оценки геморрагического риска при остром
коронарном синдроме и фибрилляции предсердий**

**Наджелудочковые нарушения ритма у диализных
пациентов**

**Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и ремоделирование
миокарда**

**Оптимизация алгоритма терапии статинами
в амбулаторной практике**

**Антикоагулянтная терапия при фибрилляции
предсердий и дисфункции почек**

**Вторичная профилактика при мультифокальном
артериальном поражении**

Сезонная сердечно-сосудистая смертность

**Пандемия COVID-19 и приверженность больных стабильной
ИБС к лечению**

Кардиомиопатия при болезни Фридрейха

**Фармакокинетика и фармакогенетика оральных
антикоагулянтов**

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



www.rpcardio.com

РФК

А что для Вас значит надежно и бережно заботиться о близких?

- Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто[®] снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином^{1,*}
- Ксарелто[®] способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином^{2,**}
- У широкого круга пациентов, в том числе пожилых с ФП, Ксарелто[®] снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС^{3,‡}
- Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто[®] могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации⁴⁻⁶

ЕЩЁ 1357
ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО[®] Международное непатентованное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микрокристаллического. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий некардиального происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин). У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто[®] может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими

на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор[†], диарея, рвота[‡], кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях[§], кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию[¶]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)[¶], лихорадка[¶], периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома. [†] наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях. [‡] наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883-91. 2. Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621-32. 3. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто[®] 15/20 мг ЛП-001457 от 10.03.2020. 5. Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62-73. 6. Mahtani K.R. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром.

* Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЗ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. ** В отношении исходов: снижение рСКФ на ≥30%, удвоение сывороточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. [†] По данным крупного мета-анализа ККИ у пациентов с различными показаниями к применению ОАК терапия ривароксабаном была связана со снижением рисков развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, плацебо). Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

PP-XAR-RU-0434-1

Ксарелто[®]
РИВАРОКСАБАН

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество



Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.
Основатель журнала д.м.н. профессор Виталий Аркадьевич Рогов

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2021; т.17, №1 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2021; v.17, N 1

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

Соучредители – ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗ РФ и физические лица

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы:

Каталог агентства «Роспечать» – 20168

Объединенный каталог «Пресса России», Интернет-каталог
агентства «Книга-Сервис», каталоги стран СНГ – 81306

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций
в печатном или электронном виде из журнала «Рациональная
Фармакотерапия в Кардиологии» допускается только с письменного
разрешения Издателя ООО «Столичная Издательская Компания»

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет
рекламодатель

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов
и изданий ВАК (список изданий, входящих в международные
реферативные базы данных)

Представлен в Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Index
Socraticus, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском
индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ)

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ за 2019 г. – 1,073

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте
журнала www.rpcardio.com и на сайте Научной Электронной
Библиотеки www.elibrary.ru

Адрес редакции:

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

Editorial office address:

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

Отпечатано:

ООО «Технология ЦД»
121471, г. Москва, ул. Рязановская, д. 51А, стр. 1



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания»

107076, Москва, Стромынка, 19-2

Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.com

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

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка **Design, desktop publishing**

Меликан Т.Г.

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

NEICON (лаборатория Elpub)

На платформе PKP OJS

Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 февраля 2021 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2021

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2021

Главный редактор

Бойцов С.А.

Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

Executive Editor

Butina E.K.

Научный редактор

Лишута А. С.

Scientific Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Дошчичин В. Л. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Кобалава Ж.Д. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Лукьянов М. М. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Напалков Д.А. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Погосова Н.В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Сычев Д.А. (Москва)

Ткачева О. Н. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Gorbulnov V.M (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kobalava Z.D. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Loukianov M. M. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Napalkov D.A. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Pogosova N.V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Sychev D.A. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джусипов А. К. (Алматы, Казахстан)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В.Н. (Киев, Украина)

Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Латфуллин И.А. (Казань, Россия)

Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)

Матюшин Г.В., (Красноярск, Россия)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Никитин Ю.П., (Новосибирск, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Перова Н.В. (Москва, Россия)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Фишман Б.Б. (Великий Новгород, Россия)

Цинамдзгвривили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Zakirova A. N. (Ufa, Russia)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

Konradi A. O. (St-Petersburg, Russia)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Latfullin I. A. (Kazan, Russia)

Lopatin Yu. M. (Volgograd, Russia)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk, Russia)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk, Russia)

Oleynikov V. E. (Penza, Russia)

Perova N. V. (Moscow)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod, Russia)

Tsinamdzhvishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

Shalaev S. V. (Tyumen, Russia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины Блохина А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Лимонова А.С., Михайлина В.И., Драпкина О.М.	4
Использование шкалы ОРАКУЛ для оценки геморрагического риска у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий Бразник В.А., Минушкина Л.О., Эрлих А.Д., Космачева Е.Д., Чичкова М.А., Хасанов Н.Р., Затеишиков Д.А.	11
Аспиринорезистентность как результат нарушения взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов у пациентов с ишемической болезнью сердца Гончаров М.Д., Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Гвоздев И.И., Косинова А.А., Монгуш Т.С.	16
Бессимптомные наджелудочковые аритмии у пациентов, проходящих процедуру диализа Лихачев-Мищенко О.В., Корниенко А.А., Корниенко Н.А., Сеник Д.А., Хаишева Л.А., Дюжигов А.А., Шлык С.В.	23
Многофакторный анализ приверженности специалистов первичного звена современным подходам к фармакологическому лечению стабильной ишемической болезни сердца Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкребнева И.И.	29
Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Низамова Д.Ф.	36
КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ	
Взаимосвязь модифицируемых факторов риска с показателями артериальной жесткости и сосудистым возрастом у пациентов с артериальной гипертензией Туктаров А.М., Казанцева Т.С., Филиппов А.Е., Обрезан А.Г.	42
Оптимизация алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике: приверженность и экономические преимущества Давиташвили С.А., Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Лишута А.С., Сафарян А.С.	49
Сравнительная оценка клинического течения, медикаментозной терапии и исходов при инфаркте миокарда без обструктивного или с обструктивным поражением коронарных артерий Фомина О.А., Якушин С.С.	56
СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ	
Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и дисфункцией почек Кобалава Ж.Д., Шаваров А.А., Вацик-Городецкая М.В.	62
ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ	
Инфаркт миокарда, осложненный ишемическим инсультом: факторы риска, прогноз, нерешенные проблемы и перспективы профилактики Зыков М.В., Буцев В.В., Сулейманов Р.Р.	73
Особенности вторичной профилактики у пациентов с мультифокальным артериальным поражением. Часть 1: стратификация риска и диагностика Грачев В.Г., Веденская С.С., Смоленская О.Г.	83

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Lipid Clinic is an Efficacious Model of Preventive Medicine Blokhina A.V., Ershova A.I., Meshkov A.N., Limonova A.S., Mikhailina V.I., Drapkina O.M.	4
Using the ORACLE Risk Score to Assess Hemorrhagic Risk in Patients with Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation Brazhnik V.A., Minushkina L.O., Erlikh A.D., Kosmacheva E.D., Chichkova M.A., Khasanov N.R., Zateyshchikov D.A.	11
Aspirin Resistance as a Result of Impaired Interaction of Platelets and Neutrophils in Patients with Coronary Heart Disease Goncharov M.D., Savchenko A.A., Grinshtein Y.I., Gvozdev I.I., Kosinova A.A., Mongush T.S.	16
Asymptomatic supraventricular arrhythmias in patients undergoing dialysis Likhachev-Mishchenko O.V., Kornienko A.A., Kornienko N.A., Senik D.A., Khaisheva L.A., Dyuzhikov A.A., Shlyk S.V.	23
Multivariable Analysis of Primary Care Physician Adherence to Guideline-recommended Pharmacotherapy of Stable Coronary Artery Disease Zyryanov S.K., Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebniova I.I.	29
Transforming Growth Factor $\beta 1$ and Myocardial Remodeling in Patients with Chronic Heart Failure of Ischemic Genesis Zakirova N.E., Zakirova A.N., Nizamova D.F.	36

NOTES FROM PRACTICE

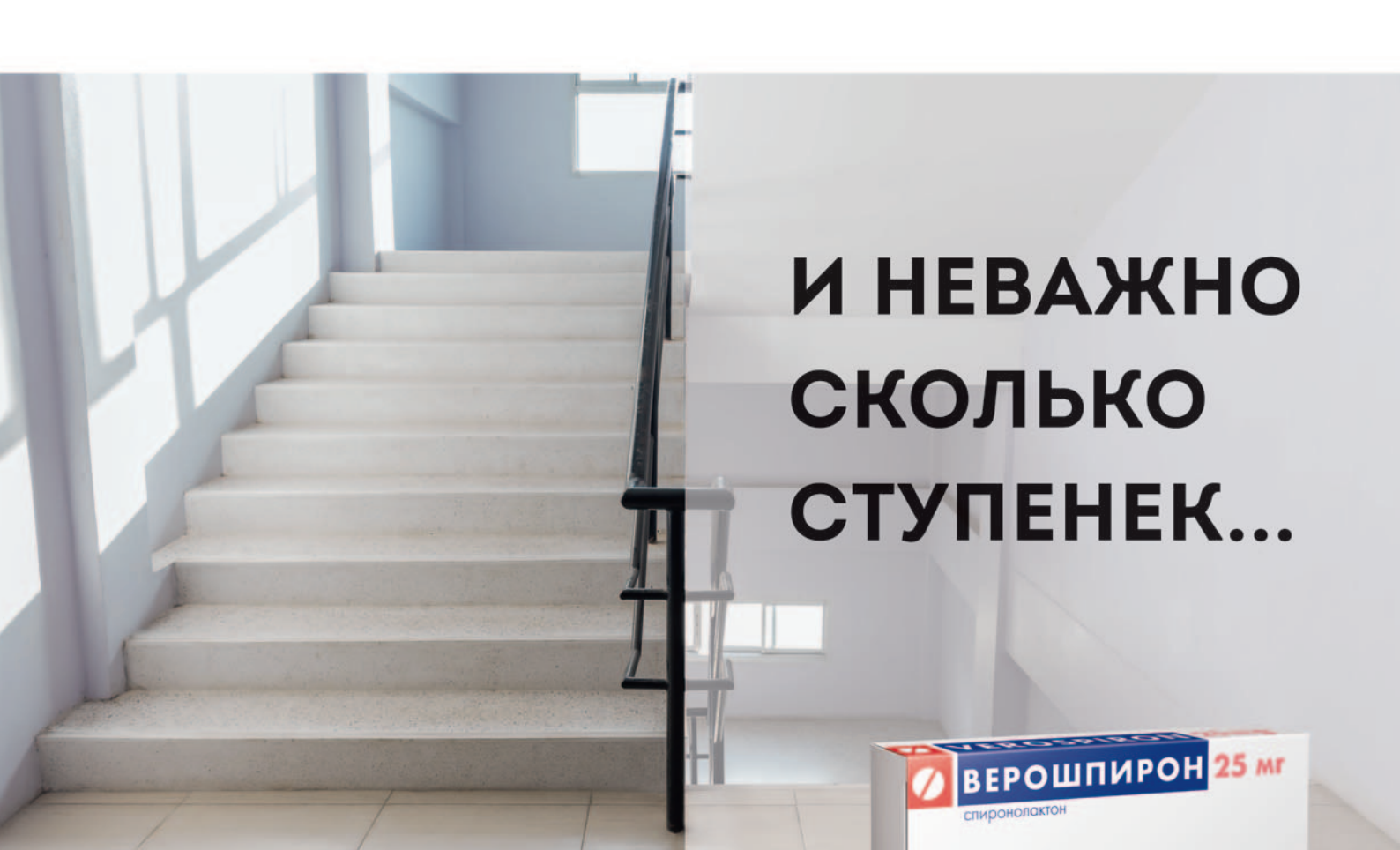
The relationship of modifiable risk factors with indicators of arterial stiffness and vascular age in patients with arterial hypertension Tuktarov A.M., Kazanceva T.S., Filippov A.E., Obrezan A.G.	42
Optimization of the Statin Therapy Algorithm in Outpatient Practice: Adherence and Economic Benefits Davitashvili S.A., Nebieridze D.V., Akhmedzhanov N.M., Lishuta A.S., Safaryan A.S.	49
Comparative Assessment of the Clinical Course, Drug Therapy and Outcomes in Myocardial Infarction without or with Obstructive Coronary Artery Disease Fomina O.A., Yakushin S.S.	56

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction Kobalava Z.D., Shavarov A.A., Vatsik-Gorodetskaya M.V.	62
---	----

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Myocardial Infarction Complicated by Ischemic Stroke: Risk Factors, Prognosis, Unresolved Problems and Possible Methods of Prevention Zykov M.V., Butsev V.V., Suleymanov R.R.	73
Features of Risk Stratification, Diagnosis and Secondary Prevention in Patients with Multifocal Arterial Disease. Part 1: Risk Stratification and Diagnosis Grachev V.G., Vedenskaya S.S., Smolenskaya O.G.	83



И НЕВАЖНО СКОЛЬКО СТУПЕНЕК...



СПИРОНОЛАКТОН

Верошпирон

Калийсберегающий диуретик

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ
на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ*

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.**

*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь
с полной инструкцией по применению препарата



Гедеон Рихтер

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» Россия,
119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
+7(495) 987-1880, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Рег. уд. – капсулы 25 мг ПН№011953/01 от 5.11.2013,
таблетки 50 и 100 мг ПН№012681/01 от 18.02.2015

ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

**Прадакса® – это единственный#
НОАК, сочетающий 4 преимущества
по сравнению с хорошо
контролируемым варфарином¹:**

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта^{1,2}
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
- ✓ Снижение на 72%** риска внутримозговых кровоизлияний³
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации⁴⁻⁶

*Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 12.12.2019, доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. **Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. #Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий.

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf, дата доступа - 11.12.2019. 3. Lip GY et al. Thromb Haemost. 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al. Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд, ЛП-005017.

ПРАДАКСА® 150 мг. Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AC07. **Показания:** профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥75 лет, хроническая сердечная недостаточность (≥II функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте); лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; наличие состояний, при которых повышен риск больших кровотечений, в том числе: имеющиеся или недавние изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные или венозные аномалии, внутримозговые сосудистые аномалии, однократное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев парадокса лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение мощных ингибиторов Р-гликопротеина; кетоконазола для системного применения, циклоsporина, итраконазола, такролимуса и дронадрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует скрывать капсулу. **Особые указания при приеме капсул из блистера:** оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие.** Часто (≥1/100, <1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, кожный геморрагический синдром, ургентные кровотечения, в т.ч. гематурия. **Лечение всех побочных эффектов представлено в инструкции по медицинскому применению.** **Особые указания.** Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита по невыясненным причинам или снижение АД является основанием для поиска источника кровотечения. В ситуациях опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, когда требуются быстрые прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана, доступен специфический антагонист Праксбайнд® (идаруцикумаб). **Тщательное клиническое наблюдение.** Тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения или анемии рекомендуется на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу несколько факторов риска. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблетницы и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистере). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

ПРАКСБАЙНД®. Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-005017. **Международное непатентованное наименование:** идаруцикумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав на 1 флакон.** Действующее вещество: идаруцикумаб 2,50000 г. **Показания к применению.** Препарат ПРАКСБАЙНД – это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно: при экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; жизнеугрожающим или неконтролируемым кровотечением. **Противопоказания.** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 /50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 /50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцикумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертываемость. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличении времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT), разведенное тромбопластиновое время (dTT) и жареновое время свертывания (JVS). **Лекарственные препараты для парентерального введения** перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во второй упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцикумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возобновление антикоагулянтной терапии.** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антикоагулянтные препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антикоагулянтной терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. **Почечная недостаточность.** У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. **Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцикумаба.** **Побочное действие.** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследовании III фазы у 503 пациентов с неконтролируемым кровотечением или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или вазальной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследованиях I фазы. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной упаковке для защиты от света. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Основные аспекты сезонной сердечно-сосудистой смертности	
Андреева Г.Ф., Горбунов В.М.	92

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Влияние пандемии COVID-19 на приверженность больных стабильной ишемической болезнью сердца к лекарственной терапии	
Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Жаркова Е.Д., Кутишенко Н.П.	99

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Кардиомиопатия при болезни Фридрейха: современные методы диагностики	
Фомичева Е.И., Мясников Р.П., Селиверстов Ю.А., Иллариошкин С.Н., Дадали Е.Л., Драпкина О.М.	105
Двустворчатый аортальный клапан: морфология, клиника, диагностика, осложнения	
Трисветова Е.Л.	111
Фармакогенетика, как инструмент персонализации диуретической терапии: фокус на торасемид	
Гафурова Н.М., Ших Е.В., Остроумова О.Д.	119

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Оптимизация фармакотерапии в рамках пациент-ориентированного подхода в лечении АГ у полиморбидных пациентов (клинический пример и обзор литературы)	
Остроумова О.Д., Аляутдинова И.А., Литвинова С.Н., Араблинский А.В., Кириченко А.А.	124
Регистрация лекарственных средств в советской контрольно-разрешительной системе на примере кардиологического лекарственного препарата Тринитролонг	
Петренко А.Н., Васильев П.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Звонарева О.И.	133
Клиническое наблюдение: факторы риска развития острого почечного повреждения у кардиологического пациента	
Сон Е.А., Кондратюк М.Р., Фоминых Е.В., Фомин В.В.	140
Фармакокинетика и фармакогенетика дабигатрана	
Савинова А.В., Добродеева В.С., Петрова М.М., Насырова Р.Ф., Шнайдер Н.А.	146
Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита.	
Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д., Караулова Ю.Л., Писарюк А.С., Балацкий А.В., Акимкин В.Г.	153
Дополнительные возможности в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-REDUCED. Резолюция онлайн совещания экспертов Москвы	
Лебедева А.Ю., Котешкова О.М., Джигоева О.Н., Гиляревский С.Р.*, Ускач Т.М., Новикова М.С., Орлова Я.А., Калашников В.Ю., Привалов Д.В., Ананичева Н.А., Гиляров М.Ю., Эрлих А.Д.	165
Существующие проблемы и новые возможности в лечении дислипидемий. Совместное заключение по итогам Экспертного совета	
Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Ахмеджанов Н.М., Воевода М.И., Гуревич В.С., Кашталап В.В., Константинов В.О., Скибицкий В.В., Шапошник И.И.	169

Basic Aspects of Seasonal Cardiovascular Mortality	
Andreeva G.F., Gorbunov V.M.	92

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Treatment Adherence to Drug Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease During the COVID-19 Pandemic	
Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Zharkova E.D., Kutishenko N.P.	99

POINT OF VIEW

Cardiomyopathy of Friedreich's Disease. Modern Methods of Diagnostic	
Fomicheva E.I., Myasnikov R.P., Selivyorstov Y.A., Illarioshkin S.N., Dadali E.L., Drapkina O.M.	105
Bicuspid Aortic Valve: Morphology, Clinic, Diagnosis, Complications	
Trysvetava Y.L.	111
Pharmacogenetics as a Way for Personalizing Diuretic Therapy: Focus on Torasemide	
Gafurova N.M., Shikh E.V., Ostroumova O.D.	119

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Optimization of Pharmacotherapy Within the Framework of a Patient-oriented Approach in the Treatment of Hypertension in Multimorbidity Patients (Clinical Case and Literature Review)	
Ostroumova O.D., Alyautdinova I.A., Litvinova S.N., Arablinskij A.V., Kirichenko A.A.	124
Registration of Medicines in the Soviet Control and Licensing System on the Example of the Cardiological Drug Trinitrolong	
Petrenko A.N., Vasiliev P.A., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Zvonareva O.I.	133
A Clinical Case: the Risk Factors of Acute Kidney Injury in a Cardiological Patient	
Son E.A., Kondratyuk M.R., Fominykh E.V., Fomin V.V.	140
Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Dabigatran	
Savinova A.V., Dobrodeeva V.S., Petrova M.M., Nasyrova R.F., Shnayder N.A.	146
Modern trends in identification of causative agents in infective endocarditis	
Kotova E.O., Domonova E.A., Kobalava Zh.D., Karaulova J.L., Pisaryuk A.S., Balatskiy A.V., Akimkin V.G.	153
Additional Features in the Treatment of Patients with Chronic Heart Failure. From EMPA-REG OUTCOME Study to EMPEROR-REDUCED Study Resolution of the On-line Scientific Meeting of Moscow Experts	
Lebedeva A.Yu., Koteshkova O.M., Dzhioeva O.N., Gilyarevsky S.R.*, Uskach T.M., Novikova M.S., Orlova Ya.A., Kalashnikov V.Yu., Privalov D.V., Ananicheva N.A., Gilyarov M.Yu., Erlikh A.D.	165
Existing problems and new possibilities in the treatment of dyslipidemia. Joint Conclusion Based on the Results of the Expert Council	
Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Akhmedzhanov N.M., Voevoda M.I., Gurevich V.S., Kashtalap V.V., Konstantinov V.O., Skibitsky V.V., Shaposhnik I.I.	169

Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины

Блохина А.В.*, Ершова А.И., Мешков А.Н., Лимонова А.С.,
Михайлина В.И., Драпкина О.М.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Москва, Россия

Введение. Липидная клиника является специализированным центром диагностики, лечения и наблюдения за пациентами с нарушениями липидного обмена.

Цель. Изучить пул пациентов, обращающихся в Липидную клинику, и оценить эффективность их лечения в условиях специализированного липидного центра.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ сохранившихся медицинских карт амбулаторных пациентов, посетивших Липидную клинику НМИЦ ТПМ в 2011-2019 гг. (n=675). Сердечно-сосудистый риск (ССР) и целевые уровни липопротеинов оценивали в соответствии с рекомендациями ESC/EAS 2016 г. и РКО/НОА/РосОКР 2017 г.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 57 [46;65] лет. Чаще обращались в Липидную клинику лица женского пола (61,5%). 48,5% пациентов имели холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) >4,9 ммоль/л, 7,7% – триглицериды >5,5 ммоль/л. Большинство (72,1%) было установлено диагноз гиперлипидемии IIa (44,1%) или IIb (28,0%) типа. Наследственные нарушения липидного обмена диагностированы у 27,7%. У 12,7% пациентов выявлена семейная гиперхолестеринемия, 57,4% имели вторичные причины нарушений липидного обмена. Более половины пациентов (52,4%) имели низкий или умеренный ССР, 28,1% – очень высокий ССР. На повторный прием чаще приходили пациенты высокого или очень высокого ССР (68,2% против 35,4% среди лиц низкого и умеренного риска). Высокоинтенсивная терапия статинами была рекомендована 32% обратившимся, 14,8% – комбинированная гиполипидемическая терапия. Среди лиц очень высокого ССР комбинированная гиполипидемическая терапия была назначена 38,5%. С учетом назначенной гиполипидемической терапии уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л и <1,5 ммоль/л будет достигнут у 40,7% и 32,9% пациентов очень высокого ССР соответственно.

Заключение. Липидная клиника является важным звеном в системе медицинской помощи для долгосрочного наблюдения пациентов с нарушениями липидного обмена, что более эффективно в достижении целевых значений липопротеинов и коррекции факторов риска по сравнению с медицинскими учреждениями первичного звена.

Ключевые слова: Липидная клиника, гиперлипидемия, статины, амбулаторная практика, профилактическая медицина.

Для цитирования: Блохина А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Лимонова А.С., Михайлина В.И., Драпкина О.М. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):4-10. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-02

Lipid Clinic is an Efficacious Model of Preventive Medicine

Blokhina A.V.*, Ershova A.I., Meshkov A.N., Limonova A.S., Mikhailina V.I., Drapkina O.M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Background. A lipid clinic is a specialized center for the diagnosis and treatment of patients with impaired lipid metabolism.

Aim. To characterize patients accessing lipid clinic and assess the efficiency of treatment in a specialized medical center.

Material and methods. A retrospective analysis of the surviving medical records of outpatients who visited the lipid clinic of the National Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia) in 2011-2019 (n=675) was carried out. Cardiovascular risk (CVR) and target lipoproteins levels were evaluated in accordance with actual guidelines for the diagnostics and correction of dyslipidemias.

Results. The median of lipid clinic patients age was 57 [46;65] years. Female persons attend lipid clinic more often (61.5%). 48.5% of patients had low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) >4.9 mmol/L, 7.7% had triglycerides level >5.5 mmol/L. Most of the patients were diagnosed with type IIa hyperlipidemia (44.1%) or type IIb (28.0%). Inherited impaired lipid metabolism was diagnosed in 27.7% individuals. 12.7% of the patients had familial hypercholesterolemia, 57.4% – had secondary causes of impaired lipid metabolism. More than half of the patients (52.4%) had low or moderate CVR, 28.1% had a very high CVR. High or very high CVR individuals revisited the lipid clinic more often than people with lower risk (68.2% vs. 35.4%). Revisiting patients (25.4%) reached LDL-c targets more often (33.3% of very high CVR patients; 45.5% of moderate-risk people) than in ordinary outpatient practice. High-intensity statin therapy was recommended for 32% of patients, and combined lipid-lowering therapy – for 14.8%. Among very high CVR individuals, combined lipid-lowering therapy was prescribed for 38.5%. Given the lipid-lowering therapy prescribed in the lipid clinic, LDL-c <1.8 mmol/L and <1.5 mmol/L will be achieved at 40.7% and 32.9% of patients with very high CVR.

Conclusion. Lipid clinic is an important part of the medical care system for long-term follow-up of patients with impaired lipid metabolism, and it is more efficient in achieving target values of lipids and correcting risk factors in comparison with the primary medical service.

Keywords: lipid clinics, hyperlipidemia, statins, outpatient practice, preventive medicine.

For citation: Blokhina A.V., Ershova A.I., Meshkov A.N., Limonova A.S., Mikhailina V.I., Drapkina O.M. Lipid Clinic is an Efficacious Model of Preventive Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):4-10. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-02

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): franny349@gmail.com

Received/Поступила: 21.05.2020

Accepted/Принята в печать: 11.06.2020

Введение

Нарушения липидного обмена (НЛО) – это обширная группа гетерогенных заболеваний и состояний, как генетически детерминированных, так и приобретенных, патогенетически связанных между собой расстройствами метаболизма липидов и липопротеинов (ЛП). Помимо наследственных НЛО (дислипидемий, гликолипидозов) [1], существует ряд вторичных НЛО, развивающихся вследствие нарушений питания, ожирения, заболеваний печени (неалкогольной жировой болезни печени, холестаза), почек (хронической болезни почек, нефротического синдрома), эндокринных (сахарный диабет, гипотиреоз) и аутоиммунных заболеваний [2]. НЛО играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза [3], а также приводят к развитию заболеваний печени, поджелудочной железы (острый панкреатит на фоне гипертриглицеридемии [4]), эстетических проблем (ксантомы, ксантелазмы) [3]. Атеросклероз, в свою очередь, является основной причиной ишемической болезни сердца и инсульта, которые вносят первостепенный вклад в смертность во всем мире [5].

С целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза важен контроль показателей ЛП [6]. Однако, несмотря на существующие рекомендации, в реальной клинической практике часто имеет место недостижение целевых значений ЛП. На основании данных ретроспективного амбулаторного регистра РЕКВАЗА 2016 г. ни один пациент из группы высокого или очень высокого риска не достиг целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [7]. При обследовании амбулаторных пациентов в исследовании АРГО уровень общего холестерина (ОХС) < 4 ммоль/л был достигнут только в 2,04-7,38% случаев в зависимости от сочетания имеющихся ССЗ, при этом большинство обследованных лиц относились к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [8]. Согласно EUROASPIRE V только 29% пациентов спустя 6 мес после госпитализации по поводу коронарного события достигают уровня ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л [9].

Одним из инструментов профилактической медицины для эффективного лечения пациентов с НЛО и/или недостижением целевых показателей ЛП призваны служить Липидные клиники (ЛК). С 2011 г. в Национальном медицинском исследовательском центре терапии и профилактической медицины функционирует ЛК, осуществляющая прием и долгосрочное ведение пациентов. Показаниями для обращения в ЛК НМИЦ ТПМ служат следующие критерии: уровень ХС ЛПНП $> 4,9$ ммоль/л; уровень триглицеридов (ТГ) $> 5,5$ ммоль/л; непереносимость статинов; необходимость в гиполипидемической терапии (ГЛТ) при наличии

противопоказаний к статинам/эзетимибу; необходимость в назначении многокомпонентной ГЛТ; подозрение на наличие наследственной дислипидемии; раннее развитие атеросклероза и/или его быстрое прогрессирование у пациента или его близкого родственника; недостижение целевого уровня липидных показателей, несмотря на проводимую ГЛТ.

Целью данного исследования было охарактеризовать пул пациентов, обращающихся в ЛК, и оценить эффективность их лечения в условиях специализированного Липидного центра.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт амбулаторных пациентов, посетивших ЛК НМИЦ ТПМ в 2011-2019 гг. В исследование были включены данные 675 человек.

Диагноз устанавливали в соответствии с классификацией МКБ-10, либо в соответствии с классификацией Фредриксона, принятой Всемирной организацией здравоохранения в качестве международной стандартной номенклатуры гиперлипидемий (ГЛП) [10]. ССР, а также целевые уровни ЛП оценивали согласно рекомендациями ESC/EAS 2016 г. и РКО/НОА/РосОКР 2017 г. [6,11].

Из показателей липидного обмена оценивали уровни ОХС, ХС ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ТГ, липопротеина (а). Диагноз гиперлипидемии (а) устанавливали при уровне липопротеина (а) > 30 мг/дл.

Анализировали наличие у пациентов установленных или перенесенных ССЗ и осложнений. Под периферическим атеросклерозом понимали наличие атеросклеротических бляшек в экстракраниальных брахиоцефальных артериях, почечных артериях или артериях нижних конечностей по данным дуплексного сканирования артерий или ангиографии. Значимым считали атеросклероз при наличии атеросклеротической бляшки, сужающей просвет артерии $\geq 50\%$, и/или с признаками нестабильности.

У пациентов ЛК оценивали наличие вторичных причин ГЛП, а именно: нарушения диеты (в том числе – чрезмерное употребление алкоголя), изменения метаболизма в виде избыточной массы тела, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, сахарного диабета 1 или 2 типа, гипотиреоз (тиреотропный гормон > 10 мкМЕ/мл), синдром поликистозных яичников, хроническая болезнь почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м²), синдром холестаза и прием лекарственных препаратов, вызывающих развитие ГЛП. Употребление алкоголя оценивали на основании данных, полученных из медицинских карт, и их сопоставления с валидизированным опросником AUDIT [12]. При сумме баллов ≥ 8 считали потребление алкоголя угрожающим здоровью.

Для оценки интенсивности статинотерапии дозы различных статинов переводили в эквивалентную дозу аторвастатина.

Для обработки полученных результатов использовали статистический пакет Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Нормальным считалось распределение при критерии Шапиро-Уилка $>0,05$. Учитывая отсутствие нормального распределения у большинства сравниваемых признаков, данные представлены в виде медианы (25-75 перцентили).

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Среди обратившихся пациентов преобладали лица среднего возраста (медиана 57 лет) и женского пола (61,5%). Из всех больных 48,5% имели выраженную гиперхолестеринемию (ХС ЛПНП $>4,9$ ммоль/л), при этом очень высокий уровень ТГ ($>5,5$ ммоль/л) был выявлен у 7,7%, что уже само по себе могло свидетельствовать о наличии наследственной дислипидемии.

Раннее развитие атеросклероза у пациентов трудоспособного возраста, как правило, связано с наследственными НЛО. Специализированные Липидные центры – это лучший инструмент диагностики наследственных НЛО [13]. При анализе результатов работы Липидного центра при Окружном кардиологическом диспансере (г. Сургут) из 900 консультированных за год пациентов у 36,2% была выявлена первичная гиперхолестеринемия, а у 28,4% – смешанная ГЛП [14].

В нашей ЛК большинству больных был установлен диагноз гиперлипидемии IIa (44,1%) или IIb (28,0%) типа, наследственные НЛО диагностированы у 22,7% пациентов. Из них чаще всего устанавливали диагноз семейной гиперхолестеринемии (СГХС; 55,8%), которая является самым распространенным наследственным НЛО [15,16]. Важно подчеркнуть, что каждому восьмому пациенту диагностировали СГХС. На долю чистой гипертриглицеридемии и наследственной комбинированной ГЛП приходилось 4,9% и 4,7% соответственно. Одному из пациентов был установлен диагноз семейной гипобеталипопротеидемии, который был подтвержден с помощью генетического анализа (выявлена мутация в гене *APOB*). С помощью каскадного скрининга семейная гипобеталипопротеидемия была выявлена у сына и отца пробанда [17].

Повышенная концентрация липопротеида (а) в плазме крови также является независимым фактором риска развития ССЗ [18]. Среди пациентов нашей ЛК гиперлипопротеидемия (а) зарегистрирована у 57 (8,4%) пациентов. Из них изолированное повышение липопротеида (а) >30 мг/дл в отсутствие других НЛО выявлено у 2 пациентов. В то же время 19 (33,3%)

Table 1. Clinical characteristics of Lipid Clinic patients in 2011-2019 (n=675)

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов Липидной клиники в 2011-2019 гг. (n=675)

Параметр	Значение
Мужской пол, n (%)	260 (38,5)
Возраст, лет	57 [46; 65]
Уровни ЛП до назначения ГЛТ	
ОХС, ммоль/л	7,6 [6,5; 9,0]
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,1 [4,1; 6,3]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,7]
Триглицериды, ммоль/л	1,6 [1,1; 2,6]
Распределение в зависимости от типа дислипидемии	
Нет диагноза, n (%)	29 (4,3)
Гиперлипопротеидемия (а), n (%)	2 (0,3)
ГЛП IIa, n (%)	298 (44,1)
ГЛП IIb, n (%)	189 (28,0)
Комбинированная ГЛП, n (%)	32 (4,7)
СГХС, n (%)	86 (12,7)
Чистая гипертриглицеридемия, n (%)	33 (4,9)
Семейная гипобеталипопротеидемия, n (%)	1 (0,1)
Отсутствие НЛО, ксантелазмоз, n (%)	3 (0,4)
Отсутствие НЛО, липоматоз, n (%)	2 (0,3)
Заболевания и состояния, обуславливающие вторичный генез ГЛП	
Избыточная масса тела, n (%)	194 (28,7)
Ожирение, n (%)	
1 степени	100 (14,8)
2 степени	22 (3,3)
3 степени	7 (1,0)
Нарушение диеты, n (%)	50 (7,4)
Избыточное употребление алкоголя, n (%)	6 (0,9)
Жировой гепатоз, n (%)	96 (14,2)
Стеатогепатит, n (%)	23 (3,4)
Холестаз, n (%)	6 (0,9)
Гипотиреоз, n (%)	1 (0,1)
Синдром поликистозных яичников, n (%)	4 (0,6)
Прием препаратов, вызывающих НЛО, n (%)	4 (0,6)
Заболевания, обуславливающие высокий или очень высокий ССР	
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	118 (17,5)
Инфаркт миокарда, n (%)	68 (10,1)
Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, n (%)	17 (2,5)
Значимый периферический атеросклероз, n (%)	79 (11,7)
Сахарный диабет, n (%)	53 (7,9)
Хроническая болезнь почек, n (%)	30 (4,4)
Данные представлены в виде Ме [25%; 75%] если не указано иное	
ЛП – липопротеины, ГЛТ – гиполипидемическая терапия, ГЛП – гиперлипидемия, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, НЛО – нарушения липидного обмена, ССР – сердечно-сосудистый риск	

пациентов имели сочетание гиперлиппротеидемии (а) с другими наследственными дислипидемиями. Доля лиц с гиперлиппротеидемией (а) среди больных СГХС составила 16,3%, что, вероятно, в силу отсутствия необходимых данных у части пациентов было в 3 раза меньше, чем по данным регистра РЕНЕССАНС, где из 1208 пациентов с гетерозиготной СГХС повышенный уровень липопротеида (а) выявлен у 42% лиц [19]. Для пациентов с СГХС характерно более частое повышение липопротеида (а), чем в среднем в популяции [20].

Медиана возраста пациентов ЛК с наследственными НЛО составила 49 лет, что свидетельствует о достаточно позднем обращении пациентов с НЛО в специализированный центр. Своевременное выявление наследственных НЛО крайне важно, поскольку позволяет вовремя назначить подходящую ГЛТ, предотвратить риск развития или прогрессирования ССЗ, острого панкреатита, а также провести каскадный скрининг среди родственников пациентов [3].

В ЛК большое внимание уделяется исключению вторичных ГЛП, которые встречаются значительно чаще первичных или сочетаются с ними. В зависимости от времени экспозиции повышенного уровня ХС ЛПНП или ТГ вторичные НЛО, так же как и первичные, могут увеличивать риск сердечно-сосудистых событий. Выявление и последующее устранение или лечение вторичной причины НЛО может способствовать уменьшению объема ГЛТ или даже ее отмене. В ряде случаев вторичные НЛО могут стать ключом к основному заболеванию пациента [2]. В ЛК НМИЦ ТПМ 57,4% всех пациентов имели, как минимум, одну вторичную причину НЛО, а 16,9% – 2 и более. Были пациенты, у которых сочетались сразу четыре вторичные причины НЛО. Одна из наиболее частых вторичных причин НЛО – повышенная масса тела – была выявлена практически у половины (47,8%) пациентов ЛК. Так, например, из 238 пациентов с дислипидемией, наблюдающихся в рамках исследования в одной из ЛК Великобритании, 35% страдали ожирением [21]. Схожие результаты представлены и в ЛК Италии: из 1657 пациентов, включенных в исследование, большая часть (69,0%) имела избыточную массу тела (49,8%) или ожирение (19,2%) [22]. Кроме того, в ЛК НМИЦ ТПМ у 18,5% причиной вторичной ГЛП были верифицированные заболевания печени.

Среди обратившихся в ЛК 42 пациента (6,2%) указывали на развитие у них побочных эффектов на фоне терапии статинами. Наиболее частым явлением, как и в ранее проведенных исследованиях, была миалгия: изолированная – 26,2%, или сопровождающаяся повышением уровня креатинфосфокиназы – 11,9%. Так, в исследовании EUROASPIRE V у 62% пациентов, сообщивших о непереносимости статинов,

основным симптомом являлись мышечные боли [9]. У 12 пациентов (28,6%) было зарегистрировано повышение аланинаминотрансферазы. Доля больных с таким симптомом, как боль в правом подреберье, составила 11,9%, у 7,1% были жалобы на диспепсические явления. Вклад остальных симптомов минимален, и их связь именно с приемом статинов не могла быть подтверждена. На визите 7 (0,84%) пациентов предъявили жалобы на побочные эффекты на фоне приема эзетимиба и 2 – на фоне фенофибратов.

Более половины пациентов, обратившихся в ЛК, имели низкий (24,7%) или умеренный (27,7%) ССР. Подобные результаты представлены в исследовании, анализировавшем работу четырех ЛК Великобритании: 87% направленных в ЛК пациентов не имели ССЗ атеросклеротического генеза [23]. Полученные данные могут указывать на наличие мотивации у пришедших пациентов вести здоровый образ жизни и заниматься первичной профилактикой. Доля пациентов в ЛК НМИЦ ТПМ высокого ССР составила 19,1%, очень высокого – 28,4%. Среди пациентов очень высокого ССР 59,4% имели ишемическую болезнь сердца, 25% – сахарный диабет, 18,2% – мультифокальный атеросклероз. При наблюдении 1000 пациентов в одной из ЛК Греции доля больных очень высокого ССР составила 48%, из которых 44% имели сахарный диабет. При этом доля случаев сочетания сахарного диабета с ишемической болезнью сердца составила 21%, а с острым нарушением мозгового кровообращения – 23% [24].

На повторный прием чаще приходили пациенты высокого или очень высокого ССР (68,2% против 35,4% среди лиц низкого и умеренного риска), что может говорить о необходимости в долгосрочном наблюдении за пациентами данной категории риска, поэтапном подборе рациональной ГЛТ и более длительном достижении целевого уровня ЛП, а также лучшей приверженности к терапии среди лиц высокого риска.

Были проанализированы исходные уровни ЛП и эффекты терапии различной интенсивности (рис. 1, табл. 2). Исходные уровни ХС ЛПНП (до назначения ГЛТ 5,1 [4,1;6,3] ммоль/л) были сопоставимы с данными других ЛК. Так, в одной из ЛК Италии средний уровень ХС ЛПНП без ГЛТ составил $4,8 \pm 1,0$ ммоль/л у женщин и $4,3 \pm 1,3$ ммоль/л – у мужчин [22]. Таким образом, можно подчеркнуть исходно высокий уровень ХС ЛПНП у пациентов ЛК. Медиана уровня ХС ЛПНП у пациентов с СГХС без лечения составила 7,6 [6,5;8,6] ммоль/л, что несколько выше, чем по данным регистров пациентов с СГХС. В регистре РЕНЕССАНС средний уровень ХС ЛПНП составил 6,6 ммоль/л [19], а в национальном регистре США – 6,2 ммоль/л [25]. Причиной этого могут быть различия в диагностических

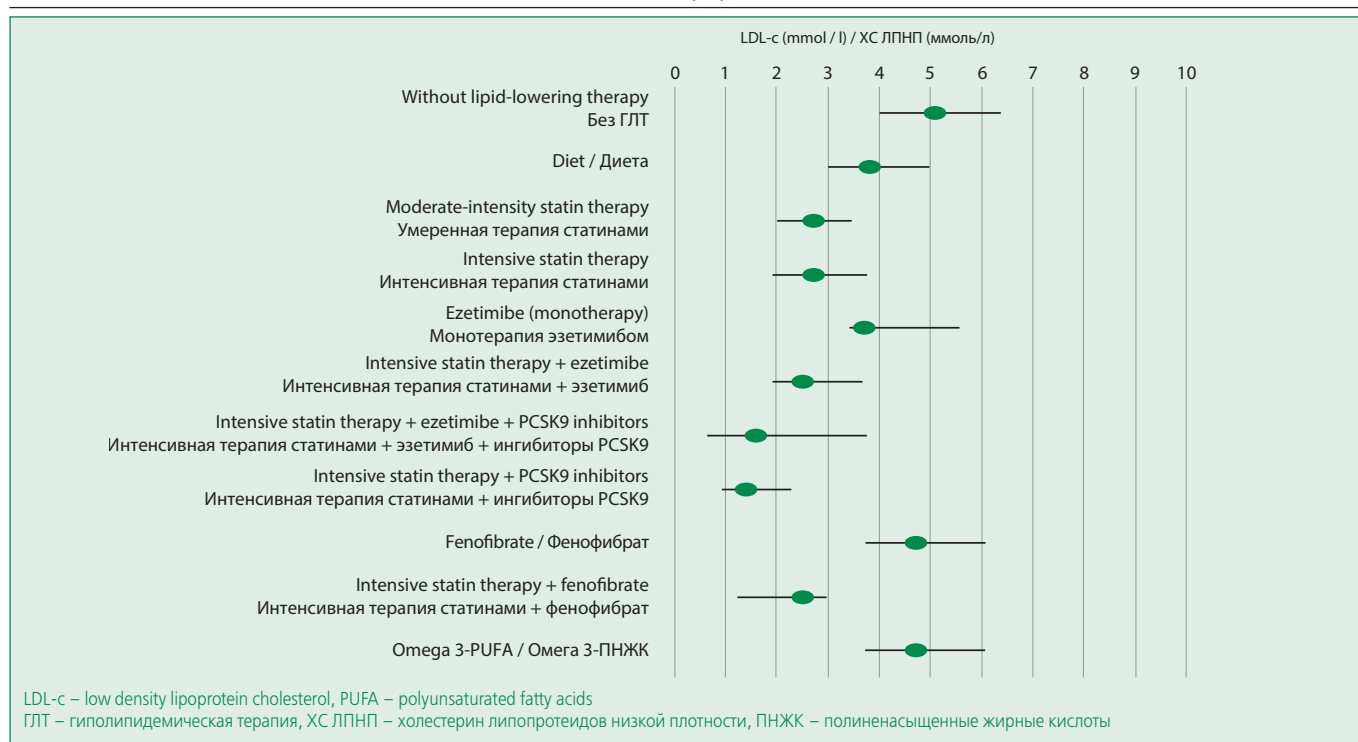


Figure 1. Low-density lipoprotein cholesterol levels during different types of therapy

Рисунок 1. Уровни ХС ЛПНП на фоне различных видов терапии

подходах (в ЛК НМИЦ ТПМ диагноз СГХС устанавливается при ≥ 6 баллов согласно голландским критериям DLCN [3]).

В целом степень снижения ЛП при различных вариантах ГЛТ соответствовала литературным данным [3]. Считается, что при динамическом наблюдении за пациентами в условиях специализированного центра эффективность ГЛТ выше. Так, в исследовании «Альянс» у 958 пациентов с ИБС, наблюдающихся в специализированном центре США и получающих аторвастатин

(в среднем 40,5 мг), ХС ЛПНП снизился на 34,3%, при том, что в группе контроля, получающей ГЛТ вне ЛК, снижение ХС ЛПНП достигло только 23,3%, что может быть результатом недостаточно эффективной ГЛТ в амбулаторных условиях [26].

Анализ пациентов ЛК подтвердил современную концепцию назначения ГЛТ: для эффективного снижения ЛП в большинстве случаев требуется назначение комбинированной ГЛТ [3]. Как видно из рис. 1, только назначение комбинированной ГЛТ, включающей ин-

Table 2. Changes in lipoprotein levels during different polypidemic therapy

Таблица 2. Изменения уровня ЛП на фоне различной ГЛТ

Гиполипидемические мероприятия	n (%)	Изменение уровня, Δ%			
		ХС ЛПНП		Триглицериды	
		Ожидаемое	ЛК	Ожидаемое	ЛК
Диета	35 (5,2)	-10 [3]	-18,6	≥ -10 [3]	-29,1
Умеренная терапия статинами	60 (8,9)	-(30-50) [3]	-38,3	-14 [33]	-22,5
Высокоинтенсивная статинотерапия	54 (8,0)	≈(-50) [30]	-47,2	-17 [32]	-18,1
Монотерапия эзетимибом	7 (1,0)	-(15-22) [3]	-43,4	(-9,3)-0 [34]	-5,8
Умеренная терапия статинами+эзетимиб	12 (1,8)	≈(-54) [31]	-54,1	≈(-30) [31]	-20,8
Высокоинтенсивная статинотерапия+эзетимиб	10 (1,5)	≈(-65) [30]	-58,5	-(34-40) [31]	-30,0
Высокоинтенсивная статинотерапия+эзетимиб+ингибиторы PCSK9	3 (0,4)	≈(-85) [30]	-74,4		-46,6
Высокоинтенсивная статинотерапия+ингибиторы PCSK9	6 (0,9)	≈(-75) [30]	-76,5		-14,0
Фенофибрат	8 (1,2)	-(5-20) [30]	-19,1	-(20-50) [30]	-56,1

ЛП – липопротеиды, ГЛП – гиперлипидемия, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЛК – Липидная клиника

гибиторы PCSK9, позволяло достичь целевого уровня ХС ЛПНП, необходимого при очень высоком ССР.

Кроме влияния на ЛП медикаментозной терапии, был оценен эффект немедикаментозного воздействия, а именно – диеты, которая позволила снизить уровень ХС ЛПНП на 18,6%, а уровень ТГ – даже на 29,1%. Интересно заметить, что диета при повышенном уровне ТГ дает лучший результат, чем гиполипидемическая диета при повышенном уровне ХС ЛПНП. Эффективное снижение уровня ЛП на фоне диеты доказывает необходимость ее назначения всем пациентам, вне зависимости от наличия и объема ГЛТ. Не у всех пациентов была оценена эффективность последней коррекции терапии, но даже при этом достижение целевого уровня ЛП в ЛК наблюдалось чаще, чем в обычной амбулаторной практике [7,8]. Это также согласуется с результатами итальянской ЛК, проводившей оценку пациентов, направленных в ЛК врачами общей практики: лишь 20% пациентов высокого ССР, принимающих статины, имели уровень ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л [22]. В международном исследовании по контролю холестерина ICLPS только 32,1% пациентов очень высокого ССР, принимающих ГЛТ, достигают уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л [27].

В целом среди пациентов ЛК НМИЦ ТПМ 17,9% пациентов высокого и 18,8% очень высокого ССР достигли целевого уровня ХС ЛПНП < 2,5 и < 1,8 ммоль/л соответственно. При этом пациенты, посещавшие ЛК неоднократно, чаще достигали целевых значений ХС ЛПНП, что можно объяснить назначением более интенсивной ГЛТ при возможности контроля показателей ЛП в динамике, а также усилением приверженности пациентов к терапии при динамическом наблюдении. Среди лиц очень высокого ССР, посещавших ЛК неоднократно, целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л достигли 33,3% против 15,7% при первом визите, < 1,5 ммоль/л – 19,6% против 5,9%; среди лиц высокого ССР целевого уровня < 2,5 ммоль/л достигли 33,3% против 9,5%; при умеренном ССР целевого уровня ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л достигли 45,5% против 27,3%; при низком ССР целевого уровня ХС ЛПНП < 3,5 ммоль/л достигли 66,7% против 41,7% на первом визите. В работе D. Gavish и соавт. отмечено более частое достижение целевых уровней ЛП (ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л) при неоднократном посещении ЛК пациентами, нуждающимися во вторичной профилактике ССЗ (57% против 22% при первом визите) [28].

Следует отметить, что среди пациентов с СГХС, посещающих ЛК неоднократно, целевого уровня < 2,5 ммоль/л достигли 24% пациентов против 4% до посещения ЛК, а уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л – 13,3% против 0 пациентов соответственно. До посещения

ЛК ни у одного пациента с семейной гипертриглицеридемией или комбинированной гиперлипидемией не было целевого уровня ТГ < 1,7 ммоль/л, а в последующем его достигли 19,4% пациентов.

До посещения ЛК НМИЦ ТПМ высокоинтенсивную терапию статинами принимали 12,7%, а после посещения – 32%. Важно отметить, что в специализированных липидных центрах чаще имеет место назначение комбинированной ГЛТ, что подтверждено рядом зарубежных исследований. При анализе базы данных 339 пациентов ЛК Англии, на первом приеме лишь 8,5% пациентов получали комбинированную ГЛТ, в то время как в последующем доля таких пациентов возросла до 48,4% [29]. В нашей ЛК на первом визите комбинированную ГЛТ получали 4,4% пациентов, а при последующем – 14,8%. Среди лиц очень высокого ССР комбинированная ГЛТ была назначена 38,5% против 14,1% до посещения ЛК. Из всех пациентов очень высокого ССР оценить уровень ХС ЛПНП на первом визите представлялось возможным у 167 пациентов: до посещения ЛК целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л достигли 9,0%, < 1,5 ммоль/л – 4,8%. На фоне назначенной ГЛТ с учетом ожидаемого снижения ХС ЛПНП (табл. 2) было рассчитано, что в дальнейшем целевого уровня ХС ЛПНП могут достичь еще 31,7% и 28,1% пациентов соответственно. Доля пациентов, принимавших ингибиторы PCSK9 на момент анализа данных ЛК НМИЦ ТПМ, в связи с низкой доступностью препарата еще была невысокой. Следует ожидать, что более широкое распространение назначения комбинированной ГЛТ, включающей в себя ингибиторы PCSK9, может увеличить долю лиц, достигающих целевого уровня ХС ЛПНП.

Заключение

В эпоху персонифицированной медицины создание специализированных липидных центров – важная и актуальная задача. Имея возможность проведения углубленного обследования пациентов, включая методы молекулярно-генетической диагностики, ЛК является уникальным инструментом для диагностики наследственных НЛО и проведения каскадного скрининга среди родственников пациентов. Верификация точного генеза ГЛП, своевременное назначение патогенетически обоснованной высокоэффективной ГЛТ, подбор ГЛТ в сложных клинических ситуациях делают Липидные центры более эффективными в достижении целевых значений ЛП и коррекции факторов риска по сравнению с медицинскими учреждениями первичного звена.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Hegele R.A., Borén J., Ginsberg H.N. et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(1):50-67. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30264-5.
2. Ershova A.I., Al Rashi D.O., Ivanova A.A. et al. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis. *Russ J Cardiol.* 2019;24(5):74-81 (In Russ.) [Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., и др. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;24(5):74-81]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-5-74-81.
3. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehw455.
4. Negoi I., Paun S., Sartelli M., et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review of the literature. *J Acute Dis.* 2017;6(1):1. DOI:10.12980/jad.6.2017ADWEB-2016-0058.
5. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):139-596. DOI:10.1161/CIR.0000000000000757.
6. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2020;37(39):2999-3058. DOI:10.1093/eurheartj/ehw272.
7. Zagrebelsky A.V., Martsevich S.Y., Lukyanov M.M., et al. Quality of lipid-lowering therapy in outpatient practice: RECVAS Register data. *Preventive Medicine.* 2016;19(1):9-14 (In Russ.) [Загребельный А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., и др. Качество гиполипидемической терапии в амбулаторно-поликлинической практике: данные регистра РЕКВАЗА. *Профилактическая Медицина.* 2016;19(1):9-14]. DOI:10.17116/prevmed20161919-14.
8. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(3):253-60 (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., и др. Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии В Условиях Амбулаторной Практики (По Данным Исследования Арго): Часть I. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):253-60]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.
9. De Backer G., Jankowski P., Kotseva K., et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019;285:135-46. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
10. Beaumont J.L., Carlson L.A., Cooper G.R., et al. Memorandum W. H. O. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Circulation.* 1972;45(1):501-8. DOI:10.1161/01.CIR.45.2.501.
11. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2017;3:1-12 (In Russ.) [Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VI пересмотр. *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2017;3:1-12].
12. Lawford B.R., Barnes M., Connor J.P., et al. Alcohol use disorders identification test (AUDIT) scores are elevated in antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol.* 2012;26(2):324-9. DOI:10.1177/02698811110393051.
13. Sokolov A.A., Alexandrova O.Yu., Kashtalap V.V., et al. Guidelines on the organization of medical care to patients with hereditary atherogenic lipid disorders in Russian regions. *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2016;4(25):14-20 (In Russ.) [Соколов А.А., Александрова О.Ю., Кашталап В.В., и др. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ. *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2016;4(25):14-20].
14. Kozhokar K.G., Urvantseva I.A. Improvement of medical care for the patients with lipid disorders (case of lipid center of the "district cardiological dispensary center of the diagnostics and cardiovascular surgery", Surgut city). *Russ J Cardiol.* 2017;5(145):97-103 (In Russ.) [Кожокар К.Г., Урванцева И. А. Совершенствование медицинской помощи пациентам с нарушениями липидного обмена (на примере работы липидного центра "окружного кардиологического диспансера "центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии", г. Сургут). *Российский Кардиологический Журнал.* 2017;5(145):97-103]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-5-97-103.
15. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181148. DOI:10.1371/journal.pone.0181148.
16. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D., et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(9):e016461. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016461.
17. Yershova A.I., Shcherbakova N.V., Suvorova A.A., et al. Differential diagnosis of hereditary syndrome of hypocholesterolemia by using exomic sequencing. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(5):509-12 (In Russ.) [Ершова А.И., Щербакова Н.В., Суворова А.А., и др. Дифференциальная диагностика наследственного синдрома гипохолестеринемии с применением экзомного секвенирования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014;10(5):509-12]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-5-509-512.
18. Pechlivanis S., Mahabadi A.A., Hoffmann P., et al. Association between lipoprotein (a) (Lp (a)) levels and Lp (a) genetic variants with coronary artery calcification. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):1-10. DOI:10.1186/s12881-020-01003-3.
19. Yezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A., et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russ J Cardiol.* 2019;24(5):7-13 (In Russ.) [Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А., и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕСАНС). *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;24(5):7-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
20. Alonso R., Andres E., Mata N., et al. Lipoprotein (a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):1982-9. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.063.
21. Ghayour-Mobarhan M., Kazemi-Bajestani S.M.R., et al. Lipid clinics are urgently required in the Iranian public health system. *Int J Prev Med.* 2010;1(3):172.
22. Pirro M., Del Gaudio R., Lupattelli G., et al. Cardiovascular risk factors and recommended lipid goals attainment among patients referred in a tertiary care lipid clinic. *Eur J Intern Med.* 2011;22(4):412-7. DOI:10.1016/j.ejim.2011.04.007.
23. Wierzbicki A.S., Viljoen A., Viljoen S., et al. Review of referral criteria to lipid clinics and outcomes of treatment in four UK centres. *Int J Clin Pract.* 2018;72(9):e13242. DOI:10.1111/ijcp.13242.
24. Barkas F., Liberopoulos E.N., Kostapanos M.S., et al. Lipid target achievement among patients with very high and high cardiovascular risk in a lipid clinic. *Angiology.* 2015;66(4):346-53. DOI:10.1177/0003319714535073.
25. Degoma E.M., Ahmad Z.S., O'Brien E.C., et al. Treatment gaps in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States: data from the CASCADE-FH registry. *Circ Cardiovasc Gene.* 2016;9(3):240-9. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.116.001381.
26. Koren M.J., Hunninghake D.B., and Alliance Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(9):1772-9. DOI:10.1016/j.jacc.2004.07.053.
27. Danchin N., Almahmeed W., Al-Rasadi K., et al. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals in 18 countries outside Western Europe: The International Cholesterol management Practice Study (ICLPS). *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(10):1087-94. DOI:10.1177/2047487318777079.
28. Gavish D., Leibovitz E., Elly I., et al. Follow-up in a lipid clinic improves the management of risk factors in cardiovascular disease patients. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(9):694-7.
29. Martin S.C., Viljoen A. The value of a specialist lipid clinic. *Int J Clin Pract.* 2008;62(6):961-6. DOI:10.1111/j.1742-1241.2007.01667.x.
30. Kukharчук V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemias.* 2020;1(38):7-42 (In Russ.) [Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации VII пересмотр. *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2020;1(38):7-42]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
31. Ballantyne C.M., Hourii J., Notarbartolo A., et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2003;107(19):2409-15. DOI:10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8.
32. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207. DOI:10.1056/NEJMoa0807646.
33. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1149-58. DOI:10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
34. Kalogirou M., Tsimihodimos V., Gazi I., et al. Effect of ezetimibe monotherapy on the concentration of lipoprotein subfractions in patients with primary dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(5):1169-76. DOI:10.1185/030079907x188062.

About the Authors/Сведения об авторах

Блохина Анастасия Викторовна [Anastasia V. Blokhina]
eLibrary SPIN: 1103-6168. ORCID: 0000-0002-3019-3961
Ершова Александра Игоревна [Alexandra I. Ershova]
eLibrary SPIN: 5292-5612. ORCID: 0000-0001-7989-0760
Мешков Алексей Николаевич [Alexey N. Meshkov]
eLibrary SPIN: 6340-5187. ORCID: 0000-0001-5989-6233

Лимонова Алена Сергеевна [Alena S. Limonova]
eLibrary SPIN: 1762-2462. ORCID: 0000-0003-1500-3696
Михайлина Виктория Игоревна [Victoria I. Mihailina]
eLibrary SPIN: 8954-8462. ORCID: 0000-0002-5375-7328
Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN: 4456-1297. ORCID: 0000-0002-4453-8430

Использование шкалы ОРАКУЛ для оценки геморрагического риска у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий

Бражник В.А.^{1,2}, Минушкина Л.О.^{2*}, Эрлих А.Д.³, Космачева Е.Д.⁴, Чичкова М.А.², Хасанов Н.Р.⁵, Затеищikov Д.А.^{1,2}

¹ Городская клиническая больница №51, Москва, Россия

² Центральная государственная медицинская академия управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

³ Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия

⁴ Кубанский Государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

⁵ Казанский Государственный медицинский университет, Казань, Россия

Цель. Изучить на объединенной базе данных регистров ОРАКУЛ II и РЕКОРД 3 прогностическую ценность шкалы ОРАКУЛ для оценки риска кровотечений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), получающих антикоагулянтную терапию в связи с фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. В настоящий анализ включены больные с ОКС из 2 наблюдательных исследований: ОРАКУЛ II (Обсервация ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения; n=1803) и регистр РЕКОРД 3 (n=2370). Всего база данных включала 4173 больных, из которых 246 (6,08%) получали оральные антикоагулянты по поводу ФП. Средний возраст больных 64,7±11,9 года, 2493 (59,7%) – мужчины. Оценка геморрагического риска проводилась с использованием шкал ОРАКУЛ, CRUSADE, ORBIT и HAS-BLED.

Результаты. Больные, получающие терапию антикоагулянтами, были старше (69,9±11,3 лет и 64,0±12,2 лет, p<0,001), среди этих пациентов была больше доля женщин и меньше доля больных с ОКС с подъемом сегмента ST, у них чаще регистрировались хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, инсульт в анамнезе. Среди больных из исследования ОРАКУЛ, получавших антикоагулянты, частота проведения чрескожного коронарного вмешательства была выше по сравнению с пациентами из исследования РЕКОРД. В объединенной базе за период госпитализации зарегистрировано 71 значимое кровотечение – 64 (1,7%) среди пациентов, не получавших антикоагулянты, и 7 (2,8%) – среди больных, получавших антикоагулянты (p=0,060). За 6 мес среди больных, не получавших антикоагулянты, было 97 случаев кровотечений (2,6%), а среди получавших антикоагулянты – 12 случаев кровотечений (4,9%; p=0,029). Наибольшей прогностической ценностью обладала шкала ОРАКУЛ (площадь под ROC-кривой 0,874±0,0416, чувствительность 82,7%, специфичность 79,1%). Прогностическая ценность шкалы HAS-BLED была несколько ниже (площадь под ROC-кривой 0,710±0,0360, чувствительность 63,2%, специфичность 56,8%). Ценность шкал CRUSADE (площадь под ROC-кривой 0,612±0,0269, чувствительность 53,7%, специфичность 59,5%) и ORBIT (площадь под ROC-кривой 0,606±0,0457, чувствительность 62,5%, специфичность 58,3%) была невысокой (p<0,001 для всех шкал).

Заключение. Применение шкалы оценки риска кровотечений ОРАКУЛ может быть рекомендовано для больных с ОКС, требующих терапии антикоагулянтами.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, антикоагулянты, кровотечение, шкала риска.

Для цитирования: Бражник В.А., Минушкина Л.О., Эрлих А.Д., Космачева Е.Д., Чичкова М.А., Хасанов Н.Р., Затеищikov Д.А. Использование шкалы ОРАКУЛ для оценки геморрагического риска у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):11-15. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-01

Using the ORACLE Risk Score to Assess Hemorrhagic Risk in Patients with Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation

Brazhnik V.A.^{1,2}, Minushkina L.O.^{2*}, Erlich A.D.³, Kosmacheva E.D.⁴, Chichkova M.A.², Khasanov N.R.⁵, Zateyshchikov D.A.^{1,2}

¹ City clinical hospital №51, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital №29 n.a. N.E. Bauman, Moscow, Russia

⁴ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

⁵ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Aim. To study the prognostic value of the ORACLE risk score for assessing the risk of bleeding in patients with acute coronary syndrome (ACS) undergoing anticoagulants for atrial fibrillation using the combined database of the ORACLE II and RECORD 3 registers.

Material and methods. This analysis included patients with ACS from 2 observational studies: ORACLE II (ObseRvation after Acute Coronary syndrome for deveLopment of trEatment options; n=1803) and the RECORD-3 register (n=2370). In total, the database included 4173 patients, of which 246 (6.08%) received oral anticoagulants for atrial fibrillation. The mean age of patients was 64.7±11.9 years, 2493 (59.7%) were men. Hemorrhagic risk was assessed using the ORACLE, CRUSADE, ORBIT, and HAS-BLED risk score.

Results. Patients receiving anticoagulant therapy were older (69.9±11.3 years and 64.0±12.2 years, p<0.001). Among these patients there was a larger proportion of women, and a smaller proportion of patients with ACS with ST elevation, they were more likely to have chronic heart failure, chronic kidney disease, history of stroke. Among patients receiving anticoagulants and included in the ORACLE study, the frequency of percutaneous coronary intervention was higher than in patients included in the RECORD study. In the joint database, 71 significant bleeding was recorded during the hospitalization period – 64 (1.7%) in patients without anticoagulants and 7 (2.8%) among patients taking anticoagulants (p=0.06). Over 6 months, among patients who did not receive anticoagulants, there were 97 cases of bleeding (in 2.6% of patients), in the group of patients receiving anticoagulants – 12 cases of bleeding (4.9%) – the differences in frequency were significant (p=0.029). The ORACLE risk score had the greatest prognostic value (area under the ROC curve 0.874±0.0416, sensitivity 82.7%, specificity 79.1%). The predictive value of the HAS-BLED risk score was slightly lower (area under the ROC curve 0.710±0.0360, sensitivity 63.2%, specificity 56.8%). The value of the CRUSADE risk score (area

under the ROC curve 0.612 ± 0.0269 , sensitivity 53.7%, specificity 59.5%) and ORBIT risk score (area under the ROC curve 0.606 ± 0.0457 , sensitivity 62.5%, specificity 58.3%) were lower ($p < 0.001$ for all scales).

Conclusion. The use of the ORACLE bleeding risk score can be recommended for patients with ACS requiring anticoagulant therapy.

Key words: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, anticoagulants, bleeding, risk score.

For citation: Brazhnik V.A., Minushkina L.O., Erlikh A.D., Kosmacheva E.D., Chichkova M.A., Khasanov N.R., Zateyshchikov D.A. Using the ORACLE Risk Score to Assess Hemorrhagic Risk in Patients with Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):11-15. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-01

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

Received/Поступила: 13.05.2020

Accepted/Принята в печать: 28.05.2020

Введение

Широкое внедрение интервенционных методов лечения острого коронарного синдрома (ОКС) в последние годы привело к существенному снижению смертности среди пациентов с таким заболеванием. Это связано как с совершенствованием техники чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), так и с внедрением современных антитромбоцитарных лекарственных средств, однако одновременно оказалось, что до 10% больных нуждаются в назначении антикоагулянтного лечения. Риск кровотечения при сочетанном применении антитромботических средств разных групп существенно возрастает, и современные клинические рекомендации предлагают варьировать число лекарств и длительность их приема в зависимости от геморрагического риска. При этом стандартная шкала CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines), используемая для расчета геморрагического риска при ОКС, в данном случае неприменима, поскольку сочетанное применение антитромботических средств в ней вообще не учитывается. Шкалы HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly), ORBIT и др. рассчитаны на больных фибрилляцией предсердий (ФП), находящихся в стабильном состоянии. Нами на материале наблюдательного исследования ОРАКУЛ II (Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения; NCT04068909) была разработана первая национальная шкала оценки геморрагического риска при ОКС [1]. Шкала ОРАКУЛ была валидизирована на материале наблюдательного исследования РЕКОРД 3.

Цель настоящего исследования – на объединенной базе данных регистров ОРАКУЛ II и РЕКОРД 3 оценить прогностическую ценность шкалы ОРАКУЛ для оценки риска кровотечений больных ОКС, находящихся на комбинированном антитромботическом лечении.

Материал и методы

В настоящий анализ включены данные пациентов с ОКС из 2 наблюдательных исследований. В многоцентровое исследование ОРАКУЛ II в 2014-2018 гг. было включено 1803 пациентов с ОКС, имеющих показания к проведению ЧКВ в индексную госпитализацию, вне зависимости от того, проведено ЧКВ или нет [1]. Включение проводилось в 4 сосудистых центрах Москвы, Казани, Астрахани и Краснодар. Средний возраст больных составил $64,9 \pm 12,8$ лет. 38% больных имели ОКС с подъемом сегмента ST. 75,5% больных с ОКС с подъемом ST и 48,9% больных с ОКС без подъема ST получили ЧКВ в связи с данным эпизодом ОКС. 307 (17,2%) больных имели ФП. 137 (7,8%) больных получали антикоагулянты. В регистр РЕКОРД 3 включались все пациенты с ОКС, госпитализированные в течение 1 мес (март-апрель 2015 г.) в 47 центрах из 37 российских городов [2]. Возможность выполнить коронарографию и ЧКВ имели 26 (55%) «инвазивных» центров. Всего в исследовании РЕКОРД 3 принимало участие 2370 пациентов с ОКС. Средний возраст составил $64,2 \pm 12$ лет. 821 больной (34,6%) имел ОКС с подъемом сегмента ST, остальные – без подъема. 313 (13,2%) больных имели ФП. Двойная антитромботическая терапия проводилась у 1842 (84,7%) больных, пероральные антикоагулянты получали 109 (4,5%) пациентов.

Для оценки диагностической ценности шкалы ОРАКУЛ (табл. 1) для больных, получающих антикоагулянты, были объединены данные исследований РЕКОРД 3 и ОРАКУЛ II. Объединенная база данных включала 4173 больных, из которых 246 (6,08%) получали оральные антикоагулянты по поводу ФП.

На этой базе был протестирован геморрагический риск с помощью шкал ОРАКУЛ [1], CRUSADE [3], ORBIT [4] и HAS-BLED [5].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы SPSS 23.0 и MedCalc 18.5. Для протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормаль-

Table 1. The ORACLE scale
Таблица 1. Шкала ОРАКУЛ

Параметр	Оценка (баллы)
Возраст, лет	
<55	0
56-65	8
66-75	16
>75	24
Гемоглобин при поступлении, г/л	
>125	0
100-125	48
<100	96
Класс СН по Killip при поступлении	
1	0
2-4	17
Клиренс креатинина, мл/мин	
>90	0
60-89	6
<60	12
Язвенная болезнь желудка или 12-ти перстной кишки в анамнезе	20
Применение антикоагулянтов в сочетании с антиагрегантами после ОКС (двойная или тройная антитромботическая терапия)	36
ЧКВ во время индексной госпитализации	38
Шкала доступна на: https://oracul.msk.ru/calculators/index	
СН – сердечная недостаточность, ОКС – острый коронарный синдром, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство	

ному, а также расчет средних величин и величин стандартного отклонения ($M \pm SD$). Если распределение соответствовало нормальному, для анализа достоверности их различия применяли t-критерий Стьюдента, при отличии от нормального распределения применяли непараметрические методы расчета. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Сравнение диагностической ценности шкал проводили с использованием ROC-анализа. Анализ диагностической точности тестируемой шкалы проводился путем построения характеристических кривых. Для каждого тестируемого диагностического критерия рассчитывались чувствительность, специфичность. Сравнение диагностической значимости в разных клинических группах проводилось путем сравнения площадей под ROC-кривыми тестом DeLong.

Результаты

При анализе клинической характеристики пациентов, включенных в объединенную базу данных ($n=4173$), оказалось, что больные, принимающие антикоагулянты, по сравнению с пациентами без антикоагулянтной терапии были старше, доля женщин среди них была выше, а доля больных с ОКС с подъемом ST меньше, у них чаще регистрировались хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, инсульт в анамнезе (табл. 2). Больные, получавшие антикоагулянты в исследовании ОРАКУЛ, были старше, имели большую частоту хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек и проведения ЧКВ по сравнению с аналогичными пациентами из исследования РЕКОРД (табл. 3). В объединенной базе за период госпитализации зарегистрировано 71 эпизод значимых кровотечений – 64 (1,7%) в группе пациентов с антикоагулянтной терапией и 7 (2,8%) – среди больных без таковой ($p=0,06$), а за 6 мес наблюдения – 12 (4,9%) и 97 (2,6%) соответственно ($p=0,029$). Во время индексной госпитализации частота кровотечений на фоне приема антикоагулянтов была выше у пациентов, включенных в исследование ОРАКУЛ, что может быть

Table 2. Clinical characteristics of patients with acute coronary syndrome, depending on anticoagulants intake
Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ОКС в зависимости от наличия антикоагулянтной терапии

Параметр	Без антикоагулянтной терапии ($n=3927$)	С антикоагулянтной терапией ($n=246$)	p
Возраст, лет	64,0 $\pm$ 12,2	69,9 $\pm$ 11,3	<0,0001
ОКСnST, n (%)	1365 (34,7)	64 (24,2)	0,0002
Острая СН при индексной госпитализации (Killip 2-4), n (%)	914 (23,3)	72 (29,3)	0,0605
Мужской пол, n (%)	2372 (60,4)	121 (49,2)	0,0001
Анамнез инфаркта миокарда, n (%)	1180 (30,0)	82 (33,3)	0,512
Сахарный диабет, n (%)	770 (19,6)	50 (20,3)	0,967
Анамнез инсульта, n (%)	311 (7,9)	39 (15,9)	0,0001
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	1787 (45,6)	152 (61,8)	0,0001
ЧКВ при индексной госпитализации, n (%)	1669 (42,5)	98 (39,8)	0,209
Хроническая болезнь почек, n (%)	879 (22,4)	72 (29,3)	0,0262
Значимые кровотечения при индексной госпитализации, n (%)	64 (1,6)	7 (2,7)	0,0603
Значимые кровотечения за 6 мес, n (%)	97 (2,6)	12 (4,9)	0,029
Большие кровотечения за 6 мес, n (%)	45 (1,1)	5 (2,0)	0,024
СН – сердечная недостаточность, ОКСnST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство			

Table 3. Clinical characteristics of the patients receiving anticoagulants in the RECORD 3 and ORACLE studies

Таблица 3. Клиническая характеристика больных, получающих антикоагулянты в исследованиях РЕКОРД 3 и ОРАКУЛ

Параметр	РЕКОРД 3 (n=109)	ОРАКУЛ (n=137)	p
Возраст, лет	67,5±11,0	72,3±11,5	
ОКСпСТ, n (%)	28 (25,6)	36 (26,3)	0,9012
Острая СН при индексной госпитализации Killip 2-4, n (%)	39 (35,7)	33 (24,1)	0,0474
Мужской пол, n (%)	47 (43,1)	74 (54,0)	0,0900
Анамнез инфаркта миокарда, n (%)	32 (29,4)	50 (36,5)	0,2416
Сахарный диабет, n (%)	25 (22,9)	25 (18,2)	0,3634
Анамнез инсульта, n (%)	10 (9,2)	29 (21,2)	0,0107
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	51 (46,7)	101 (73,7)	0,001
ЧКВ при индексной госпитализации, n (%)	31 (28,4)	67 (48,9)	0,0011
Хроническая болезнь почек, n (%)	24 (22,0)	48 (35,0)	0,0261
Значимые кровотечения при индексной госпитализации, n (%)	2 (1,9)	5 (3,7)	0,0406
Значимые кровотечения за 6 мес, n (%)	4 (3,7)	8 (5,8)	0,4147
Большие кровотечения за 6 мес, n (%)	2 (1,8)	3 (2,2)	0,8468

СН – сердечная недостаточность, ОКСпСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Table 4. Sensitivity and specificity of the tested scores in comparison with the ORACLE score

Таблица 4. Чувствительность и специфичность тестируемых шкал в сравнении со шкалой ОРАКУЛ

Шкала	ОРАКУЛ	CRUSADE	HAS-BLED	ORBIT
Площадь под ROC кривой	0,874	0,612	0,710	0,606
SE	0,0269	0,0416	0,0360	0,0457
Чувствительность, %	82,7	53,7	63,2	62,5
Специфичность, %	79,1	59,5	56,8	58,3
Разница в площади под ROC кривой со шкалой ОРАКУЛ (95% ДИ)	-	0,262 (0,181-0,343)	0,164 (0,095-0,231)	0,268 (0,215-0,321)
z критерий (при сравнении с шкалой ОРАКУЛ)	-	6,316	4,729	5,054
p (по сравнению со шкалой ОРАКУЛ)	-	<0,0001	<0,0001	<0,0001

SE – стандартная ошибка

связано с большей частотой проведения ЧКВ, а также возрастом больных. Частота значимых и больших кровотечений в течении 6 мес наблюдения существенно не отличалась.

Среди пациентов, получавших антикоагулянты, было проведено сравнение диагностической ценности 3-х исследуемых шкал. Наибольшей диагностической ценностью обладала шкала ОРАКУЛ. Ее чувствительность составила 82,7%, а специфичность – 79% (табл. 4). Площадь под ROC-кривой оказалась достоверно больше, чем под ROC-кривыми для шкал HAS-BLED, ORBIT и CRUSADE (рис. 1).

Обсуждение

По данным литературы от 10% до 17% больных с ОКС страдают ФП. При этом доля больных ФП, получающих антикоагулянты, после ОКС оказывается существенно меньшей. В Новозеландском регистре пациентов с ОКС оказалось, что только 11,6% больных ФП, выписываясь после ОКС, получают антикоагулянты [6]. В шведском регистре пациентов с ОКС из 2243 больных только 6,6% получали антикоагулянты [7].

В нашей объединенной когорте пациентов около 6% пациентов с ОКС получали антикоагулянты – это около половины всех больных ФП. Риск кровотечений существенно ограничивает возможности проведения этой терапии, тем более что пациенты, имеющие показания к назначению антикоагулянтов, как было показано в нашем исследовании, старше и имеют большее количество факторов риска и сопутствующих заболеваний.

При этом, по данным новозеландского регистра пациентов с ОКС, оценка риска инсульта и геморрагических рисков с помощью шкал CHA₂DS₂-VASc и CRUSADE оказалась неточной [6]. В шведском исследовании для прогнозирования кровотечений использовали шкалу HAS-BLED, которая показала хорошую диагностическую ценность (площадь под ROC кривой 0,67; 95% доверительный интервал 0,54-0,79; p=0,048) [7]. В бразильском регистре пациентов с ОКС шкала HAS-BLED показала сопоставимую прогностическую ценность (с-критерий 0,71) [8]. Для больных ФП ее ценность в предсказании риска кровотечений была выше, чем у других шкал, используемых

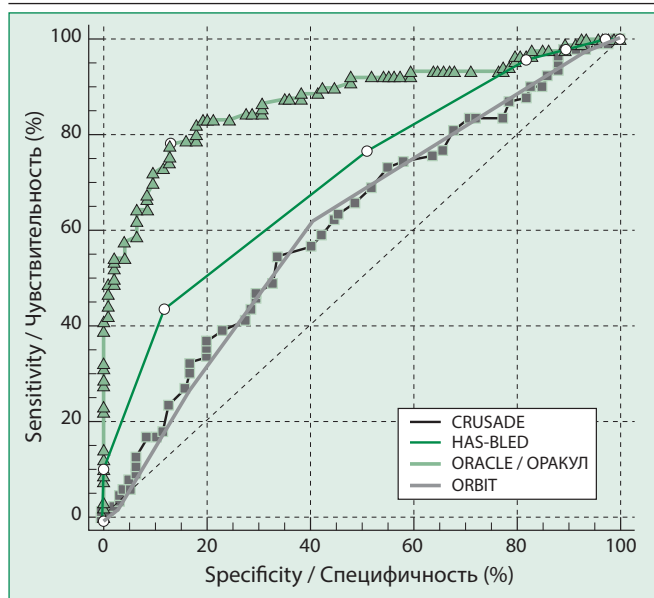


Figure 1. Predictive value of different bleeding risk scales
Рисунок 1. Прогностическая ценность разных шкал оценки риска кровотечений

мых в настоящее время. Шкалы HAS-BLED, ORBIT и PRECISE-DAPT позволяли выявить пациентов с высоким риском больших кровотечений по классификации TIMI в японском регистре больных, перенесших ЧКВ, но были менее эффективны при оценке риска менее значимых кровотечений [9].

References / Литература

1. Brazhnik V.A., Minushkina L.O., Guliev R.R., et al. Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from observational studies ORACUL II. Russ J Cardiol. 2019;24(3):7-16 (In Russ.) [Бразник В.А., Минушкина Л.О., Гулиев Р.Р., и др. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II. Российский Кардиологический Журнал. 2019;24(3):7-16]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-3-7-16.
2. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Registry of Acute Coronary Syndromes "RECORD-3". Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. Kardiologiya. 2016;56(4):16-24 (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома "РЕКОРД 3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2016;56(4):16-24]. DOI:10.18565/cardio.2016.4.16-24.
3. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. Circulation. 2009;119(14):1873-82. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541.
4. O'Brien E.C., Simon D.N., Thomas L.E., et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2015;36(46):3258-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehv476.
5. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaar R., et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010;138(5):1093-100. DOI:10.1378/chest.10-0134.
6. Fake A.L., Harding S.A., Matsis P.P., Larsen P.D. Pharmacological therapy following acute coronary syndromes in patients with atrial fibrillation: how do we balance ischemic risk with bleeding risk? N Z Med J. 2016;129(1435):39-49.

About the Authors / Информация об авторах

Бразник Виктория Алексеевна [Victoria A. Brazhnik]
eLibrary SPIN: 5627-9617, ORCID: 0000-0003-4144-4719
Минушкина Лариса Олеговна [Larisa O. Minushkina]
eLibrary SPIN: 3654-8920, ORCID: 0000-0002-4203-3586
Эрлих Алексей Дмитриевич [Alexey D. Erlikh]
eLibrary SPIN: 4697-0822, ORCID: 0000-0003-0607-2673

В другом исследовании шкала HAS-BLED обладала очень низкой диагностической ценностью. Она уступала шкале CRUSADE по предсказанию риска кровотечений, в том числе, у больных, получающих антикоагулянтную терапию, не позволяя провести адекватную стратификацию риска, что повлияло на продолжительность тройной и двойной антитромботической терапии [10].

Ранее в регистре РЕКОРД была показана умеренная диагностическая ценность шкалы CRUSADE для больших госпитальных кровотечений (с-критерий 0,681) [11]. В нашем исследовании диагностическая ценность шкалы CRUSADE была ниже (с-критерий 0,612). Также низкой диагностической значимостью обладала шкала ORBIT (с-критерий 0,606). Шкала HAS-BLED обладала умеренной чувствительностью и специфичностью. Максимальные диагностические возможности были продемонстрированы для разработанной нами ранее шкалы ОРАКУЛ.

Заключение

Применение шкалы оценки риска кровотечений ОРАКУЛ может быть рекомендовано для пациентов с ОКС и ФП, требующих терапии антикоагулянтами.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

7. Smith J.G., Wieloch M., Koul S., et al. Triple antithrombotic therapy following an acute coronary syndrome: prevalence, outcomes and prognostic utility of the HAS-BLED score. Euro Intervention. 2012;8(6):672-8. DOI:10.4244/EIJV8I6A105.
8. Castini D., Persampieri S., Sabatelli L., et al. Utility of the HAS-BLED score for risk stratification of patients with acute coronary syndrome. Heart Vessels. 2019;34(10):1621-30. DOI:10.1007/s00380-019-01405-1.
9. Yoshida R., Ishii H., Morishima I., et al. Performance of HAS-BLED, ORBIT, PRECISE-DAPT, and PARIS risk score for predicting long-term bleeding events in patients taking an oral anticoagulant undergoing percutaneous coronary intervention. J Cardiol. 2019;73(6):479-87. DOI:10.1016/j.jicc.2018.10.013.
10. Costa F., Tijssen J.G., Ariotti S., et al. Incremental Value of the CRUSADE, ACUTY, and HAS-BLED Risk Scores for the Prediction of Hemorrhagic Events After Coronary Stent Implantation in Patients Undergoing Long or Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy. J Am Heart Assoc. 2015;4(12):pii e002524. DOI:10.1161/JAHA.115.002524.
11. Kharchenko M.S., Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Assessment of the prognostic value of the CRUSADE score in patients with acute coronary syndromes hospitalized in a noninvasive hospital. Kardiologiya. 2012;52(8):27-32 (In Russ.) [Харченко М.С., Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Оценка прогностического значения шкалы CRUSADE у больных с острым коронарным синдромом в стационаре, не имеющем возможности осуществить инвазивное лечение. Кардиология. 2012;52(8):27-32].

Космачева Елена Дмитриевна [Elena D. Kosmacheva]
eLibrary SPIN: 5277-2982, ORCID: 0000-0001-5690-2482

Чичкова Марина Александровна [Marina A. Chichkova]
eLibrary SPIN: 5244-5358, ORCID 0000-0002-6962-3260

Хасанов Нияз Рустемович [Niyaz R. Khasanov]
eLibrary SPIN: 2501-3397, ORCID 0000-0001-8582-708X

Затейщиков Дмитрий Александрович [Dmitry A. Zateyshchikov]
eLibrary SPIN: 1694-3031, ORCID 0000-0001-7065-2045

Аспиринорезистентность как результат нарушения взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов у пациентов с ишемической болезнью сердца

Гончаров М.Д.^{1,2*}, Савченко А.А.^{2,3}, Гринштейн Ю.И.², Гвоздев И.И.³, Косинова А.А.², Монгуш Т.С.^{1,2}

¹ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, Россия

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

³ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь между уровнями синтеза активных форм кислорода (АФК) тромбоцитами и нейтрофилами у пациентов ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после аортокоронарного шунтирования (АКШ) в зависимости от чувствительности к ацетилсалициловой кислоте (АСК).

Материал и методы. В исследование включено 95 пациентов с ИБС, которым была показана операция АКШ. Контрольная группа – 30 здоровых доноров. За 5 сут до АКШ прекращался прием АСК, а с 1-х сут после операции возобновлялся прием кишечнорастворимой формы АСК в дозе 100 мг/сут. Резистентность к АСК определяли на оптическом агрегометре при уровне агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой $\geq 20\%$ хотя бы в одной точке наблюдения: до АКШ, на 1-3 сут и на 8-10 сут после операции. Оценивали спонтанную и индуцированную люцигенин-зависимую хемилюминесценцию (ХЛ) тромбоцитов (индукция АДФ) и нейтрофилов (индукция зимозаном) по времени выхода на максимум интенсивности (Тmax), максимальной интенсивности (Imax) и площади (S) под кривой ХЛ.

Результаты. Выявлено 70,5% чувствительных к АСК (чАСК) и 29,5% резистентных (рАСК) пациентов. До АКШ у чАСК пациентов была повышена Imax спонтанной и зимозан-индуцированной ХЛ нейтрофилов и ХЛ-активность тромбоцитов относительно контрольных значений. У рАСК пациентов была снижена Тmax спонтанной ХЛ тромбоцитов, а также Imax и S под кривой АДФ-индуцированной ХЛ тромбоцитов относительно чАСК пациентов. В 1-е и 8-10 сут после АКШ у чАСК пациентов показатели ХЛ активности нейтрофилов и тромбоцитов остаются повышенными по сравнению с контрольными значениями. В 1-е сут после АКШ у рАСК-пациентов установлено снижение S под кривой спонтанной ХЛ нейтрофилов относительно чАСК-пациентов, а также повышение Imax и S под кривой индуцированной ХЛ нейтрофилов по сравнению с контролем. У рАСК-пациентов, относительно контрольной группы и чАСК-пациентов, снижена величина Тmax спонтанной ХЛ тромбоцитов. На 8-10 сут после АКШ большинство показателей спонтанной и зимозан-индуцированной ХЛ нейтрофилов у рАСК пациентов также были повышены по сравнению с контролем. У рАСК-пациентов на 1-е сут после АКШ обнаружена положительная корреляция Imax индуцированной ХЛ ($r=0,83$), на 8-10-е сут – отрицательная корреляция Тmax спонтанной ХЛ ($r=-0,75$) и S под кривой индуцированной ХЛ ($r=-0,70$) между тромбоцитами и нейтрофилами.

Заключение. У чАСК пациентов с ИБС до и после АКШ выявляется высокий уровень синтеза супероксид-радикала нейтрофилами и тромбоцитами. Взаимосвязь между уровнями синтеза супероксид-радикала нейтрофилами и тромбоцитами обнаружена только после АКШ у рАСК-пациентов. Повышенный синтез супероксид-радикала за счет метаболических и регуляторных взаимосвязей в нейтрофилах и тромбоцитах стимулирует провоспалительные процессы при ИБС и определяет чувствительность тромбоцитов к АСК.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, резистентность, ацетилсалициловая кислота, межклеточное взаимодействие, тромбоцит, нейтрофил.

Для цитирования: Гончаров М.Д., Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Гвоздев И.И., Косинова А.А., Монгуш Т.С. Аспиринорезистентность как результат нарушения взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):16-22. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-07.

Aspirin Resistance as a Result of Impaired Interaction of Platelets and Neutrophils in Patients with Coronary Heart Disease

Goncharov M.D.^{1,2*}, Savchenko A.A.^{2,3}, Grinshtein Yu.I.², Gvozdev I.I.³, Kosinova A.A.², Mongush T.S.^{1,2}

¹ Federal Center of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia

² Professor V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

³ Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of medical problems of the North, Krasnoyarsk, Russia

Aim. To study the relationship between the levels of synthesis of reactive oxygen species (ROS) by platelets and neutrophils in patients with coronary heart disease (CHD) before and after coronary artery bypass grafting (CABG), depending on sensitivity to acetylsalicylic acid (ASA).

Material and methods. The study included 95 patients with coronary artery disease who are indicated for CABG surgery. The control group consisted of 30 healthy donors. The antiplatelet therapy was stopped for at least 5 days before CABG. In the postoperative period, from the first day, all patients were received 100 mg of an enteric form of acetylsalicylic acid (ASA). Resistance to ASA was determined at the level of platelet aggregation with arachidonic acid $\geq 20\%$ by optical aggregometry at least at one observation point: before CABG, on 1-3 day and on 8-10 day after surgery. We evaluated the spontaneous and induced lucigenin-dependent chemiluminescence (CL) of platelets (ADP induction) and neutrophils (zymosan induction) by the exit time to maximum intensity (Tmax), maximum intensity (Imax) and area (S) under the CL curve.

Results. 70.5% sensitive (sASA) and 29.5% resistant (rASA) to ASA patients were revealed. Prior to CABG, in sASA patients, the Imax of spontaneous and zymosan-induced neutrophil CL and CL platelet activity was increased relative to control values. Tmax of spontaneous platelet CL, Imax and S under the ADP-induced platelet CL curve were lower in sASA patients, if to compare with rASA patients. On the 1st and 8-10th day after CABG in sASA patients, the CL indicators of neutrophil and platelet activity also remained elevated compared to control values. On the 1st day after CABG decreased levels of S under the spontaneous CL curve of neutrophils in rASA patients was established compared with sASA patients, and increased levels of Imax and S under the curve of induced neutrophil CL were detected in comparison with the control range. In rASA patients, the values of Tmax

of spontaneous platelet CL decreased in relation to the values detected in the control group and sASA patients. On the 8–10th day after CABG, most indicators of spontaneous and zymosan-induced CL neutrophils in rASA patients were also increased compared to control values. In rASA patients a positive correlation of I_{max}-induced CL was found ($r=0.83$) on the 1st day after CABG and negative correlations of T_{max} of spontaneous CL ($r=-0.75$) and S under the curve induced CL ($r=-0.70$) on the 8–10th day were detected between platelets and neutrophils.

Conclusion. In sASA patients with coronary heart disease before and after CABG, a high level of synthesis of superoxide radical by neutrophils and platelets was detected. The relationship between the levels of the synthesis of superoxide radical by neutrophils and platelets was found only after CABG in rASA patients. Increased synthesis of superoxide radical due to metabolic and regulatory relationships in neutrophils and platelets stimulates pro-inflammatory processes in coronary artery disease and determines the sensitivity of platelets to ASA.

Keywords: coronary artery disease, resistance, acetylsalicylic acid, intercellular interaction, platelet, neutrophil.

For citation: Goncharov M.D., Savchenko A.A., Grinshtein Y.I., Gvozdev I.I., Kosinova A.A., Mongush T.S. Aspirin Resistance as a Result of Impaired Interaction of Platelets and Neutrophils in Patients with Coronary Heart Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):16–22. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-07.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): adimax07@mail.ru

Received/Поступила: 20.01.2020

Accepted/Принята в печать: 30.01.20

Введение

Для предотвращения нежелательных исходов при ишемической болезни сердца (ИБС) применяют антитромбоцитарные препараты, в частности, ацетилсалициловую кислоту (АСК) [1]. АСК используют для снижения риска атеротромбоза в сосудах сердца в качестве первичной и вторичной профилактики, в том числе – для уменьшения риска окклюзии шунтов после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Однако даже при хорошей приверженности к АСК у части пациентов возникают острый инфаркт миокарда (ОИМ), тромбозы коронарных стентов и шунтов, которые связывают с недостаточным ответом тромбоцитов на АСК [2]. Обсуждаются клинические, клеточные, генетические аспекты резистентности к АСК у пациентов с ИБС. Тем не менее, механизм этого явления остается недостаточно изученным, а свой вклад в неразрешенность данного вопроса вносит и отсутствие единой стандартной методики определения аспиринорезистентности [3,4]. Во многих исследованиях используются различные варианты методов с применением разной аппаратуры и индукторов агрегации, из-за чего доля резистентных к АСК пациентов варьирует в широком диапазоне от 8 до 45% [5,6].

Тромбоциты являются активными участниками не только гемостатических, но также иммунных и воспалительных процессов, что подразумевает их тесную функциональную связь с различными популяциями лейкоцитов [7,8]. В частности, доказано, что в процессе иммуновоспалительных реакций тромбоциты формируют межклеточные комплексы с лейкоцитами (особенно – с нейтрофилами и лимфоцитами) [9]. Одним из показателей функциональной и метаболической активности тромбоцитов и нейтрофилов является выработка ими активных форм кислорода (АФК), которые принимают участие в защитных реак-

циях, регуляторных и сигнальных процессах внутри и вне клеток [10–12]. Количество лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов и синтезируемых АФК увеличивается при остром коронарном синдроме, что говорит об ответной реакции организма на повреждение миокарда и межклеточном взаимодействии клеток крови [13]. В связи с этим целесообразно более детально рассмотреть влияние межклеточных взаимодействий на чувствительность тромбоцитов к АСК.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи между уровнями синтеза АФК тромбоцитами и нейтрофилами у пациентов с ИБС до и после АКШ в зависимости от чувствительности к АСК.

В качестве АФК, синтезируемой тромбоцитами и нейтрофилами, с помощью люцигенин-зависимой хемилюминесценции исследован супероксид-радикал, который определяется как первичная АФК с выраженными регуляторными функциями [10,14,15].

Материал и методы

На базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярск было обследовано 95 пациентов с ИБС (68 мужчин и 27 женщин) в возрасте $61,5 \pm 5,1$ лет, с II–IV функциональным классом стабильной стенокардии согласно Канадской классификации, которым показана операция АКШ. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий подтверждалось коронароангиографией. Критериями не включения в исследование были хроническая болезнь почек, печеночная недостаточность, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, непереносимость АСК. За 5 сут до АКШ пациенты прекращали прием АСК, а с первых сут после операции им назначалось 100 мг/сут кишечнорастворимой формы АСК. Забор крови проводили трижды: до АКШ на фоне отмены АСК (1 точка наблюдения), в 1 сут после

АКШ (2 точка наблюдения) и на 8-10 сут после операции на фоне терапии АСК (3 точка наблюдения). Контрольную группу составили 30 здоровых доноров.

Для проведения хемилюминесцентного (ХЛ) анализа тромбоциты выделяли из крови поэтапным центрифугированием, нейтрофилы – в градиенте плотности фиколл-верографина с последующей очисткой от прилипающих клеток [14, 16]. Резистентность тромбоцитов к АСК определяли в богатой тромбоцитами плазме (центрифугирование крови при 1500 оборотах в течение 10 мин) на оптическом агрегометре CHRONO-LOG 490 при уровне агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой $\geq 20\%$ хотя бы в одной точке наблюдения: при инкубации с раствором 3,36 ммоль АСК (Sigma, USA) *in vitro* до терапии (до операции и в 1 сут после операции) и на 8-10 сут терапии АСК [17]. Исследование клеток с помощью ХЛ метода проводили на анализаторе БЛМ-3607 (ООО «МедБиоТех», Россия). В качестве ХЛ индикатора использовали люцигенин (Sigma, USA) в концентрации 50 мкг/мл. Данный ХЛ индикатор не проникает внутрь клетки, взаимодействует только с супероксид-радикалом [14, 15]. Оценивали спонтанную и АДФ-индуцированную ХЛ тромбоцитов (концентрация АДФ (AppliChem GmbH, Германия) 0,1 М) и спонтанную и зимозан-индуцированную ХЛ нейтрофилов (опсонизированный зимозан (AppliChem GmbH, Германия) 2 мкг/мл) по таким показателям, как время выхода на максимум интенсивности (Tmax), максимальное значение интенсивности (Imax) и площадь (S) под кривой ХЛ. Усиление индуцированной ХЛ оценивали соотношением площади под кривой индуцированной (Синд) к площади под кривой спонтанной (Сспонт) ХЛ и определяли как индекс активации (ИА) [15].

Исследование было выполнено с учетом информированного согласия испытуемых в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C25 и C75). Статистическую значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). Статистическую значимость различий в динамике лечения определяли по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранго-

вой корреляции по Спирмену (Spearman rank R). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

По результатам обследования больных ИБС на резистентность тромбоцитов к АСК все пациенты были разделены на две группы: чувствительные к АСК (чАСК; $n=67$, 70,5%) и резистентные к АСК (рАСК; $n=28$, 29,5%). Подобное соотношение чАСК и рАСК у пациентов ИБС сопоставимо с ранее полученными результатами [18].

При исследовании ХЛ активности нейтрофилов и тромбоцитов обнаружено, что у чАСК пациентов с ИБС относительно контрольных значений повышена интенсивность спонтанной и зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов крови (табл. 1). ХЛ активность тромбоцитов у этой категории пациентов также увеличена относительно контрольного уровня. У рАСК пациентов с ИБС относительно контрольных значений повышена интенсивность спонтанной и индуцированной хемилюминесценции нейтрофилов, но только по показателям Tmax и площади под кривой. Относительно контрольного диапазона у данной категории пациентов повышена только Tmax АДФ-индуцированной хемилюминесценции тромбоцитов. Относительно значений, выявленных у чАСК пациентов, у рАСК пациентов снижена Tmax спонтанной ХЛ тромбоцитов, а также Imax и площади под кривой АДФ-индуцированной ХЛ тромбоцитов.

В 1-е сут после АКШ у чАСК пациентов с ИБС сохраняется высокий уровень спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции нейтрофилов (табл. 2). При этом по сравнению с исходным уровнем (до операции АКШ) выявляется понижение Tmax спонтанной ($p=0,014$) и индуцированной ($p<0,001$) ХЛ нейтрофилов. Показатели ХЛ активности тромбоцитов у данной категории пациентов также остаются повышенными по сравнению с контрольными значениями. При сравнении с исходными данными выявляется понижение Imax спонтанной ($p=0,046$) и Tmax индуцированной ($p=0,042$) ХЛ тромбоцитов. У рАСК пациентов с ИБС установлено снижение площади под кривой спонтанной ХЛ нейтрофилов относительно показателей, выявляемых у чАСК пациентов, а также повышение Imax и площади под кривой индуцированной ХЛ нейтрофилов по сравнению с контрольным диапазоном. У данной категории пациентов относительно исходных значений выявляется снижение Tmax индуцированной ХЛ нейтрофилов ($p=0,049$). У рАСК пациентов с ИБС относительно значений, выявляемых у лиц контрольной группы и чАСК пациентов, снижена величина Tmax спонтанной ХЛ тромбоцитов.

Table 1. Chemiluminescent activity of neutrophils and platelets in patients with coronary artery disease before coronary artery bypass grafting

Таблица 1. Хемилиюминесцентная активность нейтрофилов и тромбоцитов у пациентов с ИБС до АКШ

Параметр	Нейтрофилы			Тромбоциты		
	Контроль (n=30)	чАСК (n=67)	рАСК (n=28)	Контроль (n=30)	чАСК (n=67)	рАСК (n=28)
Спонтанная хемилиюминесценция						
Tmax, сек.	847 (673-1356)	1515 (1163-1810)***	1363 (1271-1785)*	213 (80-354)	813 (222-2841)*	212 (35-286)†
Imax, о.е.×10 ³	2,48 (0,59-3,43)	4,56 (1,99-9,85)*	4,10 (0,72-8,17)	0,08 (0,07-0,09)	0,12 (0,09-0,50)	0,09 (0,08-0,38)
S, о.е.×сек×10 ⁶	4,34 (1,64-9,18)	14,49 (5,55-34,15)**	11,72 (5,32-35,60)*	0,23 (0,19-0,26)	0,30 (0,18-0,79)*	0,22 (0,19-0,31)
Индукцированная хемилиюминесценция						
Tmax, сек	671 (495-1008)	1461 (1147-1810)***	1516 (1130-1836)***	96 (49-230)	1036 (445-3745)***	764 (287-1201)*
Imax, о.е.×10 ³	4,58 (2,31-6,32)	12,30 (4,31-20,84)**	8,99 (3,33-21,71)	0,08 (0,07-0,08)	0,13 (0,08-0,43)**	0,08 (0,07-0,12)†
S, о.е.×сек×10 ⁶	8,68 (5,07-13,79)	38,09 (14,12-60,25)***	29,94 (10,52-68,92)*	0,27 (0,18-0,29)	0,41 (0,25-1,11)*	0,23 (0,20-0,29)†
Синд/Спонт	2,29 (1,35-2,98)	3,25 (1,16-4,34)	2,63 (0,95-3,74)	1,03 (0,95-1,66)	1,06 (0,89-1,28)	0,96 (0,91-1,15)
Данные представлены в виде Me (25%-75%)						
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с контролем, †p<0,05 по сравнению с группой чАСК						
ИБС – ишемическая болезнь сердца, АСК – ацетилсалициловая кислота, чАСК – чувствительность к АСК, рАСК – резистентность к АСК, Tmax – время выхода на максимум интенсивности хемилиюминесценции, Imax – максимальное значение интенсивности хемилиюминесценции, S – площадь под кривой хемилиюминесценции, Синд – площадь под кривой индуцированной хемилиюминесценции, Спонт – площадь под кривой спонтанной хемилиюминесценции, о.е. – относительные единицы						

Table 2. Chemiluminescent activity of neutrophils and platelets in patients with coronary artery disease on the first day after coronary artery bypass grafting

Таблица 2. Хемилиюминесцентная активность нейтрофилов и тромбоцитов у пациентов с ИБС в первые сут после АКШ

Параметр	Нейтрофилы			Тромбоциты		
	Контроль (n=30)	чАСК (n=67)	рАСК (n=28)	Контроль (n=30)	чАСК (n=67)	рАСК (n=28)
Спонтанная хемилиюминесценция						
Tmax, сек.	847 (673-1356)	1327 (928-1801)*	1290 (1006-1819)	213 (80-354)	494 (255-2043)*	89 (33-203)*†
Imax, о.е.×10 ³	2,48 (0,59-3,43)	7,41 (3,35-13,11)***	3,52 (1,66-7,15)	0,08 (0,07-0,09)	0,10 (0,08-0,30)*	0,09 (0,09-0,13)
S, о.е.×сек×10 ⁶	4,34 (1,64-9,18)	24,09 (9,04-36,29)***	8,09 (3,83-17,87)†	0,23 (0,19-0,26)	0,35 (0,21-0,56)*	0,28 (0,21-0,39)
Индукцированная хемилиюминесценция						
Tmax, сек	671 (495-1008)	1127 (892-1400)*	1243 (856-1317)	96 (49-230)	458 (177-985)*	269 (68-404)
Imax, о.е.×10 ³	4,58 (2,31-6,32)	17,25 (8,88-25,01)***	15,69 (9,45-23,69)*	0,08 (0,07-0,08)	0,13 (0,08-0,45)*	0,08 (0,08-0,10)
S, о.е.×сек×10 ⁶	8,68 (5,07-13,79)	46,08 (27,01-67,35)***	32,64 (21,51-66,01)*	0,27 (0,18-0,29)	0,32 (0,21-0,67)*	0,23 (0,20-0,31)
Синд/Спонт	2,29 (1,35-2,98)	2,23 (1,39-3,54)	2,93 (1,90-4,87)	1,03 (0,95-1,66)	1,03 (0,97-1,17)	0,96 (0,91-1,15)
Данные представлены в виде Me (25%-75%)						
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с контролем, †p<0,05 по сравнению с группой чАСК						
ИБС – ишемическая болезнь сердца, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, АСК – ацетилсалициловая кислота, чАСК – чувствительность к АСК, рАСК – резистентность к АСК, Tmax – время выхода на максимум интенсивности хемилиюминесценции, Imax – максимальное значение интенсивности хемилиюминесценции, S – площадь под кривой хемилиюминесценции, Синд – площадь под кривой индуцированной хемилиюминесценции, Спонт – площадь под кривой спонтанной хемилиюминесценции, о.е. – относительные единицы						

Table 3. Chemiluminescent activity of neutrophils and platelets in patients with coronary artery disease on days 8-10 after coronary artery bypass grafting during treatment with acetylsalicylic acid

Таблица 3. Хемилиюминесцентная активность нейтрофилов и тромбоцитов у пациентов с ИБС на 8-10 сут после АКШ на фоне терапии АСК

Параметр	Нейтрофилы			Тромбоциты		
	Контроль (n=30)	чАСК (n=67)	рАСК (n=28)	Контроль (n=30)	чАСК (n=67)	рАСК (n=28)
Спонтанная хемилиюминесценция						
Tmax, сек.	847 (673-1356)	1331 (1147-1765)**	1412 (1158-1730)*	213 (80-354)	611 (185-2198)**	177 (75-526)
Imax, о.е.×10 ³	2,48 (0,59-3,43)	4,81 (2,47-9,78)*	3,09 (2,49-10,71)	0,08 (0,07-0,09)	0,11 (0,09-0,34)*	0,09 (0,08-0,12)
S, о.е.×сек×10 ⁶	4,34 (1,64-9,18)	13,65 (7,28-22,63)***	11,85 (8,71-31,14)*	0,23 (0,19-0,26)	0,32 (0,20-0,85)	0,30 (0,18-0,35)
Индукцированная хемилиюминесценция						
Tmax, сек	671 (495-1008)	1200 (1051-1388)***	1156 (905-1377)*	96 (49-230)	1625 (161-3099)*	532 (106-1123)
Imax, о.е.×10 ³	4,58 (2,31-6,32)	9,73 (7,63-24,72)***	17,23 (6,51-22,17)**	0,08 (0,07-0,08)	0,12 (0,09-0,53)***	0,10 (0,08-0,12)
S, о.е.×сек×10 ⁶	8,68 (5,07-13,79)	33,19 (20,38-57,79)***	51,93 (18,44-110,6)**	0,27 (0,18-0,29)	0,35 (0,28-1,47)*	0,32 (0,24-0,36)
Синд/Спонт	2,29 (1,35-2,98)	1,94 (1,55-3,67)	2,18 (0,72-4,67)	1,03 (0,95-1,66)	1,10 (0,88-1,95)	1,09 (0,95-1,35)
Данные представлены в виде Me (25%-75%)						
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с контролем						
ИБС – ишемическая болезнь сердца, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, АСК – ацетилсалициловая кислота, чАСК – чувствительность к АСК, рАСК – резистентность к АСК, Tmax – время выхода на максимум интенсивности хемилиюминесценции, Imax – максимальное значение интенсивности хемилиюминесценции, S – площадь под кривой хемилиюминесценции, Синд – площадь под кривой индуцированной хемилиюминесценции, Спонт – площадь под кривой спонтанной хемилиюминесценции, о.е. – относительные единицы						

На 8-10 сут после АКШ у чАСК пациентов с ИБС сохраняется высокий уровень ХЛ активности нейтрофилов и тромбоцитов по сравнению с контрольными значениями (табл. 3), при этом выявляется снижение по сравнению с исходным уровнем Tmax индуцированной ХЛ нейтрофилов ($p=0,021$). Большинство показателей спонтанной и зимозан-индуцированной ХЛ нейтрофилов у рАСК пациентов с ИБС также повышены по сравнению с контрольными значениями, в то же время все показатели ХЛ активности тромбоцитов соответствуют контрольному диапазону.

Только у рАСК пациентов с ИБС выявлена корреляция между показателями ХЛ активности нейтрофилов и тромбоцитов. Так, на 1-е сут после АКШ обнаружена положительная взаимосвязь Imax индуцированной ХЛ ($r=0,83$, $p=0,010$). На 8-10 сут после АКШ выявляются отрицательные взаимосвязи Tmax спонтанной ХЛ ($r=-0,75$, $p=0,019$) и площадью под кривой индуцированной ХЛ ($r=-0,70$, $p=0,036$).

Обсуждение

Механизмы резистентности тромбоцитов к АСК на сегодняшний день до конца не изучены. В качестве основных причин определяются нарушения в метаболизме арахидоновой кислоты (АК), связанные с активностью циклооксигеназы (СОХ) [19,20]. Причем,

нарушения обмена АК в тромбоцитах развиваются на фоне активации воспалительных процессов, что реализуется высвобождением АДФ и повышением содержания фактора Виллебранда за счет повреждения клеток эндотелия. В свою очередь, сами процессы воспаления развиваются с участием нейтрофилов и тромбоцитов, функциональное и метаболическое состояние которых, в том числе, может зависеть и от чувствительности/резистентности к АСК.

Супероксид-радикал синтезируется NADPH-оксидазой (NOX) при функциональной активации нейтрофилов в процессе фагоцитоза или внешнего киллинга [10,11,15]. Для нейтрофилов и тромбоцитов NOX является ферментом, локализующимся в цитоплазматической мембране, а у тромбоцитов за счет синтеза супероксид-радикала принимает участие в регуляторных и функциональных процессах [10,11]. У пациентов с ИБС в течение всего наблюдаемого периода выявляется повышенный уровень синтеза супероксид-радикала нейтрофилами, что, однако, имеет особенности в зависимости от чувствительности/резистентности тромбоцитов к АСК. Так, у чАСК пациентов повышенный уровень синтеза супероксид-радикалов нейтрофилами регистрируется как до операции АКШ, так и в течение всего послеоперационного периода. У рАСК пациентов до операции АКШ также наблюдается

высокий уровень синтеза супероксид-радикала нейтрофилами, однако $I_{\max}$ спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции соответствует контрольному диапазону. Подобное состояние ХЛ показателей позволяет констатировать наличие кинетических особенностей активации NOX, при которых общий высокий уровень синтеза супероксид-радикала сопровождается постепенным подъемом и медленным спадом, не достигая высоких значений. Данный феномен развивается при изменении физико-химических характеристик клеточной мембраны и замедлении механизмов проведения функционально-регуляторных сигналов в клетке [14,15]. Кроме того, у рАСК пациентов с ИБС на 1-е сут после АКШ наблюдается снижение спонтанной ХЛ нейтрофилов до контрольного уровня, но при сохранении высоких значений индуцированной ХЛ, что характеризует активированное состояние нейтрофилов, которое проявляется только при дополнительной индукции дыхательного взрыва. На 8-10 сут после АКШ уровень спонтанного и индуцированного синтеза супероксид-радикала нейтрофилами крови у рАСК пациентов снова высокий, и соответствует значениям, выявленным у чАСК пациентов.

В то же время уровень синтеза супероксид-радикала тромбоцитами у пациентов с ИБС значительно различается в зависимости от их чувствительности к АСК. У чАСК пациентов с ИБС до и после операции АКШ выявляется высокий уровень спонтанного и АДФ-индуцированного синтеза супероксид-радикала, тогда как у рАСК пациентов в течение всего наблюдаемого периода уровень синтеза супероксид-радикала тромбоцитами соответствует контрольному диапазону. Активность NOX связывают с агрегационной способностью тромбоцитов, причем, данная взаимосвязь наиболее тесно выражена при атеросклероз-ассоциированных заболеваниях [21]. Следовательно, высокая активность NOX, характеризуя повышенный уровень агрегационной способности тромбоцитов, определяет чувствительность к АСК. Низкая активность NOX, соответственно, с пониженным уровнем агрегационной способности, определяет резистентность тромбоцитов к АСК. Данный феномен может определяться за счет выраженных метаболических и регуляторных взаимосвязей NOX и COX, так как продукты обоих ферментов, в конечном счете, стимулируют провоспалительные реакции [19,20,22].

Взаимосвязь между активностью NOX нейтрофилов и тромбоцитов выявляется только у рАСК пациентов ИБС и только после АКШ. Причем, на 1-е сут после АКШ наблюдается сопоставленное изменение в уровнях синтеза супероксид-радикала (положительная взаимосвязь по $I_{\max}$), но при разнонаправленном изменении времени активации NOX (отрицательная корреляция по $T_{\max}$). На 8-10 сут после АКШ установлена

обратная зависимость в уровнях синтеза первичной АФК нейтрофилами и тромбоцитами (по площади под ХЛ кривой). Подобная динамика, по-видимому, определяется, в первую очередь, ХЛ активностью нейтрофилов, и связана с изменением активности NOX в послеоперационном периоде. Отмечено, что уровень синтеза АФК в нейтрофилах может зависеть от их взаимодействия с тромбоцитами через рецепторы фибриногена и CD62P, причем, экспрессия рецепторов и формирование нейтрофильно-тромбоцитарных комплексов может приводить как к активации синтеза АФК, так и к его ингибированию [23].

Заключение

Таким образом, у пациентов с ИБС в зависимости от чувствительности тромбоцитов к АСК выявляются характерные особенности в уровнях синтеза супероксид-радикала нейтрофилами и тромбоцитами до и после АКШ. У чАСК пациентов с ИБС до и после АКШ выявляется высокий уровень синтеза супероксид-радикала нейтрофилами и тромбоцитами. Так как синтез супероксид-радикала в клетках осуществляется NOX, можно предположить, что ее высокая активность (и, соответственно, повышенный синтез супероксид-радикала) за счет метаболических и регуляторных взаимосвязей с COX в нейтрофилах и тромбоцитах стимулирует провоспалительные процессы при ИБС и определяет чувствительность тромбоцитов к АСК. У рАСК пациентов с ИБС в тромбоцитах активность NOX соответствует контрольному диапазону, что через регуляторно-метаболические взаимосвязи с COX опосредует резистентность тромбоцитов к АСК. В то же время взаимосвязь между уровнями синтеза супероксид-радикала нейтрофилами и тромбоцитами обнаружена только у рАСК пациентов ИБС и только после АКШ. Причем, в зависимости от активности NOX в нейтрофилах выявленные взаимосвязи меняются, что, по-видимому, также опосредуется механизмами нейтрофильно-тромбоцитарного взаимодействия. В дальнейшем представляется перспективным изучение механизмов нейтрофильно-тромбоцитарной кооперации на основе их регуляторно-рецепторного взаимодействия у пациентов с разным ответом на АСК, что дает надежду на разработку эффективных подходов к контролю агрегационной активности тромбоцитов и состоянию воспалительных процессов при ИБС, в том числе, после реваскуляризации.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда науки в рамках научного проекта № 18-415-243003 «Персонализация антитромбоцитарной терапии пациентов

с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от уровня экспрессии гена Р-селектина, выраженности межклеточного взаимодействия и воспаления».

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

- Patrono C., Bachmann F., Baigent C., et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. Eur Heart J. 2004;25(2):166-81. DOI:10.1016/j.ehj.2003.10.013.
- Puchinyan N.F., Furman N.V., Kiselev A.R., Dovgalevsky Y.P. Risk of repeated thrombotic events in patients survived acute coronary syndrome and having laboratory proven resistance to acetylsalicylic acid. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2009;5(6):41-6 (In Russ.) [Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В., Киселев А.Р., Довгалецкий Я.П. Риск повторных тромботических событий у пациентов с лабораторно определяемой резистентностью к ацетилсалициловой кислоте, перенесших острый коронарный синдром. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2009;5(6):41-6]. DOI:10.20996/1819-6446-2009-5-6-41-46.
- Aynedinova D.H., Udovichenko A.E., Sulimov V.A. Resistance to antiplatelet drugs in patients with ischemic heart disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2007;3(3):52-9 (In Russ.) [Айнетинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антиагрегантным препаратам у больных ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2007;3(3):52-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2007-3-3-52-59.
- Grinshtein Y.I., Kosinova A.A., Grinshtein I.Y. Antiplatelet therapy control: credibility gap or search for new decisions? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(6):682-9 (In Russ.) [Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Контроль антиагрегантной терапии: кризис доверия или поиск новых решений? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(6):682-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-6-682-689.
- Golkhova E.Z., Ryabinina M.N. Current aspects of antiplatelet therapy. Kreativnaya Kardiologiya. 2013;1:46-57 (In Russ.) [Голухова Е.З., Рябинина М.Н. Современные аспекты антиагрегантной терапии. Креативная Кардиология. 2013;1:46-57].
- Grosser T., Fries S., Lawson J.A., et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. Circulation. 2013;127(3):377-85. DOI:10.1161/CIRCULATION.112.117283.
- Ren Q., Chan K.W., Huang H., et al. Platelet-derived alpha-granules are associated with inflammation in patients with NK/T-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. Cytokine. 2020;126:154878. DOI:10.1016/j.cyt.2019.154878.
- Teixeira C., Fernandes C.M., Leiguez E. et al. Inflammation Induced by Platelet-Activating Viperid Snake Venoms: Perspectives on Thromboinflammation. Front Immunol. 2019;10:2082. DOI:10.3389/fimmu.2019.02082.
- Vitkovsky Y.A., Kuznick B.I., Solpov A.V. Pathogenetic significance of lymphocyte-to-platelet adherence. Medical Immunology (Russia). 2006;8(5-6):745-53 (In Russ.) [Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Медицинская Иммунология. 2006;8(5-6):745-53]. DOI:10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-753.
- Fuentes E., Gibbins J.M., Holbrook L.M., Palomo I. NADPH oxidase 2 (NOX2): A key target of oxidative stress-mediated platelet activation and thrombosis. Trends Cardiovasc Med. 2018;28(7):429-34. DOI:10.1016/j.tcm.2018.03.001.
- Ghasemzadeh M., Hosseini E., Roudsari Z.O., Zadkhak P. Intraplatelet reactive oxygen species (ROS) correlate with the shedding of adhesive receptors, microvesiculation and platelet adhesion to collagen during storage: Does endogenous ROS generation downregulate platelet adhesive function? Thromb Res. 2018;163:153-61. DOI:10.1016/j.thromres.2018.01.048.
- Paul M., Hemshekar M., Kemparaju K., Girish K.S. Berberine mitigates high glucose-potentialized platelet aggregation and apoptosis by modulating aldose reductase and NADPH oxidase activity. Free Radic Biol Med. 2019;130:196-205. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.453.
- Pinegina N.V. Leukocyte-platelet complexes in the pathogenesis of acute coronary syndrome. Part 2. Kreativnaya Kardiologiya. 2016;10(3):201-9 (In Russ.) [Пинегина Н.В. Лейкоцитарно-тромбоцитарные комплексы в патогенезе острого коронарного синдрома. Часть 2. Креативная Кардиология. 2016;10(3):201-9].
- Savchenko A.A., Zdzitovetskii D.E., Borisov A.G., Luzan N.A. Chemiluminescent and enzyme activity of neutrophils in patients with widespread purulent peritonitis depending on the outcome of disease. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014;69(5-6):23-8 (In Russ.) [Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемиллюминесцентная и ферментативная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания. Вестник РАМН. 2014;69(5-6):23-28]. DOI:10.15690/vramn.v69i5-6.1039.
- Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Borisov A.G. Methods of estimation and the role of respiratory burst in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases. Russian Journal of Infection and Immunity. 2017;7(4):327-40 (In Russ.) [Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний. Инфекция и Иммуитет. 2017;7(4):327-40]. DOI:10.15789/2220-7619-2017-4-327-340.
- Savchenko E.A., Savchenko A.A., Gerasimchuk A.N., Grishchenko D.A. Assessment of the metabolic status of platelets in normal and coronary heart disease. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2006;5(5):33-6. (In Russ.) [Савченко Е.А., Савченко А.А., Герасимчук А.Н., Грищенко Д.А. Оценка метаболического статуса тромбоцитов в норме и при ишемической болезни сердца. Клиническая Лабораторная Диагностика. 2006;5(5):33-6].
- Grinshtein Yu.I., Filonenko I.V., Savchenko A.A., et al. A method for the diagnosis of resistance to acetylsalicylic acid. Patent 2413953, Russian Federation. Published 03/10/2009 Bull. No 7. (In Russ.) [Гринштейн Ю.И., Филоненко И.В., Савченко А.А. и др. Способ диагностики резистентности к ацетилсалициловой кислоте. Патент 2413953, Российская Федерация. Опубликовано 10.03.2009. Бюллетень № 7].
- Grinshtein Yu.I., Savchenko A.A., Grinshtein I.Yu., Savchenko E.A. Features of hemostasis, platelet metabolic activity and the frequency of aspirin resistance in patients with chronic heart failure after coronary artery bypass grafting. Kardiologiya. 2008;48(6):51-6 (In Russ.) [Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Гринштейн И.Ю., Савченко Е.А. Особенности гемостаза, метаболической активности тромбоцитов и частота резистентности к аспирину у больных с хронической сердечной недостаточностью после аортокоронарного шунтирования. Кардиология. 2008;48(6):51-6].
- Finamore F., Remy J.L., Malacarne S. et al. A high glucose level is associated with decreased aspirin-mediated acetylation of platelet cyclooxygenase (COX)-1 at serine 529: A pilot study. J. Proteomics. 2019;192:258-66. DOI:10.1016/j.jprot.2018.09.007.
- Jiang X., Liu X., Liu X., et al. Low-Dose Aspirin Treatment Attenuates Male Rat Salt-Sensitive Hypertension via Platelet Cyclooxygenase 1 and Complement Cascade Pathway. J Am Heart Assoc. 2020;9(1):e013470. DOI:10.1161/JAHA.119.013470.
- Pastori D., Pignatelli P., Carnevale R., Violi F. Nox-2 up-regulation and platelet activation: Novel insights. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2015;120:50-5. DOI:10.1016/j.prostaglandins.2015.03.010.
- Qin Y.Y., Li M., Feng X., et al. Combined NADPH and the NOX inhibitor apocynin provides greater anti-inflammatory and neuroprotective effects in a mouse model of stroke. Free Radic Biol Med. 2017;104:333-45. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.034.
- Lösche W., Temmler U., Redlich H., et al. Inhibition of leukocyte chemiluminescence by platelets: role of platelet-bound fibrinogen. Platelets. 2001;12(1):15-9. DOI:10.1080/0953710020031171.

About the Authors / Сведения об авторах:

Гончаров Максим Дмитриевич [Maxim D. Goncharov]
eLibrary SPIN: 2544-5109. ORCID: 0000-0001-5583-7412
Савченко Андрей Анатольевич [Andrei A. Savchenko]
eLibrary SPIN: 3132-8260. ORCID: 0000-0001-5829-672x
Гринштейн Юрий Исаевич [Yury I. Grinshtein]
eLibrary SPIN: 1219-3804. ORCID: 0000-0002-4621-1618

Гвоздев Иван Игоревич [Ivan I. Gvozdev]
eLibrary SPIN: 6203-4651. ORCID: 0000-0002-1041-9871
Косинова Александра Александровна [Aleksandra A. Kosinova]
eLibrary SPIN: 2108-0220. ORCID: 0000-0002-7412-2516
Монгуш Таира Семеновна [Tayra S. Mongush]
eLibrary SPIN: 3095-1506. ORCID: 0000-0003-4530-8730

Бессимптомные наджелудочковые аритмии у пациентов, проходящих процедуру диализа

Лихачев-Мищенко О.В.^{1*}, Корниенко А.А.¹, Корниенко Н.А.¹,
Хаишева Л.А.², Дюжиков А.А.¹, Шлык С.В.²

¹ Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель. Изучить долгосрочную связь интрадиализных суправентрикулярных аритмий (СВА), включая бессимптомные аритмии, с показателями смертности в когорте пациентов, проходящих гемодиализ.

Материал и методы. В обсервационное проспективное исследование в группе пациентов, находящихся на гемодиализе, с 10-летним периодом наблюдения включено 77 пациентов (42 мужчины и 35 женщин; средний возраст 58,2±15,6 лет) с синусовым ритмом. Всем пациентам, включенным в исследование, проводился мониторинг ЭКГ в течение шести последовательных процедур гемодиализа.

Результаты. Артериальная гипертензия присутствовала у 68,8% пациентов, сахарный диабет – у 29,9% пациентов. СВА были зарегистрированы у 38 пациентов (49,3%). Все СВА имели кратковременный, бессимптомный характер и купировались самостоятельно. Возраст (отношение рисков [ОР] 1,04 в год; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,00-1,08) и увеличение размера правого предсердия (ОР 4,29; 95%ДИ 1,30-14,09) были связаны с СВА в многомерном анализе. Во время среднего периода наблюдения в 40 мес 57 пациентов умерли, в т.ч., от сердечно-сосудистых причин – 52,6%. Переменными, связанными со смертностью от всех причин в модели Кокса, были возраст (ОР 1,04 в год; 95%ДИ 1,00-1,08), уровень С-реактивного белка (ОР 1,04 на 1 мг/л; 95%ДИ 1,00-1,08) и СВА (ОР 3,21; 95%ДИ 1,29-7,96). Пациенты с СВА также имели более высокий риск нефатальных сердечно-сосудистых событий (ОР 4,32; 95%ДИ 2,11-8,83) и симптоматической фибрилляции предсердий во время наблюдения (ОР 17,19; 95%ДИ 2,03-145,15).

Заключение. Установлены прочные взаимосвязи между наличием СВА, зарегистрированных при холтеровском мониторингировании ЭКГ во время диализа, и симптоматической фибрилляции предсердий, развивающейся в будущем. Пациенты с СВА имели больший размер правого предсердия. Основными переменными, связанными со смертностью у пациентов на диализе, являются возраст и СВА.

Ключевые слова: аритмии, диализ, мониторинг, фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Лихачев-Мищенко О.В., Корниенко А.А., Корниенко Н.А., Хаишева Л.А., Дюжиков А.А., Шлык С.В. Бессимптомные наджелудочковые аритмии у пациентов, проходящих процедуру диализа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1): 23-28. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-13.

Asymptomatic Supraventricular Arrhythmias in Patients Undergoing Dialysis

Likhachev-Mishchenko O.V.^{1*}, Kornienko A.A.¹, Kornienko N.A.¹, Khaisheva L.A.², Dyuzhikov A.A.¹, Shlyk S.V.²

¹ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Aim. Supraventricular arrhythmias (SVA) are associated with high morbidity and mortality. However, little attention is paid to this condition in patients undergoing hemodialysis. The aim of this study was to analyze the long-term relationship of intradialytic SVA, including asymptomatic arrhythmias, with adverse events in a cohort of patients undergoing hemodialysis.

Material and methods. An observational prospective study was conducted in a group of patients on hemodialysis with a 10-year follow-up. The study involved 77 patients (42 men and 35 women; mean age 58±15 years) with sinus rhythm, then they were monitored for ECG for six consecutive hemodialysis sessions during recruitment.

Results. Arterial hypertension was present in 68.8% of patients, diabetes mellitus in 29.9% of patients. SVA were reported in 38 patients (49.3%); they all had a short-term, asymptomatic character and were terminated independently. Age (hazard ratio [HR] 1.04 per year; 95% confidence interval [CI] 1.00-1.08) and an increase of the atrium (HR 4.29; 95%CI 1.30-14.09) were associated with supraventricular arrhythmia in multidimensional analysis. During an average follow-up of 40 months, 57 patients died, and cardiovascular diseases were the main cause of death (52.6%). Variables associated with all-cause mortality in the Cox model were age (HR 1.04 per year; 95%CI 1.00-1.08), C-reactive protein (HR 1.04 per 1 mg/l; 95%CI 1.00-1.08) and supraventricular arrhythmias (HR 3.21; 95%CI 1.29-7.96). Patients with supraventricular arrhythmias also had a higher risk of nonfatal cardiovascular events (HR 4.32; 95%CI 2.11-8.83) and symptomatic atrial fibrillation during observation (HR 17.19; 95%CI 2.03-145.15).

Conclusions. Strong relationships have been established between the presence of supraventricular arrhythmias recorded during ECG during dialysis and symptomatic AF developing in the future. Patients with supraventricular arrhythmias had a larger right atrium. Age and supraventricular arrhythmias are the main variables associated with mortality in dialysis patients.

Keywords: arrhythmias, dialysis, monitoring, atrial fibrillation.

For citation: Likhachev-Mishchenko O.V., Kornienko A.A., Kornienko N.A., Khaisheva L.A., Dyuzhikov A.A., Shlyk S.V. Asymptomatic Supraventricular Arrhythmias in Patients Undergoing Dialysis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):23-28. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-13.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): gelo2007@bk.ru

Received/Поступила: 04.02.2020

Accepted/Принята в печать: 12.05.2020

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти среди пациентов с терминальной почечной недостаточностью, проходящих процедуру гемодиализа. Согласно статистике, указанной в базе данных больных почечной патологией США, две трети случаев смерти данных пациентов произошли по причине сердечно-сосудистых осложнений и жизнеугрожающих аритмий, составляющих 25% от общей смертности [1].

Суправентрикулярные аритмии (СВА), особенно фибрилляция предсердий, становятся все более значимыми патологиями среди пациентов, находящихся на гемодиализе. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является фактором риска развития СВА, а гемодиализ может способствовать их возникновению и поддержанию [2]. Тем не менее, СВА у данной группы пациентов уделяется недостаточное внимание в медицинской литературе. В большинство исследований, затрагивающих проблему нарушений ритма сердца у пациентов, находящихся на диализе, включены гетерогенные выборки относительно методологии постановки диагноза аритмии. Это является основной причиной вариабельности зарегистрированной заболеваемости и распространенности СВА у диализных больных [3].

В популяции пациенты с ФП имеют большую общую смертность по сравнению с людьми, которые остаются на синусовом ритме [4]. Аналогичный прогноз показывают исследования пациентов с постоянной формой ФП на гемодиализе [5]. Тем не менее, наши текущие знания относительно долгосрочной прогностической роли бессимптомных интрадиализных СВА недостаточны. Недавние сообщения предполагают, что наличие бессимптомной ФП является важным фактором риска развития инсульта в общей популяции, но актуальность субклинической СВА не имеет доказательств у пациентов, проходящих процедуру гемодиализа [6].

Целью данного исследования было проанализировать распространенность интрадиализных суправентрикулярных аритмий, включая бессимптомные аритмии, и их долгосрочную связь с неблагоприятными событиями в когорте пациентов, проходящих гемодиализ.

Материалы и методы

Нами было проведено проспективное наблюдательное исследование с выполнением всех процедур в соответствии с руководящими принципами Good Clinical Practice [7]. Все пациенты подписали письменное информированное согласие, протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом при Ростовском государственном медицинском университете. Наблюдение за пациентами продолжалось до 10 лет

или до достижения конечной точки исследования. Все пациенты имели синусовый ритм и находились на поддерживающем гемодиализе не менее 6 мес. Критерии исключения: антиаритмическая терапия, имплантированные кардиостимуляторы, пересадка сердца, госпитализация, злокачественные заболевания в терминальной стадии, остаточная почечная функция, неадекватная доза диализа и наличие центрального венозного катетера.

Все пациенты были под наблюдением кардиолога в период набора групп и в течение всего исследования. Медикаментозная терапия у пациентов проводилась в соответствии с актуальными рекомендациями. Дигидропиридиновые антагонисты кальция принимали 27 пациентов (35%), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – 57 (74%), статины – 55 (71,4%), ингибиторы протонной помпы – 62 (80,5%), антиагреганты – 52 (67,5%), бета-адреноблокаторы – 48 (62,3%), антикоагулянты по показаниям, не связанным с ФП – 8 (10,4%). У 7 пациентов (9%) были впервые зарегистрированы ФП или трепетание предсердий (ТП) в момент мониторинга, что потребовало назначения антикоагулянтной терапии в соответствии с актуальными рекомендациями. Оценка кардиальных показателей включала клиническое состояние, электрокардиограмму (ЭКГ, 12 отведений) для определения исходного ритма, цветную доплеровскую трансторакальную эхокардиограмму и холтеровское мониторирование ЭКГ в течение шести сессий гемодиализа.

Мониторинг ЭКГ начинался до старта сессии диализа и прекращался после окончания процедуры. СВА были определены как объединение трех или более последовательных наджелудочковых экстрасистол, трепетание или фибрилляция предсердий. Мониторирование проводилось при помощи аппаратов Cardiomonitor ПО-ХМ ЭКГ (PADSY, Германия). Были проанализированы эпизоды наджелудочковых нарушений ритма, периоды скрытой ишемии, вариабельность сердечного ритма. Основной задачей мониторингирования было оценить долю пациентов на гемодиализе, у которых обнаружили значимые аритмии.

Эхокардиографические исследования были выполнены у всех пациентов после сеанса диализа в середине недели в их «сухом» весе, таким образом, избегалась значимость увеличения веса в оценке работы сердца. Анализировались показатели индекса массы левого желудочка, фракция выброса левого желудочка, размеры предсердий. Исследование проводилось на аппаратах экспертного класса Phillips с использованием конвексного датчика врачом функциональной диагностики с записью результатов для последующего просмотра и проверки.

В анализ выборки были включены такие параметры, как: возраст, пол, этиология терминальной почечной

недостаточности, длительность гемодиализа, индекс массы тела, история пароксизмальной ФП и сердечно-сосудистые факторы риска. Сывороточные значения гемоглобина, креатинина, кальция, фосфора, альбумина, холестерина, триглицеридов, С-реактивного белка (СРБ) и паратиреоидный гормон были определены в период набора групп с использованием стандартных методов. Во время сеансов гемодиализа при проведении холтеровского мониторирования также были измерены сывороточные уровни натрия, калия, магния, кальция и бикарбоната в начале диализа.

Все пациенты проходили высокопоточный гемодиализ три раза в неделю с артериовенозной фистулой в качестве сосудистого доступа. Поток диализата поддерживали на уровне 500 мл/мин, с температурой между 35,5°C и 36°C. Бикарбонат был использован в качестве буфера, а состав электролита был идентичным для всех пациентов (натрий: 140 мг/л; калий: 1,5 мг/л; кальций: 3 мг/л; магний: 1 мг/л; ацетат: 4 мг/л; бикарбонат: 36 мг/л; и глюкоза: 150 мг/дл). Продолжительность сеансов диализа составила 240 мин с поправкой на «Kt/V Daugirdas.1.3». Также регистрировались увеличение веса между сеансами диализа, толерантность к физическим нагрузкам, клинические события и симптомы во время сеансов диализа.

Полученные данные были проанализированы с помощью теста Колмогорова-Смирнова для проверки нормальности распределения. Результаты описывались как среднее (M) и стандартное отклонение (SD), или медиана (Me) и межквартильный диапазон (25%-75%) для

ненормальных распределений. Переменные сравнивались с использованием t-теста или критерия Манна-Уитни в соответствии с данными распределения. Множественный регрессионный анализ и анализ медиации (критерий Собеля) были проведены для исследования значимых факторов, связанных с наджелудочковыми аритмиями. Был проведен анализ выживаемости по Каплану-Мейеру, кривые сравнены с использованием логрангового критерия. Были построены модели пропорциональных рисков Кокса, чтобы оценить взаимосвязь между наиболее значимыми клиническими переменными и смертностью. Модель 1 была с учетом возраста, пола, продолжительности диализа, застойной сердечной недостаточности, сахарного диабета, индекса массы левого желудочка, фракция выброса левого желудочка, размера предсердий, С-реактивного белка, гемоглобина, альбумина и холестерина. Модель 2 была применена к параметрам, использованным в модели 1 плюс наличие суправентрикулярных аритмий. Включенные переменные были статистически значимыми в унивариативном анализе. Статистически значимым считались различия при $p < 0,05$. Все статистические анализы были выполнены с использованием SPSS 20.0 (IBM SPSS, США).

Результаты

Из 98 изначально отобранных пациентов, проходящих гемодиализ, 77 (42 мужчины и 35 женщин) соответствовали критериям включения (табл. 1). Основной причиной терминальной почечной недостаточности была диабетическая нефропатия (22%).

Table 1. Characteristics of patients included in the study groups

Таблица 1. Характеристика пациентов включенных в исследование групп

Параметр	Все пациенты (n=77)	Без СВА (n=39)	С СВА (n=38)	p*
Возраст, лет	58,2±15,3	52,4±15,8	63,2±13,6	0,001
Мужчины, %	54,5	53,8	55,3	0,56
Длительность диализа, мес	36 (14-105)	30 (18-96)	36 (11-114)	0,88
Гипертензия, %	68,8	71,8	65,8	0,56
Диабет, %	29,9	38,4	21,0	0,15
ХСН, %	42,8	41,0	44,7	0,74
Дислипидемии, %	32,5	30,7	34,2	0,74
ИМТ, кг/м ²	24,5±4	25±5	24±3	0,40
Инсульт, %	7,8	7,7	7,9	0,97
Наличие устойчивых пароксизмов ФП, %	10,4	2,5	18,4	0,02
Фракция выброса, %	60,2±13,0	63,4±12,4	57,4±13,1	0,07
Диастолическая дисфункция, %	50,7	53,1	48,5	0,71
Размер левого предсердия, мм	41,5±16,2	37,8±9,8	43,4±13,2	0,71
Размер правого предсердия, мм	31,6±8,5	29,8±2,4	37,7±3,7	0,05
Легочная гипертензия, %	18,6	16,2	21,0	0,59
Данные предоставлены в виде M±SD или Me (25%-75%), если не указано иное				
*статистическая значимость различий между группами с/без СВА				
СВА – суправентрикулярные аритмии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМТ – индекс массы тела, ФП – фибрилляция предсердий				

Медиана длительности диализа составила 36 (14-105) мес. Из 77 пациентов 66,7% имели гипертрофию левого желудочка. Согласно целям исследования, все пациенты были разделены на две группы – с СВА (n=38) или без СВА (n=39). Клинико-инструментальные данные представлены в табл. 1.

При записи ХМ ЭКГ во время диализа выявлено 84 эпизода аритмий у 44 пациентов (57,1%), в результате чего частота аритмий составила 181 на 1000 процедур. СВА были наиболее частыми аритмиями, всего 72 эпизода у 38 пациентов (49,3%) по сравнению с 12 эпизодами желудочковых аритмий у десяти пациентов (12,9%). Медиана продолжительности СВА составила 2,1 (1,1-5,3) сек., только 7 приступов аритмий имели устойчивый характер (3 ФП и 4 трепетания предсердий). Предсердная тахикардия была наиболее частой аритмией (52 эпизода у 33 пациентов), за ней следовало трепетание предсердий (13 эпизодов у 10 пациентов) и ФП (7 эпизодов у 6 пациентов). Все СВА были бессимптомными и прекращались самостоятельно.

Пациенты с СВА были старше и имели предыдущий анамнез пароксизмальной ФП. Увеличение правого предсердия было единственным эхокардиографическим параметром, связанным с СВА (табл. 1). Не было найдено различий в уровне калия в сыворотке крови перед диализом у пациентов с/без СВА ($5,7 \pm 0,9$ и $5,7 \pm 0,7$ мэкв/л соответственно; $p=0,88$). Анализ электролитных изменений во время эпизодов СВА показал большее среднее процентное снижение уровня калия во время этих сессий ($p=0,03$), эти снижения ничем не отличались от наблюдаемых у пациентов без СВА. Логистический регрессионный анализ показал, что только возраст (отношение рисков [ОР] 1,04 в год; 95% [ДИ] 1,00-1,08) и увеличение правого предсердия (ОР 4,29; 95% ДИ 1,30-14,09) были независимо связаны с наличием СВА. Критерий Собеля для опреде-

ления роли калия составил 1,21 ($p=0,22$), показывая, что эти параметры не были связаны. Частота СВА увеличилась в ходе сеанса диализа, достигая 43% к последнему часу процедуры. В ходе анализа ХМ ЭКГ было записано $32,0 \pm 6,1$ мин на сеанс пациента до диализа и $50,7 \pm 7,8$ мин на сеанс пациента после диализа. СВА не наблюдалось до процедуры диализа, и только четыре эпизода наблюдалось в постдиализный период. Изменений частоты приступов СВА в разные дни недели обнаружено не было.

Наблюдение за пациентами длилось до 10 лет, со средней длительностью в общей группе 40 мес (межквартильный интервал, 18-72 мес). За этот период умерло 57 пациентов. Сердечно-сосудистые заболевания были основной причиной смерти (53%), далее шли инфекционные процессы (28%). При анализе умерших пациентов не было обнаружено достоверных различий в параметрах гемодиализа или эхокардиографических данных. Возраст и СРБ были связаны с общей смертностью в регрессионном анализе Кокса (модель 1); однако дополнительная модель с поправкой на СВА (модель 2) изменила эти результаты (табл. 2). Возраст и СРБ оставались связаны со смертностью, но СВА стали самым сильным фактором, связанным со смертностью от всех причин. Мы независимо проанализировали связь между СВА и выживаемостью пациентов. Средняя выживаемость составила 68 мес для пациентов без СВА и 28 мес для пациентов с СВА; смертность от всех причин была выше среди пациентов с СВА (логарифмический ранг=12,45; $p<0,001$). Не было выявлено существенной связи между продолжительностью аритмии и смертностью. Сердечно-сосудистая смертность была выше среди пациентов с СВА, чем у пациентов без СВА (логарифмический ранг=7,36; $p<0,01$). СВА были также самым сильным фактором, связанным с сердечно-сосудистой смертностью после корректировки для определенных пе-

Table 2. Hazard ratios for general and cardiovascular mortality

Таблица 2. Отношение рисков для общей и сердечно-сосудистой смертности

Параметр	Модель 1		Модель 2	
	ОР (95%ДИ)	p	ОР (95%ДИ)	p
Отношение рисков для общей смертности				
Возраст	1,05 (1,01-1,09)	0,01	1,04 (1,00-1,08)	0,04
С-реактивный белок	1,04 (1,00-1,08)	0,03	1,04 (1,00-1,08)	0,02
Наличие СВА			3,21 (1,29-7,96)	0,01
Отношение рисков для сердечно-сосудистой смертности				
Возраст	1,05 (0,99-1,11)	0,07	1,03 (0,97-1,09)	0,30
С-реактивный белок	1,01 (1,00-1,02)	0,02	1,00 (0,99-1,02)	0,18
Наличие СВА			4,99 (1,21-20,47)	0,01
Модель 1: Модель Кокса применена к возрасту, полу, длительности диализа, хронической сердечной недостаточности, сахарному диабету, массе левого желудочка, фракции выброса, увеличению размера предсердий, С-реактивному белку, гемоглобину, альбумину, холестеролу.				
Модель 2: Модель Кокса применена к параметрам, использованным в модели 1 плюс наличие суправентрикулярных аритмий.				
ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, СВА – суправентрикулярные аритмии				

ременных. Сердечно-сосудистые осложнения были единственной наиболее частой причиной смерти в группе СВА (34,7% против 14,3% в группе без СВА; $p=0,01$). В нашей серии три пациента с СВА (13,1%) и один пациент без СВА (14,3%) умерли от инсульта ($p=0,93$).

Восемьдесят семь нефатальных сердечно-сосудистых событий были зарегистрированы у 47 пациентов (61,0%). Застойная сердечная недостаточность, заболевания периферических сосудов и симптомные аритмии были самыми частыми событиями в группе больных с СВА. В модели Кокса СВА были связаны с более высоким риском нефатальных сердечно-сосудистых событий с поправкой на наиболее значимые клинические переменные (ОР 4,32; 95%ДИ 2,11-8,83). Одиннадцати пациентам был поставлен диагноз пароксизмальной ФП, из них у 7 далее развилась хроническая форма фибрилляции предсердий. Скорректированная модель Кокса показала, что СВА по данным ХМ ЭКГ в начале исследования были основным независимым предиктором симптоматической ФП (ОР 17,19; 95%ДИ 2,03-145,15).

Обсуждение

В ходе исследования мы обнаружили высокую частоту внутридиализных СВА, все зарегистрированные эпизоды были короткими, самотерминирующимися и бессимптомными. Эти аритмии были выявлены с помощью непрерывного мониторинга ЭКГ у 49,3% пациентов. Полученные результаты сложно сравнить с другими исследованиями из-за разнородной методологии, различных диагностических процедур и различных определений СВА [2,3]. В большинстве из этих исследований были проанализированы только пациенты с хронической ФП или с симптомами аритмий. В нашем исследовании суправентрикулярная тахикардия была наиболее частой аритмией, и все эпизоды были без клинических проявлений. Эти аритмии можно диагностировать только с помощью непрерывных методов мониторинга ЭКГ, таких, как мы использовали в нашем исследовании.

В последнее время внимание аритмологического сообщества было сосредоточено на взаимосвязи между неустойчивой суправентрикулярной тахикардией и ФП, особенно – у пациентов со структурными заболеваниями сердца, которые присутствовали у большинства наших пациентов. Vincenti A. и соавт. показали, что пароксизмам ФП у пациентов, находящихся на гемодиализе, предшествовало увеличение частоты предсердных экстрасистол [8]. Мы выявили прочные взаимосвязи между СВА, зарегистрированными при ХМ ЭКГ и симптоматической ФП за время наблюдения, этот вывод соответствует естественной истории исследования данной аритмии [9]. Использование непре-

рывного мониторинга ЭКГ для выявления СВА, которые незаметны для других методов, позволили нам выделить группу риска, которая была подвержена пароксизмальной и постоянной форме ФП.

Увеличенное правое предсердие было единственной эхокардиографической находкой, которое дифференцировало пациентов с СВА и противоположную группу. Сегодня в литературе большое внимание уделяется ремоделированию только левого предсердия и его связи с ФП [3,6], а взаимосвязь между диаметром правого предсердия и развивающимся предсердным нарушением ритма во время гемодиализа остается малоизученной. Схожие с нашими данные были получены в исследовании G. Asar и соавт. [10], куда было включено 183 пациента, и результаты показали, что возраст и расширение правого предсердия были единственными факторами, связанными с СВА. C. Wan и соавт. [11] пришли к аналогичным выводам, хотя ни одна группа не предложила однозначного объяснения своих выводов. Как и в нашем исследовании, пациенты в обоих случаях были на длительном гемодиализе, точно так же все пациенты имели артериовенозные фистулы в виде сосудистого доступа. У многих пациентов эти фистулы были расположены в проксимальной части руки, где имеется мощный кровоток, который вызывает хроническую перегрузку объемом, тесно связанную с ремоделированием правого предсердия. Недавние исследования выдвинули на первый план роль расширения именно правого предсердия и его ремоделирования в развитии ФП у гемодиализных больных, что делает его хорошим предиктором ФП и сердечно-сосудистых осложнений еще до возникновения изменений в левом предсердии [8,10].

Мы наблюдали более высокий средний процент снижения сывороточного уровня калия на сессиях с аритмиями, что было и раньше описано другими авторами. В нашем исследовании низкие уровни калия в сыворотке не вносили различий между группами пациентов с или без СВА. Полученные данные приводят к выводам, что вариации в уровнях калия в сыворотке играют роль только у восприимчивых пациентов. В последнее время возрос интерес к долгосрочной прогностической роли СВА у пациентов, находящихся на гемодиализе. Различные исследования показывают, что риск смерти выше в группе пациентов с ФП, чем у тех, у кого поддерживался синусовый ритм [3,6]. Bansal N. и соавт. [5] проанализировали распространенность и развитие ФП у 256 пациентов в течение 4-х летнего периода. Пациенты, у которых развилась СВА, были старше – это универсальная находка при ФП как среди населения в целом, так и среди пациентов, проходящих гемодиализ [3,4,8]. Возраст и наличие ФП были связаны с увеличением смертности, как это

наблюдалось в нашем исследовании. В метаанализе J.J. Carrero и соавт. [4] основные исследования по СВА у пациентов, проходящих гемодиализ, были сгруппированы вместе. Большинство сообщили о худшем прогнозе среди пациентов с СВА. В цитированных выше исследованиях диагноз ФП был установлен с использованием 12-ти канальной ЭКГ, клинических записей или данных о госпитализации пациентов. Непрерывная регистрация ЭКГ в этих исследованиях не проводилась, следовательно, бессимптомные эпизоды никогда не регистрировались, а субклинические аритмии не оценивались. В последние годы постоянный мониторинг ЭКГ обеспечил поступление полезных данных о роли бессимптомных аритмий при криптогенном инсульте [11]. Тем не менее, взаимосвязь субклинических СВА с клиническими исходами до сих пор не изучалась в этой группе пациентов.

В нашем исследовании мы наблюдали, что, несмотря на их бессимптомное проявление, СВА были тесно связаны с долговременной смертностью от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечно-сосудистые осложнения были наиболее частой причиной смерти в группе с СВА. Также было обнаружено, что 88,8% пациентов, чей посмертный диагноз был связан с сердечно-сосудистой патологией, имели СВА во время сессий гемодиализа. Acar G. и соавт. [10] показали, что ФП связана с более высоким риском сердечно-сосудистой смерти у пациентов, проходящих длительный гемодиализ.

Хотя отношения между СВА и смертностью от сердечно-сосудистых причин противоречивы, различные исследования показали, что оба нарушения патогенетически связаны. Данные о типах летальных аритмий у пациентов на диализе весьма немногочисленны [11]; в исследовании C. Wan и соавт. анализировались данные «летальных» ритмов с дефибрилляторами, уста-

новленными у больных, проходящих диализ. В этой выбранной когорте 78% исходных ритмов были желудочковыми аритмиями – желудочковая тахикардия (64,3%) или фибрилляция желудочков (14,3%), и 21,4% – асистолия (т. е. не шоковый ритм). Брадикардия и асистолия были внесены авторами в основные причины смерти у гемодиализных пациентов, однако было сделано предположение, что остановка насосной функции сердца наступала по некардиальным причинам, которые привели к клиническим событиям, ставшим причиной смерти [11]. Здесь следует сделать одну важную оговорку: в исследовании принимали участие пациенты, которые находились на диализе в течение довольно долгого времени (среднее время диализа 6 ± 4 года), а типы аритмии (и терминальное событие) могут быть разными у пациентов с разным сроком нахождения на диализе. Можно предположить, что взаимосвязь СВА с увеличенной частотой сердечно-сосудистых смертей в наших данных была обусловлена либо осложнениями СВА, возникшими позднее, либо общими факторами, влияющими во время диализа на формирование СВА и сердечно-сосудистых осложнений, ставших причиной смерти.

Заключение

В ходе исследования было обнаружено, что СВА имеют широкую распространенность среди пациентов на гемодиализе. Наджелудочковые нарушения ритма были тесно связаны с увеличенной смертностью и частотой сердечно-сосудистых событий в данной группе пациентов. Пациенты с СВА имели больший размер правого предсердия, чем пациенты без СВА.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

- Collins A.J., Foley R.N., Chavers B. et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. Am J Kidney Dis. 2014;63(1 suppl):A7. DOI:10.1053/j.ajkd.2013.11.001.
- Bhatia H.S., Hsu J.C., Kim R.J. Atrial fibrillation and chronic kidney disease. Clin Cardiol. 2018;41(10):1395-402. DOI:10.1002/clc.23085.
- Chan K.E., Giugliano R.P. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease. J Am Coll Cardiol. 2016;68(13):1452-64. DOI:10.1016/j.jacc.2016.06.057.
- Carrero J.J., Trevisan M., Sood M.M., et al. Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke in Adults with Chronic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(9):1314-20. DOI:10.2215/CJN.04060318.
- Bansal N., Fan D., Hsu C.Y. Atrial fibrillation in incident dialysis patients. J Am Heart Assoc. 2014;3(5):e001303. DOI:10.1161/JAHA.114.001303.
- Gladstone D.J., Spring M., Dorian P. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. N Engl J Med. 2014;370(26):2467-77. DOI:10.1056/NEJMoa1311376.
- Dixon J.R. The International Conference on Harmonization Good Clinical Practice guideline. Qual Assur. 1998;6:65-74. DOI:10.1080/105294199277860.
- Vincenti A. Recurrent intradialytic paroxysmal atrial fibrillation: Hypotheses on onset mechanisms based on clinical data. Europace. 2014;16(3):396-404. DOI:10.1093/europace/eut346.
- Brigadeau F., Lacroix D. Natural history and outcomes of atrial fibrillation. Rev Prat. 2013;63(2):193-7.
- Acar G., Tuncer C. The prevalence and predictors of atrial fibrillation in hemodialysis patients. Turk Kardiyol Dern Ars. 2010;38:8-13.
- Wan C., Herzog C.A., Zareba W. Sudden cardiac death in hemodialysis patients. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2014;19:247-57. DOI:10.1111/anec.12119.

About the Authors / Информация об авторах

Лихачев-Мищенко Олег Валерьевич

[Oleg V. Likhachev-Mishchenko]

eLibrary SPIN: 4371-0506, ORCID: 0000-0002-6271-2711

Корниенко Алексей Александрович [Aleksey A. Kornienko]

eLibrary SPIN: 6091-6791, ORCID: 0000-0001-8476-665X

Корниенко Наталья Александровна [Natalya A. Kornienko]

eLibrary SPIN: 3212-3007, ORCID: 0000-0003-0485-5869

Хаишева Лариса Анатольевна [Larisa A. Khaishcheva]

eLibrary SPIN: 7160-3740, ORCID: 0000-0002-2419-4319

Дюжиков Александр Акимович [Alexander A. Dyuzhikov]

eLibrary SPIN: 8956-7756, ORCID: 0000-0002-1969-0086

Шлык Сергей Владимирович [Sergey V. Shlyk]

eLibrary SPIN: 7460-0527, ORCID: 0000-0002-5817-8149

Многофакторный анализ приверженности специалистов первичного звена современным подходам к фармакологическому лечению стабильной ишемической болезни сердца

Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Возжаев А.В.*, Шкребнева И.И.

Российский Университет Дружбы Народов. Россия, Москва

Цель. Изучить предикторы приверженности врачей первичного звена клиническим рекомендациям в области фармакотерапии стабильной ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В амбулаторно-поликлиническом учреждении г. Москвы выполнено фармакоэпидемиологическое исследование методом поперечного среза. Включено 805 пациентов (средний возраст $68,9 \pm 9,9$ лет; 51,4% мужчин) с установленным диагнозом стабильной ИБС. Регистрации подлежали данные демографии, медицинского анамнеза и фармакотерапии. Приверженность врачей оценивали на основании степени соответствия фактически назначенного медикаментозного лечения основным положениям клинических рекомендаций (класс I). Предложен фармакотерапевтический индекс соответствия клиническим рекомендациям (ФИСР), рассчитываемый согласно подходу «все или ничего» и с учетом противопоказаний. Для анализа предикторов приверженности популяция пациентов была разделена на две группы в соответствии с оценкой по ФИСР.

Результаты. Структура назначений, обязательных для медикаментозного лечения стабильной ИБС фармакологических групп (с учетом противопоказаний), находилась на достаточно приемлемом уровне: бета-адреноблокаторы/блокаторы кальциевых каналов – 90,1%, ацетилсалициловая кислота/клопидогрел/оральные антикоагулянты – 95,7%, статины/эзетимиб – 86,3%, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II – 87,6%. Согласно оценке по ФИСР 82,9% ($n=667$) пациентов получали фармакотерапию в полном соответствии с клиническими рекомендациями, 17,1% ($n=138$) больным фармакологическое лечение было назначено с отклонением от рекомендаций. Данные группы не отличались по гендерному распределению (мужчин 50,4 против 56,5%; $p=0,188$), средний возраст пациентов имел тенденцию к снижению в группе с высокой фармакотерапевтической приверженностью врачей ($68,5 \pm 9,9$ против $70,6 \pm 10,0$ лет; $p=0,052$). В анамнезе больных этой же группы чаще наблюдались стабильная стенокардия (66,4 против 53,6%; $p=0,004$), артериальная гипертензия (93,3 против 79,7%; $p<0,001$) и дислипидемия (21,4 против 9,4%; $p<0,001$), реже – инфаркт миокарда (48,1 против 67,4%; $p<0,001$). По результатам многофакторного регрессионного анализа (пол, возраст, 6 анамнестических характеристик) показано, что увеличение возраста пациента на 1 год снижало шансы на высокую фармакотерапевтическую приверженность врача на 3% ($p=0,009$). Значимое влияние в качестве предикторов выполнения клинических рекомендаций показали: наличие у пациента артериальной гипертензии (отношение шансов [ОШ] 3,89; 95% доверительный интервал [ДИ] 2,19–6,90; $p<0,001$), дислипидемии (ОШ 2,31; 95%ДИ 1,23–4,34; $p=0,009$), хронической сердечной недостаточности (ОШ 1,95; 95%ДИ 1,06–3,61; $p=0,032$), реваскуляризации миокарда в анамнезе (ОШ 2,14; 95%ДИ 1,33–3,45; $p=0,002$), а наличие в анамнезе инфаркта миокарда снижало вероятность высокой приверженности (ОШ 0,28; 95%ДИ 0,16–0,48; $p<0,001$).

Заключение. В условиях амбулаторной практики уровень приверженности врачей-кардиологов клиническим рекомендациям оказался удовлетворительным, составив 82,9% по оценке с помощью ФИСР. Наличие в анамнезе больных артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, дислипидемии и реваскуляризации повышало вероятность высокой фармакотерапевтической приверженности специалистов, а перенесенный инфаркт миокарда и более пожилой возраст снижало. Выявление предикторов неоптимальной приверженности должно способствовать более целенаправленной разработке мер по дальнейшему повышению качества фармакологического лечения стабильной ИБС в условиях первичного звена.

Ключевые слова: качество фармакотерапии; приверженность врачей; индекс соответствия клиническим рекомендациям; стабильная ишемическая болезнь сердца; первичное звено.

Для цитирования: Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкребнева И.И. Многофакторный анализ приверженности специалистов первичного звена современным подходам к фармакологическому лечению стабильной ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):29–35. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-08.

Multivariable Analysis of Primary Care Physician Adherence to Guideline-recommended Pharmacotherapy of Stable Coronary Artery Disease

Zyryanov S.K., Fitilev S.B., Vozzhaev A.V.*, Shkrebniova I.I.

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University). Moscow, Russia

Aim. To study predictors of primary care physician adherence to guideline-recommended pharmacotherapy of stable coronary artery disease.

Material and methods. This pharmacoepidemiologic cross-sectional study was conducted in primary care setting of Moscow. 805 patients (mean age 68.9 ± 9.9 years, males 51.4%) with established stable coronary artery disease (SCAD) were included. Demography, medical history, prescribed pharmacological treatment data were obtained. Physician adherence to guideline-recommended pharmacotherapy (GRP) of SCAD was evaluated based on the Class I guideline recommendations. Pharmacotherapeutic guideline adherence index (PGAI) was introduced as composite quality indicator, calculated in line with “all-or-none” rule and in regard with documented contraindications. To search for predictors of adherence the patient population was divided in two groups by level of physician adherence measured by PGAI. Statistical analysis was performed by IBM SPSS Statistics 16.0, the level of statistical significance was set at $p<0.05$.

Results. The prescription rates of essential drug therapies of SCAD (regarding contraindications) were quite adequate: beta-blockers/calcium channel blockers – 90.1%, acetylsalicylic acid/clopidogrel/oral anticoagulants – 95.7%, statins/ezetimibe – 86.3%, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers – 87.6%. 82.9% ($n=667$) of patients were prescribed treatment for SCAD in compliance with the guidelines. Suboptimal pharmacotherapy was identified in 17.1% ($n=138$) of patients. These groups were similar in sex distribution (males 50.4 vs. 56.5%; $p=0,188$). Mean age tended to be lower in GRP adherent group ($68,5 \pm 9,9$ vs. $70,6 \pm 10,0$ years; $p=0,052$). Bivariable analysis showed that good

adherence to guideline-recommended pharmacotherapy was associated with higher prevalence of stable angina (66,4 vs. 53,6%; $p=0,004$), arterial hypertension (93,3 vs. 79,7%; $p<0,001$) and dyslipidemia (21,4 vs. 9,4%; $p<0,001$) and with lower prevalence of myocardial infarction (48,1 vs. 67,4%; $p<0,001$). Logistic multivariable regression model (gender, age, 6 medical history variables) identified 6 patient-related factors that were significantly associated with physician adherence to guideline-recommended pharmacotherapy: age (odds ratio [OR] 0,97; 95% confidence interval [CI] 0,95-0,99; $p=0,009$), arterial hypertension (OR 3,89; 95%CI 2,19-6,90; $p<0,001$), dyslipidemia (OR 2,31; 95%CI 1,23-4,34; $p=0,009$), chronic heart failure (OR 1,95; 95%CI 1,06-3,61; $p=0,032$), revascularization (OR 2,14; 95%CI 1,33-3,45; $p=0,002$), myocardial infarction (OR 0,28; 95%CI 0,16-0,48; $p<0,001$).

Conclusion. Primary care cardiologist adherence to guideline-recommended pharmacotherapy of SCAD was satisfactory evaluated as 82,9% by composite indicator PGAI. Arterial hypertension, heart failure, dyslipidemia и revascularization were predictors of better physician adherence. History of myocardial infarction and older age were risk factors of non-adherence. Identification of patient-related factors associated with underperformance may facilitate tailoring quality improvement interventions in primary care of coronary patients.

Keywords: quality of pharmacotherapy; physician adherence; guideline adherence index; stable coronary artery disease; primary care.

For citation: Zyryanov S.K., Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebniova I.I. Multivariable Analysis of Primary Care Physician Adherence to Guideline-recommended Pharmacotherapy of Stable Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):29-35. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-08.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): alex.vozzhaev@gmail.com

Received/Поступила: 05.05.2020

Accepted/Принята в печать: 09.06.2020

В условиях амбулаторной клинической практики ведения больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) лекарственные назначения далеко не всегда соответствуют принципам современных клинических рекомендаций (КР). Глобальность данной проблемы впервые определилась еще в конце прошлого века на основании первых результатов ряда крупных фармакоэпидемиологических исследований (EUROASPIRE I-II [1], ATP Survey [2] и др.). Показательной была оценка результатов первых двух этапов проекта EUROASPIRE европейскими экспертами – «collective failure of medical practice», которая даже не нуждается в переводе. Однако за последние годы не только в Европе и США, но и в нашей стране достигнуты определенные успехи в решении задачи внедрения принципов доказательной кардиологии в клиническую практику [3-5]. Для устранения остающихся пробелов необходим более глубокий анализ проблемы, в частности, определение предикторов, влияющих на приверженность специалистов КР [6]. Международный опыт научной деятельности в данном направлении продемонстрировал разнообразие независимых факторов приверженности врачей, в качестве основных из которых стали факторы, связанные с пациентом (пол, возраст, сопутствующие заболевания и др.) [7,8].

Таким образом, проведение исследований по изучению приверженности врачей КР в контексте анализа факторов, на нее влияющих, является ключом к целенаправленной разработке мер по повышению качества оказания медицинской помощи пациентам с ИБС. Целью настоящего исследования стал поиск предикторов приверженности врачей первичного звена КР в области фармакотерапии стабильной ИБС.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе крупного амбулаторно-поликлинического учреждения г. Москвы как фармакоэпидемиологическое методом поперечного среза. Объектом изучения стали 2000 случайным образом отобранные амбулаторные карты кардиологических больных за 2018 г. В анализ включили документацию 805 пациентов в соответствии со следующими критериями включения: возраст старше 30 лет, верифицированная стабильная ИБС, отсутствие участия в клиническом исследовании. Регистрации подлежали данные демографии и медицинского анамнеза, а также фармакотерапия, назначенная пациентам врачами-кардиологами. Информацию из медицинской документации переносили в индивидуальную регистрационную карту пациента. База данных формировалась в программе MS Excel.

Приверженность врачей в отношении медикаментозного лечения стабильной ИБС анализировали в рамках КР, актуальных на момент проведения исследования [9,10]. В основу оценки были положены принципы доказательной медицины, отражающие класс рекомендаций и уровень доказательности (класс I, уровни A и B). В соответствии с данным постулатом был предложен фармакотерапевтический индекс соответствия клиническим рекомендациям (ФИСКР), при расчете которого за назначение каждой фармакологической группы класса I и уровня A/B начислялся 1 балл. В КР ключевое значение имеют следующие группы ЛП: бета-адреноблокаторы (БАБ) и/или блокаторы кальциевых каналов (БКК), антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота [АСК] или клопидогрел) и/или оральные антикоагулянты (ОАК;

при сопутствующей фибрилляции предсердий), статины и/или эзетимиб, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА; при наличии инфаркта миокарда [ИМ] в анамнезе). Оценка приверженности выполнялась согласно подходу «все или ничего» [11]. Расчет ФИСКР производился с учетом противопоказаний, которые должны были быть указаны в амбулаторной карте пациента, в этом случае баллы не снимались. Приверженными считались врачи, лекарственные назначения которых соответствовали ФИСКР, равному 3-м баллам для пациентов без ИМ в анамнезе, или ФИСКР, равному 4-м баллам для пациентов с ИМ в анамнезе. Неприверженными считались врачи, если ФИСКР был менее 3-х или 4-х баллов, соответственно. Для анализа факторов, связанных с приверженностью, изучаемая популяция пациентов была разделена на две группы в соответствии с оценкой назначенного фармакологического лечения по ФИСКР.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием IBM SPSS Statistics 16.0. Количественные переменные описывали с помощью следующих параметров: среднее (M), стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1; Q3). Качественные переменные описывали абсолютной и относительной (в процентах) частотой принятия каждого из возможных значений. Статистическую значимость различий между группами проверяли с использованием стандартных статистических критериев (все критерии двухсторонние). Для количественных переменных с распределением, близким к нормальному, применяли t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок; для количественных переменных с распределением, отличным от нормального – U-критерий Манна-Уитни; для проверки нормальности распределения – критерий Колмогорова-Смирнова; для качественных переменных – критерий χ^2 Пирсона. Многофакторный анализ приверженности врачей КР проводился методом логистической регрессии. Уровень значимости для всех используемых статистических критериев – $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для начала нами были проанализированы моноиндикаторы качества медикаментозного лечения больных стабильной ИБС, отражающие выполнение отдельных положений КР (рис. 1). Было установлено, что структура фармакотерапевтических назначений (с учетом противопоказаний) находится на достаточно приемлемом уровне, однако эти данные не могли в полной мере отразить комплексную приверженность врачей первичного звена КР.

Согласно Всемирной Организации Здравоохранения «любая система обеспечения качества оказания

медицинской помощи должна иметь в своем арсенале меры, направленные на рациональное использование лекарственных средств, научно-обоснованные механизмы внедрения в практику основных положений КР по ведению пациентов различных нозологий, а также инструменты регулярного надзора (аудита) над проводимыми в этой связи мероприятиями» [12]. Другими словами, оценка качества реально проводимого на практике медикаментозного лечения требует создания простых методик, которые можно применять в условиях конкретного медицинского учреждения. Одним из вариантов, уже получившим признание в мировой практике, является использование комплексных показателей (индексов), отражающих соответствие фактически проводимого фармакологического лечения положениям КР, прежде всего, в отношении препаратов, обязательных к назначению в той или иной клинической ситуации (рекомендации класса I). Композитная оценка приверженности (composite performance score) в нескольких модификациях используется как ключевой индикатор качества в программе Американской ассоциации сердца, направленной на оптимизацию фармакотерапии пациентов, перенесших ИМ – «Get With The Guidelines (GWTG)» [13]. Широко зарекомендовал себя и индекс приверженности КР по

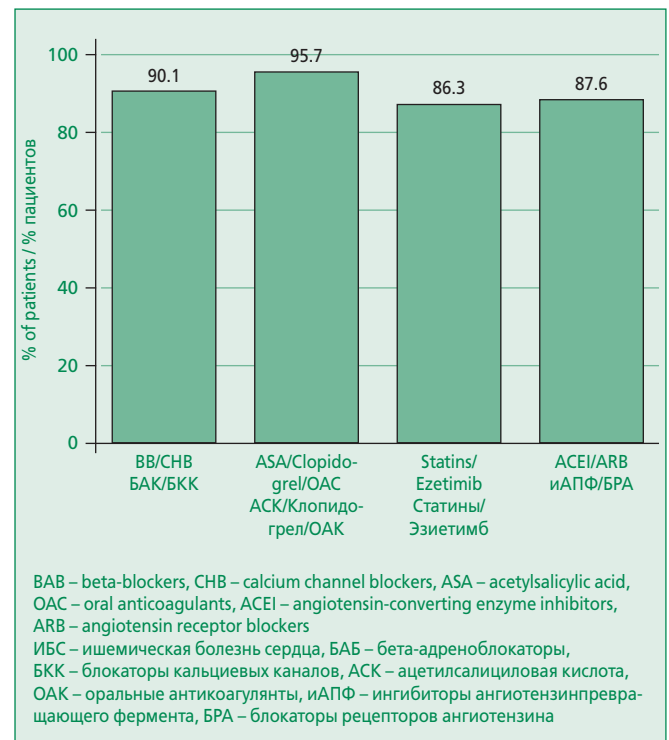


Figure 1. Frequency of prescribing pharmacological groups required for medical treatment of coronary artery disease patients in the study population (n=805)

Рисунок 1. Частота назначения обязательных фармакологических групп для медикаментозного лечения ИБС в изучаемой популяции пациентов (n=805)

Table 1. Comparison of groups of patients with different pharmacotherapeutic adherence of doctors to clinical guidelines
Таблица 1. Сравнение групп пациентов с разной фармакотерапевтической приверженностью врачей клиническим рекомендациям

Параметр	Все пациенты (n=805)	Группа 1 (n=667)	Группа 2 (n=138)	p
Мужчины, n(%)	414 (51,4)	336 (50,4)	78 (56,5)	0,188
Женщины, n(%)	391 (48,6)	331 (49,6)	60 (43,5)	
Возраст, лет	68,9±9,9	68,5±9,9	70,6±10,0	0,052
Инфаркт миокарда в анамнезе, n(%)	414 (51,4)	321 (48,1)	93 (67,4)	<0,001
Стабильная стенокардия, n(%)	517 (64,2)	443 (66,4)	74 (53,6)	0,004
Артериальная гипертензия, n(%)	732 (90,0)	622 (93,3)	110 (79,7)	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность, n(%)	729 (90,6)	609 (91,3)	120 (87,0)	0,112
Фибрилляция предсердий, n(%)	249 (30,9)	191 (28,6)	41 (29,7)	0,880
Сахарный диабет, n(%)	161 (20,0)	138 (20,7)	23 (16,7)	0,282
Дислипидемия, n(%)	156 (19,4)	143 (21,4)	13 (9,4)	<0,001
Избыточная масса тела или ожирение, n(%)	611 (75,9)	511 (76,6)	100 (72,5)	0,354
Хроническая болезнь почек, n(%)	153 (19,0)	128 (19,2)	25 (18,1)	0,770
Хронические заболевания органов дыхания, n(%)	92 (11,4)	71 (10,6)	21 (15,2)	0,317
Реваскуляризация в анамнезе, n(%)	382 (47,5)	324 (48,6)	58 (42,0)	0,161
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное				

ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – GAI (global adherence index, guideline adherence index) [14]. Известен отечественный опыт применения похожего подхода, но в популяции пациентов, перенесших инсульт [15].

С учетом описанного выше опыта для комплексной оценки соответствия лекарственных назначений принципам доказательной фармакотерапии стабильной ИБС был предложен ФИСКР. Согласно оценке приверженности врачей с помощью ФИСКР общая популяция больных была разделена на две группы. В группу 1 (n=667; 82,9%) были отнесены пациенты, получавшие фармакотерапию в полном соответствии с КР, а в группу 2 (n=138; 17,1%) – больные, которым фармакологическое лечение было назначено с отклонением от КР. Далее с целью поиска факторов, которые могли оказать влияние на приверженность врачей КР, данные группы сравнивались по демографическим и анамнестическим характеристикам (табл. 1).

Установлено, что средний возраст больных, получавших лечение в полном соответствии с КР, был ниже (p=0,05), однако гендерное различие статистической значимости не имело (хотя количество пациентов женского пола, назначения которым соответствовали КР, было больше в абсолютных цифрах). Результаты сравнения выявили статистически значимо большее число пациентов со стабильной стенокардией, артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией в группе больных, получавших лечение в соответствии с КР. В свою очередь доля пациентов с ИМ в анамнезе

в данной группе оказалась ниже. Следующим шагом научного поиска стал выбор ряда переменных для ввода в многофакторный анализ и формирования модели влияния характеристик пациента на выполнение КР. В этой связи представлялось целесообразным обратиться к уже проведенным подобным исследованиям для более точного построения гипотезы.

В недавнем обзоре C.J.G.M. Hoorn с соавт. попытались систематизировать результаты проведенных к 2017 г. исследований факторов, ассоциированных с более высокой или более низкой приверженностью врачей КР в реальной клинической практике ведения пациентов с кардиоваскулярной патологией. В качестве основных факторов, снижающих вероятность высокой приверженности КР, со стороны пациентов были выделены женский пол и старший возраст [8]. Аналогичное влияние возраста на степень выполнения КР было показано и непосредственно на популяции больных ИБС [16, 17]. В свою очередь в шведском регистре SWEDEHEART (48118 пациентов с ИМ, период 1995-2014 гг.) возраст не оказался значимым фактором, однако женский пол был ассоциирован с меньшей частотой назначения необходимых профилактических лекарственных средств в течение всего периода наблюдения [17].

В рамках упомянутой выше программы повышения качества оказания кардиологической помощи GTWG D.J. Kumbhani с соавт. изучали влияние различных характеристик пациентов, в основном, демографических и анамнестических, на степень приверженности спе-

Table 2. Multivariate analysis of the effect of demographic and anamnestic characteristics of patients with stable coronary artery disease on adherence of doctors to clinical guidelines

Таблица 2. Многофакторный анализ влияния демографических и анамнестических характеристик пациентов с ИБС на приверженность врачей клиническим рекомендациям

Параметр	ОШ	95%ДИ	p
Модель 1 ($R^2_N=0,172$; $\chi^2=87,94$, $p<0,001$)			
Возраст	0,97	0,95-0,99	0,009
Женский пол	1,30	0,85-1,98	0,219
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,28	0,16-0,48	<0,001
Стабильная стенокардия	1,14	0,70-1,88	0,596
Артериальная гипертензия	3,89	2,19-6,90	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность	1,95	1,06-3,61	0,032
Дислипидемия	2,31	1,23-4,34	0,009
Реваскуляризация в анамнезе	2,14	1,33-3,45	0,002
Модель 2 ($R^2_N=0,147$; $\chi^2=74,51$, $p<0,001$)			
Возраст	0,97	0,95-0,99	0,005
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,29	0,18-0,46	<0,001
Артериальная гипертензия	3,99	2,27-7,00	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность	1,89	1,03-3,46	0,039
Дислипидемия	2,38	1,27-4,44	0,007
Реваскуляризация в анамнезе	2,37	1,49-3,76	<0,001
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал			

циалистов КР ($n=148654$; период 2002-2009 гг.). Было выявлено десять различных факторов, связанных как с более высокой приверженностью (АГ, дислипидемия), так и с более низкой (возраст, женский пол, ХСН, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий). Приверженность врачей КР оценивалась, в том числе, посредством расчета композитного показателя [7]. В другом масштабном анализе регистра программы GTWG ($n=237\,225$; период 2002-2007 гг.) W.R. Lewis с соавт. также обнаружили влияние пола и возраста на сохраняющиеся разрывы между КР и фактической практикой, несмотря на улучшение приверженности специалистов в целом за пять лет наблюдения [18].

Таким образом, с учетом результатов сравнения групп 1 и 2 (табл. 1), и принимая во внимание результаты описанных исследований, в качестве независимых переменных, которые могли оказать влияние на степень выполнения врачами КР (зависимая переменная), были выбраны следующие характеристики пациентов: пол, возраст, наличие в анамнезе ИМ, стабильной стенокардии, ХСН, АГ, дислипидемии и реваскуляризации. Результаты многофакторного анализа (табл. 2, модель 1) выявили два фактора (стабильная стенокардия и пол пациента), которые не показали значимого влияния на приверженность врачей КР. Отчасти это согласуется с упомянутыми выше противоречивыми литературными данными по влиянию пола

в популяции больных ИБС. Такой фактор, как наличие у пациента стабильной стенокардии, потерял свой эффект в многофакторном анализе. Среди факторов, показавших значимое влияние на степень соответствия врачебных назначений КР, в первую очередь стоит выделить возраст пациента: при его увеличении на 1 год шансы на высокую приверженность врачей снижаются на 3% ($p=0,009$). Похожие данные были получены в ретроспективном анализе канадских исследователей, которые изучали особенности назначения профилактических лекарственных средств больным, перенесшим ИМ ($n=8706$). Отношение шансов (ОШ) для увеличения возраста на 1 год составил 0,98 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,97-0,99) для БАБ; 0,97 (95%ДИ 0,97-0,98) для иАПФ и БРА; 0,94 (95%ДИ 0,93-0,95) для статинов [19]. В упомянутом выше исследовании американских авторов возраст пациента также являлся значимым предиктором высокой приверженности специалистов КР, оцененной по композитному показателю (ОШ 0,93; 95%ДИ 0,91-0,94; $p<0,0001$) [7]. Возможным объяснением может быть то, что более молодые пациенты, как правило, имеют меньше сопутствующих заболеваний, тем самым облегчая задачу врачу в плане более четкого выполнения КР. Кроме того, более высокий риск развития нежелательных реакций у пожилых больных может также являться причиной отклонения от КР.

Среди анамнестических характеристик, положительно влиявших на приверженность врачей КР в нашем исследовании, оказались АГ, дислипидемия, ХСН и реваскуляризация, наличие которых у пациента повышало шансы на высокую степень выполнения врачами КР в 3,89, 2,31, 1,95 и 2,14 раза, соответственно (табл. 2, модель 1). Вновь обращаясь к результатам анализа D.J. Kumbhani и соавт., отмечаем АГ (ОШ 1,08; 95%ДИ 1,04-1,12; $p<0,0001$) и дислипидемию (ОШ 1,27; 95%ДИ 1,23-1,32; $p<0,0001$) в качестве предикторов соответствия врачебных назначений КР. Однако наличие в анамнезе реваскуляризации миокарда не имело влияния на приверженность специалистов (ОШ 1,15; 95%ДИ 0,93-1,43; $p=0,20$), а наличие ХСН оказывало противоположный эффект (ОШ 0,79; 95%ДИ 0,76-0,83; $p<0,0001$) [7]. Подобные результаты были получены в исследовании испанских коллег, анализировавших соответствие лекарственных назначений врачей первичного звена КР по вторичной профилактике у пациентов со стабильной ИБС ($n=438$). Значимыми факторами, ассоциированными с большей степенью следования КР, оказались АГ (ОШ 1,66; 95%ДИ 1,02-2,68; $p=0,040$), дислипидемия (ОШ 3,28; 95%ДИ 2,09-5,16; $p<0,001$) и сахарный диабет (ОШ 1,69; 95%ДИ 1,07-2,69; $p=0,025$) [20].

Примечательно, что такие анамнестические характеристики, как АГ, сахарный диабет и дислипидемия неоднократно подтверждали свою значимость в качестве предикторов высокой приверженности врачей КР. Возможным объяснением этому является факт, что данные патологии являются традиционными факторами риска ИБС, для коррекции которых требуется назначение ряда препаратов (например, иАПФ/БРА и статинов), которые входят в перечень основных для улучшения прогноза ИБС. Кроме того, наличие данных серьезных факторов риска, по всей видимости, побуждает врачей более строго следовать рекомендациям.

Нельзя не отметить насторожившую нас находку при сравнении изучаемых групп пациентов, которая подтвердила свою значимость в многофакторном анализе. Наличие в анамнезе пациента ИМ оказалось ассоциировано с неоптимальным выполнением специа-

листами КР. Данный аспект требует более детального изучения, так как категория постинфарктных больных особо остро нуждается в максимально адекватном фармакологическом лечении для предотвращения повторных коронарных событий.

Завершая изучение факторов со стороны пациентов целевой популяции, нами был проведен повторный многофакторный анализ (табл. 2, модель 2) после исключения незначимых характеристик (стенокардия и пол). Все введенные в качестве независимых переменных факторы сохранили свою высокую значимость, а характер их влияния на приверженность врачей не изменился.

В качестве ограничений проведенного исследования следует выделить одномоментный (кросс-секционный) тип дизайна, не позволившего оценить прогностическую значимость степени соответствия врачебных назначений на неблагоприятные исходы у больных стабильной ИБС, что требует дальнейшего изучения. Кроме того, исследование было выполнено в одном учреждении.

Заключение

В условиях амбулаторно-поликлинической практики уровень приверженности врачей-кардиологов КР по медикаментозному лечению стабильной ИБС оказался удовлетворительным, составив 82,9% по оценке с помощью ФИСКР. Возраст пациентов являлся значимым независимым фактором, влияющим на степень выполнения КР. Наличие в анамнезе больных АГ, ХСН, дислипидемии и реваскуляризации повышало вероятность высокой фармакотерапевтической приверженности специалистов, в то время как перенесенный инфаркт миокарда, наоборот, был ассоциирован с более низкой приверженностью врачей. Выявление различных факторов, влияющих на степень выполнения основных положений КР, должно способствовать более целенаправленной разработке мер и стратегий по дальнейшему повышению качества фармакологического лечения стабильной ИБС в условиях первичного звена.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22(7):554-72. DOI:10.1053/eurh.2001.2610.
2. Eastaugh J.L., Calvert M.J., Freemantle N. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. *Fam Pract*. 2005;22(1):43-50. DOI:10.1093/fampra/cmh711.
3. Kotseva K., De Backer G., De Bacquer D., et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(8):824-35. DOI:10.1177/2047487318825350.
4. Kumbhani D.J., Fonarow G.C., Cannon C.P., et al. Get With the Guidelines Steering Committee and Investigators. Temporal trends for secondary prevention measures among patients hospitalized with coronary artery disease. *Am J Med*. 2015;128(4):426.e1-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.11.013.
5. Tolpygina S.N., Martsevich S.Y. Study of a trend in the frequency of using main drug classes indicated for the treatment of patients with chronic coronary heart disease in 2004 to 2014: data from the CHD PROGNOSIS registry. *The Clinician*. 2016;10(1):29-35 (In Russ.) [Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Изучение динамики частоты приема основных классов лекарственных препаратов, показанных при лечении пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, с 2004 по 2014 г. данные регистра ПРОГНОЗ ИБС. *Клиницист*. 2016;10(1):29-35]. DOI:10.17650/1818-8338-2016-10-1-29-35.
6. Everett W., ed. Improving Physician Adherence to Clinical Practice Guidelines: Barriers and Strategies for Change. London, UK: New England Healthcare Institute; 2008.
7. Kumbhani D.J., Fonarow G.C., Cannon C.P., et al. Get With the Guidelines Steering Committee and Investigators. Predictors of adherence to performance measures in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2013;126(1):74.e1-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2012.02.025.
8. Hoorn C.J.G.M., Crijns H.J.G.M., Dierick-van Daele A.T.M., Dekker L.R.C. Review on Factors Influencing Physician Guideline Adherence in Cardiology. *Cardiol Rev*. 2019;27(2):80-6. DOI:10.1097/CRD.0000000000000207.
9. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehd296.
10. Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia, 2016 [cited by Apr 05, 2020]. Available at: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Stabilnaya-ishemicheskaya-bolezni-serdtsa.pdf> (In Russ.) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2016 [цитировано 05.04.2020]. Доступно на: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Stabilnaya-ishemicheskaya-bolezni-serdtsa.pdf>].
11. Nolan T., Berwick D.M. All-or-none measurement raises the bar on performance. *JAMA*. 2006;295(10):1168-70. DOI:10.1001/jama.295.10.1168.
12. The pursuit of responsible use of medicines: sharing and learning from country experiences. Geneva: World Health Organization; 2012.
13. Eapen Z.J., Fonarow G.C., Dai D., et al. Get With The Guidelines Steering Committee and Hospitals. Comparison of composite measure methodologies for rewarding quality of care: an analysis from the American Heart Association's Get With The Guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(6):610-8. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.961391.
14. El Hadidi S., Darweesh E., Byrne S., Bermingham M. A tool for assessment of heart failure prescribing quality: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(7):685-94. DOI:10.1002/pds.4430.
15. Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. et al. The way of assessing the adherence to modern drug therapy clinical guidelines aimed at reducing the risk of recurrent stroke (according to the LIS-2 register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):45-52 (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Способ оценки соответствия современным клиническим рекомендациям медикаментозной терапии, направленной на снижение риска повторного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(1):45-52]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-1-45-52.
16. McGinty J., Anderson G. Predictors of physician compliance with American Heart Association guidelines for acute myocardial infarction. *Crit Care Nurs Q*. 2008;31(2):161-72. DOI:10.1097/01.CNQ.0000314476.64377.12.
17. Redfors B., Ångers Ö., Råmunddal T., et al. Trends in Gender Differences in Cardiac Care and Outcome After Acute Myocardial Infarction in Western Sweden: A Report From the Swedish Web System for Enhancement of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *J Am Heart Assoc*. 2015;4(7):e001995. DOI:10.1161/JAHA.115.001995.
18. Lewis W.R., Ellrodt A.G., Peterson E. et al. Trends in the use of evidence-based treatments for coronary artery disease among women and the elderly: findings from the get with the guidelines quality-improvement program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(6):633-41. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.108.824763.
19. Austin P.C., Tu J.V., Ko D.T., Alter D.A. Factors associated with the use of evidence-based therapies after discharge among elderly patients with myocardial infarction. *CMAJ*. 2008;179(9):901-8. DOI:10.1503/cmaj.080295.
20. Pepió Vilabí J.M., Orozco-Beltrán D., Gonçalves A.Q., et al. Adherence to European Clinical Practice Guidelines for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6):1233. DOI:10.3390/ijerph15061233.

About the Authors / Информация об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринович [Sergey K. Zyryanov]
eLibrary SPIN 2725-9981, ORCID 0000-0002-6348-6867
Фитилев Сергей Борисович [Sergey B. Fitilev]
eLibrary SPIN 8287-8456, ORCID 0000-0001-8395-419X

Возжаев Александр Владимирович [Aleksandr V. Vozzhaev]
eLibrary SPIN 8637-8963, ORCID 0000-0002-2687-5986
Шкробнева Ирина Ивановна [Irina I. Shkrebniova]
eLibrary SPIN 1105-5760, ORCID 0000-0002-0070-3115

Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Закирова Н.Э., Закирова А.Н.*, Низамова Д.Ф.

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Цель. Изучить наличие и характер корреляционных зависимостей между уровнем трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) и структурно-функциональными параметрами сердца при развитии процессов ремоделирования и фиброзировании миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.

Материал и методы. В исследование включены 120 мужчин с ХСН II-IV функционального класса (ФК), перенесших инфаркт миокарда (ИМ), разделенные на 3 группы в зависимости от ФК. В контрольную группу вошли 25 здоровых мужчин. Оценка структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) проведена методом эхокардиографии. Исследование показателей ТФР- $\beta 1$ и N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) выполнено методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У пациентов с ХСН II-IV ФК выявлена гиперэкспрессия ТФР- $\beta 1$, уровни которого значимо возрастали по мере повышения ФК и прогрессирования ХСН. Наиболее существенная структурно-геометрическая перестройка ЛЖ и гиперактивация ТФР- $\beta 1$ зарегистрированы у пациентов с ХСН IV ФК ($77,2 \pm 6,33$ нг/мл при ХСН IV ФК против $46,7 \pm 3,74$ нг/мл и $58,9 \pm 4,75$ нг/мл при ХСН II и III ФК; $p < 0,05$). У пациентов с ХСН III-IV ФК установлены взаимосвязи между уровнем ТФР- $\beta 1$ и эхокардиографическими параметрами (индексом массы миокарда ЛЖ: $r = 0,56$, $p = 0,05$; конечным систолическим объемным индексом: $r = 0,52$, $p = 0,05$; величиной фракции выброса ЛЖ: $r = -0,48$, $p = 0,05$). Значимые прямые взаимосвязи установлены у пациентов с ХСН III-IV ФК между уровнем ТФР- $\beta 1$ и концентрацией NT-pro BNP ($r = 0,44$; $p = 0,05$).

Заключение. Интенсивность процессов ремоделирования и фиброирования миокарда у пациентов с прогрессирующим течением ХСН взаимосвязана с гиперэкспрессией ТФР- $\beta 1$ и сопряжена с высоким уровнем активности натрийуретических пептидов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида, ремоделирование, фиброзирование миокарда.

Для цитирования: Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Низамова Д.Ф. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1): 36-41. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-07.

Transforming Growth Factor $\beta 1$ and Myocardial Remodeling in Patients with Chronic Heart Failure of Ischemic Genesis

Zakirova N.E., Zakirova A.N.*, Nizamova D.F.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Aim. To study the presence and nature of correlations between the level of transforming growth factor $\beta 1$ (TFR- $\beta 1$) and structural and functional parameters of the heart in the development of myocardial remodeling and fibrosis in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin.

Material and methods. The study included 120 men with class II-IV CHF who have history of myocardial infarction, which are divided into 3 groups depending on the CHF class. The control group included 25 healthy men. Assessment of left ventricular (LV) structural-functional state was carried out by echocardiography. Investigation of TFR- $\beta 1$ and N-terminal precursor indices of cerebral natriuretic peptide (NT-pro BNP) was performed by enzyme immunoassay.

Results. Patients with class II-IV CHF were hyperexpression of TFR- $\beta 1$, the levels of which increased significantly as NYHA class increased and CHF progressed. The most significant structural-geometric rearrangement of LV and hyperactivation TFR- $\beta 1$ recorded in patients with class IV CHF (77.2 ± 6.33 ng/ml with class IV CHF versus 46.7 ± 3.74 ng/ml and 58.9 ± 4.75 ng/ml with class II and III CHF; $p < 0.05$). In patients of class III-IV CHF, correlation relationships between TFR- $\beta 1$ level and echocardiographic parameters (LV myocardial mass index are established: $r = 0.56$, $p = 0.05$; end systolic volume index: $r = 0.52$, $p = 0.05$; value of LV ejection fraction: $r = -0.48$, $p = 0.05$). Significant direct relationships are established in patients with class III-IV CHF between TFR- $\beta 1$ level and NT-pro BNP levels ($r = 0.44$; $p = 0.05$).

Conclusion. The intensity of myocardial remodeling and fibrosis processes in patients with a progressive course of CHF is related to TFR- $\beta 1$ hyperexpression and is associated with a high level of activity of natriuretic peptides.

Keywords: chronic heart failure, transforming growth factor $\beta 1$, N-terminal precursor of cerebral natriuretic peptide, heart remodeling, myocardial fibrosis.

For citation: Zakirova N.E., Zakirova A.N., Nizamova D.F. Transforming Growth Factor $\beta 1$ and Myocardial Remodeling in Patients with Chronic Heart Failure of Ischemic Genesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):36-41. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-07.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zinfira.67@mail.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосуди-

стой системы, снижающим качество жизни и обуславливающим высокую смертность пациентов [1,2]. Особое значение в прогрессировании ХСН придается процессам ремоделирования миокарда с гипертрофией и дилатацией левого желудочка (ЛЖ), изменениями его геометрии, нарушениями систолической и диастолической функций ЛЖ [3,4]. В эксперименте и от-

Received/Поступила: 16.06.2020

Accepted/Принята в печать: 13.10.2020

дельных клинических исследованиях выявлено, что миокард в процессе ремоделирования подвергается фиброзной трансформации, которая ассоциируется с ростом фибробластов и накоплением коллагена в интерстиции и периваскулярном пространстве сердца [5-8]. Установлено, что миокардиальный фиброз, характеризующийся высокой продукцией коллагена I и III типов, может развиваться вследствие гемодинамической нагрузки, а также за счет активации нейрогуморальных факторов – ангиотензин II, эндотелин-1, альдостерон [7-9]. Ангиотензин II опосредованно через ангиотензиновые рецепторы индуцирует продукцию коллагена I типа и стимулирует вовлечение в процесс профиброгенных пептидных факторов роста, первичным медиатором его кардиоваскулярных эффектов является трансформирующий фактор роста (ТФР) [10,11]. Интерес для исследователей представляет ТФР- β 1, ему принадлежит центральная роль в процессах воспаления, ремоделирования и фиброобразования сердца и сосудов [10,13]. Первично ТФР- β 1 был установлен как фактор роста фибробластов, однако в дальнейшем он признан многофункциональным фактором клеточного роста с разнонаправленным действием, участвующим в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза, а также ряда метаболических реакций в различных клетках-мишенях [14]. Кроме того, ТФР- β 1 представляется мощным стимулятором фибровоспалительных реакций, эффекты которых реализуются через воздействие на пролиферацию фибробластов, продукцию коллагена и фибронектина [15]. В последние годы активно изучается взаимосвязь профиброгенных факторов роста с сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве независимых факторов риска [9, 12, 16, 18]. Результаты исследований экспрессии ТФР- β 1 при ХСН неоднозначны; в эксперименте на модели животных с гипертрофией ЛЖ показано, что уровень ТФР- β 1 возрастает при развитии ХСН [11]. С этими результатами согласуются данные отдельных клинических исследований, выполненных у пациентов с ХСН [19]. В других работах указано на снижение уровня ТФР- β 1 у больных ХСН, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [20]. Помимо ТФР- β 1, одним из наиболее информативных маркеров миокардиального стресса, которые могут быть использованы в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности лечения пациентов с ХСН, являются натрийуретические пептиды.

Таким образом, в литературе представлены лишь отдельные и достаточно противоречивые работы, направленные на оценку взаимосвязи маркера фиброза миокарда – ТФР- β 1 с выраженностью процессов ремоделирования миокарда у больных ХСН ишемического генеза, что обосновывает необходимость проведения дальнейших углубленных исследований.

Цель работы – изучить наличие и характер корреляции между уровнем ТФР- β 1 и структурно-функциональными параметрами сердца при развитии процессов ремоделирования и фиброобразования миокарда у пациентов с ХСН ишемического генеза.

Материал и методы

В исследование включены 120 мужчин с верифицированной ХСН IIA, IIB и III стадий, II-IV функционального класса (ФК) [1], в возрасте от 45 до 65 лет. Критерии включения: наличие ХСН II-IVФК, подтвержденное наличием клинических признаков и симптомов, дисфункцией миокарда ЛЖ по эхокардиографии (ЭхоКГ) или увеличением уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) > 400 пг/мл [1]; перенесенный ранее крупноочаговый Q-инфаркт (Q-ИМ); синусовый ритм на ЭКГ; получение письменного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: ХСН неишемической этиологии (кардиомиопатии); гипертоническая болезнь II-III стадии, декомпенсированный сахарный диабет; недавно перенесенная декомпенсация ХСН (менее чем за 2-4 нед до начала исследования); острый коронарный синдром, инсульт или реваскуляризация миокарда в сроки менее чем за 3 мес до включения в исследование; желудочковые нарушения ритма высоких градаций; фибрилляция предсердий; врожденные и приобретенные пороки сердца; другие состояния, сопровождающиеся повышением активности маркеров фиброза миокарда.

Для объективной оценки ФК и определения толерантности к физической нагрузке использовали тест 6-минутной ходьбы. Больные ХСН в зависимости от ФК ХСН разделены на 3 группы: II ФК (n=40); III ФК (n=42) и IV ФК (n=38). Группу контроля, сопоставимую с основными группами по возрасту, составили 25 здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст 56,4 $\pm$ 4,72 лет). У лиц контрольной группы отсутствовали признаки сердечно-сосудистых заболеваний, что установлено при проведении велоэргометрии, ЭхоКГ, теста с 6-минутной ходьбой, исследовании липидов крови. Пациенты с ХСН находились на оптимальной медикаментозной терапии, включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики, по показаниям – ивабрадин, сердечные гликозиды, антикоагулянты, статины, метаболические средства.

Для оценки структурно-функционального состояния миокарда выполнена двухмерная ЭхоКГ на аппарате VINGMED System Five (General Electric, США). В соответствии с актуальными рекомендациями [21] проводили измерение и расчет линейных и объемных по-

казателей [конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы], массу миокарда (ММ) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [21].

Полученные объемные параметры и ИММЛЖ индексировались по отношению к площади поверхности тела (индекс массы миокарда ЛЖ [ИММЛЖ] и др.). В качестве верхней границы нормы ИММЛЖ использовались рекомендованные значения (115 г/м^2) для мужчин.

Оценивали параметры ремоделирования ЛЖ: индекс сферичности (ИС) в систолу, миокардиальный стресс (МС) в систолу и относительную толщину стенок (ОТС) [21, 22].

Выделяли типы ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия (ИММЛЖ $\leq N$; ОТС $< 0,45$); концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ $\leq N$; ОТС $\geq 0,45$); концентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ $\geq N$; ОТС $\geq 0,45$), эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ $\geq N$; ОТС $\leq 0,45$). Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор Бест», Россия). Определение содержания ТФР- $\beta 1$ проведено методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов Bender MedSystems (Австрия). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением статистического пакета Statistica 8 (Statsoft Inc., США). Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, а SD – стандартное отклонение. Выполнен корреляционный анализ по Пирсону. Значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных ХСН представлена в табл. 1.

Установлено, что пациенты с ХСН II-IV ФК не различались по полу, частоте перенесенного ИМ, уровням офисного систолического и диастолического артериального давления. В то же время больные ХСН IV ФК были старше по возрасту по сравнению с мужчинами с ХСН II ФК, а также имели более низкий индекс массы тела (ИМТ) ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с ХСН III-IV ФК зарегистрирована наиболее высокая частота сердечных сокращений по сравнению с данными ХСН II ФК ($p < 0,05$).

Больные ХСН III ФК за 6 мин проходили на 25,1% меньшее расстояние, чем пациенты с ХСН II ФК ($p < 0,05$). Наиболее низкая толерантность зарегистрирована у пациентов с ХСН IV ФК ($p < 0,05$). Отмечено статистически значимое увеличение линейных, объемных размеров и индексированных показателей ЛЖ, ИММЛЖ, а также снижение ФВЛЖ в соответствии с прогрессией ФК ХСН по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе (табл. 2). Рост

ИММЛЖ у больных ХСН развивался на фоне уменьшения ОТС и возрастания ИС ЛЖ и МС.

В нашей работе у пациентов с ХСН II, III и IV ФК установлено значимое повышение уровня NT-proBNP, которые, соответственно, в 2,2, 3,7 и 5,1 раза превышали аналогичный показатель у здоровых лиц ($p < 0,05$; табл. 3).

В группах пациентов с ХСН III-IV ФК установлены положительные корреляции между уровнем NT-proBNP и ИММЛЖ ($r = 0,62$; $p = 0,05$) и отрицательные корреляции определены между концентрацией NT-proBNP и ФВЛЖ ($r = -0,57$; $p = 0,05$), между NT-proBNP и дистанцией в тесте 6-ти минутной ходьбы ($r = -0,63$; $p = 0,05$).

Средняя концентрация ТФР- $\beta 1$ у пациентов с ХСН II-IV ФК (общая группа) составила $60,9 \pm 5,63 \text{ нг/мл}$ (в 1,8 раза выше контроля; $p < 0,05$), и значимо возрастала по мере повышения ФК ХСН (табл. 3). Максимальные величины ТФР- $\beta 1$ определены у пациентов с ХСН IV ФК.

У больных ХСН III-IV ФК выявлены значимые корреляции между уровнем ТФР- $\beta 1$ и ИММЛЖ ($r = 0,56$; $p = 0,05$), КСОИ ЛЖ ($r = 0,52$; $p = 0,05$), ФВЛЖ ($r = -0,48$; $p = 0,05$), между концентрацией NT-pro BNP и уровнем ТФР- $\beta 1$ имелись значимые положительные корреляции ($r = 0,44$; $p = 0,05$).

Обсуждение

Данные литературы последних десятилетий демонстрируют существенное расширение классических представлений о ремоделировании миокарда [23]. Показано, что морфологическим субстратом ремоделирования миокарда являются процессы, происходящие на всех уровнях структурной организации сердца, включающие «изменения биологии кардиомиоцитов и компонентов внеклеточного матрикса, геометрии и

Table 1. Clinical characteristics of patients with class II-IV CHF (n=120)

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ХСН II-IV ФК (n=120)

Параметр	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)
Возраст, лет	$49,3 \pm 3,52$	$58,4 \pm 5,41$	$64,1 \pm 5,83$
ИМТ, кг/м ²	$27,2 \pm 2,10$	$24,3 \pm 2,51$	$20,5 \pm 1,80^*$
САД, мм рт.ст	$122,8 \pm 11,22$	$116,3 \pm 10,81$	$108,7 \pm 13,83$
ДАД, мм рт.ст	$82,4 \pm 7,81$	$78,6 \pm 6,90$	$70,2 \pm 6,42$
ЧСС, уд/мин	$72,3 \pm 4,30$	$88,2 \pm 5,11^*$	$94,7 \pm 6,32^*$
Тест 6-минутной ходьбы, м	$363,2 \pm 32,31$	$272,2 \pm 24,50^*$	$192,4 \pm 22,21^{*+}$

* $p < 0,05$ по сравнению с ХСН II ФК, $^+ p < 0,05$ по сравнению с ХСН III ФК
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

Table 2. Left ventricular remodeling in patients with class II-IV CHF (n=120)

Таблица 2. Ремоделирование ЛЖ у пациентов с ХСН II-IVФК (n=120)

Параметр	Контроль (n=25)	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)
КДОИ, мл/м ²	52,2±3,21	71,8±6,03*	88,4±7,32*†	98,9±8,42*†
КСОИ, мл/м ²	25,2±2,21	41,2±3,74*	55,6±4,32*†	70,5±6,09*†
ИММЛЖ, г/м ²	88,2±6,10	112,3±9,21*	161,4±13,22*†	208,7±15,13*†
ФВ ЛЖ, %	61,4±3,51	49,2±5,09	36,6±3,05*†	27,3±2,02*†
ОТС	0,44±0,01	0,47±0,01*	0,36±0,01*†	0,29±0,01*†
ИС	0,59±0,02	0,69±0,02*	0,74±0,02*	0,80±0,02*†
МС, дин/см ²	108,6±9,12	137,2±10,13*	159,3±11,62*	197,3±14,02*†

*p<0,05 по сравнению с контролем, †p<0,05 по сравнению с ХСН II ФК, ‡p<0,05 по сравнению с ХСН III ФК
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, КДОИ – конечный диастолический объемный индекс, КСОИ – конечный систолический объемный индекс, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенок, ИС – индекс сферичности, МС – миокардиальный стресс

Table 3. Levels of TGF- β 1 and NT-pro BNP in patients with class II-IV CHF (n=120)

Таблица 3. Уровни ТФР- β 1 и NT-pro BNP у пациентов с ХСН II-IVФК (n=120)

Параметр	Контроль (n=25)	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)
ТФР- β 1, нг/мл	33,8±2,71	46,7±3,74*	58,9±4,75*	77,2±6,33*†
NT-pro BNP, пг/мл	184,5±22,40	408,5±37,61*	695,4±65,80*†	942,8±79,42*†

*p<0,05 по сравнению с контролем, †p<0,05 по сравнению с ХСН II ФК, ‡p<0,05 по сравнению с ХСН III ФК
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ТФР- β 1 – трансформирующий фактор роста β 1, NT-proBNP – N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида

архитектоники ЛЖ, которые регулируются гемодинамическими, нейрогуморальными и генетическими факторами» [5,6,8,23,24]. При этом структурные модификации, происходящие при ремоделировании ЛЖ, развиваются за счет перестройки клеточных процессов, включающих гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов, пролиферацию фибробластов с развитием миокардиального интерстициального фиброза. Показано, что этот комплексный прогрессирующий и дезадаптивный процесс стимулирует дилатацию и дисфункцию ЛЖ, потенцируя прогрессию ХСН.

Миокардиальный фиброз представляет собой конечный этап ремоделирования миокарда [7,8]. Основная роль в фиброзной перестройке миокарда возложена на фибробласты, деятельность которых характеризуется аномальным повышением их количества и увеличением активности, что потенцирует образование интерстициального фиброза [6,7].

Установлено, что в основе формирования миокардиального фиброза лежат нарушения физиологической регуляции между стимулирующими (ангиотензин II, эндотелин-I, катехоламины, альдостерон, ТФР- β 1 и инсулиноподобный фактор роста-1) и ингибирующими (брадикинины, простагландины, оксид азота и натрийуретические пептиды) факторами, контролирующими процесс образования коллагена [6-8]. При нарушении равновесия между этими факторами в сторону повышения стимулирующего фактора в миокарде происходит негативное накопление фиброзной ткани [15]. Важная роль в фиброзировании миокарда принадле-

жит ангиотензину II, который на клеточном уровне через ангиотензиновые рецепторы вызывает экспрессию гена ТФР- β 1 [11]. ТФР- β 1 является многофункциональным профиброгенным фактором роста с разнонаправленным действием, который контролирует производство и состав внеклеточного матрикса [14]. На этот ростовой фактор возложена центральная роль в процессах фиброзирования миокарда, без его участия невозможно образование различных видов коллагена и формирование миокардиального фиброза [6,14]. Основными кардиальными эффектами ТФР- β 1 являются гипертрофия, фиброз и апоптоз [6]. ТФР- β 1 регулирует продукцию и деградацию соединительной ткани через экспрессию матричных РНК, контролирующих синтез коллагена и металлопротеиназ [10]. Кроме того, ТФР- β 1 является мощным регулятором иммунного ответа в клетке: этот фактор способствует ингибированию синтеза провоспалительных цитокинов и подавлению пролиферации В-и Т-лимфоцитов, приводит к угнетению гемопоэза [12,15].

Установлено, что ТФР- β 1 играет важную роль в заживлении ран, в процессах репарации и рубцевания [13], поэтому гиперэкспрессия ТФР- β 1 сопряжена с заболеваниями, при которых имеют место процессы фиброза и рубцевания [14]. Нами наблюдались пациенты с ХСН II-IV ФК, ранее перенесшие Q-ИМ, у большинства этих мужчин зарегистрирована повышенная активность ТФР- β 1. Проведенный анализ по оценке показателей ТФР- β 1 у пациентов с ХСН различной тяжести установил, что прогрессирование ХСН

сопряжено с гиперэкспрессией этого фактора роста – главного медиатора воспаления. У больных ХСН IVФК содержание ТФР- β 1 было максимальным по сравнению с мужчинами с более стабильным течением ХСН. Результаты нашего исследования согласуются с данными немногочисленных работ, выполненных по проблеме ХСН, в которых установлено повышение содержания ТФР- β 1 у больных ХСН различного генеза [19]. Представляют интерес результаты длительного проспективного наблюдения за пациентами ($n=1371$) в течение 14 лет, в котором установлены корреляции повышенного уровня ТФР- β 1 с развитием сердечной недостаточности и кардиальных событий [25].

Известно, что иммунный ответ организма определяется дисбалансом между про- и противовоспалительными факторами. Ранее нами показано, что активация иммуновоспалительных реакций с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) на фоне ингибирования синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) играет значимую роль в развитии процессов ремоделирования миокарда у пациентов с ИБС и ХСН [4]. С этих позиций на ранних стадиях ХСН проявлялась противовоспалительная активность ТФР- β 1, направленная на торможение провоспалительных процессов. Однако в дальнейшем, по мере усиления тяжести течения ХСН, противовоспалительные эффекты ТФР- β 1 ослабевают, а провоспалительные влияния усиливаются. На этом этапе развития ХСН степень активации ТФР- β 1 становится чрезмерной и характеризуется нарастающей его гиперэкспрессией. Результатом негативного, отрицательного «перепроизводства» профиброгенных факторов роста (ТФР- β 1, фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста) [12], а также гиперактивации провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), обладающих также и профиброгенными свойствами [23], является гиперпролиферация фибробластов и миофибробластов с чрезмерным повышением синтеза коллагена I типа и, как следствие, формирование миокардиального фиброза и прогрессирование ХСН.

Обсуждая механизмы реализации профиброгенных, про- и противовоспалительных эффектов ТФР- β 1, а также возможности его участия в структурно-функциональной перестройке миокарда у пациентов с ХСН, следует указать, что активация ТФР- β 1 может индуцировать аккумуляцию внеклеточного матрикса и пролиферацию фибробластов, способствуя повышенному коллагенообразованию I и III типа с формированием миокардиального фиброза [5-8, 10, 11, 14] у пациентов с прогрессирующим течением ХСН. Кроме того, этот ростовой фактор способствует усилению процессов фиброобразования за счет фенотипической трансформации фибробластов в миофибробласты, которые

способны секретировать все типы коллагена, гликопротеидов и матриксмодифицирующих белков [10]. Важными представляются результаты экспериментальных исследований [26], в которых у трансгенных мышей с повышенной экспрессией ТФР- β 1 зарегистрирован более выраженный фиброз миокарда, а у гетерозиготных мышей с отключенным геном ТФР- β 1 развитие фиброза было незначимым.

Нами установлены тесные взаимосвязи между уровнем ТФР- β 1 и эхокардиографическими параметрами (ИММЛЖ, КСОИ ЛЖ, ФВЛЖ). Полученные результаты согласуются с данными исследования, в котором у пациентов с пролапсом митрального клапана определены отрицательные корреляции уровня ТФР- β 1 с показателями ударного объема ЛЖ, а при множественном регрессионном анализе продемонстрировано влияние ТФР- β 1 на величину ФВ ЛЖ [17].

Значимый интерес в нашей работе представляет выявление у пациентов с ХСН взаимосвязи между уровнем ТФР- β 1 и величиной NT-pro BNP. Установленные корреляции, по-видимому, свидетельствуют об общности патогенетических взаимоотношений натрийуретических пептидов и ТФР- β 1, которые реализуются при тяжелом течении ХСН.

Следовательно, интенсивность процессов ремоделирования и фиброобразования миокарда у пациентов с прогрессирующим течением ХСН взаимосвязана с гиперактивацией ТФР- β 1 и сопряжена с высоким уровнем активности натрийуретических пептидов.

Ограничения исследования:

Исследование было одноцентровым, имело короткий период наблюдения и относительно небольшой размер выборки, не позволяющий разделить группы в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ. В данной работе у пациентов с ХСН определены корреляции между уровнем ТФР- β 1 и величиной NT-pro BNP, установлены их взаимосвязи с гемодинамическими параметрами. Однако полученные корреляционные зависимости не позволяют судить о причинно-следственных связях и роли гиперэкспрессии ТФР- β 1 в развитии процессов ремоделирования и фиброобразования миокарда при тяжелом течении ХСН. Поэтому представляется необходимым проведение в дальнейшем более мощных исследований по этой проблеме с дополнительным статистическим анализом, который ранее не был выполнен. Тем не менее, первоначально полученные позитивные результаты исследования могут явиться предпосылкой для дальнейших рандомизированных исследований в данном направлении.

Заключение

Установлено, что гиперэкспрессия ТФР- β 1, сопряженная с неблагоприятным течением процессов ре-

моделирования ЛЖ, ассоциируется с прогрессирующим ХСН, его параметры возрастают по мере повышения ФК ХСН и увеличения концентрации натрийуретических пептидов. Значимые корреляции у пациентов с тяжелой ХСН определены между уровнем ТФР- β 1 и величиной NT-pro BNP. Установленная в нашей работе ассоциация, характеризующаяся однонаправленным повышением показателей ТФР- β 1 и натрийуретических пептидов у больных с прогрессирующим течением ХСН (III-IVФК), была сопряжена с тяжестью течения заболевания и коррелировала со

степенью гемодинамических сдвигов, отражающих выраженность процессов ремоделирования и фиброобразования миокарда. Наиболее значимая структурно-геометрическая перестройка ЛЖ и гиперактивация ТФР- β 1 при высокой концентрации NT-pro BNP зарегистрированы у пациентов с ХСН IVФК с неблагоприятным течением процессов ремоделирования и фиброобразования миокарда.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev E.T., et al. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologia. 2018; 58 (36): 8-164. (In Russ.) [Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-ПКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДХН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58(36): 8-164]. DOI: 10.18087/cardio. 2475.
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200. DOI: 10.1093/eurheart/ehw 128.
3. Opie Z.H., Commerford E.J., Gerch B.J., Pfeffer M.A. Controversies in ventricular remodeling. Lancet. 2006;367(9507):356-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68074-4
4. Zakirova N.E., Zakirova A.N. The role of immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in myocardial remodeling and progression of ischemic heart disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(5):488-94 (In Russ.) [Закирова Н.Э., Закирова А.Н. Роль иммуновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ИБС. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(5):488-94]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-488-494.
5. Kapelko V.I. Extracellular matrix of myocardium and heart disease. Kardiologia. 2000;9:78-90 (In Russ.) [Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. Кардиология. 2000;9:78-90]. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n773.
6. Ena L.M., Bevzyuk L.V. The role of hemodynamic and humoral factors in the pathogenesis of myocardial fibrosis in elderly patients with hypertension and atrial fibrillation. Problems of Aging and Longevity. 2013;22(4):365-79 (In Russ.) [Ена Л.М., Бевзюк Л.В. Роль гемодинамических и гуморальных факторов в патогенезе миокардиального фиброза у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (обзор литературы). Проблема Старения и Долголетия. 2013;22(4):365-79.]
7. Weber K.T. Fibrosis in hypertensive heart disease: focus on cardiac fibroblasts. J Hypertens. 2004;22(1):47-50. DOI: 10.1097/00004872-200401000-00011.
8. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol. 2008;214(2):199-210. DOI: 10.1002/path.2277.
9. Moiseyeva O.M., Lyasnikova Y.A., Semenova E.G., et al. Transforming growth factor-beta1 and markers of leukocyte activation in hypertensive disease. Arterial Hypertension. 2003;9(1):14-6 (In Russ.) [Моисеева О.М., Шляхто Е.В. Трансформирующий фактор роста и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни. Артериальная Гипертензия. 2003;9(1):14-6]. DOI: 10.18705/1607-419X-2003-9-1-14-16.
10. Shlyakhto E.V., ed. Pathological remodeling of the myocardium: problems of hypertrophy, inflammation and fibrosis. Clinical and experimental cardiology. SPb.: Academic medical center; 2005 (In Russ.) [Шляхто Е.В., ред. Патологическое ремоделирование миокарда: проблемы гипертрофии, воспаления и фиброза. Клиническая и экспериментальная кардиология. СПб.: Академический медицинский центр; 2005].
11. Rosenkranz S. TGF-beta 1 and angiotensin networking in cardiac remodeling. Cardiovasc Res. 2004;63(3):423-32. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.04.030.
12. Korzhenevskaya K.V., Gavrisheva N.A., Panov A.V., et al. Transforming growth factor-beta-1 by different clinical course of ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting surgery. Medical Immunology. 2010;12(6):521-8 (In Russ.) [Корженевская К. В., Гавришева Н. А., Панов А. В. и др. Трансформирующий фактор роста- β 1 при различном клиническом течении ишемической болезни сердца после операции коронарного шунтирования. Медицинская Иммунология. 2010;12(6):521-8].
13. Verrecchia F., Mauviel A. Transforming growth factor-beta and fibrosis. World J Gastroenterol. 2007;47(8):13-18. DOI: 10.3748/wjg.v13.i22.3056.
14. Klass B.R., Grobelaar A.L., Rolfe K.J. Transforming growth factor-beta1 signalling, wound healing and repair: a multifunctional cytokine with clinical implications for wound repair, a delicate balance. Postgraduate Medical J. 2009;85:9-14. DOI: 10.1136/pgmj.2008.069831.
15. Leack A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis, TGF β , angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibrosis activation. Circ Res. 2010;106(11):1675-88. DOI: 10.1161/CIRCRESA-110.217737.
16. Drapkina O.M., Dadaeva V.A. Role of transforming growth factor beta in development of fibrosis at chronic heart failure. Russian Medical News. 2013;8(4):13-7 (In Russ.) [Драпкина О.М., Дадаева В.А. Роль трансформирующего фактора роста бета в формировании фиброза при хронической сердечной недостаточности. Российские Медицинские Вести. 2013;8(4):13-7].
17. Malev E.G., Zemtsovsky E.V., Ormelchenko M.Yu., Vasina L.V. The Role of Transforming Growth Factor-beta in the Pathogenesis of Mitral Valve Prolapse. Kardiologia. 2012;12:34-9 (In Russ.) [Малев Э.Г., Земцовский Э.В., Ормельченко М.Ю., Васина Л.В. Роль трансформирующего β -фактора роста в патогенезе пролапса митрального клапана. Кардиология. 2012;12:34-9].
18. Mallat Z., Tedgui A. The role of transforming growth factor beta in atherosclerosis: novel insights and future perspective. Curr Opin Lipidol. 2002;13(5):523-9. DOI: 10.1097/00041433-200210000-00008.
19. Dixon D.L., Griggs K.M., Bersten A.D. De Pasquale C.G. Systemic inflammation and cell activation reflects morbidity in chronic heart failure. Cytokine. 2011;56(3):593-9. DOI: 10.1016/j.cyt. 2011.08.029.
20. Sadovoy V.I. Correlation of cardiac remodeling and serum levels of transforming growth factor-B, hepatocyte growth factor and C-reactive protein in the early post-infarction period Remove selected. Therapeutic Medico-Biological Bulletin. 2014;17(1):106-10 (In Russ.) [Садовой В.И. Взаимосвязь ремоделирования миокарда и сывороточных уровней трансформирующего фактора роста В, фактора роста гепатоцитов, С-реактивного белка в раннем постинфарктном периоде. Терапевтический Медико-Биологический Вестник. 2014;17(1):106-10].
21. Lang R., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendation of Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2015;28(1):1-39e14. DOI: 10.1016/j.echo. 2014.10.003.
22. Kopyeva K.V., Teplyakov A.T., Grakova E.V., et al. The role of the new ST2 biomarker in assessing myocardial remodeling in patients with chronic heart failure of ischemic origin with preserved left ventricular ejection fraction. Kardiologia. 2018;58(S10):33-43 (In Russ.) [Копьева К.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., и др. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2018;58(S10):33-43]. DOI: 10.18087/cardio.2498.
23. Belovol A.N., Knyazeva I.I. Cellular, molecules and structural mechanisms of LV remodeling in heart failure. Practical Angiology. 2013;4(63):53-65 (In Russ.) [Беловол А.Н., Князьева И.И. Клеточные, молекулярные и структурные механизмы ремоделирования ЛЖ при сердечной недостаточности. Практическая Ангиология. 2013;4(63):53-65].
24. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N., on Behalf of the International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J Am Coll Cardiol. 2000;35(3):569-82. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00630-0.
25. Agarwal I., Glazer N.I., Barasch E., et al. Fibrosis-relation biomarkers and incident cardiovascular disease in older adults: the cardiovascular health Study. Cur Arrhythm Electrophysiol. 2014;7(4):583-4. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001610.
26. Seeland U., Schäffer A., Sejejan S., et al. Effects of AT II and beta-adrenergic receptor antagonists on IGF-beta 1 - induced fibrosis in transgenic mice. Eur J Clin Invest. 2009;39(10):851-9. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02183.x.

About the Authors/Сведения об авторах:

Закирова Нэлли Эриковна [Nelli E. Zakirova]

eLibrary SPIN: 9132-7358. ORCID: 0000-0002-5462-4885.

Закирова Аляра Нурмухаметовна [Alyara N. Zakirova]
eLibrary SPIN: 2224-2179.

Низамова Динара Фаварисовна [Dinara F. Nizamova]
eLibrary SPIN: 3869-5492.

Взаимосвязь модифицируемых факторов риска с показателями артериальной жесткости и сосудистым возрастом у пациентов с артериальной гипертензией

Туктаров А.М.^{1,2*}, Казанцева Т.С.¹, Филиппов А.Е.^{1,2}, Обрезан А.Г.^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь модифицируемых факторов риска (ФР) с показателями артериальной жесткости и сосудистым возрастом на основе контурного анализа скорости распространения пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертензией.

Материал и методы. Материалом исследования послужили данные обследования пациентов, проходящих диспансерное наблюдение при поликлинике ММЦ «СОГАЗ». Всего обследовано 107 пациентов (70 мужчин и 37 женщин). Средний возраст составил $52,3 \pm 18,29$ лет. В качестве специального метода исследования использовалась фотоплетизмография, проводимая с помощью диагностического комплекса «АнгиоСкан-01». Для оценки артериальной жесткости рассчитывались показатели: индекс жесткости (SI), индекс отражения (RI), индекс augmentation (Alp75), типы пульсовой волны (ПВ) и возрастной индекс (AGI), по которому рассчитывался сосудистый возраст (VA).

Результаты. Средние значения показателей артериальной жесткости у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) и здоровых лиц (контрольная группа) имели значимые различия. Средние значения SI, Alp75 и VA в группе больных АГ составили $7,8 \pm 1,03$, $7,0 \pm 14,44$ и $50,8 \pm 15,93$ против $7,2 \pm 1,73$, $0,5 \pm 18,02$ и $43,8 \pm 16,94$ соответственно ($p < 0,05$). В обеих группах выявлена сильная обратная корреляция паспортного возраста с С-типом ПВ ($r = 0,74$, $p < 0,01$), что отражало динамику постепенного возраст-зависимого снижения сосудистого комплаенса. Средняя величина VA в группе контроля составила $63,1 \pm 16,99$ лет при среднем паспортном возрасте $59,5 \pm 8,79$ лет, что значительно отличалось от VA у больных АГ ($p < 0,05$). Избыточная масса тела, гиперхолестеринемия, повышение уровня липопротеинов низкой плотности, отсутствие должного антигипертензивного контроля и диастолическая дисфункция левого желудочка сердца были значимо связаны с ранним сосудистым (артериальным) старением.

Заключение. Больные АГ, помимо повышенного артериального давления, значительно отличаются от нормотензивного контроля по показателям артериальной ригидности. Отсутствие контроля за модифицируемыми ФР у больных АГ связано с ранним сосудистым старением.

Ключевые слова: артериальная ригидность, сосудистый возраст, факторы риска, артериальная гипертензия, раннее сосудистое старение.

Для цитирования: Туктаров А.М., Казанцева Т.С., Филиппов А.Е., Обрезан А.Г. Взаимосвязь модифицируемых факторов риска с показателями артериальной жесткости и сосудистым возрастом у пациентов с артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):42-48. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-12.

The Relationship of Modifiable Risk Factors with Indicators of Arterial Stiffness and Vascular Age in Patients with Arterial Hypertension

Tuktarov A.M.^{1,2*}, Kazanceva T.S.¹, Filippov A.E.^{1,2}, Obrezan A.G.^{1,2}

¹ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

² LLC "International Medical Center "SOGAZ", St. Petersburg, Russia

Aim. To study the relationship of modifiable risk factors (RF) with indicators of arterial stiffness and vascular age based on the contour analysis of the pulse wave velocity in hypertensive patients.

Material and methods. The material of the study was the data from a survey of patients undergoing clinical observation at the polyclinic of MMC SOGAZ. A total of 107 patients were examined, in which 70 were men and 37 were women. The average age was 52.3 ± 18.29 . Photoplethysmography was used as a special research method, performed using the AngioScan-01 diagnostic complex. The main indicators used to evaluate the stiffness of large vessels were: stiffness index (SI), reflection index (RI), augmentation index (Alp75), age index (AGI), pulse wave types (PV) and vascular age (VA).

Results. The mean values of arterial stiffness indices in patients with essential arterial hypertension (AH) and healthy individuals (control) had significant differences. The mean SI, Alp75, and VA values in the group of patients with AH were 7.8 ± 1.03 , 7.0 ± 14.44 and 50.8 ± 15.93 versus 7.2 ± 1.73 , 0.5 ± 18.02 and 43.8 ± 16.94 , respectively ($p < 0.05$). In both groups, a strong inverse correlation of passport age with C-type PV was revealed ($r = 0.74$, $p < 0.01$), which reflected the dynamics of a gradual age-dependent decrease in vascular compliance.

The average VA value in the control group was 63.1 ± 16.99 years with an average passport age of 59.5 ± 8.79 years, which significantly differed from VA in hypertensive patients ($p < 0.05$). Overweight, hypercholesterolemia, elevated low-density lipoprotein levels, lack of adequate antihypertensive control, and left ventricular diastolic dysfunction were significantly associated with early vascular (arterial) aging.

Conclusion. Patients with hypertension, in addition to high blood pressure, significantly differ from normotensive control in terms of arterial stiffness. The lack of control over modifiable RF of patients with hypertension is associated with early vascular aging.

Keywords: arterial stiffness, vascular age, risk factors, arterial hypertension, early vascular aging.

For citation: Tuktarov A.M., Kazanceva T.S., Filippov A.E., Obrezan A.G. The Relationship of Modifiable Risk Factors with Indicators of Arterial Stiffness and Vascular Age in Patients with Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):42-48. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-12.

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

Received/Поступила: 26.02.2020

Accepted/Принята в печать: 09.04.2020

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) выявляется у 30-45% взрослого населения промышленно развитых стран и является одним из важнейших факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Повышенное артериальное давление (АД) в России отмечено у 43% обследованных [1]. АГ в самых разных возрастных группах определяет сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Среди пациентов с АГ с ростом АД возрастает доля лиц с высоким риском смерти (>5%) от кардиоваскулярных причин [2]. С повышенным систолическим АД связаны 51% инсультов и 45% смертей от ишемической болезни сердца (ИБС) [3].

Развитие и прогрессирование АГ сопровождается характерными изменениями артериального русла, главными из которых являются: повышенная жесткость крупных сосудов (аорты и ее ветвей), структурное и функциональное разрежение микроциркуляторного русла, приводящее к снижению артериального комплаенса и росту периферического сосудистого сопротивления [4,5]. Следствиями повышенной ригидности сосудов является повышение центрального и пульсового АД, ухудшение коронарного кровообращения, кровообращения в сосудах головного мозга и почек, приводящее к повышенному риску кардиоваскулярных катастроф [6]. Отмеченные данные, полученные на основе анализа многоцентровых исследований, нашли отражение в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2007 г. [7] и в последующих программных документах Европейского и Национального общества кардиологов [8,9].

«Золотым стандартом» оценки артериальной жесткости является скорость распространения пульсовой волны (СПВ) на каротидно-фemorальном отрезке артериального русла. Исследования, выполненные в середине 1990-х, начале 2000-х гг. в разных странах, показали, что СПВ является независимым фактором риска и предиктором сердечно-сосудистых катастроф [10-12]. К числу перспективных методов оценки артериальной ригидности относится фотоплетизмография (ФПГ) [13,14]. Контурный анализ скорости распространения пульсовой волны позволяет выделить ударную и отраженную волны, рассчитать значения давления в различных точках пульсовой волны (ПВ), оценить амплификацию и аугментацию давления и время распространения ПВ. К достоинствам метода следует также отнести простоту выполнения теста (не требует специальных знаний от оператора), затраченное время (несколько минут) и высокую воспроизводимость, что чрезвычайно удобно при массовых скринингах. К числу очевидных достоинств следует отнести и алгоритм оценки, позволяющий, кроме прямых параметров артериальной жесткости, оценить артериальный возраст

пациента [15]. Есть основания полагать, что трансформация абстрактной величины абсолютного риска в более понятный для восприятия параметр – возраст, может стать важным инструментом коммуникации для повышения приверженности пациента к рекомендациям по изменению образа жизни и терапии.

Цель: изучить взаимосвязь модифицируемых факторов риска (ФР) с показателями артериальной жесткости и сосудистым возрастом на основе контурного анализа скорости распространения пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертензией.

Материал и методы

Критерии для включения в исследование: больные, проходившие углубленное кардиологическое обследование при поликлинике ММЦ «СОГАЗ» (г. Санкт-Петербург) в период 2017-2018 гг., мужчины и женщины в возрасте 17-94 лет. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Всего в исследование включено 107 пациентов, которые в зависимости от наличия АГ были разделены на 2 группы: пациенты с АГ (основная группа, n=55) и лица без АГ (контроль, n=52).

Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатия, нарушения ритма сердца, наличие искусственного водителя ритма, сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения.

Объем исследований включал общеклинические анализы крови и мочи, показатели липидного профиля и рутинной биохимической панели, электрокардиографию, эхокардиографию и дуплексное сканирование сонных артерий с оценкой толщины комплекса «интима-медиа».

Всем пациентам проведена ФПГ с помощью диагностического комплекса для автоматизированного анализа состояния сосудистой системы «АнгиоСкан-01» [16]. При исследовании сосудистой системы методом ФПГ оценивались следующие показатели:

1. SI – индекс жесткости (Stiffness Index): отражает среднюю СПВ по крупным резистивным сосудам, таким как аорта и ее ветви. Параметр является расчетным показателем и соответствует отношению длины аорты испытуемого к временному интервалу между максимумами прямой и отраженной ПВ;
2. RI – индекс отражения (Reflection Index): используется для оценки вклада отраженного компонента в ПВ. Этот показатель определяется как отношение максимальной амплитуды отраженной волны к максимальной амплитуде прямой волны, выраженное в процентах;
3. AIp75 – индекс аугментации при частоте пульса 75 уд/мин (Augmentation Index HR=75). Характе-

ризует вклад давления отраженной волны в пульсовое АД и позволяет количественно оценить тип кривой ПВ;

4. AGI – возрастной индекс (Aging Index) – показатель, отражающий соотношение различных компонентов ПВ объема;
5. VA – возраст сосудистой системы (Vascular Age) – расчетный показатель, основанный на возрастном индексе. Для определения возраста сосудистой системы строилось корреляционное поле зависимости возрастного индекса от возраста испытуемого, и затем по величине возрастного индекса рассчитывался возраст сосудистой системы. Данный показатель является интегральным и позволяет получить общую оценку состояния сердечно-сосудистой системы.
6. Тип ПВ: в зависимости от скорости распространения пульсовых волн и уровня центрального АД, кривая пульсовой волны может иметь несколько форм. Выделялись три типа пульсовых кривых – А (характерен для лиц пожилого и старческого возраста), В (промежуточный) и С (характерен для лиц до 40-45-летнего возраста).

Статистическая обработка данных, полученных во время исследования, производилась с помощью программы IBM SPSS Statistics. Для статистической обработки данных использовали стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних и стандартных ошибок. Статистическая значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ применялся для выявления

количественной и качественной взаимосвязи между переменными. Оценивались взаимосвязи при коэффициенте корреляции $r < 0,3$ как слабые, $0,3 < r < 0,7$ – как средние и $r > 0,7$ – как сильные. Также использовалась статистическая обработка данных методом множественной регрессии.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов сравниваемых групп представлена в табл. 1. В основной группе по сравнению с контролем реже встречались такие факторы сердечно-сосудистого риска, как избыточный вес (индекс массы тела [ИМТ] $> 25,0 \text{ кг/м}^2$), нарушенная толерантность к глюкозе или сахарный диабет 2 типа. Группы не имели статически значимых отличий по полу, возрасту, статусу курения и наличию дислипидемии.

При сравнении показателей артериальной ригидности статистически значимые различия между двумя группами были выявлены для индекса жесткости, индекса аугментации, сосудистого возраста и частоте выявления волн типа А или С (табл. 2).

Тип волны А, характерный для лиц пожилого возраста, чаще выявлялся в основной группе, тогда как в контрольной группе преобладал С-тип ПВ, характерный для молодых лиц. В обеих группах выявлялась сильная обратная корреляция паспортного возраста с С-типом ПВ ($r = -0,74$, $p < 0,01$), что отражало динамику постепенного возраст-зависимого снижения сосудистого комплаенса.

Были выявлены корреляции средней силы с наличием или отсутствием у пациентов АГ, достаточным

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients in the compared groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов сравниваемых групп

Параметр	Основная группа (n=55)	Контроль (n=52)	p
Возраст, лет	50,8±15,93	48,1±18,74	$p > 0,05$
Мужчины, n (%)	46 (83,6)	37 (71,2)	$p > 0,05$
ИМТ $> 25,0 \text{ кг/м}^2$, n (%)	19 (34,5)	40 (76,9)	$p < 0,05$
НТГ или СД 2 типа, n (%)	18 (32,7)	36 (69,2)	$p < 0,05$
Курение, n (%)	21 (38,2)	19 (36,5)	$p > 0,05$
Дислипидемия, n (%)	20 (36,4)	25 (48,1)	$p > 0,05$
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное			
ИМТ – индекс массы тела, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД – сахарный диабет			

Table 2. Indicators of arterial stiffness in the studied groups

Таблица 2. Показатели артериальной ригидности в изучаемых группах

Параметр	Основная группа (n=55)	Контроль (n=52)	p
SI, м/сек	7,8±1,03	7,2±1,73	0,02
RI, %	36,7±15,85	33,6±14,71	0,24
Alp75, %	7,0±14,44	0,5±18,02	0,04
VA, лет	52,39±9,27	43,8±16,94	0,01
A wave, n (%)	36 (65,5)	22 (42,3)	0,01
C wave, n (%)	13 (23,6)	24 (46,2)	0,01
Данные представлены в виде M±SD			
Alp75 – индекс аугментации при частоте пульса 75 уд/мин,			
A wave – тип пульсовой волны А, C wave – тип пульсовой волны С,			
RI – индекс отражения, SI – индекс жесткости, VA – возраст сосудистой системы			

Table 3. The relationship of arterial stiffness with the clinical course of hypertension and associated risk factors

Таблица 3. Взаимосвязь артериальной ригидности с клиническим течением АГ и сопутствующими факторами риска

Параметр	VA-age		Alp75		C-wave		A-wave	
	r	p	r	p	r	p	r	p
АГ	0,45	0,0001	0,45	0,0001	-0,47	0,0001	0,44	0,0001
АД	0,35	0,0001	0,21	0,006	-0,23	0,002	0,22	0,006
ИМТ >25кг/м ²	0,29	0,0005	0,26	0,002	-0,24	0,003	0,22	0,007
Атеросклероз СА	0,42	0,0003	0,42	0,0004	-0,41	0,0005	0,4	0,0008
ДДЛЖ	-0,35	0,001	-0,41	0,0001	0,45	0,00001	-0,33	0,003

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка,
ИМТ – индекс массы тела, СА – сонные артерии

или недостаточным антигипертензивным контролем, избыточной массой тела, диастолической дисфункцией левого желудочка и наличием атеросклеротических бляшек в бассейне сонных артерий (табл. 3).

Особо следует отметить взаимосвязь показателей артериальной ригидности с диастолической дисфункцией. Соотношение пиков раннего (Е) и позднего (А) наполнения левого желудочка (ЛЖ) имело корреляцию средней силы с типом волны С, характерной для лиц пожилого и старческого возраста и возрастным индексом ($r=0,45$ и $0,33$ соответственно; $p<0,05$).

Как и величина АД, диастолическая функция ЛЖ изменяется с возрастом. С увеличением возраста соотношение пиков раннего (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ постепенно снижается. В норме паттерн Е/А становится отрицательным в возрасте между 60 и 70 годами. В основной группе отношение $E/A<1,0$ отмечено в 63,6% ($n=35$) случаях, тогда как в группе контроля – только у 19,2% ($n=10$).

В дальнейшем, в зависимости от достижения целевых цифр АД, больные АГ ($n=55$) были разделены на подгруппы: 1-я – пациенты, достигшие нормотензии ($n=19$); 2-я – пациенты, не достигшие нормотензии ($n=20$); 3-я – пациенты с достигнутым целевым уровнем АД, уровнем общего холестерина $<5,0$ ммоль/л, ХС ЛПНП $\leq 3,0$ ммоль/л, $E/A>1$ ($n=8$); 4-я – больные, не достигшие целевых цифр АД, ИМТ выше нормы ($>25,0$ кг/м²), уровнем холестерина $>5,5$ ммоль/л, ЛПНП $>3,0$ ммоль/л, $E/A<1$ ($n=8$).

Сравнительный анализ показателей артериальной жесткости в отмеченных подгруппах показал, что группа пациентов, достигших нормотензии, значительно отличалась от группы больных, не достигших целевого АД по показателю VA-age – сосудистый возраст. Средние значения отмеченного показателя в первой подгруппе составили $54,5\pm 2,30$ лет, тогда как во второй подгруппе – $62,1\pm 2,56$ ($p=0,03$). Третья подгруппа характеризовалась значимыми отличиями от четвертой по индексу аугментации (Alp75) и VA-age. Данные сравнения 1 и

3 подгрупп по показателям артериальной ригидности были аналогичными со значениями подгрупп 3 и 4.

Последующий анализ, включавший сопоставление всех 4 подгрупп по сосудистому и паспортному возрастам (табл. 4), показал, что пациенты, достигшие целевого уровня АД, ХС ЛПНП, без признаков диастолической дисфункции ЛЖ и придерживающиеся здорового образа жизни (подгруппа 3), демонстрируют наилучшие показатели артериального возраста: разница между паспортным и сосудистым возрастом у них составляла 15,5 лет. Стойкая нормотензия (подгруппа 1) ассоциировалось с разницей между отмеченными показателями в 9,4 лет, и, наконец, частичное или полное отсутствие контроля за модифицируемыми факторами риска (2 и 4 подгруппы) ассоциировалось с увеличением сосудистого возраста на 2,4 и 3,6 лет соответственно.

Обсуждение

Понятие артериальной жесткости отражает физические свойства артериальной стенки, которые имеют

Table 4. Comparison of 1-4 subgroups by passport and vascular age

Таблица 4. Сопоставление 1-4 подгрупп по паспортному и сосудистому возрастам

Возраст	1 подгруппа (n=19)	2 подгруппа (n=20)	3 подгруппа (n=8)	4 подгруппа (n=8)
Паспортный возраст, лет	63,9±8,06	59,7±5,32*	57,8±14,17*†	59,5±8,79
Сосудистый возраст, лет	54,5±10,02	62,1±11,44*	42,3±9,72*†	63,1±16,99
Дельта, лет	+9,4	-2,4**	+15,4***††	-3,6

Данные представлены в виде $M\pm SD$
* $p<0,05$, ** $p<0,01$ по сравнению с 1 подгруппой;
† $p<0,05$, †† $p<0,01$ по сравнению с 4 подгруппой

непосредственное влияние на ее функционирование, так как определяют, как будет изменяться давление, кровотоки в артерии, а также ее диаметр с каждым сокращением сердца. В течение примерно 30 лет исследований артериальной жесткости методом измерения СПВ было накоплено множество сведений, подтверждающих важное значение этого параметра [10-12].

Повышение жесткости центральных артерий приводит к ряду неблагоприятных гемодинамических последствий, а именно: к повышению пульсового давления, к снижению стрессового индекса, отражающего вариабельность сердечного ритма, а также к повышению трансмиссии пульсовой волны в микроциркуляторное русло. Эти последствия имеют разрушительное влияние, что отчасти объясняет, почему артериальная ригидность – фактор риска. Ряд исследований, включающих различные когорты испытуемых показали, что повышение СПВ ассоциировано с повышенным риском ИБС, инсульта и комбинированных сердечно-сосудистых событий [10-12]. Повышение артериальной жесткости, даже несмотря на проводимое лечение АГ или другого сердечно-сосудистого заболевания, ассоциировано с высоким риском неблагоприятного исхода [17].

В ходе настоящего исследования с использованием метода фотоплетизмографии были выявлены показатели, обладающие прогностической значимостью в оценке упруго-эластических свойств артериального русла. К ним были отнесены: индекс жесткости (SI), индекс аугментации при ЧП=75 (Alp75), возраст сосудистой системы (VA-age) и тип пульсовой волны (тип «А» и тип «С»). Сопоставление отмеченных показателей у пациентов с АГ и здоровых лиц показало, что жесткость артериального русла в первом случае выражена в значительно большей степени.

Взаимосвязь между АГ и повышенной артериальной жесткостью является установленным фактом. Известно, что повышенная артериальная жесткость у гипертоников – это процесс длительного воздействия повышенного АД, которое делает крупные артерии более ригидными. При анализе данных, полученных в процессе Фрамингемского исследования сердца, было выяснено, что повышенная артериальная жесткость, рассчитанная по каротидно-фemorальной СПВ, была ассоциирована с прогрессирующим повышением АД и манифестацией АГ спустя 7 лет [18]. Тем не менее, при первом обследовании повышенное АД не было ассоциировано с прогрессирующим увеличением жесткости стенки аорты, что наталкивает на мысль о том, что повышение жесткости стенки аорты является, скорее, причиной повышения АД, нежели его последствием у лиц среднего и пожилого возраста. Полученные нами данные, а также результаты

некоторых других исследований поддерживают гипотезу об артериальной жесткости как одной из причин АГ [19].

Известно, что повышение жесткости аорты ассоциировано с повышенным риском инсульта, как ишемического, так и геморрагического [20]. Эта взаимосвязь может быть опосредована атеросклерозом, так как повышенная артериальная жесткость способствует атерогенезу и повышает риск разрыва атеросклеротической бляшки [21]. Как показали наши данные, с увеличением артериальной жесткости частота выявления атеросклеротических бляшек в бассейне сонных артерий также возрастала. Тем не менее, несмотря на то, что артериальная ригидность была ассоциирована с атеросклерозом, эта взаимосвязь была средней силы ($r=0,42$, $p<0,001$), что косвенно свидетельствует о том, что эти два процесса следует рассматривать как отдельные патофизиологические звенья. Аортальная ригидность может увеличивать вероятность развития атеросклероза как результата атерогенного действия гемодинамических нарушений, ассоциированных с уплотнением стенки аорты: повышенного пульсового давления, нарушения кровотока в крупных артериях: высокая скорость во время систолы и обратный ток во время диастолы [22].

Излишняя жесткость артерий оказывает негативное воздействие на сердце по нескольким механизмам. Артериальная ригидность повышает систолическую нагрузку на левый желудочек, в результате чего происходит его ремоделирование и снижение механической эффективности его работы [23]. Повышенная артериальная жесткость ассоциирована с нарушением диастолической функции левого желудочка, при котором повышается давление наполнения левого желудочка, что может ограничивать коронарную перфузию [24].

Патология артерий и ЛЖ имеет определенную общность: факторы риска диастолической дисфункции ЛЖ (АГ, возраст, атеросклероз) ассоциированы со снижением артериального комплаенса [20,22,24]. В то же время неадекватный артериальный комплаенс может вносить потенциальный вклад в диастолическую дисфункцию ЛЖ посредством увеличения пульсового давления и постнагрузки на ЛЖ, проводящей к гипертрофии ЛЖ и его субэндокардиальной ишемии. В исследовании M.F. O'Rourke было показано, что низкий артериальный комплаенс – независимый фактор риска диастолической сердечной недостаточности [25]. Артериальный комплаенс и артериальная гипертензия оказались единственными переменными, независимо связанными с диастолической дисфункцией ЛЖ, объясняя возможную механистическую связь между артериальной и диастолической дисфункцией, что согласовывалось с полученными нами данными. Между

показателями артериальной ригидности и диастолической функцией ЛЖ сердца имела место обратная корреляция средней силы. Соотношение пиков раннего и позднего наполнения $E/A < 1,0$ регистрировалось у 63,6% больных АГ, тогда как в группе контроля – только у 19,2%.

Артериальная жесткость ассоциирована с диастолической дисфункцией в результате прямого воздействия чрезмерной нагрузки и нарушения последовательности сокращения и расслабления кардиомиоцитов, а также непрямого влияния гипертрофии левого желудочка. При диастолической дисфункции повышается давление наполнения левого желудочка, что, в свою очередь, приводит к повышению нагрузки на предсердия [26].

Большинство исследователей отмечают важность оценки жесткости аорты в определении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимость поиска препаратов для ее медикаментозной коррекции. Лекарственное воздействие на жесткость аорты может быть прямым, обусловленным непосредственным влиянием препарата на артериальную стенку, и опосредованным, связанным со снижением АД, периферической вазодилатацией, изменением параметров отраженной волны, уменьшением частоты сердечных сокращений. Предполагается, что наиболее выраженным прямым воздействием на жесткость аорты обладают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина, в меньшей степени – антагонисты кальциевых каналов и антагонисты альдостерона [27]. Немедикаментозные

вмешательства улучшают показатели артериальной ригидности посредством нескольких механизмов действия. Действие аэробных нагрузок опосредовано релаксацией гладкомышечных клеток сосудов вследствие увеличения биодоступности оксида азота, снижения активности окислительного стресса и воспалительных реакций. Среди диетологических подходов снижение потребление соли доказало свою эффективность в снижении артериальной жесткости вследствие влияния на уровень артериального давления [28]. Как показали полученные нами данные, наибольшую разницу (15,5 лет) между сосудистым и паспортным возрастом, говорящим о раннем сосудистом старении, демонстрировали пациенты с низкой приверженностью к терапии и не придерживающиеся здорового образа жизни.

Закключение

Отсутствие контроля за модифицируемыми ФР ассоциируется с повышенной артериальной жесткостью и низким ($p < 0,05$) артериальным комплаенсом, свидетельствующими о преждевременном артериальном старении. Фотоплетизмография является простым и информативным методом оценки параметров артериальной ригидности, а сосудистый возраст может стать важным инструментом коммуникации для повышения приверженности пациента к рекомендациям по изменению образа жизни и терапии.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Cardiovascular prevention 2017. National Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122 (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2018;(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
2. Pencina M.J., D'Agostino R.B. Sr., Larson M.G., et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. Circulation. 2009;119(24):3078-84. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816694.
3. Greenland P., Alpert J.S., Beller G.A., et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2010;56(25):e50-103. DOI:10.1016/j.jacc.2010.09.001.
4. Troitskaya E.A., Velmakina S.V., Kobalava Z.D. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. Arterial Hypertension. 2017;23(2):160-71 (In Russ.) [Троицкая Е.А., Вельмакина С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Артериальная Гипертензия. 2017;23(2):160-71].
5. Sehgel N.L., Vatner S.F., Meininger G.A. "Smooth Muscle Cell Stiffness Syndrome"-Revisiting the Structural Basis of Arterial Stiffness. Front Physiol. 2015;6:335. DOI:10.3389/fphys.2015.00335.
6. Safar M.E., Asmar R., Benetos A., et al. French Study Group on Arterial Stiffness. Interaction between hypertension and arterial stiffness: an expert reappraisal. Hypertension. 2018;72(4):796-805. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212.
7. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) J Hypertens. 2007;25(6):1105-87. DOI:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.
8. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013;31(7):1281-357. DOI:10.1097/01. hjh.0000431740.32696.cc.
9. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
10. Ohyama Y., Ambale-Venkatesh B., Noda C., et al. Aortic Arch Pulse Wave Velocity Assessed by Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Incident Cardiovascular Events: The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Hypertension. 2017;70(3):524-30. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08749.
11. Verwoert G.C., Elias-Smale S.E., Rizopoulos D., et al. Does aortic stiffness improve the prediction of coronary heart disease in elderly? The Rotterdam Study. J Hum Hypertens. 2012;26(1):28-34. DOI:10.1038/jhh.2010.124.
12. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C., et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol. 2014;63(7):636-46. DOI:10.1016/j.jacc.2013.09.063.
13. Paradkar N., Chowdhury S.R. Coronary artery disease detection using photoplethysmography. 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); July 2017; Jeju Island, Republic of Korea. P. 100-3.
14. Hong K.S., Park K.T., Ahn J.M. Aging Index using Photoplethysmography for a Healthcare Device: Comparison with Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity. Health Inform Res. 2015;21(1):30-4. DOI:10.4258/hir.2015.21.1.30.
15. Parfenov A.S. Rannaja diagnostika serdechno-sosudistyh zabolevanij s ispol'zovaniem apparatno-programmnogo kompleksa «Angioskan-01». Poliklinika. 2012(21):70-4 (In Russ.) [Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01». Поликлиника. 2012;(21):70-4].
16. Orlova I.A., Nurulliev E.Y., Yarova E.B., Ageev E.T. Prognostic value of changes in arterial stiffness in men with coronary artery disease. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:1015-21. DOI:10.2147/VHRM.S13591.
17. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G., et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. JAMA. 2012;308(9):875-81. DOI:10.1001/2012.jama.10503.

19. Ecobici M., Stoicescu C. Arterial stiffness and hypertension - which comes first? *Maedica (Buchar)*. 2017;12(3):184-90.
20. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34(5):1203-06. DOI:10.1161/01.STR.0000065428.03209.64.
21. Vasyuk YA., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19 (In Russ.) [Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15(2):4-19]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
22. Wilkinson I.B., McEniery C.M., Cockcroft J.R. Arteriosclerosis and atherosclerosis: guilty by association. *Hypertension*. 2009;54(6):1213-5. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142612.
23. Mottram P.M., Haluska B.A., Leano R., et al. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. *Heart*. 2005;91(12):1551-6. DOI:10.1136/hrt.2004.046805.
24. van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L., et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32(2):454-60. DOI:10.1161/01.str.32.2.454.
25. O'Rourke M.F. Diastolic heart failure, diastolic left ventricular dysfunction and exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):803-5. DOI:10.1016/s0735-1097(01)01452-8.
26. Mitchell G.F., Vasan R.S., Keyes M.J. et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2007;297(7):709-15. DOI:10.1001/jama.297.7.709.
27. Shupenina E.Y., Vasyuk YA., Khadzegova A.B., et al. A comparison of the main antihypertensive drugs from the viewpoint of aortic stiffness modification in arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(2):76-9 (In Russ.) [Шупенина Е.Ю., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б. и др. Сравнительная оценка влияния основных классов антигипертензивных препаратов на жесткость аорты у больных артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(2):76-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-2-76-79.
28. Sacre J.W., Jennings G.L., Kingwell B.A. Exercise and dietary influences on arterial stiffness in cardiometabolic disease. *Hypertension*. 2014;63(5):888-93. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02277.

About the Authors / Сведения об авторах

Туктаров Артур Марсович [Arthur M. Tuktarov]

eLibrary SPIN: 3100-8932. ORCID: 0000-0002-4653-4185.

Казанцева Татьяна Сергеевна [Tat'yana S. Kazanceva]

ORCID: 0000-0003-4280-5416.

Филиппов Александр Евгеньевич [Aleksandr E. Filippov]

eLibrary SPIN: 9717-0103. ORCID: 0000-0002-4413-5068

Обрезан Андрей Григорьевич [Andrey G. Obrezan]

eLibrary SPIN: 4790-3880. ORCID: 0000-0001-6115-7923.

Оптимизация алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике: приверженность и экономические преимущества

Давиташвили С.А.^{1*}, Небиеридзе Д.В.², Ахмеджанов Н.М.²,
Лишута А.С.³, Сафарян А.С.²

¹ Клиническая больница №1, Управление делами Президента Российской Федерации, Россия, Москва

² Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, Москва

Высокая распространенность нарушений липидного обмена и их вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений требуют поиска оптимизации их фармакотерапии в клинической практике.

Цель. Изучить приверженность рекомендованному лечению, дополнительные клинические и экономические преимущества безтитрационной схемы применения статинов.

Материал и методы. В нерандомизированное исследование включены 300 амбулаторных пациентов высокого или очень высокого риска с гиперхолестеринемией, имеющих показания для лечения статинами с целью первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Пациенты разделены на 2 группы: в группе 1 назначение статинов проводилось по титрационной схеме, применяемой в настоящее время, в соответствии с существующими рекомендациями (группа 1А [n=50] – первичная профилактика ССЗ; группа 1Б [n=100] – вторичная профилактика ССЗ). Группа 2 получала статины по безтитрационной схеме в фиксированных дозах (группа 2А [n=50] – первичная профилактика ССЗ; группа 2Б [n=100] – вторичная профилактика ССЗ). Пациентам назначались препараты atorvastatin (10–80 мг/сут) или rosuvastatin (10–40 мг/сут). Пациенты группы 1 имели визиты к врачу через 1, 3, 6 и 12 мес от начала применения статинов, пациенты группы 2 – через 3 и 12 мес. Оценивалась приверженность лечению, влияние на суррогатные и жесткие конечные точки, а также экономическая эффективность двух режимов статинотерапии.

Результаты. В группе 2 целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) через 12 мес достигнуты у 56,4% пациентов против 53,4% в группе 1. Средний уровень ХС ЛПНП снизился на $1,84 \pm 0,44$ ммоль/л в группе 2 против снижения на $1,61 \pm 0,47$ ммоль/л в группе 1. Развитие комбинированной конечной точки отмечено в 5,3% случаев в группе 2 против 12,3% в группе 1. Коэффициент эффективности затрат при снижении в течение года у одного пациента уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л составил 9658,72 руб в группе 2 против 8341,73 руб в группе 1. Увеличение ежегодных затрат во 2 группе по сравнению с группой 1 на одного пациента на 75,76 руб позволило снизить относительный риск развития комбинированной конечной точки на 1% в год.

Заключение. Использование безтитрационной схемы назначения статинов позволило не только более эффективно по сравнению с традиционной схемой статинотерапии контролировать уровень ХС ЛПНП, но и получить экономические преимущества у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: дислипидемия, сердечно-сосудистый риск, статины, целевой уровень, холестерин, анализ стоимость-эффективность.

Для цитирования: Давиташвили С.А., Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Лишута А.С., Сафарян А.С. Оптимизация алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике: приверженность и экономические преимущества. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):49-55. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-10.

Optimization of the Statin Therapy Algorithm in Outpatient Practice: Adherence and Economic Benefits

Davitashvili S.A.^{1*}, Nebieridze D.V.², Akhmedzhanov N.M.², Lishuta A.S.³, Safaryan A.S.²

¹ Clinical Hospital №1, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow, Russia

The high prevalence of lipid metabolism disorders in the Russian population and their contribution to cardiovascular risk require an optimization of their pharmacotherapy in clinical practice.

Aim. To study adherence to recommended treatment, additional clinical and economic benefits of a titration-free statin therapy regimen.

Material and methods. Ambulatory patients (n=300) with a high or very high risk of hypercholesterolemia who have indications for statin treatment for primary or secondary prevention of cardiovascular diseases is included in a non-randomized trial. Patients are divided into 2 groups. Group 1 had a titration regimen of statins in accordance with current recommendations (group 1A [n=50] – primary cardiovascular prevention; group 1B [n=100] – secondary cardiovascular prevention). Group 2 received a titration-free statin regimen in fixed doses (group 2A [n=50] – primary cardiovascular prevention; group 2B [n=100] – secondary cardiovascular prevention). Patients were prescribed atorvastatin (10–80 mg/day) or rosuvastatin (10–40 mg/day). Group 1 patients had visits to the doctor after 1, 3, 6 and 12 months from the start of statin use, group 2 patients after 3 and 12 months. Treatment adherence, effects on surrogate and hard endpoints, and cost-effectiveness of the two statin regimens were evaluated.

Results. The target level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) after 12 months in group 2 was achieved in 56.4% of patients versus 53.4% in group 1. The average level of LDL-C decreased by 1.84 ± 0.44 mmol / l in group 2 versus a decrease of 1.61 ± 0.47 mmol / L in group 1. The cost-effectiveness ratio was 9658.72 rubles in group 2 versus 8341.73 rubles in group 1 for a 1 mmol / l LDL-C level decrease in 1 patient within a year. An increase in annual costs per patient in group 2 compared with group 1 by 75.76 rubles reduced the relative risk of developing a combined endpoint by 1% per year.

Conclusion. The use of a titration-free statin treatment regimen allowed us not only to more effectively control of LDL-c levels in patients with high and very high cardiovascular risk compared to the traditional statin therapy regimen, but also to obtain economic advantages in patients with high and very high cardiovascular risk.

Keywords: dyslipidemia, cardiovascular risk, statins, target level, cholesterol, cost-effectiveness analysis.

For citation: Davitashvili S.A., Nebieridze D.V., Akhmedzhanov N.M., Lishuta A.S., Safaryan A.S. Optimization of the Statin Therapy Algorithm in Outpatient Practice: Adherence and Economic Benefits. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):49-55. DOI:10.20996/1819-6446-2019-11-10.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): simon111@list.ru

Received/Поступила: 21.09.2019

Accepted/Принята в печать: 02.12.2019

Доминирующие позиции атеросклероз-ассоциированных заболеваний в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями обуславливают их социальную значимость [1]. По данным Росстата при росте заболеваемости сердечно-сосудистыми болезнями с 2,483 млн случаев в 2000 г. до 4,784 млн случаев в 2018 г. (рост на 193%) отмечается и рост впервые выявленных случаев ИБС на 47% [1]. Смертность же от болезней кровообращения в России за последние 15 лет снизилась от 927,5 до 587,6 на 100000 населения [2]. Достижения современной медицины (оптимизация фармакотерапии и рост числа процедур реваскуляризации) оказали положительное влияние на выживаемость пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это неизбежно привело к увеличению продолжительности жизни населения, а значит – и росту экономического бремени атеросклероз-ассоциированных заболеваний [3]. Данная ситуация и является определяющей в оптимизации фармакотерапии, направленной на сдерживание прогрессирования атеросклеротического процесса, соответственно – и на улучшение первичной и вторичной профилактики атеросклероз-ассоциированных заболеваний и их осложнений. Оптимизация профилактических мероприятий направлена и на повышение качества жизни таких пациентов, т. к. потребность в этом существенно возросла [3].

Основу профилактических мероприятий у пациентов с атеросклероз-ассоциированными заболеваниями составляет гиполипидемическая терапия статинами. На данный момент максимальный эффект от гиполипидемической терапии следует ожидать в странах с низким и средним уровнем дохода, в которых около 80% случаев смерти от ССЗ связано с атеросклерозом [4,5]. Одной из целей в ведении пациентов этой группы является коррекция гиперхолестеринемии как одного из наиболее значимого модифицируемого фактора риска. Оптимизация гиполипидемической терапии в популяции способна не только оказать положительное влияние на эффективность лечебных мероприятий [6], снижение смертности от атеросклероз-ассоциированных заболеваний, но и сэкономить ресурсы здравоохранения. [7].

Существуют два основных принципа коррекции гиперхолестеринемии – подбор дозы статина в зависимости от целевого уровня холестерина (Европейские рекомендации ESC/EAS, 2016 г. [7], Российские рекомендации, 2017 г. [8]), и использование фиксированных доз статинов в зависимости от характеристик пациента, первичной или вторичной терапии (Американские рекомендации ACC/АНА [2018 г.] [9]). Основные различия указанных клинических рекомендаций описаны ранее [6]. Последний подход упрощает схему лечения, экономит временные затраты со стороны пациента и врача, и, как следствие, позволяет повысить приверженность к терапии и сократить материальные затраты. Данный подход к лечению статинами до настоящего времени в России не применялся.

Ранее нами продемонстрировано, что использование безтитрационной схемы назначения статинов позволило не только более эффективно по сравнению с традиционной схемой статинотерапии контролировать уровни общего холестерина (ОХС) и липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, но добиться более раннего достижения целевых уровней липидов [6]. Такой подход предполагает более эффективное влияние на сердечно-сосудистый риск, вероятность развития осложнений у пациентов, на их материальные и нематериальные затраты.

Оценка приверженности рекомендованному лечению, а также дополнительных клинических и экономических преимуществ безтитрационной схемы применения статинов и явилась целью данной работы.

Материал и методы

Исследование проводилось в одном амбулаторном учреждении г. Москвы. В исследование включались пациенты с гиперхолестеринемией, последовательно приходящие на прием в 2017-2019 гг. Включались как пациенты, не получавшие гиполипидемические препараты, так и пациенты, принимавшие статины, но не достигшие целевых уровней ХС ЛПНП.

Дизайн исследования, критерии включения и исключения, клинико-демографическая характеристика изучаемых групп подробно описаны ранее [6]. Все па-

циенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Напомним, что в исследование исходно были включены 300 пациентов:

- 1 группа (назначение статинов по титрационной схеме, применяемой в настоящее время в соответствии с существующими рекомендациями): 50 пациентов, которым были назначены статины с целью первичной профилактики ССЗ (подгруппа 1А) и 100 пациентов, которым статины назначались с целью вторичной профилактики ССЗ (подгруппа 1Б). В 1 группу также включались пациенты, которым лечение статинами назначено другими врачами этого амбулаторного учреждения в сроки не более 4 нед (поиск проводился по данным амбулаторных карт), при условии наличия необходимой информации в медицинской документации, соответствия критериям включения и подписания добровольного информированного согласия;
- 2 группа (назначение статинов по безтитрационной схеме в фиксированных дозах): 50 пациентов, которым будут назначены статины с целью первичной профилактики ССЗ (группа 2А) и 100 пациентов, которым статины будут назначены с целью вторичной профилактики ССЗ (группа 2Б).

Пациентам всех групп назначались препараты аторвастатина (10-80 мг/сут) или розувастатина (10-40 мг/сут). Для пациентов группы 1 терапия начиналась с назначения умеренно интенсивной статинотерапии (аторвастатин 10-20 мг/сут или розувастатин 5-10 мг/сут), а при недостижении целевых уровней липидов переходили на высокоинтенсивную терапию (аторвастатин 40-80 мг/сут или розувастатин 20-40 мг/сут). Для пациентов группы 2 исходно назначалась высокоинтенсивная терапия статинами. Статины для проведения гиполипидемической терапии все пациенты приобретали самостоятельно.

Пациенты группы 1 имели визиты к врачу через 1, 3, 6 и 12 мес от начала применения статинов, пациенты группы 2 – через 3 и 12 мес.

Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию сопутствующих ССЗ, в т.ч. и основного заболевания, которая напрямую не влияла на уровень липидного профиля и оставалась без изменений на протяжении всего периода наблюдения.

На визитах проводился опрос пациентов, физикальный осмотр, учет приверженности лечению и его переносимости. Приверженность терапии статинами оценивалась по дневникам самоконтроля пациентов, где отмечалась регулярность приема препаратов (неприверженными считались пациенты, имевшие 2 и более пропуска приема статина в неделю). Отмечалась частота нежелательных явлений, требующих отмены или коррекции терапии.

Лабораторные исследования включали определение в венозной крови общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ), креатинкиназы (КФК) исходно и через 1, 3, 6, 12 мес в группе 1, а также исходно и через 3 и 12 мес в группе 2. Проводился опрос пациентов по поводу приема статинов в обеих группах (регулярность приема, нежелательные явления).

Критериями эффективности проводимой гиполипидемической терапии были: частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП при ($<1,5$ и $<2,5$ ммоль/л для очень высокого и высокого риска, соответственно) или его снижения более 50% от исходного уровня, а также динамика уровня ХС ЛПНП. В качестве возможного критерия эффективности отдельно рассмотрено снижение относительного риска развития комбинированной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация).

Также проводился расчет прямых затрат на фармакотерапию (с учетом титрования дозы), наблюдение и коррекция возникающих осложнений в течение 12 мес. Для определения затрат на лекарственные препараты использовались цены для оригинальных препаратов, опубликованные на сайте www.apteka.mos.ru, по состоянию на сентябрь 2010 г. При расчете затрат на наблюдение пациентов (консультации, анализы крови) использовались данные из Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи по г. Москве на 2020 г. [10].

Фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» проводился в конце 12-месячного периода наблюдения по формуле $CER = DC / Ef$, где CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение «затраты/эффективность» (отражает рациональность затрат), DC – прямые затраты, Ef – эффективность применения вмешательства.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи статистического пакета SPSS 19.0 (IBM, США) с применением параметрических и непараметрических методов вариационной статистики, учитывающих шкалы измерений каждого показателя. Планируется проведение анализа полученных результатов с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики: для количественных показателей будут определены среднее значение, стандартная ошибка, стандартное отклонение. Для качественных показателей будет определена частота выявления показателя (%). Различия между изучаемыми группами будут оценены с помощью t-теста при нормальном распределении или с помощью U-критерия Манна-Уитни при распределении, отличном от нормального. Различия групп по качественным показателям будут оценены с помощью точного теста Фишера и критерия хи-квадрат.

Table 1. Efficiency criteria and endpoints in the study groups after 12 months of observation

Таблица 1. Критерии эффективности и конечные точки в изучаемых группах через 12 мес наблюдения

Параметр	Группа 1 (n=146)	Группа 2 (n=133)
ΔХС ЛПНП ^а , ммоль/л	1,61±0,47	1,84±0,44
Достижение целевого уровня ХС ЛПНП, %	76(53,4)	76(56,4)
Смерть, n (%)	3(2,1)	1(0,8)*
Нефатальный ИМ, n (%)	3(2,1)	1(0,8)*
Нефатальный МИ, n (%)	1(0,7)	0(0)
Реваскуляризация, n (%)	11(7,5)	5(3,8)*
Комбинированная конечная точка ^б , n (%)	18(12,3)	7(5,3)*
Частота комбинированной конечной точки, n/1 пациент/год	0,12	0,05*

^а относительно исходного значения;
^б комбинация случаев смерти, нефатального ИМ, нефатального МИ, реваскуляризации
 *p<0,05 по сравнению с группой 1
 ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт

Результаты

Исходно в исследование было включено 300 пациентов (по 150 в каждой группе). В данный окончательный анализ были включены доступные данные 146 пациентов группы 1 и 133 пациентов группы 2 (ответ 93%). Изучаемые группы были сопоставимы по основным клинко-демографическим показателям [6].

При изучении приверженности выяснилось, что 27 (18,8%) пациентов группы 1 имели регулярные пропуски приемов препаратов (преимущественно за счет подгруппы первичной профилактики – 19 человек), т.е. приверженность лечению составила 81,2%. Во 2 группе недостаточная приверженность лечению отмечена у 12 (9,0%) пациентов (приверженность лечению – 91%), 10 из которых были в подгруппе первичной профилактики.

В табл. 1 представлены данные по критериям эффективности и зарегистрированным конечным точкам в изучаемых группах.

Как видно из табл. 1, при сопоставимых через 12 мес наблюдения изменениях частоты достижения целевых уровней ХС ЛПНП и динамике уровня ХС ЛПНП в изучаемых группах отмечается существенное различие по частоте комбинированной конечной точки в пользу группы 2. Относительный риск развития комбинированной конечной точки в группе 2 оказался на 57,3% ниже, чем в группе 1 (на каждого пациента группы 1 приходится 0,12 события в год против 0,05 события в группе 2). Следует отметить достаточно низкую частоту потребности в дополнительных визитах и

Table 2. Cost Effectiveness in Study Groups Using Surrogate Endpoints

Таблица 2. Расчет эффективности затрат в изучаемых группах при использовании суррогатных конечных точек

Параметр	Группа 1 (n=146)	Группа 2 (n=133)
Затраты на фармакотерапию, руб	1667393	2201607
Затраты на наблюдение, руб	293415	162074,9
Средние затраты на 1 пациента в год, руб	13430,19	17772,04
CER1, руб/Δ1 ммоль/л ХС ЛПНП	8341,73	9658,72
CER2, руб/%	36719,25	41909,25

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности,
 CER – коэффициент стоимость/эффективность (cost-effectiveness ratio)

контроле анализов крови у пациентов обеих групп (2 [1,4%] случая в группе 1 и 1 [0,8%] в группе 2). Во всех случаях дополнительный контроль был обусловлен изменением активности печеночных трансаминаз, не превышавших 2-3 норм, поэтому отмены лечения не потребовалось.

Результаты расчета эффективности затрат при использовании суррогатных конечных точек (частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП и динамика уровня ХС ЛПНП) представлены в табл. 2.

При оценке выгодности затрат с использованием более жестких конечных точек (комбинированная конечная точка; табл. 1) получилось, что для снижения относительного риска развития комбинированной конечной точки на 1% в год (0,12 против 0,05 нежелательного события на 1 пациента в год в группах 1 и 2, соответственно) на каждого пациента группы 2 ежегодные затраты нужно было увеличить всего на 75,76 руб.

Обсуждение

Высокая распространенность нарушений липидного обмена как в Российской популяции, так и во всем мире, а также их негативный вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений обуславливают высокий интерес к этой проблеме [4,5,11].

Однако наличие верифицированной гиперхолестеринемии и назначенного лечения не гарантируют достижения целевых уровней холестерина у всех пациентов. Данный факт может быть обусловлен как недостаточной приверженностью пациентов к лечению, так и недостаточной интенсивностью гиполипидемической терапии, ошибочной трактовкой врачами достижения целевого уровня ХС ЛПНП [12].

Приверженность лечению (отсутствие пропусков в приеме лекарственных препаратов) в наблюдаемых группах составила 81,2% и 91% (в группах 1 и 2, со-

ответственно). Основную долю среди лиц с недостаточной приверженностью составили пациенты, получавшие статины с целью первичной профилактики (40% в подгруппе 1а и 21,3% – в подгруппе 2а).

Что касается доз используемых препаратов, то высокоинтенсивная терапия статинами проводилась у 72,9% пациентов 1 группы и у всех пациентов 2 группы. В исследовании АРГО-2 высокие дозы статинов принимали 27,8% пациентов [13], а в регистре РЕКВАЗА такое назначение отмечено только у одного пациента [14].

Отсутствие или недостаточная эффективность гиполипидемической терапии у лиц с гиперхолестеринемией не только существенно повышает риск смертности от ССЗ, но и ассоциируется с экономическим ущербом и для пациента, и для системы здравоохранения в целом. По данным Ю.А. Балановой и соавт. в 2016 г. в России только среди пациентов с ИБС и гиперхолестеринемией экономический ущерб из-за отсутствия гиполипидемической терапии составил 530 млрд рублей (0,6% валового внутреннего продукта) [15]. Поэтому более высокий охват эффективным лечением больных с гиперхолестеринемией должен быть одной из приоритетных задач.

Рассматривая экономическую эффективность гиполипидемической терапии в группах титрационного и безтитрационного назначения статинов с использованием суррогатных точек (частота достижения и динамика целевого уровня ХС ЛПНП), можно отметить сопоставимость и даже несколько низкую эффективность затрат в группе 2. Так, для снижения уровня ХС ЛПНП у одного пациента в течение 1 года амбулаторного наблюдения (с использованием для расчетов тарифов обязательного медицинского страхования и стоимости оригинальных препаратов) в группе 1 потребовалось 8341,73 руб., а в группе 2 – 9658,72 руб. При использовании частоты достижения целевого уровня ХС ЛПНП затраты в течение года на 1% повышения частоты его достижения в группе 1 составили 36719,25 руб. против 41909,25 руб. Таким образом при данном подходе к оценке традиционная (титрационная) схема назначения статинов оказалась более рациональной. С учетом лучшей эффективности терапии во второй группе по сравнению с первой повышение затратной части обусловлено увеличением доли больших доз статинов (100% против 72,9%) и, в частности, розувастатина (45% против 32%).

Однако если принять во внимание частоту развития жесткой конечной точки, то за счет увеличения эффективности безтитрационного подхода (частота комбинированной конечной точки 5,3% против 12,3% в группе 1) существенно возрастает выгода от его использования. Так, для дополнительного снижения у одного пациента относительного риска развития ком-

бинированной конечной точки в течение года на 1% необходимо дополнительно затратить 75,76 руб. В пользу безтитрационного подхода к назначению статинов можно отнести и результаты работы Z. Reiner и соавт. (по результатам исследования EUROASPIRE IV). Авторы заключают, что слишком много пациентов с ИБС и дислипидемией все еще не получают адекватного лечения, а большинство из получающих статинотерапию не достигают целей лечения. При этом терапевтический контроль уровня ХС ЛПНП явно связан с интенсивностью гиполипидемической терапии. Назначение интенсивной статинотерапии пациентам с атеросклероз-ассоциированными заболеваниями, помимо экономической целесообразности, позволяет увеличить количество лет качественной жизни [16]. В мета-анализе Н.У. Hsu и соавт. показали, что более интенсивное снижение ХС ЛПНП было связано с большим снижением риска общей и сердечно-сосудистой смертности в исследованиях с участием пациентов с более высокими исходными уровнями ХС ЛПНП. Интенсивное снижение липидов было связано и со значительным снижением риска ИБС [17].

Преимущества интенсивной статинотерапии продемонстрированы и в мета-анализе С. Хие и соавт. Применение высоких доз статинов по сравнению со стандартными дозами у пациентов с коронарными синдромами снижает риск инсультов на 14%, и максимальными таковые преимущества были у лиц ≥ 60 лет ($p=0,007$), при преобладании в выборках мужчин ($p=0,011$), лиц с сахарным диабетом ($p=0,018$), артериальной гипертензией ($p=0,030$) [18]. В мета-анализе М. Alkhalil показано значимое снижение смертности от любой причины на 14% (отношение рисков 0,86; 95% доверительный интервал 0,74-0,99) и снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 25% (отношение рисков 0,75; 95% доверительный интервал 0,65-0,86) при интенсивном снижении уровня ХС ЛПНП у пациентов после аортокоронарного шунтирования [19].

Таким образом, безтитрационная интенсивная статинотерапия не только более эффективно снижает уровень ОХС и ХС ЛПНП, но имеет экономические преимущества по влиянию на жесткие конечные точки.

Ограничения исследования. При интерпретации результатов работы следует учитывать что, помимо приема статинов, пациенты (особенно высокого и очень высокого риска) получали и другие препараты, немедикаментозные методы лечения, которые также могли оказать влияние на развитие жестких конечных точек. В данном исследовании не было возможности в полной мере узнать о том, какие препараты – оригинальные или дженерики – принимали пациенты на протяжении исследования, поэтому в расчетах использовали стоимость оригинальных препаратов. Исполь-

зование в лечении генерических препаратов статинов, а также наблюдение пациентов вне рамок обязательного медицинского страхования неизбежно изменит показатели экономической эффективности как за счет затратной части, так и эффективности.

Следует также отметить, что при анализе конечных точек не использовался метод Каплана-Мейера, позволяющий более точно описать наступление критических событий («время жизни», темпы наступления события и др.), а использовался упрощенный вид анализа.

Заключение

Высокая распространенность нарушений липидного обмена в Российской популяции и их вклад в сердечно-сосудистый риск требуют поиска оптимизации их фармакотерапии в клинической практике. Дискус-

сия о режимах применения статинов завершится еще не скоро. Безтитрационный режим с применением высоких доз статинов позволяет несколько упростить применение статинов в клинической практике, сосредоточив внимание пациента и врача на факте именно регулярного приема препаратов, а не на достижении целевых уровней липидов [9]. В нашей работе данный режим, наряду с более эффективным снижением уровней ОХС и ХС ЛПНП, имел и ряд экономических преимуществ. Пока же основными проблемами современной статинотерапии является низкий охват нуждающихся в ней лиц, использование низких доз и недостаточная приверженность пациентов назначенному лечению.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. 2018 Demographic and Health Indicators of the Russian Federation. Statistical Digest. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.) [Медико-демографические показатели Российской Федерации 2018 г. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2019].
2. Demographic yearbook of Russia. Moscow: Rosstat; 2018 (In Russ.) [Демографический ежегодник России. Москва: Росстат; 2018].
3. Bauersachs R., Zeymer U., Briere J.B., et al. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Ther.* 2019;829:50-4. DOI:10.1155/2019/8295054.
4. GBD 2017 Causes of Death Collaborators (2018) Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1736-88. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
5. GBD 2017 SDG Collaborators (2018) Measuring progress from 1990 to 2017 and projecting attainment to 2030 of the health-related Sustainable Development Goals for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):2091-138. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32281-5.
6. Nebieridze D.V., Akhmedzhanov N.M., Davitashvili S.A., et al. Studying the Possibility of Optimizing the Statin Therapy Algorithm in Outpatient Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(4):528-35 (In Russ.) [Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Давиташвили С.А., и др. Изучение возможности оптимизации алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(4):528-535]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-04.
7. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016;253:281-344. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.
8. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations (VI revision). *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2017;(3):5-22 (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр). *Атеросклероз и Дислипидемия.* 2017;(3):5-22].
9. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3168-209. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
10. Tariff agreement for payment of medical care provided under the territorial compulsory health insurance program of the city of Moscow for 2020 [cited 10/04/2020]. Available at: <https://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi/2020> (In Russ.) [Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2020 год [цитировано 04.10.2020]. Доступно на: <https://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi/2020>].
11. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): PART I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(3):253-60 (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): ЧАСТЬ I. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2015;11(3):253-60]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.
12. Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., et al. Features and main problems of treating patients with high and very high cardiovascular risk with statins in real clinical practice (according to the data of the "PRIORITET" research). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(6):52-60 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Особенности и основные проблемы лечения статинами пациентов высокого и очень высокого сердечнососудистого риска в условиях реальной клинической практики (по данным наблюдательного исследования "ПРИОРИТЕТ"). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2018;17(6):52-60]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-52-60.
13. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., et al. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(2):147-153. (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., и др. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(2):147-53]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153.
14. Ershova A.I., Meshkov A.N., Yakushin S.S., et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(6):612-6 (In Russ.) [Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014;10(6):612-6]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616.
15. Balanova Y.A., Kontsevaya A.V., Imaeva A.E., et al. Economic losses due to low coverage of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):716-24 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Концевая А.В., Имаева А.Э., Карпов О.И., Худяков М.Б. Экономические потери, обусловленные низким охватом гиполипидемической терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(5):716-24]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-716-724.
16. Reiner Ž., De Backer G., Fras Z. et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries - Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 2016;246:243-50. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
17. Hsu H.Y., Lin C.J., Lee Y.S., et al. Efficacy of more intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020 Jul 13;20(1):334. DOI:10.1186/s12872-020-01567-1.
18. Xie C., Zhu M., Hu Y., Wang K. Effect of Intensive and Standard Lipid-Lowering Therapy on the Progression of Stroke in Patients With Coronary Artery Syndromes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;75(3):222-228. DOI:10.1097/JIC.0000000000000784.
19. Alkhalil M. Effects of intensive lipid-lowering therapy on mortality after coronary bypass surgery: A meta-analysis of 7 randomised trials. *Atherosclerosis.* 2020;293:75-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.006.

About the Authors / Сведения об авторах

Давиташвили Семен Автандилович [Semen A. Davitashvili]

ORCID 0000-0002-9323-2585

Небиеридзе Давид Васильевич [David V. Nebieridze]

eLibrary SPIN 1834-9295, ORCID 0000-0002-5265-3164

Ахмеджанов Надир Мигдатович [Nadyr M. Akhmedzhanov]

eLibrary SPIN 2987-9035, ORCID 0000-0003-3417-0895

Лишута Алексей Сергеевич [Alexey S. Lishuta]

eLibrary SPIN 4365-478, ORCID 0000-0003-3391-0193

Сафарян Ануш Сергеевна [Anush S. Safaryan]

eLibrary SPIN 4172-6428, ORCID 0000-0002-6104-8388

Сравнительная оценка клинического течения, медикаментозной терапии и исходов при инфаркте миокарда без обструктивного или с обструктивным поражением коронарных артерий

Фомина О.А.^{1*}, Якушин С.С.²

¹ Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань, Россия

² Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

Цель. Сравнить клинические особенности, медикаментозную терапию и исходы у пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного или с обструктивным поражением коронарных артерий (КА).

Материал и методы. В исследование включены 206 пациентов, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда (ИМ). По результатам коронароангиографии пациенты разделены на две группы: без обструктивного поражения КА (ИМБОКА; I группа; n=103; 67 (65%) – с неизменными КА, 36 (35%) – стеноз КА до 50%) и с обструктивным поражением КА (ИМОКА; II группа; n=103). Пациенты II группы подбиралась методом копи-пара относительно I группы. Пациентам II группы в 100% случаев было выполнено эндопротезирование инфаркт-связанной КА. Проведен анализ клинических особенностей, исходов и лекарственной терапии в данных группах пациентов.

Результаты. Клинический «портрет» больных ИМБОКА и ИМОКА существенно не различался. Пациенты II группы по сравнению с I группой имели более высокие уровни общего холестерина (5,6 [4,4;6,2] против 5,1 [4,4;5,8] ммоль/л; p=0,04) и холестерина липопротеинов низкой плотности (2,9 [2,2;3,5] против 2,5 [2,1;2,9] ммоль/л; p=0,01), тропонина [2,8 (0,7;15,0) против 1,2 (0,1; 7,7) нг/мл; p=0,02]. В I группе чаще встречалась переднебоковая (p=0,02) и неуточненная локализация ИМ (p=0,03). Во II группе по сравнению с I группой в стационаре чаще назначалась двойная антиагрегантная терапия (99,0% против 80,6%; p<0,01). В I группе чаще назначались дигидропиридиновые антагонисты кальция (23,3% против 2,9% p<0,01). Неблагоприятный исход при ИМБОКА был сопоставим с ИМОКА по частоте госпитальной летальности (2,9% против 4,9%; p>0,05), годовой летальности (5,1% против 7,8%; p>0,05), комбинированной конечной точке (6,8% против 10,7%; p>0,05).

Заключение. Несмотря на схожесть клинических проявлений ИМ при обструктивном или необструктивном поражении КА, в стационаре наблюдались различия в фармакотерапевтическом подходе в ведении этих групп пациентов. Группы были сопоставимы по неблагоприятному прогнозу.

Ключевые слова: инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, инфаркт миокарда с обструкцией коронарных артерий, клиника, медикаментозная терапия, исходы.

Для цитирования: Фомина О.А., Якушин С.С. Сравнительная оценка клинического течения, медикаментозной терапии и исходов при инфаркте миокарда без обструктивного или с обструктивным поражением коронарных артерий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):56-61. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-11.

Comparative Assessment of the Clinical Course, Drug Therapy and Outcomes in Myocardial Infarction without or with Obstructive Coronary Artery Disease

Fomina O.A.^{1*}, Yakushin S.S.²

¹ Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary, Ryazan, Russia

² Ryazan State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

Aim. To compare clinical features, drug therapy and outcomes in patients with non-obstructive and obstructive coronary artery infarction.

Material and methods. The study included 206 patients with a diagnosis of myocardial infarction (MI). According to the results of coronarography, patients were divided into two groups: 103 patients (group 1; MINOCA) did not have obstructive involvement coronary arterial (CA): in 67 (65%) of cases, there is no data for atherosclerotic coronary bed lesion, another 36 (35%) – have CA stenosis up to 50%. 103 patients (group 2) with MI and obstructive CA (MIOCA). The patients of the second group in 100% of cases underwent endoprosthesis of CA, the affection of which caused infarction. The second group was selected by the copy method comparatively to the first group. The analysis of clinical peculiarities, medication and outcomes was made in these groups of patients, in particular.

Results and conclusions. The clinical "portrait" of patients with MI in nonobstructive and obstructive CA involvement did not differ significantly. Higher serum level of total cholesterol (5.6 [4.4;6.2] vs 5.1 [4.4;5.8] mmol/l p=0.04) and cholesterol of low-density lipoproteins (2.9 [2.2;3.5] vs 2.5 [2.1;2.9] mmol/l p=0.01), troponin [2.8 [0.7;15.0] vs 1.2 [0.1;7.7] ng/ml p=0.02) were identified in blood tests of MIOCA patients in the comparison with MINOCA group. Antero-lateral (p=0.02) and unspecified localization of MI (p=0.03) was more frequent in the MINOCA group. The differences in therapeutic approach were manifested in the more frequent prescription of double antiplatelet therapy: (99.0% vs 80.6% p<0.01) in MIOCA patients. In the MINOCA group a more frequent prescription of dihydropyridine calcium channel blocking agents was registered (23.3% vs 2.9% p<0.01). The unfavorable outcomes for MINOCA is comparable to MIOCA in terms of the incidence of hospital mortality (2.9% against 4.9%; p>0.05), annual mortality (5.1% against 7.8%; p>0.05), and combined endpoint (6.8% against 10.7%; p>0.05).

Conclusion. Despite the similarity of the clinical presentations of MI with obstructive and nonobstructive CA involvement in real clinical practice, there are differences in the pharmacotherapeutic approach in the management of these groups of patients. MINOCA is characterized by an unfavorable outcomes similar to MIOCA.

Key words: myocardial infarction without obstructive coronary arterial involvement, myocardial infarction and obstructive coronary arterial involvement, clinic, drug therapy, outcomes.

For citation: Fomina O.A., Yakushin S.S. Comparative Assessment of the Clinical Course, Drug Therapy and Outcomes in Myocardial Infarction without or with Obstructive Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):56-61. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-11.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ol.an.fomina@gmail.com

Received/Поступила: 06.04.2020

Accepted/Принята в печать: 04.05.2020

Введение

До настоящего времени ишемическая болезнь сердца, в том числе, инфаркт миокарда (ИМ) является социально значимым заболеванием, которое приводит к снижению качества жизни населения и высокой смертности, несмотря на разработанные клинические рекомендации и многочисленные исследования, посвященные данной проблеме [1]. После широкого внедрения в медицинскую практику коронарной ангиографии (КАГ) появились данные, согласно которым ИМ может развиваться при неизмененных коронарных артериях (КА) или их нестенозирующем поражении (стеноз <50%). Это привело к появлению в медицинской терминологии нового понятия ИМБОКА (инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий) [1,2], распространенность которого по данным литературы в среднем составляет около 6% [1-3]. В ряде исследований, посвященных изучению пациентов с ИМБОКА [4-9], полученные результаты носят противоречивый характер не только по особенностям клинического течения, данным инструментальных и лабораторных методов исследования, но и тактике ведения пациентов и долгосрочному прогнозу после перенесенного ИМБОКА.

Одним из основных вопросов до настоящего времени остается тактика медикаментозной терапии у пациентов без обструктивного поражения КА. В 2020 г. приняты новые рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов без стойкого подъема сегмента ST [10], согласно которым в качестве рутинной терапии пациентов с ИМБОКА предложен прием статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/сартанов и блокаторов кальциевых каналов (в случае подозрения на вазоспазм). Доказательств о пользе двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) (аспирин+ингибитор рецептора P2Y₁₂) недостаточно, рекомендовано рассматривать их назначение на основании патофизиологических соображений. Однако данные рекомендации основаны на результатах исследования 2017 г., когда к понятию ИМБОКА также относились пациенты с кардиомиопатиями, миокардитом и др. [11]. Согласно Четвертому универсальному определению ИМ [12] в 2018 г. изменились критерии включения в определение

ИМБОКА, для которого указана только ишемическая этиология развития. Несмотря на противоречивые литературные данные о прогнозе пациентов с ИМБОКА [7-9], обращают на себя внимание результаты мета-анализа 28 исследований, которые подтверждают достаточно высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов этой группы [3].

Таким образом, до настоящего времени единой точки зрения по клиническим особенностям, ведению пациентов с ИМБОКА и отдаленному прогнозу нет, что подтверждает актуальность исследований в этом направлении.

Целью данной работы является сравнение клинических особенностей, лекарственной терапии и исходов у пациентов с инфарктом миокарда с необструктивным или обструктивным поражением коронарных артерий.

Материал и методы

В данное ретроспективное с элементами проспективного исследование включены 206 пациентов, госпитализированных в кардиологические отделения стационаров г. Рязани в период с 2016 по 2019 гг. с диагнозом: ИМ с или без подъема сегмента ST. Исследование было выполнено в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. У пациентов было получено письменное информированное согласие. Диагноз установлен на основании IV универсального определения ИМ [12]. Всем пациентам при поступлении в стационар проводилась КАГ методом Селдингера через лучевой или бедренный доступ, по результатам которой выделены 2 группы. Критерием включения пациентов в I группу (ИМБОКА) были данные КАГ, при которой выявлялось сужение КА до 50% или отсутствие стеноза; для пациентов II группы (ИМОКА) – обструктивное поражение КА. Пациенты группы II подбирались методом сопоставления относительно группы больных с ИМБОКА. В I группе в 67 (65%) случаях данных за атеросклеротическое поражение коронарного русла не обнаружено, у 36 больных (35%) выявлен стеноз КА до 50%.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the studied patient groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп пациентов

Признак	ИМБОКА (n=103)	ИМОКА (n=103)
Возраст, лет	58,7 (48,6; 67,6)	58,3 (52,6; 63,8)
Мужчины, n (%)	58 (56,3)	58 (56,3)
Диагноз при поступлении		
ИМnST, n (%)	56 (54,4)	56 (54,4)
ИМбпST, n (%)	47 (45,6)	47 (45,6)
Заключительный клинический диагноз		
Q ИМ, n (%)	45 (43,7)	52 (50,5)
Не Q ИМ, n (%)	58 (56,3)	51 (49,5)
Заболевания и состояния		
Стенокардия напряжения, n (%)	50 (48,5)	44 (42,7)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	16 (15,5)	13 (12,6)
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (7,8)	8 (7,8)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	10 (9,7)	10 (9,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	84 (81,6)	79 (76,7)
Курение, n (%)	31 (30,1)	42 (40,8)
Сахарный диабет, n (%)	17 (16,5)	22 (21,4)
Ожирение, n (%)	31 (30,1)	33 (32,0)
Отягощенная наследственность, n (%)	28 (27,2)	40 (38,8)
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное		
p>0,05 для всех		
ИМ – инфаркт миокарда, ИМnST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, ИМОКА – инфаркт миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий		

Пациентам группы ИМОКА в 100% случаев было выполнено эндопротезирование инфаркт-связанной КА. Анализ особенностей клинических проявлений и лекарственной терапии в сравниваемых группах проводился во время стационарного лечения по данным медицинских карт пациентов. Сбор информации об исходах через год после перенесенного ИМ осуществлялся во время повторного визита пациентов или посредством телефонных контактов.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета программ IBM SPSS Statistics 10.0. Качественные характеристики выражены в абсолютных значениях и процентах от общего количества пациентов в группе. При их сравнительном анализе статистический уровень значимости (p) оценивался по показателю хи-квадрата Пирсона с использованием таблиц сопряженности. В случае, когда значения хотя бы одного из критериев составляли <10, вносились поправки Йетса; при значениях <5 рассчитывался точный кри-

Table 2. Comparison of clinical indicators in the studied groups during admission to the hospital

Таблица 2. Сравнение клинических показателей в изучаемых группах при поступлении в стационар

Показатель	ИМБОКА (n=103)	ИМОКА (n=103)	p
Жалобы, n (%)			
Ангинозная боль	94 (91,3)	96 (93,2)	0,40
Одышка	21 (20,4)	22 (21,4)	0,86
Сердцебиение	15 (14,6)	8 (7,8)	0,18
Острая левожелудочковая недостаточность по Killip, n (%)			
I	97 (94,2)	93 (90,3)	0,43
II	4 (3,9)	9 (8,7)	0,13
III	0	0	
IV	2 (1,9)	1 (1,0)	0,50
Правожелудочковая недостаточность, n (%)	7 (6,8)	7 (6,8)	0,78
Аритмический шок, n (%)	3 (2,9)	0	0,12
Систолическое АД, мм рт.ст.	140,0 (120,0; 158,0)	140,0 (125,0; 160,0)	0,52
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80,0 (75,0; 90,0)	80,0 (80,0; 90,0)	0,15
ЧСС	74 (66,0; 83,0)	72 (63,0; 80,0)	0,16
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное			
АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений			

терий Фишера. Количественные показатели при распределении, отличном от нормального, представлены в виде медианы Ме (25%; 75%). В данном случае р оценивался посредством теста Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считались при значениях p<0,05.

Результаты

Пациенты изучаемых групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

При сравнении встречаемости типичной ангинозной боли, одышки и сердцебиения, а также данных первичного физикального обследования, статистически значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено (табл. 2).

При анализе электрокардиограмм при поступлении в стационар в группе ИМБОКА статистически значимо чаще (p=0,02) выявлялась локализация ИМ по переднебоковой стенке левого желудочка, а в группе ИМОКА – по нижней стенке левого желудочка (p=0,02). Также чаще в группе ИМБОКА в медицинской документации указывалась неуточненная локализация

Table 3. Echocardiographic data in the studied groups
Таблица 3. Данные эхокардиографии
в изучаемых группах

Показатель	ИМБОКА (n=103)	ИМОКА (n=103)	p
Наличие зон гипокинезии, n (%)	65 (63,1)	56 (54,4)	0,2
Наличие зон акинезии, n (%)	16 (15,5)	24 (23,3)	0,2
Диастолическая дисфункция, n (%)	63 (61,1)	75 (72,8)	0,08
ФВ ЛЖ, %	58 (52; 62)	59 (49,5; 63)	0,82
КДР ЛЖ, см	5,4 (5,1; 5,6)	5,3 (4,9; 5,7)	0,51
КСР ЛЖ, см	3,7 (3,7; 4)	3,6 (3,6; 4,1)	0,55
Размер ЛП, см	3,9 (3,6; 4,3)	3,9 (3,6; 4,3)	0,73
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное			
ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЛП – левое предсердие			

ИМ ($p=0,03$), верифицированного по динамике уровня тропонина крови. По другим локализациям различия не выявлены ($p>0,05$). Встречаемость при поступлении впервые зарегистрированной полной блокады левой ножки пучка Гиса (2,9% против 1%), впервые зарегистрированного пароксизма фибрилляции/трепетания предсердий (3,9% против 2,0%), пароксизма тахикардии с широкими комплексами QRS (2,9% против 0) была сопоставима в обеих группах ($p>0,05$).

Сравнение данных, полученных при ультразвуковом исследовании сердца, не выявило межгрупповых различий по показателям, отражающих глобальную и локальную сократимость миокарда левого желудочка (табл. 3).

Во группе ИМОКА по сравнению с группой ИМБОКА были статистически значимо выше уровни высокочувствительного тропонина (2,8 [0,7; 15,0] против 1,2 [0,1; 7,7]; $p=0,02$), общего холестерина (ОХС) (5,6 [4,4; 6,2] против 5,1 [4,4; 5,8]; $p=0,04$) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (2,9 [2,2; 3,5] против 2,5 [2,1; 2,9] $p=0,01$).

Проведен анализ применявшихся в стационаре лекарственных препаратов (табл. 4). Тромболитическая терапия как первый этап фармакоинвазивной стратегии у больных с ИМ с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе и в первичных сосудистых центрах проводилась одинаково часто в обеих группах. В группе ИМОКА по сравнению с группой ИМБОКА статистически реже назначалась ДААТ (аспирин+тикагрелор или аспирин+клопидогрел), чаще – дигидропиридиновые антагонисты кальция. Частота назначения препаратов других групп не различалась ($p>0,05$). Важно отметить, что статины одинаково часто назначались в обеих группах.

Table 4. Frequency of prescribing drugs in the hospital in the studied groups

Таблица 4. Частота назначения лекарственных препаратов в стационаре в изучаемых группах

Группа препаратов	ИМБОКА (n=103)	ИМОКА (n=103)	p
Тромболитики*, n (%)	19 (18,4)	19 (18,4)	1,0
ДААТ, n (%) из них	83 (80,6)	102 (99,0)	<0,01
• АСК+клопидогрел	80 (77,7)	76 (73,8)	0,52
• АСК+тикагрелор	3 (2,9)	26 (25,2)	<0,01
Пероральный антикоагулянт	12 (11,7)	5 (4,9)	0,06
иАПФ / БРА II, n (%)	85 (82,5)	92 (89,3)	0,23
Бета-адреноблокатор, n (%)	81 (78,6)	83 (80,6)	0,17
Статины, n (%)	96 (93,2)	101 (98,1)	0,09
Дигидропиридиновые антагонисты кальция, n (%)	24 (23,3)	3 (2,9)	<0,01
Недигидропиридиновые антагонисты кальция, n (%)	5 (4,9)	4 (3,9)	0,50
* Тромболитическая терапия проводилась на догоспитальном этапе и в первичных сосудистых центрах			
АСК – ацетилсалициловая кислота, БРА II – блокатор рецептора ангиотензина II, ДААТ – двойная антиагрегантная терапия, иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента			

При анализе антиагрегантной терапии (ААТ) полученные результаты свидетельствуют о более частом назначении антиагрегантной монотерапии, чем ДААТ среди пациентов с неизмененными КА в сопоставлении с пациентами, имеющими стеноз КА различной степени выраженности ($p<0,05$).

В ходе исследования мы также оценили исходы у пациентов изучаемых групп через год после перенесенного ИМ. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимой частоте встречаемости неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди двух групп обследованных пациентов. Так, госпитальная летальность в группе больных ИМБОКА имела место у 3 (2,9%) пациентов против 5 (4,9%) в группе ИМОКА ($p>0,05$). Годовая летальность от всех причин в группе ИМБОКА составила 5,1% ($n=5$), в группе ИМОКА – 7,8% ($n=8$) без статистически значимой разницы ($p>0,05$). Комбинированная конечная точка (повторный нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и годовая летальность от всех причин) имели место у 6,8% ($n=7$) пациентов с ИМБОКА против 10,7% ($n=11$) больных II группы, что также не имело различий ($p>0,05$).

Обсуждение

При оценке клинических проявлений группы ИМБОКА и ИМОКА были сопоставимы по частоте встречаемости типичных жалоб пациентов, данным первичного физикального обследования, проявлений острой левожелудочковой/правожелудочковой недоста-

Table 5. Antiplatelet therapy in subgroups of patients with MINOCA and MIOCA

Таблица 5. ААТ в подгруппах пациентов с ИМБОКА и ИМОКА

Антиагрегантная терапия	Группа ИМБОКА		Группа ИМОКА (n=103)
	Неизмененные КА (n=67)	Стеноз КА до 50% (n=36)	
АСК (монотерапия), n (%)	9 (13,4)	0*	0**
Ингибитор P2Y ₁₂ рецепторов (монотерапия), n (%)	3 (4,5)	2 (5,6)	0
ДААТ, n (%)	50 (74,6)	33 (91,7)*	102 (99,0)**
Без ААТ, n (%)	5 (7,5)	1 (2,8)	1 (1,0)
* - p<0,05, ** - p<0,01 по сравнению с подгруппой ИМБОКА с неизмененными КА			
КА – коронарные артерии, АСК – ацетилсалициловая кислота, ААТ – антиагрегантная терапия, ДААТ – двойная антиагрегантная терапия			

точности, что подчеркивает сложность дифференциальной диагностики между ИМ при необструктивном и обструктивным поражении КА при поступлении в стационар, и подтверждает необходимость неотложного проведения КАГ с целью определения типа ИМ и дальнейшей тактики ведения пациентов. Согласно результатам инструментальных и лабораторных методов исследования по объему поражения миокарда группа больных с ИМБОКА была сопоставима со второй группой пациентов по частоте выявления зон гипо/акинезии при ультразвуковом исследовании сердца, но отличалась несколько меньшими по значениям показателями тропонинов. При сравнительном анализе других лабораторных показателей выявлено более высокое повышение уровня ОХС и ХС ЛПНП в группе больных с ИМОКА, что не противоречит выявленным более выраженным атеросклеротическим изменениям КА во второй группе пациентов.

При сравнительном анализе применяемой лекарственной терапии в стационаре между группами пациентов обращает на себя внимание одинаковая частота назначения статинов, независимо от наличия или отсутствия атеросклеротического поражения КА. Это вполне объяснимо плейотропными эффектами статинов, наличием существующих стандартов ведения больных ИМ, а также тем, что, независимо от патофизиологического субстрата развития некроза, эти пациенты относятся к категории очень высокого риска. Частота назначения других препаратов для улучшения прогноза – иАПФ/сартанов и бета-адреноблокаторов

так же, как и статинов при ИМБОКА значимо не отличается от ИМОКА ($p>0,05$).

Более частое назначение ААТ в группе ИМОКА может объясняться проведением эндопротезирования КА у этих пациентов. В ходе более детального исследования нами установлено, что по мере прогрессирования атеросклеротического поражения от неизмененных КА до стеноза более 50% отмечалось статистически значимое увеличение частоты назначения антиагрегантов, что может соответствовать клиническому мышлению врача о неназначении антиагреганта в некоторых случаях, при отсутствии морфологического субстрата ИМ в виде атеротромбоза.

Более частое назначение антагонистов кальция дигидропиридинового ряда в I группе пациентов возможно объяснить предполагаемыми механизмами вазоспазма и микроваскулярных нарушений КА в развитии ИМ.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о соответствии тактики ведения пациентов с ИМБОКА с клиническими рекомендациями для лечения пациентов с ИМ 2017 г. [1] по назначению статинов, иАПФ/сартанов, бета-адреноблокаторов. Пероральная антикоагулянтная терапия соответствует показаниям к их назначению и не различается в обеих группах. Обращает на себя внимание редкое назначение ДААТ в группе ИМБОКА, особенно, пациентам с неизмененными КА, что противоречит рекомендованной тактике ведения пациентов с диагнозом ИМ [1].

Установлено, что пациенты с ИМБОКА, как и пациенты с ИМОКА имеют схожий неблагоприятный годовой прогноз, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Заключение

При сравнении клинического «портрета» больных ИМ при необструктивном и обструктивным поражении КА существенных различий не выявлено, за исключением более высоких уровней ОХС, ХС ЛПНП, тропонина во второй группе пациентов и переднебоковой и неуточненной локализации некроза в группе ИМБОКА.

Отличия в лечебной тактике проявляются в более частом назначении ДААТ в группе пациентов с обструктивным поражением КА и антагонистов кальция дигидропиридинового ряда в группе ИМБОКА. Пациенты с ИМБОКА и ИМОКА имеют схожий неблагоприятный долгосрочный годовой прогноз.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Yakushin S.S. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) - a Trendy Term or a New Diagnostic Concept? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):765-73 (In Russ.) [Якушин С.С. Инфаркт миокарда с неструктурным поражением коронарных артерий (MINOCA) - модный термин или новая диагностическая концепция? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(5):765-73]. DOI:10.20996/1819-6446-2018.
3. Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P., et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015;131(10):861-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
4. Dyatlov N.V., Lykov Yu.V., Zhelnov V.V., Dvoretzky L.I. Some features of the pathogenesis of acute myocardial infarction with non-obstructive damage to the coronary arteries. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2017;12(3):260-5 (In Russ.) [Дятлов Н.В., Лыков Ю.В., Желнов В.В., Дворецкий Л.И. Некоторые особенности патогенеза острого инфаркта миокарда при неструктурном поражении коронарных артерий. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017;12(3):260-5]. DOI:10.14300/mnnc.2017.12078.
5. Ryabov V.V., Syrkina A.G., Belokopytova N.V., et al. Acute coronary syndrome with elevation of the ST segment in patients with nonobstructive coronary lesion: data from the RECORD-3 register. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;11(151):15-21 (In Russ.) [Рябов В.В., Сыркина А. Г., Белокопытова Н. В., и др. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с неструктурным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3. *Российский Кардиологический Журнал.* 2017;11(151):15-21]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-11-15-21.
6. Kosmacheva E.D., Kruchinova S.V., Raff S.A., Porkhanov V.A. Myocardial infarction without obstructive changes in the coronary arteries: data from the total register of ACS in the Krasnodar Territory. *Neotlozhnaya Kardiologiya.* 2016;4:3-10 (In Russ.) [Космачева Е.Д., Кручинова С.В., Рафф С.А., Порханов В.А. Инфаркт миокарда без обструктивных изменений коронарных артерий: данные тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю. *Неотложная Кардиология.* 2016; 4:3-10].
7. Nathaniel R.S., Asha M.M., Matthew T.R., et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2017;10(12):e003443. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443.
8. Bainey K., Welsh R., Alemayehu W., et al. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *International Journal of Cardiology.* 2018;264:12-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.004.
9. Safdar B., Spatz E.S., Dreyer R.P., et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: Results From the VIRGO Study. *Journal of the American Heart Association.* 2018;7(13):e009174. DOI:10.1161/JAHA.118.009174.
10. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;00:1-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.
11. Lindahl B., Baron T., Erlinge D., et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2017;135(16):1481-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336.
12. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-269. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462.

About the Authors / Сведения об авторах:

Фомина Ольга Анатольевна [Olga A. Fomina]

ORCID ID: 0000-0002-2570-7737

Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]

eLibrary SPIN: 7726-7198, ORCID ID: 0000-0002-1394-3791

Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и дисфункцией почек

Кобалава Ж.Д.¹, Шаваров А.А.^{1*}, Вацик-Городецкая М.В.²

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, Москва, Россия

Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек часто сосуществуют, и каждое из этих заболеваний может предрасполагать к развитию другого и способствовать ухудшению прогноза. И фибрилляция предсердий, и хроническая болезнь почек ассоциированы с повышенным риском инсульта и тромбозомболических осложнений, поэтому антикоагулянтная терапия с целью профилактики инсульта рекомендована пациентам с фибрилляцией предсердий и сниженной функцией почек. Каждый прямой оральный антикоагулянт обладает уникальными фармакологическими свойствами, которые клиницист должен знать, чтобы обеспечить оптимальное лечение. Дозы прямых оральных антикоагулянтов требуют коррекции в зависимости от состояния функции почек. Продолжаются споры относительно выбора уравнения, уравнения CKD-EPI или уравнения Кокрофта-Голта для оценки расчетной скорости клубочковой фильтрации у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты. В данном обзоре рассматриваются аргументы в пользу применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с нарушением функции почек.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, скорость клубочковой фильтрации, амиодарон, дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Шаваров А.А., Вацик-Городецкая М.В. Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и дисфункцией почек. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):62-72. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-03.

Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction

Kobalava Z.D.¹, Shavarov A.A.^{1*}, Vatsik-Gorodetskaya M.V.²

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

² V.V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Atrial fibrillation and renal dysfunction often coexist, each disorder may predispose to the other and contribute to worsening prognosis. Both atrial fibrillation and chronic kidney disease are associated with increased risk of stroke and thromboembolic complications. Oral anticoagulation for stroke prevention is therefore recommended in patients with atrial fibrillation and decreased renal function. Each direct oral anticoagulant has unique pharmacologic properties of which clinician should be aware to optimally manage patients. The doses of direct oral anticoagulants require adjustment for renal function. There is debate regarding which equation, the Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) equation vs. the Cockcroft-Gault equation, should be used to estimate glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants. Our review tries to find arguments for benefit of direct oral anticoagulants in patients with renal dysfunction.

Key words: atrial fibrillation, glomerular filtration rate, amiodarone, dabigatran, rivaroxaban, apixaban.

For citation: Kobalava Z.D., Shavarov A.A., Vatsik-Gorodetskaya M.V. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):62-72. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-03.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): shavarov@yahoo.com

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) остается наиболее частым нарушением ритма сердца [1], и около 10% населения во всем мире страдает хронической болезнью почек (ХБП) [2]. Эти два заболевания часто сосуществуют: 20% пациентов с ХБП имеют симптомную ФП, тогда как 50% пациентов с ФП имеют ту или иную степень снижения функции почек [3].

Однолетний риск развития инсульта при ФП составляет 5-7% [4], что в большинстве случаев определяет необходимость постоянной антикоагулянтной терапии (АКТ). Пациенты с нарушением функции почек имеют повышенный риск как системных тром-

бозмболических осложнений (ТЭО), так и кровотечений, что требует аккуратности в поддержании гемостатического баланса [5,6]. Риск желудочно-кишечных кровотечений линейно возрастает при ухудшении функции почек [7], а у пациентов с выраженным снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) он в 5 раз выше, чем у лиц без ХБП [8]. В связи с этим у пациентов с ХБП назначение АКТ может диспропорционально увеличивать риск геморрагических осложнений за счет доли желудочно-кишечных кровотечений.

Антикоагулянтная терапия продемонстрировала свою эффективность у пациентов с ФП и высоким риском ишемического инсульта и системных ТЭО, имеющих сохраненную функцию почек [9]. Однако у пациентов с ХБП, которая ассоциируется с геморраги-

Received/Поступила: 01.02.2021

Accepted/Принята в печать: 03.02.2021

ческими осложнениями, дилемма между пользой и риском при назначении АКТ приводит к ошибкам в дозировании, а в некоторых случаях – и отказу от назначения антикоагулянтов вопреки текущим рекомендациям.

С внедрением прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) клиницисты получили возможность более быстрого и предсказуемого антикоагулянтного действия у пациентов с неклапанной ФП. Так, к 2015 г. в Европе и Северной Америке ПОАК были предписаны к приему у 57-62% пациентов с впервые выявленной ФП [10,11], причем, их использование возросло и у пациентов, имеющих ХБП.

Цель нашего обзора – попытка рассмотреть аргументы в пользу применения ПОАК у пациентов с дисфункцией почек, опираясь на фармакологические особенности препаратов и результаты клинических исследований.

Факторы риска фибрилляции предсердий и хронической болезни почек

Хроническая болезнь почек и ФП имеют общие факторы риска (ФР), что затрудняет конкретизацию вклада индивидуальных ФР как в развитие каждого заболевания, так и ассоциированных осложнений, в том числе, тромбоэмболических. По отдельности и ФП, и ХБП являются ФР инсульта, однако до сих пор неясно, имеет ли прогностическая значимость маркеров ФП и ХБП независимый или взаимозависимый

характер. Связь ФП и ХБП является двухсторонней (рис. 1): ФП может предсказывать новые случаи возникновения протеинурии и снижения СКФ [12]; наличие ХБП повышает отношение рисков (ОР) инсульта у пациентов с ФП в разной степени, что зависит от субпопуляции: например, у женщин в общей популяции ОР увеличивается в 4,2 раза [13]. Конкурирующий риск смерти у пациентов с ХБП может преуменьшать значимость ФП в отношении риска развития инсульта, это может негативно сказываться на эффективности профилактической АКТ [14].

Фибрилляция предсердий увеличивает риск развития ХБП и ее прогрессии к терминальной стадии, а также повышает риск смерти у пациентов с ХБП [15,16]. Другие исходы, связанные с ФП, включают сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, внезапную сердечную смерть. Фибрилляция предсердий может быть как непосредственной причиной кардиоэмболического инсульта, так и маркером риска ишемического инсульта, а в редких случаях – и следствием инсульта [17,18]. Поэтому вклад ФП как медиатора инсульта так же, как и его типов, требует уточнения.

Шкалы риска инсульта и кровотечений

Стратификация по риску развития инсульта и предсказательная ценность шкал CHAD₂ и CHA₂DS₂VASc, не включающих в себя функциональные показатели почек, изучались лишь у пациентов, получавших лечение ге-

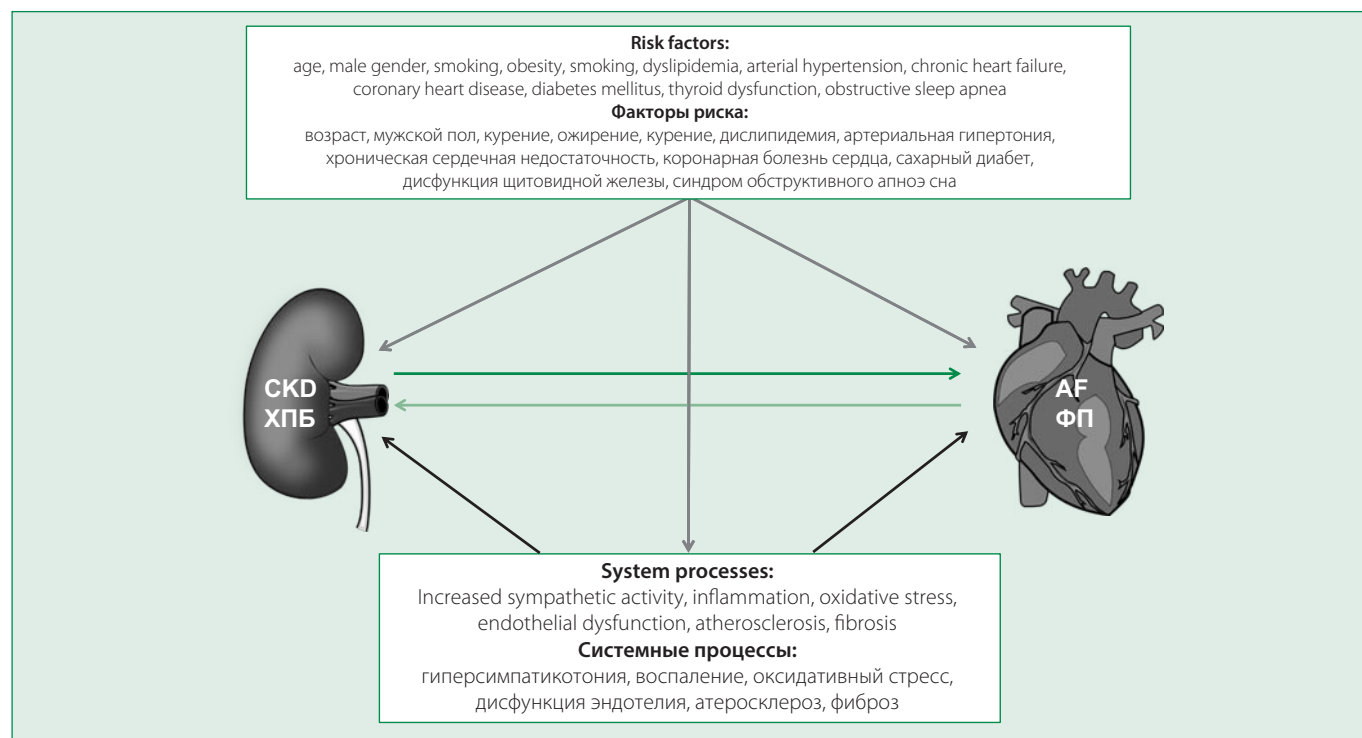


Figure 1. Relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation

Рисунок 1. Взаимосвязь хронической болезни почек и фибрилляция предсердий

модиализом, при этом эффективность применения этих шкал оказалась сопоставимой с таковой в общей популяции [19,20]. Предпринимались попытки улучшения прогностической ценности шкал в отношении инсульта путем включения параметра «ХБП».

В одном из исследований добавление двух значений креатинина повышало индекс реклассификации (ИР), позволяющий вычленивать прогностический инкремент вводимого биомаркера, но не усилило С-статистическую прогностическую мощность модифицированной шкалы R_2CHAD_2 [21], другие исследования не выявили преимуществ этой шкалы [16,22]. Шкала риска ATRIA, включающая показатели «протеинурия» и «СКФ <45 мл/мин/1,73 м²», показала повышение ИР и пограничное для статистической значимости улучшение С-статистической модели риска в сравнении со шкалами $CHAD_2$ и CHA_2DS_2VASc [23], однако клиническое значение ИР сомнительно. Поэтому формализованная по категориям риска инсульта шкала CHA_2DS_2VASc , несмотря на то, что она не учитывает конкурирующие риски, остается единственно рекомендованной для использования у большинства пациентов с ХБП [9, 24]. При этом результаты наблюдательного когортного исследования подтвердили, что назначение АКТ при индексе по шкале $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ ассоциировалось с улучшением исходов даже у лиц с ХБП [25].

Все известные шкалы для оценки риска кровотечений (HAS-BLED, ORBIT, HEMORR₂HAGES, ATRIA) у пациентов с ФП включают показатели функции почек. Несмотря на то, что в руководствах многих профессиональных обществ не содержится формализованных рекомендаций [24,26] по использованию данных шкал в соответствии с классом и уровнем доказательности, при принятии взвешенного клинического решения всегда должен учитываться повышенный риск геморрагических осложнений у пациентов с ХБП на фоне или без АКТ.

Любой антикоагулянт может провоцировать кровотечения, источником которых наиболее часто является желудочно-кишечный тракт [27]. Пациенты с желудочно-кишечными кровотечениями при сопутствующей ХБП имеют худшие исходы, чем пациенты с нормальной функцией почек, что проявляется более высокой смертностью, чем в общей популяции (ОР 1,8, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,7-1,9; $p < 0,001$ в сравнении с ХБП) [28,29]. С этой точки зрения следует отметить, что в отличие от других ПОАК у апиксабана не отмечено связи между режимом дозирования и риском больших кровотечений [30], поэтому повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с ФП не требует снижения дозы апиксабана. Для всех ПОАК частота серьезных событий увеличивается у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет,

тем не менее, апиксабан обладает наиболее благоприятным профилем безопасности в отношении желудочно-кишечных кровотечений среди всех возрастных категорий [31].

Фармакокинетика ПОАК при сниженной функции почек

Имеются определенные различия между ПОАК в отношении механизмов, связанных с почечной элиминацией. Дабигатран, главным образом, подвергается клубочковой фильтрации, ривароксабан также секретируется тубулярными транспортерами, апиксабан, возможно, секретируется и реабсорбируется в дистальных канальцах [32].

Апиксабан, прямой ингибитор Ха фактора, абсолютная биодоступность которого при пероральном приеме составляет около 50%, прием пищи не имеет значимого клинического влияния на биодоступность. Так как почечная экскреция апиксабана составляет около 27%, снижение функции почек оказывает умеренное воздействие на концентрацию апиксабана в организме. Снижение функции почек не оказывало влияния на максимальную плазменную концентрацию (C_{max}) апиксабана. При легкой (рКлКр 60 мл/мин), умеренной (рКлКр 40 мл/мин) и выраженной дисфункции почек (рКлКр 15 мл/мин) площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) апиксабана возрастала на 16%, 29% и 44% соответственно, в сравнении с практически здоровыми лицами с нормальной функцией почек (табл. 1) [33]. Популяционные фармакокинетические исследования показали схожие результаты [34-36]: так, например, у пациентов с неклапанной ФП с легким, умеренным и выраженным нарушением функции почек ежедневные значения AUC в равновесном состоянии были выше на 9%, 28% и 44%, чем у лиц с нормальной почечной функцией. У пациентов с терминальной ХБП, получающих гемодиализ,

Table 1. Changes in the half-life and exposure of direct oral anticoagulants depending on the functional state of the kidneys (adapted from [33])

Таблица 1. Изменения периода полувыведения и экспозиции ПОАК в зависимости от функционального состояния почек (адаптировано из [33])

Клиренс креатинина (мл/мин)	Период полувыведения (ч)		
	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
>80	13,8	8,3	15,1
50-79	16,6 (+50%)	8,7 (+44%)	14,6 (+16%)
30-49	18,7 (+320%)	9,0 (+52%)	17,6 (+29%)
<30	27,5 (+630%)	9,5 (+64%)	17,3 (+44%)
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты			

AUC апиксабана после завершения диализной сессии была на 36% выше, чем у практически здоровых лиц с нормальной функцией почек. Гемодиализ ассоциировался со снижением концентрации апиксабана на 14% [37].

В ретроспективном анализе РКИ ARISTOTLE у пациентов с ФП, которые полностью соответствовали критериям снижения дозы, и поэтому получали апиксабан 2,5 мг 2 р/сут, отмечалось снижение медианы AUC препарата в равновесном состоянии в сравнении с полной дозой 5 мг 2 р/сут (2,720 против 3,599 нг/мл, $p < 0,0001$), но при этом уменьшение прокагулянтной активности оставалось сопоставимым [38].

Ривароксабан, прямой ингибитор Ха фактора, отличается высокой (80-100%) биодоступностью при пероральном назначении таблетки 10 мг вне зависимости от приема пищи и таблеток 15 и 20 мг при одновременном приеме с пищей [39]. В работе D. Kubitz и соавт. [40] для изучения влияния функции почек на фармакокинетические и фармакодинамические показатели ривароксабана при приеме в однократной дозе 10 мг/сут 32 пациента (средний возраст 52 года) были разделены на 4 равных и сопоставимых по полу и возрасту группы: контрольная (рКлКр > 80 мл/мин), с легким (50-79 мл/мин), умеренным (30-49 мл/мин) и выраженным снижением (< 30 мл/мин) рКлКр. Почечная экскреция ривароксабана составила при сохранной функции почек 35%. Снижение рКлКр у пациентов с нарушением функции почек было взаимосвязано со снижением почечной экскреции ривароксабана ($r = 0,83$; $p < 0,001$). Почечная экскреция уменьшалась с 2,4 л/ч у практически здоровых лиц до 0,5 л/ч у лиц с выраженным снижением функции почек. В сравнении с группой контроля снижение почечного клиренса сопровождалось увеличением AUC в группах с легкой, умеренной и тяжелой дисфункцией почек в 1,44, 1,52 и 1,6 раза соответственно. При этом нарушение функции почек в меньшей степени влияло на C_{max} ривароксабана, увеличивая ее только до 28% в сравнении с группой контроля. W. Muesk и соавт. [41] в своей работе показали, что однократный прием ривароксабана в дозе 15 мг/сут у пациентов с ФП и рКлКр 30-49 мл/мин позволяет достичь таких же значений AUC и C_{max} , как и у пациентов с нормальной функцией почек, получающих препарат в дозе 20 мг/сут. Фармакокинетический профиль ривароксабана сопоставим у практически здоровых лиц и пациентов с различными заболеваниями. Непрямое сопоставление между диализными и недиализными пациентами показало отсутствие значимых различий фармакокинетических характеристик ривароксабана [40].

Дабигатрана этексилат, прямой ингибитор тромбина, является пролекарством с биодоступностью при пероральном приеме 6-7%, на которую не влияет пища

[42,43]. Дабигатран первично элиминируется через клубочковую фильтрацию примерно на 80%, поэтому почечная элиминация препарата высокочувствительна к ухудшению функции почек [44]. При нарушении функции почек увеличивается период полувыведения ($T_{1/2}$) и концентрация дабигатрана. Так, AUC на фоне приема дабигатрана увеличивался при легкой, умеренной и выраженной ХБП в 1,5, 3,2 и 6,3 раза соответственно, а его средний $T_{1/2}$ удлинялся с 13,8 ч у здоровых лиц до 16,6, 18,7 и 27,5 ч соответственно степени функционального ухудшения почек [44]. Ориентируясь на различия в средних концентрациях между линиями входа и выхода диализатора, исследователи показали, что при гемодиализе из плазмы элиминируются 62-68% фракций дабигатрана [44].

Межиндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров прямых ингибиторов Ха фактора апиксабана и ривароксабана является умеренной. Фармакокинетические свойства в различных популяционных группах схожи для этих препаратов, а ухудшение функции почек приводит к умеренному повышению экспозиции прямых ингибиторов Ха фактора. Межиндивидуальная вариабельность фармакокинетических показателей дабигатрана низкая, но ухудшение функции почек сопровождается значительным повышением экспозиции (AUC) препарата. Поэтому у пациентов с дисфункцией почек актуален вопрос о снижении дозы прямого ингибитора тромбина; альтернативным подходом могло бы быть увеличение времени между приемами препарата, однако исследования такого рода не проводились.

Так как почечный клиренс апиксабана составляет 27% от общего клиренса, то даже выраженное снижение функции почек не затрагивает другие пути его элиминации и не влияет на взаимосвязь между плазменной концентрацией апиксабана и анти-Ха активностью. Такие особенности фармакокинетики и фармакодинамики препарата подразумевают, что коррекция дозы апиксабана не должна производиться только на основании функционального состояния почек [33].

Методы оценки функции почек

Выбор оптимального метода оценки функции почек с целью дозировки лекарственных препаратов с преимущественно почечным выведением является актуальной проблемой в настоящее время. Известно, что многие факторы влияют на риск лекарственной токсичности при ХБП, включая объем распределения, концентрацию альбумина, канальцевую функцию. В идеальной ситуации СКФ должна оцениваться референсным методом по мочевоmu или плазменному клиренсу инулина, йогексола, йоталамата, ^{51}Cr -ЭДТА, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА. Однако эти методы трудно реализовать в повседневной практике, и поэтому СКФ чаще оцени-

вается с помощью уравнений, принимающих в расчет уровень сывороточного креатинина [45].

Многие клинические лаборатории используют рСКФ формулу MDRD [46]. Уравнение MDRD было предложено по итогам одноименного исследования, включавшего пациентов с ХБП, и поэтому его основными ограничениями являются систематическая ошибка и занижение истинных значений СКФ у лиц с высокой почечной функцией [47]. Следствием этого является гипердиагностика ХБП или завышение ее стадии. Внедрение расчетной формулы СКD-EPI [48] позволило снизить систематическую ошибку уравнения MDRD для лиц с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² в различных популяциях [49]. Также формула СКD-EPI сокращает частоту случаев ХБП III стадии, преувеличенную уравнением MDRD [50]. Вместе с тем остаются споры в отношении диагностической эффективности при использовании уравнения СКD-EPI у пациентов с сахарным диабетом, у которых рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м², или соответствует стадии гиперфильтрации. В то время как одни исследователи выявили высокую погрешность и низкую точность этого уравнения [51,52], другие авторы показали адекватность уравнения СКD-EPI у лиц с сахарным диабетом [53].

По мнению нефрологов в сравнении рКлКр по методу Кокрофта-Голта, который используется уже более 30 лет, с помощью уравнения СКD-EPI проще оценить рСКФ в общей популяции [54], поэтому в руководстве KDIGO по диагностике и лечению ХБП именно уравнение СКD-EPI рекомендуется использовать для первоначальной оценки рСКФ, корректируя ее по площади поверхности тела 1,73 м², что находит отражение в единицах измерения рСКФ – мл/мин/1,73 м² [55].

Самые жаркие споры продолжаются относительно выбора уравнения для коррекции дозировок лекарственных препаратов между рКлКр по методу Кокрофта-Голта [56], который предпочитают клинические фармакологи, кардиологи и гериатры, и рСКФ по уравнению СКD-EPI, которую продвигают нефрологи [48,55].

Расчетный КлКр по методу Кокрофта-Голта сам по себе плохо соотносится с истинной СКФ. С одной стороны, рКлКр преувеличивает СКФ, т.к. учитывает не только фильтрацию, но и канальцевую секрецию креатинина [49,57], с другой – уравнение Кокрофта-Голта дает систематически более низкие значения рКлКр, нежели уравнение СКD-EPI при калькуляции величины рСКФ, особенно, у лиц пожилого возраста [58]. Однако такая недооценка в большей степени обладает защитным свойством с точки зрения дозировки препаратов у пациентов со старческой астенией [59,60]. Расчетный КлКр лучше предсказывает риск побочных эффектов для ряда лекарственных средств, особенно, для сердечно-сосудистых препаратов. Это может объ-

ясняться наличием в уравнении рКлКр параметра «масса тела», которого нет в формуле СКD-EPI [61,62].

Именно рКлКр по методу Кокрофта-Голта, который использовался в ключевых исследованиях ПОАК, а не определение рСКФ рекомендуется для коррекции лекарственных доз Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA), Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), а также рядом национальных рекомендаций по лечению ФП [63-65].

J.G. Andrade и соавт. [66] показали, что у пациентов с ФП и умеренной ХБП (n=831) в сравнении с рКлКр определение рСКФ по формуле MDRD и СКD-EPI приводит к ошибочной оценке выраженности нарушения функции почек в 36,2% и 35,8% случаев. Следствием этого являлось применение необоснованно сниженных доз ПОАК у 26,9% пациентов, которым функция почек оценивалась по рСКФ по формуле MDRD, и у 28,8% пациентов при использовании рСКФ по формуле СКD-EPI. В меньшей степени пациенты были подвержены передозировке ПОАК – в 9,3 и 7,0% при использовании рСКФ по формуле MDRD и СКD-EPI соответственно. Однако в другом исследовании из 1473 пациентов с ФП и нарушением функции почек с показаниями для снижения дозы в 43% случаях имела место потенциальная передозировка ПОАК, приведшая к повышению риска кровотечений [66].

Недавние крупномасштабные регистровые исследования показали, что неадекватное дозирование ПОАК является распространенным явлением, а отсутствие надлежащей коррекции дозы у пациентов с ХБП связано с неблагоприятными клиническими исходами [20,67-70]. Так, например, передозировка (точнее – применение стандартной дозы у пациентов с показаниями для назначения сниженной дозы) встречалась приблизительно у 4% пациентов и ассоциировалась с повышенным риском больших кровотечений, госпитализации и смерти, при этом значительного снижения риска инсульта не наблюдалось [69-71]. Подобным образом необоснованное назначение сниженных доз ПОАК отмечалось у 12-15% пациентов, и было связано с более высоким риском развития ТЭО, госпитализации и смерти без значимых различий в частоте больших кровотечений [69-71]. В противоположность этому соответствующее показаниям снижение дозировок ПОАК у пациентов с умеренной ХБП приводит к сопоставимым клиническим исходам в сравнении с пациентами с рКлКр > 50 мл/мин, получающими более высокие дозы ПОАК [72].

Таким образом, ошибочное использование врачами рСКФ при выборе дозы ПОАК вместо рекомендованного рКлКр по методу Кокрофта-Голта может повысить риски неблагоприятных клинических исходов. Кроме того, у пациентов с ФП и ХБП функция по-

Table 2. Indicators of efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in the main randomized clinical trials
Таблица 2. Показатели эффективности и безопасности ПОАК в сравнении с варфарином в ключевых рандомизированных клинических исследованиях

Параметр	Дабигатран RE-LY		Апиксабан ARISTOTLE	Ривароксабан ROCKET-AF
	150 мг 2 р/сут	110 мг 2 р/сут	Для двух дозировок	Для двух дозировок
Эффективность				
Гипотезы (в сравнении с варфарином)	Не хуже + лучше	Не хуже	Не хуже+ лучше	Не хуже
Инсульт и системные ТЭО	-35%	=	-21%	=
Смерть от любых причин	=	=	-11%	=
Безопасность				
Внутричерепные кровотечения	-68%	-77%	-67%	-51%
Большие кровотечения	=	-20%	-31%	=
Желудочно-кишечные кровотечения	+50%	=	=	+42%
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ТЭО – тромбозмобилические осложнения, = – сопоставимый эффект в сравнении с варфарином				

чек имеет склонность к колебаниям вследствие дестабилизации коморбидных состояний [73]. Учитывая, что пациенты с ФП и ХБП представляют собой категорию крайне высокого риска развития инсульта, смерти и больших кровотечений (причем, риск возрастает по мере ухудшения почечной функции почек), исключительную важность приобретает необходимость периодического контроля рКлКр по методу Кокрофта-Голта [24, 74]. Оптимальная частота мониторингирования функции почек неизвестна, разумной представляется ее оценка каждые 6-12 мес, которая может быть чаще или реже в зависимости от давности начала АКТ, тяжести и течения ХБП. Для всех пациентов с ФП и ХБП ежегодно должны взвешиваться польза и риск АКТ, пересматриваться цели лечения [9].

Эффективность и безопасность ПОАК в сравнении с варфарином

В ключевых РКИ с точки зрения эффективности в профилактике инсульта и системных ТЭО у пациентов с ФП все три ПОАК оправдали гипотезу «не хуже» в сравнении с варфарином [26, 30, 75-77], в то время как дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут и апиксабан в этой первичной конечной точке оказались лучше, чем варфарин (табл. 2). Апиксабан оказался единственным ПОАК, который снижал риск развития смерти от любых причин на 11% ($p=0,047$) [30]. При анализе безопасности прием всех трех ПОАК был связан с более низким риском внутричерепных кровотечений в сравнении с варфарином. Что касается риска больших кровотечений, то ПОАК, по крайней мере, были сопоставимы с варфарином, в то время как дабигатран 110 мг 2 р/сут и апиксабан снижали риск больших кровотечений на 20% ($p=0,003$) и 31% ($p<0,001$) соответственно. Риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме дабигатрана 110 мг 2 р/сут и апиксабана был сопоставим с таковым при назначении вар-

фарина, в то время как дабигатран 150 мг 2 р/сут повышал риск желудочно-кишечных кровотечений на 50% ($p<0,001$) [75], а ривароксабан – на 42% ($p<0,0001$) [26].

Таким образом, апиксабан единственный из ПОАК продемонстрировал не только сопоставимость, но и превосходство перед варфарином в снижении риска трех важных клинических исходов: инсульта, больших кровотечений и смерти от любых причин. Улучшение последнего показателя приобретает особую важность, т.к. у пациентов с ФП, получающих адекватную АКТ, смерть от инсульта и системных ТЭО составляет небольшую долю (3-7%), тогда как на смерть от других причин приходится наибольшая (>90%) часть случаев [30, 78].

Применение ПОАК при легкой и умеренной хронической болезни почек

В ключевых РКИ у пациентов с неклапанной ФП оценивались эффективность и безопасность ПОАК в сравнении с варфарином [72, 79, 80], однако выраженная ХБП являлась критерием исключения: рКлКр<25 мл/мин для апиксабана и рКлКр<30 мл/мин для дабигатрана и ривароксабана. Используя результаты ключевых РКИ, T.J. На и соавт. выполнили подгрупповой анализ среди пациентов, разделенных в зависимости от рКлКр (<50, 50-80 и >80 мл/мин) [27].

В подгруппе с умеренной ХБП в сравнении с подгруппой с предшествующей стадией функционального состояния почек в РКИ ARISTOTLE отмечалось некоторое ускользание эффекта апиксабана в уменьшении риска развития инсульта (ОР 0,79, 95%ДИ 0,55-1,14 при рКлКр<50 мл/мин против ОР 0,74, 95%ДИ 0,56-0,97 при рКлКр 50-80 мл/мин), при этом почти вдвое снижался риск больших кровотечений (ОР 0,50, 95%ДИ 0,38-0,66 при рКлКр<50 мл/мин против ОР

Table 3. Subgroup analysis of the efficacy and safety of direct oral anticoagulants depending on the functional state of the kidneys of patients with atrial fibrillation in the main randomized clinical trials

Таблица 3. Подгрупповой анализ эффективности и безопасности ПОАК в зависимости от функционального состояния почек пациентов с фибрилляцией предсердий в ключевых рандомизированных клинических исследованиях

Параметр	Дабигатран RE-LY		Апиксабан ARISTOTLE	Ривароксабан ROCKET-AF
	150 мг 2 р/сут	110 мг 2 р/сут	Для двух дозировок	Для двух дозировок
Инсульт и системные тромбоэмболические осложнения				
Общая группа	0,66 (0,53-0,82)	0,91 (0,74-1,11)	0,79 (0,66-0,95)	0,79 (0,66-0,96)
>80	0,67 (0,42-1,09)	0,84 (0,54-1,32)	0,88 (0,64-1,22)	0,78 (0,63-0,98)
50-80	0,68 (0,50-0,92)	0,93 (0,70-1,23)	0,74 (0,56-0,97)	
<50	0,56 (0,37-0,85)	0,85 (0,59-1,24)	0,79 (0,55-1,14)	0,84 (0,75-1,23)
	p=0,752	p=0,911	p=0,705	p=0,76
Большие кровотечения				
Общая группа	0,93 (0,81-1,07)	0,80 (0,69-0,93)	0,69 (0,60-0,80)	1,04 (0,90-1,20)
>80	0,84 (0,62-1,13)	0,61 (0,44-0,84)	0,80 (0,61-1,04)	1,07 (0,91-1,26)
50-80	0,91 (0,75-1,11)	0,76 (0,62-0,94)	0,77 (0,62-0,94)	
< 50	1,01 (0,79-1,30)	0,99 (0,77-1,28)	0,50 (0,38-0,66)	0,95 (0,72-1,26)
	p=0,639	p=0,061	p=0,030	p=0,48
Данные представлены в виде относительного риска (95% доверительного интервала)				
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты				

0,77, 95%ДИ 0,56-0,97 при рКлКр 50-80 мл/мин). В РКИ ROCKET-AF и RE-LY уровень рКлКр не влиял на риск больших кровотечений ривароксабана и полной дозы дабигатрана (150 мг 2 р/сут), который у этих двух препаратов был сопоставим с варфарином. У пациентов с рКлКр <50 мл/мин сниженная доза дабигатрана (110 мг 2 р/сут) утрачивала свою весомость в снижении риска больших кровотечений в сравнении с варфарином в отличие от групп пациентов с рКлКр 50-80 и >80 мл/мин (табл. 3).

В ключевых РКИ в сравнении с антагонистами витамина К риск больших желудочно-кишечных кровотечений был статистически выше при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут, ривароксабана в стандартной (20 мг 1 р/сут) и сниженной дозах (15 мг 1 р/сут), сопоставим при назначении апиксабана в стандартной (5 мг 2 р/сут) и сниженной дозах (2,5 мг 2 р/сут) и дабигатрана в сниженной дозе (110 мг 2 р/сут) [81].

В РКИ ARISTOTLE в сравнении с варфарином апиксабан 2,5 мг 2 р/сут у пациентов с ФП, имевших ≥2 критериев для снижения дозы, имел сопоставимое преимущество в снижении риска инсульта, как и апиксабан 5 мг 2 р/сут в сравнении с варфарином (ОР 0,52, 95%ДИ 0,25-1,08 для сниженной дозы против ОР 0,82, 95%ДИ 0,68-0,99 для полной дозы апиксабана, p=0,26). Аналогично наблюдалось пропорциональное снижение риска больших кровотечений (ОР 0,50, 95%ДИ 0,27-0,91 для сниженной дозы против ОР 0,71, 95%ДИ 0,67-0,82 для полной дозы апик-

сабана, p=0,25) и риска смерти (ОР 0,96, 95%ДИ 0,69-1,35 для сниженной дозы против ОР 0,89, 95%ДИ 0,80-1,01 для полной дозы апиксабана, p=0,72) [38].

Таким образом, при выборе ПОАК у пациентов с ФП опасность желудочно-кишечных кровотечений ниже у дабигатрана в сниженных дозах, апиксабана в полной и сниженной дозах. Подгрупповой анализ среди пациентов, разделенных в зависимости от рКлКр (<50, 50-80 и >80 мл/мин), показал, что функциональное состояние почек не оказывало значимого влияния на лечебные эффекты всех ПОАК в отношении инсульта и системных ТЭО, и дабигатрана и ривароксабана – в отношении кровотечений. Исключение составляет апиксабан, для которого различия в снижении ОР больших кровотечений в зависимости от уровня рКлКр были значимыми (p=0,03). Это позволяет говорить о том, что в целом в сравнении с варфарином влияние ПОАК на клинические исходы сопоставимы между группой пациентов с умеренной дисфункцией почек и группами пациентов с нормальной и легким снижением функции почек, за исключением апиксабана, у которого протективный эффект в отношении снижения риска больших кровотечений усиливался по мере усугубления функции почек. При соответствующем требованию снижению дозы сохраняется однородность влияния полной дозы апиксабана на клинические исходы в сравнении с антагонистами витамина К.

Применение ПОАК при выраженной хронической болезни почек

Эффективность и безопасность ПОАК у пациентов с ХБП С4 стадии (рСКФ 15-29 мл/мин/1,73м²) является предметом непрекращающихся дискуссий, временами их использование не рекомендуется, если рСКФ < 30 мл/мин/1,73м² [82]. Основным аргументом в таких случаях является то, что критерием исключения пациентов в рандомизированных клинических исследованиях служил рКлКр < 25-30 мл/мин. Однако в связи с этим упускается из виду тот факт, что данный критерий исключения использовался на стартовом этапе исследований, тогда как ХБП является прогрессирующим состоянием со среднегодовым снижением СКФ минус 2,5 мл/мин/1,73м² [83,84]. Из этого следует, что у многих пациентов с КлКр чуть выше порогового уровня 25-30 мл/мин в начале исследования, показатель функции почек опустился ниже этих значений в течение нескольких лет исследований.

Клиническим следствием математических различий формул рСКФ и рКлКр является и то, что у части пациентов, отнесенных к ХБП С4 стадии на основании рСКФ (15-29 мл/мин/1,73м²), КлКр составляет > 25-30 мл/мин. Из этого следует, что для пациентов этой подгруппы имеется косвенное доказательство эффективности и безопасности ПОАК в сравнении с варфарином, базирующееся на результатах РКИ [85]. Это еще раз подчеркивает важность коррекции дозы ПОАК с учетом рКлКр, а не рСКФ.

Если отсутствие достаточной доказательной базы вызывает сомнение в применении ПОАК при прогрессирующей ХБП, то, чтобы быть последовательными в этом вопросе, следует отказаться и от использования варфарина, поскольку его преимущества и риски у пациентов с выраженной ХБП также не изучались в рандомизированных РКИ. Тем не менее, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными

препаратами США (FDA) допускает применение некоторых ПОАК у таких пациентов [37,86-88]. Эти решения к применению были получены на основании небольших фармакокинетических исследований [37,86-88].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК), которых придерживаются в Российской Федерации при ведении пациентов с ФП, ривароксабан и апиксабан были одобрены для применения у пациентов с ФП и рКлКр 15-30 мл/мин при условии использования сниженных доз (табл. 4) [25,89].

При сниженном рКлКр 15-49 мл/мин должна быть уменьшена дозы ривароксабана до 15 мг 1 р/сут [89]. Снижение дозы дабигатрана до 110 мг 2 р/сут оговаривается при рКлКр 30-49 мл/мин у лиц с высоким риском кровотечений (индекс по шкале HAS-BLED ≥ 3 баллов) [89].

Снижение дозы апиксабана до 2,5 мг 2 р/сут рекомендовано у лиц с рКлКр 15-29 мл/мин, а при рКлКр ≥ 30 мл/мин снижение дозы показано при наличии двух из трех критериев: креатинин ≥ 133 мкмоль/л, возраст ≥ 80 лет и вес ≤ 60 кг [89]. Последнее требование по коррекции дозы должно строго соблюдаться, т.к. использование даже близких к пограничным значениям установленных критериев (например, креатинин не 133, а 130 мкмоль/л) может привести к утрате клинических эффектов апиксабана у пациентов с ФП.

Согласно рекомендациям ЕОК рутинное назначение ПОАК противопоказано как пациентам с ФП при выраженной ХБП (рКлКр < 15 мл/мин), так и пациентам на гемодиализе [89].

ПОАК в клинической практике

При четком выполнении рекомендаций по выбору дозового режима эффекты в уменьшении рисков инсульта и системных ТЭО, кровотечений и смерти отно-

Table 4. Dose regimen of direct oral anticoagulants depending on the functional state of the kidneys

Таблица 4. Дозовый режим ПОАК в зависимости от функционального состояния почек

Клиренс креатинина (мл/мин)	Дабигатран		Ривароксабан		Апиксабан	
	Нет ограничивающих условий	Возраст ≥ 80 лет	Возраст 75-80 лет и/или другие ФР кровотечений*		Нет ограничивающих условий	Наличие 2-х из 3-х условий: креатинин ≥ 133 мкмоль/л; возраст ≥ 80 лет; вес < 60 кг
>50	150 мг×2 р/сут	110 мг×2 р/сут	110 мг×2 р/сут	20 мг×1 р/сут	5 мг×2 р/сут	2,5 мг×2 р/сут
30-49				15 мг×1 р/сут		
<30	Противопоказан				2,5 мг×2 р/сут	

*снижение дозы возможно по усмотрению врача
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ФР – факторы риска

сительно независимы от дозы апиксабана в сравнении с варфарином. Такая универсальность эффектов разных дозировок апиксабана может свидетельствовать о сравнительно широком терапевтическом окне препарата.

Возможно, вышесказанное объясняет результаты крупного ретроспективного исследования, анализирующего врачебные назначения на старте АКТ у 112187 пациентов с неклапанной ФП, выбранных из базы данных медицинского страхования Medicare с октября 2010 г. по март 2017 г. [90]. Назначение ПОАК стало резко возрастать с момента их одобрения, а в первом квартале 2017 г. 7502 пациентам с выявленной ФП назначили ПОАК в 78,9% случаев, тогда как варфарин – в 21,1%. Среди ПОАК апиксабан был назначен в 50,1% случаев, и шансы его выбора увеличивались у пациентов с ФП более старшей возрастной группы, которые, как правило, имеют прогрессирующие изменения структуры или функции почек, у лиц с более высокими рисками инсульта и кровотечений, коморбидностью по индексу Чарлсона и принадлежностью к женскому полу ($p < 0,05$).

Заключение

Результаты исследований свидетельствуют о том, что эффективность и безопасность ПОАК у пациентов с неклапанной ФП, имеющих легкое и умеренное снижение функции почек, сопоставимы с благоприятными клиническими эффектами, выявленными в более широкой выборке лиц с нормальной почечной функцией. Данные об эффективности и безопасности ПОАК у больных ФП с выраженной ХБП, в том числе, у лиц, получающих заместительную почечную терапию, ограничены, что лимитирует их применение у данной категории пациентов.

Все ПОАК показали, как минимум, сопоставимую с варфарином эффективность в профилактике инсуль-

тов, и были лучше антагонистов витамина К в снижении риска внутримозговых кровотечений у пациентов с неклапанной ФП. Прямые сравнительные исследования, которые смогли бы продемонстрировать преимущество одного ПОАК над другим, не выполнялись и, вероятно, не будут проведены. Вместе с тем не прямые сравнения ПОАК дают представление о некоторых преимуществах апиксабана в эффективности и безопасности. Во-первых, апиксабан уменьшает риск летального исхода от любых причин, который является преобладающим в структуре смертности пациентов с ФП. Во-вторых, только апиксабан превосходит варфарин в снижении риска больших кровотечений у пациентов с расчетным клиренсом креатинина < 50 мл/мин. В-третьих, апиксабан имеет один из наилучших профилей безопасности в отношении риска желудочно-кишечных кровотечений. Возможно, эти обстоятельства делают апиксабан наиболее часто назначаемым препаратом при выборе антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.

Правильный выбор рекомендованных дозировок с учетом всех факторов является основополагающим принципом воспроизведения эффектов ПОАК у пациентов с ФП в условиях повседневной клинической практики. В этом аспекте функциональное состояние почек может являться определяющим фактором, что еще раз подчеркивает необходимость его систематического контроля с применением формулы расчетного клиренса креатинина по методу Кокрофта-Голта.

Отношения и Деятельность: публикация статьи поддержана компанией Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities: the publication of the article is supported by Pfizer, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-847. DOI:10.1161/CIRCULATION-AHA.113.005119.
2. Eckardt K.U., Coresh J., Devuyst O., et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013;382:158-69. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60439-0.
3. Boriani G., Savelieva I., Dan G.A., et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making - a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17:1169-96. DOI:10.1093/eurpace/euv202.
4. Friberg L., Hammar N., Ringh M., et al. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm cohort-study on atrial fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J*. 2006;27(16):1954-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehl146.
5. Christiansen C.F., Schmidt M., Lambert A.L., et al. Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1449-54. DOI:10.1111/jth.12652.
6. Pavord S., Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev*. 2011;25:271-8. DOI:10.1016/j.blre.2011.07.001.
7. Jun M., James M.T., Manns B.J., et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ*. 2015;350:h246. DOI:10.1136/bmj.h246.
8. Luo J.C., Leu H.B., Hou M.C., et al. Nonpeptic ulcer, nonvariceal gastrointestinal bleeding in hemodialysis patients. *Am J Med*. 2013;126:e25-e32. DOI:10.1016/j.amjmed.2012.09.010.
9. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-78. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
10. Loo S.Y., Dell'Aniello S., Huiart L., Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:2096-106. DOI:10.1111/bcp.13299.
11. Desai N.R., Krumme A.A., Schneeweiss S., et al. Patterns of initiation of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation - quality and cost implications. *Am J Med*. 2014;127:1075-82. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.05.013.
12. Watanabe H., Watanabe T., Sasaki S., et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158:629-36. DOI:10.1016/j.ahj.2009.06.031.
13. Conen D., Chae C.U., Glynn R.J., et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2011;305:2080-7. DOI:10.1001/jama.2011.659.
14. Shih C.J., Ou S.M., Chao P.W., et al. Risks of death and stroke in patients undergoing hemodialysis with new-onset atrial fibrillation: a competing-risk analysis of a nationwide cohort. *Circulation*. 2016;133:265-72. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018294.
15. Bansal N., Fan D., Hsu C.Y., et al. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001303. DOI:10.1161/JAHA.114.001303.

16. Friberg L, Benson L, Lip G.Y. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36:297-306. DOI:10.1093/eurheartj/ehu139.
17. Winkelmayer W.C., Patrick A.R., Liu J., et al. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:349-57. DOI:10.1681/ASN.2010050459.
18. Goldstein B.A., Arce C.M., Hlatky M.A., et al. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation*. 2012;126:2293-301. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.099606.
19. Chao T.F., Liu C.J., Wang K.L., et al. Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm*. 2014;11:1752-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.06.021.
20. Chan P.H., Huang D., Yip P.S., et al. Ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis. *Europace*. 2016;18:665-71. DOI:10.1093/eurpace/euv289.
21. Piccini J.P., Stevens S.R., Chang Y., et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation*. 2013;127:224-32. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.
22. Roldan V., Marin F., Manzano-Fernandez S., et al. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2013;109:956-60. DOI:10.1160/TH13-01-0054.
23. Singer D.E., Chang Y., Borowsky L.H., et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000250. DOI:10.1161/JAHA.113.000250.
24. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2246-76. DOI:10.1161/CIR.0000000000000665.
25. Bonde A.N., Lip G.Y., Kamper A.L., et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2471-82. DOI:10.1016/j.jacc.2014.09.051.
26. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020 Aug 29;ehaa612. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
27. Ha J.T., Badve S.V., Jun M. Recent evidence for direct oral anticoagulants in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(3):251-61. DOI:10.1097/MNH.0000000000000493.
28. Yang J.Y., Lee T.C., Montez-Rath M.E., et al. Trends in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:495-506. DOI:10.1681/ASN.2011070658.
29. Hagendorn R., Farkas N., Vincze A., et al. Chronic kidney disease severely deteriorates the outcome of gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23:8415-25. DOI:10.3748/wjg.v23.i47.8415.
30. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
31. Abraham N.S., Noseworthy P.A., Yao X., et al. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study. *Gastroenterology*. 2017;152:1014-22. DOI:10.1053/j.gastro.2016.12.018.
32. Padriani R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants in patients with renal failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;44(1):1-12. DOI:10.1007/s13318-018-0501-y.
33. Chang M., Yu Z., Shenker A., et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5):637-45. DOI:10.1002/jcph.633.
34. Leil T.A., Frost C., Wang X., et al. Model-based exposure-response analysis of apixaban to quantify bleeding risk in special populations of subjects undergoing orthopedic surgery. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2014;3:e136. DOI:10.1038/psp.2014.34.
35. Byon W., Sweeney K., Frost C., Boyd R. Population pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory exposure-response analyses of apixaban in subjects treated for venous thromboembolism. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(5):340-9. DOI:10.1002/psp.4.12184.
36. Cirincione B., Kowalski K., Nielsen J., et al. Population pharmacokinetics of apixaban in subjects with non-valvular atrial fibrillation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018;7(11):728-38. DOI:10.1002/psp.4.12347.
37. Wang X., Tirucherai G., Marbury T.C., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5):628-36. DOI:10.1002/jcph.628.
38. Zeitouni M., Giczewska A., Lopes R.D., et al. Clinical and pharmacological effects of apixaban dose adjustment in the ARISTOTLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1145-55. DOI:10.1016/j.jacc.2019.12.060.
39. Mueck W., Stampfuss J., Kubitz D., Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53:1-16. DOI:10.1007/s40262-013-0100-7.
40. Kubitz D., Becka M., Mueck W., et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):703-12. DOI:10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x.
41. Mueck W., Lensing A., Agnelli G., et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(10):675-86. DOI:10.2165/11595320-000000000-00000.
42. Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwellinger E., et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(2):386-99. DOI:10.1124/dmd.107.019083.
43. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(3):292-303. DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x.
44. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:259-68. DOI:10.2165/11318170-000000000-00000.
45. Delanaye P., Guerber F., Scheen A., et al. Discrepancies between the Cockcroft-Gault and Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) equations: implications for refining drug dosage adjustment strategies. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(2):193-205. DOI:10.1007/s40262-016-0434-z.
46. Earley A., Miskulin D., Lamb E.J., et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization. A systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;156:785-95. DOI:10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00391.
47. Levey A.S., Greene T., Schluchter M.D., et al. Glomerular filtration rate measurement in clinical trials. Modification of Diet in Renal Disease Study Group and the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Am Soc Nephrol*. 1993;4:1159-71.
48. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12. DOI:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
49. Delanaye P., Mariat C. The applicability of eGFR equations to different populations. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:513-22. DOI:10.1038/nrneph.2013.143.
50. Delanaye P., Cavalier E., Mariat C., et al. MDRD or CKD EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant? *BMC Nephrol*. 2010;11:8. DOI:10.1186/1471-2369-11-8. DOI:10.1186/1471-2369-11-8.
51. Gaspari F., Ruggenenti P., Porrini E., et al. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int*. 2013;84:164-73. DOI:10.1038/ki.2013.47.
52. MacIsaac R.J., Ekinci E.I., Premaratne E., et al. The chronic kidney disease-Epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation does not improve the underestimation of glomerular filtration rate (GFR) in people with diabetes and preserved renal function. *BMC Nephrol*. 2015;16:198. DOI:10.1186/s12882-015-0196-0.
53. Lingli X., Qing Z., Wenfang X. Diagnostic value of the Modification of Diet in Renal Disease and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equations in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2020;48(6):1-15. DOI:10.1177/0300060520925950.
54. Matzke G.R., Aronoff G.R., Atkinson A.J., et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease - a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80:1122-37. DOI:10.1038/ki.2011.322.
55. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150. DOI:10.1038/ki.2012.76.
56. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41. DOI:10.1159/000180580.
57. Millar J.A. The Cockcroft and Gault formula for estimation of creatinine clearance: a friendly deconstruction. *N Z Med J*. 2012;125:119-22.
58. Flamant M., Haymann J.P., Vidal-Petiot E., et al. GFR estimation using the Cockcroft-Gault, MDRD Study, and CKD-EPI equations in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:847-9. DOI:10.1053/j.ajkd.2012.08.001.
59. MacCallum P.K., Mathur R., Hull S., et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3:e003343. DOI:10.1136/bmjopen-2013-003343.
60. Hellden A., Odar-Cederlof I., Nilsson G., et al. Renal function estimations and dose recommendations for dabigatran, gabapentin and valaciclovir: a data simulation study focused on the elderly. *BMJ Open*. 2013;3:e002686. DOI:10.1136/bmjopen-2013-002686.
61. Melloni C., Peterson E.D., Chen A.Y., et al. Cockcroft-Gault versus modification of diet in renal disease: importance of glomerular filtration rate formula for classification of chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:991-6. DOI:10.1016/j.jacc.2007.11.045.
62. Dufour B., Toussaint-Hacquard M., Kearney-Schwartz A. Glomerular filtration rate estimated by Cockcroft-Gault formula better predicts anti-Xa levels than modification of the diet in renal disease equation in older patients with prophylactic enoxaparin. *J Nutr Health Aging*. 2012;16:647-52. DOI:10.1007/s12603-012-0072-6.
63. European Medicines Agency. Annex I. Summary of product characteristics: Pradaxa [cited Apr 5, 2020]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.
64. European Medicines Agency. Annex I. Summary of product characteristics: Xarelto [cited Apr 5, 2020]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.
65. European Medicines Agency. Annex I. Summary of product characteristics: Eliquis [cited Apr 5, 2020]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf.
66. Andrade J.G., Hawkins N.M., Fordyce C.B., et al. Variability in non-vitamin K antagonist oral anticoagulants dose adjustment in atrial fibrillation patients with renal dysfunction: the influence of renal function estimation formulae. *Can J Cardiol*. 2018;34(8):1010-8. DOI:10.1016/j.cjca.2018.04.019.
67. Steinberg B.A., Holmes D.N., Piccini J.P., et al. Early adoption of dabigatran and its dosing in US patients with atrial fibrillation: results from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000535. DOI:10.1161/JAHA.113.000535.

68. Camm A.J., Amarencu P., Haas S., et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37:1145-53. DOI:10.1093/eurheartj/ehv466.
69. Yao X., Shah N.D., Sangaralingham L.R., et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2779-90. DOI:10.21037/atm.2017.09.19.
70. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L., et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2597-604. DOI:10.1016/j.jacc.2016.09.966.
71. Bell A.D., Gross P., Heffernan M., et al. Appropriate use of antithrombotic medication in Canadian patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2016;117:1107-11. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.12.055.
72. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011;32:2387-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342.
73. Andreu-Cayuelas J.M., Pastor-Perez F.J., Puche C.M., et al. Impact of variations in kidney function on nonvitamin K oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and recent acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69:134-40. DOI:10.1016/j.rec.2015.06.021.
74. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L., et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:625-35. DOI:10.1056/NEJMoa1105594.
75. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
76. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
77. Sherwood M.W., Nessel C.C., Hellkamp A.S., et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2271-2281. DOI:10.1016/j.jacc.2015.09.024.
78. Marijon E., Heuzey J.Y.L., Stuart Connolly S., et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation. A competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation.* 2013;128:2192-201. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491.
79. Hijazi Z., Hohnloser S., Oldgren J., et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation.* 2014;129:961-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
80. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33:2821-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehs274.
81. Eikelboom J., MD, Geno Merli G. Bleeding with direct oral anticoagulants vs warfarin: clinical experience. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11S):3-8. DOI:10.1016/j.ajem.2016.09.046.
82. Schlieper G., Schwenger V., Remppis A., et al. [Anticoagulation in patients with chronic kidney disease: recommendations from the working group "Heart-Kidney" of the German Cardiac Society and the German Society of Nephrology] *Internist (Berl).* 2017;58:512-21. DOI:10.1007/s00108-017-0220-5.
83. Coresh J., Turin T.C., Matsushita K., et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA.* 2014;311:2518-31. DOI:10.1001/jama.2014.6634.
84. Naimark D.M., Grams M.E., Matsushita K., et al. Past decline versus current eGFR and subsequent mortality risk. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2456-66. DOI:10.1681/ASN.2015060688.
85. Chan K.E., Giugliano R.P., Patel M.R., et al. Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2888-99. DOI:10.1016/j.jacc.2016.02.082.
86. Koopman J., van der Hulle T., Maas H., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran 75 mg b.i.d. in patients with severe chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2442-4. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.516.
87. Dias C., Moore K.T., Murphy J., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2016;43:229-36. DOI:10.1159/000445328.
88. De Vriese A.S., Caluwe R., Bailleul E., et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:91-8. DOI:10.1053/j.ajkd.2015.01.022.
89. Steffel J., Verhamme P., Potpara T., 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. *Eur Heart J.* 2018;00:1-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
90. Zhu J., Alexander G.C., Nazarian S., Segal J.B. Trends and variation in oral anticoagulant choice in patients with atrial fibrillation. 2010-2017. *Pharmacotherapy.* 2018;38:907-20. DOI:10.1002/phar.2158.

About the Authors / Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]

eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768

Шаваров Андрей Анатольевич [Andrey A. Shavarov]

eLibrary SPIN 2506-1546, ORCID 0000-0003-3929-431X

Вацик-Городецкая Мария Васильевна

[Maria V. Vatsik-Gorodetskaya] ORCID 0000-0001-9806-4464

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Инфаркт миокарда, осложненный ишемическим инсультом: факторы риска, прогноз, нерешенные проблемы и перспективы профилактики

Зыков М.В.^{1,2*}, Буцев В.В.², Сулейманов Р.Р.³

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

² Городская больница №4, Сочи, Россия

³ Окружной кардиологический диспансер, «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Surgut, Россия

Настоящая работа представляет собой анализ современных публикаций, посвященных различным аспектам развития и течения ишемического инсульта на фоне острого инфаркта миокарда (ИМ). Поиск литературы был проведен на сайтах кардиологических и неврологических обществ, а также по базам данных PubMed, EMBASE, eLibrary с использованием ключевых слов: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, myocardial infarction, acute coronary syndrome, stroke. Авторами настоящего обзора установлено, что, хотя инсульт и относится к достаточно редким осложнениям ИМ, его профилактика является важной задачей, поскольку он ассоциируется с высокой летальностью, инвалидизацией и значительным повышением стоимости лечения. Так, важно своевременно выявить тромбоз полости левого желудочка, зарегистрировать существующую ранее или впервые возникшую фибрилляцию предсердий с последующим назначением антикоагулянтной терапии. Своевременное реперфузионное лечение, назначение статинов и современной двойной антитромботической терапии может снизить риск развития нарушения мозгового кровообращения у больных ИМ. Вполне вероятно, что снижение активности субклинического воспаления после ИМ также позволит снизить риска инсульта, что было недавно показано в исследовании COLCOT. Таким образом, в настоящее время остается актуальным поиск новых знаний о факторах риска инсульта, осложнившего течение ИМ, что позволит разработать более эффективные и персонализированные меры профилактики у пациента с острой коронарной катастрофой.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ишемический инсульт, факторы риска, профилактика, острый коронарный синдром.

Для цитирования: Зыков М.В., Буцев В.В., Сулейманов Р.Р. Инфаркт миокарда, осложненный ишемическим инсультом: факторы риска, прогноз, нерешенные проблемы и перспективы профилактики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):73-82. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-09.

Myocardial Infarction Complicated by Ischemic Stroke: Risk Factors, Prognosis, Unresolved Problems and Possible Methods of Prevention

Zykov M.V.^{1,2*}, Butsev V.V.², Suleymanov R.R.³

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² Sochi City Hospital №4, Sochi, Russia

³ District Cardiology Dispensary, Center for Diagnosis and Cardiovascular Surgery, Surgut, Russia

The present work is devoted to the analysis of modern publications on various aspects of the development and course of ischemic stroke in the presence of acute myocardial infarction. A literature search was conducted on the websites of cardiological and neurological societies, as well as on the PubMed, EMBASE, eLibrary databases using the keywords: myocardial infarction, acute coronary syndrome, stroke, acute cerebrovascular accident, myocardial infarction, acute coronary syndrome, stroke. The authors of this review found that although stroke is a relatively rare complication of myocardial infarction, its prevention is an extremely significant task, since it is associated with high mortality, disability and a significant increase in the cost of treatment. So, it is extremely important to detect thrombosis of the left ventricular cavity in a timely manner, to register preexisting atrial fibrillation that occurs earlier or for the first time, followed by the appointment of anticoagulant therapy. Timely reperfusion treatment, the use of statins and modern dual antithrombotic therapy can reduce the risk of developing cerebrovascular accident in patients with myocardial infarction. It is likely that a decrease in the activity of subclinical inflammation after myocardial infarction will also reduce the risk of stroke, as was recently shown in the COLCOT study. Currently, it remains relevant to search for new knowledge about the risk factors for stroke, which complicated the course of myocardial infarction, which will allow developing more effective and personalized preventive measures in a patient with acute coronary syndrome.

Key words: myocardial infarction, ischemic stroke, risk factors, prevention.

For citation: Zykov M.V., Butsev V.V., Suleymanov R.R. Myocardial Infarction Complicated by Ischemic Stroke: Risk Factors, Prognosis, Unresolved Problems and Possible Methods of Prevention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):73-82. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-09.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mvz83@mail.ru

Received/Поступила: 13.01.2020

Accepted/Принята в печать: 27.01.2020

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) являются ключевой социальной и экономической проблемой во всем мире, так как они определяют высокие показатели заболеваемости, смертности и инвалидизации населения [1], и вклад в это острых форм БСК, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта сложно переоценить. В настоящее время известно, что факторы риска возникновения ИМ ассоциируются и с риском развития инсульта. К таким факторам относятся артериальная гипертензия, дислипидемия, пожилой возраст, сахарный диабет (СД), курение, мультифокальный атеросклероз, субклиническое воспаление [2,3]. Известно, что клинические проявления атеросклероза сосудов сердца и головного мозга неразделимы, что и определило развитие в медицине такого направления, как «кардионеврология» [4].

Целью настоящего обзора является обсуждение современного состояния выявления факторов риска и подходов к адекватной профилактике и лечению ишемического инсульта, развившегося на фоне ИМ.

Частота развития ишемического инсульта у больных инфарктом миокарда

Связь ИМ и ишемического инсульта подтверждены данными исследования А.Е. Merkler и соавт., выявивших не только более высокую частоту развития ишемического инсульта в первые 28 нед после ИМ, но и установивших ассоциацию ишемического инсульта с ранее не распознанным ИМ [5,6]. Несмотря на то, что ишемический инсульт относится к достаточно редким осложнениям ИМ, изучение данной проблемы является актуальным, поскольку инсульт после ИМ многократно ухудшает как госпитальный, так и отдаленный прогнозы [5,7], а также ассоциируется со значительным снижением способности к самообслуживанию пациентов [8] и значимыми экономическими потерями вследствие необратимой инвалидизации [9]. Так, было показано, что в период госпитализации риск летального исхода у пациентов с ИМ и ишемическим инсультом в 5 раз выше, чем у пациентов без инсульта, и может достигать 32% [8,10]. В течение первого года после ИМ, осложненного мозговой катастрофой, летальность в Шведском регистре составляет 36,5%, тогда как без таковой – 18,3% [11]. По данным А.Е. Merkler и соавт. летальность в течение года у пациентов, перенесших ишемический инсульт после ИМ, еще выше, и составляет более 50%. Возможно, такой высокий процент обусловлен средним возрастом выборки в этом исследовании – 79 лет [6]. По данным Российского регистра инсульта «Регион» наличие в анамнезе перенесенного ИМ у пациента с инсультом повышало вероятность летального исхода в течение 3-х лет наблюдения в 1,7 раза [12].

Если оценивать частоту развития инсульта на госпитальном этапе лечения ИМ, то для периода с 70-х до 90-х гг. таковая составила 1,7-5% [13-15]. Стоит отметить, что в упомянутых работах 1978, 1984 и 1989 гг. диагноз инсульта подтверждался клинически, и далеко не всегда выполнялась компьютерная томография головного мозга. В более поздних публикациях оценивалась частота развития инсульта в период госпитализации по поводу ИМ после проведения тромболитической терапии. Так, в исследовании ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) выявлено снижение частоты инсультов в группе комбинированной терапии стрептокиназой и аспирином (0,6% против 1,1%), причем, за счет снижения вероятности ишемического, кардиоэмболического повреждения головного мозга, так как частота внутримозговых кровоизлияний после введения стрептокиназы возрастала с 0 до 0,1% [16]. В исследовании GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II) тканевой активатор плазминогена, назначенный при ИМ с подъемом сегмента ST, приводил к большей частоте развития инсультов любого типа в сравнении со стрептокиназой: 1,33% против 0,94% ($p=0,008$) как за счет незначимого повышения частоты внутримозговых кровоизлияний с 0,29% до 0,49%, так и ишемического повреждения головного мозга с 0,42% до 0,52% [17]. Именно внедрение в рутинную практику при лечении острого ИМ антитромботической терапии позволило ценой повышения риска внутримозговых кровоизлияний снизить частоту ишемического инсульта и летальности [18]. Однако и в эру тромболитики встречались более высокие показатели частоты возникновения инсульта при ИМ. При анализе трендов развития инсульта при ИМ с 1986 по 1999 гг. согласно данным американских исследователей максимальная частота развития инсультов в госпитальный период наблюдалась в 1999 г. – 3%, при этом частота развития ишемического и геморрагического инсульта не разделялась [19]. Последующее совершенствование реперфузионного лечения проведением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ) с последующим продолжительным периодом двойной или тройной антитромботической терапии не привело к значимому снижению частоты развития инсульта. Согласно литературным источникам частота развития ишемического инсульта в течение госпитального этапа лечения ИМ в этот период также составляет примерно 1% [20,21]. Заметное увеличение частоты ишемического инсульта обнаружено в течение первых 30 дней после ИМ, которое в 44 раза превышало таковую в общей популяции [22]. При этом в долгосрочном периоде и ЧКВ и тромболитис ассоциировались с более низкой частотой развития ишемического инсульта в течение года после ИМ [23].

Известно, что частота развития инсульта прогрессивно снижается с каждым днем лечения пациента после начала ИМ. Так, по данным O. Natchet и соавт. каждый второй инсульт происходит в первый день ИМ, а 9 из 10 инсультов – в первые 5 сут [24]. В регистре GRACE были получены несколько другие данные – всего 35,5% инсультов развиваются в течение 5 первых сут после ИМ [10].

В 2018 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования, спланированного для оценки продолжительности периода повышенного риска развития инсульта после острого ИМ. Особенностью данной работы являлось то, что из анализа исключались все больные с инсультом, развившимся в госпитальный период лечения ИМ. Наибольший риск развития инсульта после ИМ был в первые 4 нед после выписки из стационара (относительный риск 2,7), затем он постепенно снижался и сохранялся высоким вплоть до 12 нед после перенесенного ИМ. При этом по сравнению с первым месяцем с 31-го дня до 1 года происходил резкий спад заболеваемости инсультом (в 3,1 раза) [6]. Частота развития инсульта через 1 мес после развития ИМ составляет 1,2% [20], в течение года после ИМ инсульт развивается у 1,7-2,1% больных [21,25]. Согласно анализу крупных исследований в течение первого года после ИМ частота развития ишемического инсульта составляет 4,1% [11,23]. Что касается более длительного периода наблюдения, то имеются данные об отсутствии различий в частоте развития инсульта в общей популяции и у больных после ИМ через 3-4 года [22], эта частота составляет 3,7% (медиана наблюдения – 45 мес) [20].

Особенности клинической картины и прогноз ишемического инсульта, развившегося после инфаркта миокарда

Обращают на себя внимание результаты сравнения выраженности неврологического дефицита и течения инсульта у пациентов с наличием ИМ и без такового. Авторы одного исследования сформировали 2 группы. В первую группу включены 103 пациента с развившимся ишемическим инсультом в течение 28 дней после ИМ, во вторую – 206 больных с ишемическим инсультом без ИМ в анамнезе. Пациенты в первой группе характеризовались более выраженными нарушениями сознания, частым прогрессированием неврологической симптоматики и меньшей частотой ее регресса [26].

Причин худшего прогноза у пациентов с ИМ и ишемическим инсультом может быть несколько. Возможно, при параллельном течении острых сосудистых катастроф тяжелое нарушение гемодинамики, свойственное ИМ, вызывает значимое ухудшение перфузии головного мозга с прогрессирующим ростом яв-

лений злокачественного церебрального отека. Также стандарты в лечении инсульта и ИМ противоречат друг другу, поэтому следование одному из них может приводить к усугублению повреждения одного из органов [27,28]. Негативное влияние гиподинамии, обусловленной двигательными нарушениями при инсульте, на госпитальном этапе реализуется в развитии пневмонии, сепсиса, тромбоэмболии легочной артерии, а в долгосрочном периоде выступает в качестве фактора риска прогрессирующего течения атеросклероза [29].

Помимо двигательных нарушений, со степенью повреждения мозга прямо коррелируют когнитивные нарушения, что приводит как к снижению приверженности пациента к назначенной терапии, так и к недостаточному контролю немедикаментозных мероприятий, связанных с сердечно-сосудистым прогнозом. Развитие депрессии после двойной сердечно-сосудистой катастрофы сопровождается целым рядом изменений в функционировании эндокринной системы (гипоталамуса, гипофиза, надпочечников), а также приводит к дисбалансу в симпатической и парасимпатической регуляции. Это предопределяет развитие нарушений ритма, проводимости и ремоделирования миокарда [30]. Важную роль в ухудшении прогноза у данной категории больных может играть и воспаление. Воспалительный ответ, с одной стороны, индуцируется ИМ и инсультом, с другой стороны, является непосредственным фактором, ведущим к развитию новой сердечно-сосудистой катастрофы [30]. Таким образом, формируется порочный круг, который и приводит к смертельному исходу.

Стоит отметить, что в общепринятой патогенетической классификации ишемического инсульта (TOAST) высокий риск кардиоэмболии сохраняется в первые 4 нед после перенесенного ИМ, являясь ведущей причиной мозговой катастрофы. По мнению авторов, низкий риск кардиоэмболии на фоне ИМ сохраняется до 6 мес после перенесенного ИМ [31-33].

Факторы, ассоциирующиеся с развитием ишемического инсульта в острый период инфаркта миокарда

Большинство авторов выделяют следующие факторы, связанные с развитием ишемического инсульта: пожилой возраст [22,23,34,35], СД [22-24,34,35], перенесенные в прошлом ИМ или инсульт [22,23,34,35], артериальная гипертензия [36], курение [36], снижение клубочковой фильтрации [36,37], хроническая сердечная недостаточность [35], фибрилляция предсердий (ФП) [20,23,24,35], женский пол [24,35], атеросклероз брахиоцефальных артерий и субклиническое воспаление [38].

Стоит отметить, что все вышеперечисленные факторы обуславливают развитие и прогрессирование за-

болеваний, составляющих сердечно-сосудистый континуум, поэтому неудивительно, что по данным множества исследований именно они составляют подавляющую часть предикторов развития инсульта на фоне ИМ. Несколько неожиданными являются результаты крупного исследования А. Ulvenstam и соавт., где с развитием инсульта также ассоциировался прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [23]. Было также показано, что инсульт чаще осложняет течение ИМ с подъемом сегмента ST [10,23,35]. По данным А. Budaj и соавт. частота развития инсульта (ишемического и геморрагического) во время госпитализации составляет 1,3%, 0,9%, 0,5% у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST и с нестабильной стенокардией, соответственно [10]. Ассоциация развития ишемического инсульта при ИМ обнаружена с передней локализацией ИМ, со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [21,24], с повышением класса острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Killip [36]. По данным L. Cronin и соавт. (исследование OASIS) основным фактором, ассоциированным с развитием инсульта после ИМ, являлось выполнение КШ в ранние сроки заболевания [34]. К более специфическим факторам риска относится повышение уровней маркеров воспаления, например, С-реактивного белка [24], фактора роста дифференцировки 15 [39]. Крайне интересным являются результаты ретроспективного исследования J. Ferreira P. и соавт., целью которого было определение факторов риска развития инсульта у пациентов после ИМ со снижением ФВ ЛЖ или сердечной недостаточностью, но без ФП. В анализ вошли данные 22904 пациентов, 30% из которых были женщинами. Стоит отметить, что одним из критериев исключения из исследования являлся прием антикоагулянтов по любой причине. Медиана наблюдения составила 1,9 лет. За этот период инсульт развился у 660 пациентов (2,9%). Анализ данных показал, что в группе больных, перенесших инсульт (n=660), в сравнении с группой пациентов с благоприятным исходом были выше средний возраст, среднее артериальное давление, ниже средняя скорость клубочковой фильтрации, больше женщин, активных курильщиков, случаев ОСН III-IV класса по Killip, сердечной недостаточности, ранее перенесенного инсульта, ИМ, СД. Авторы также разработали модель оценки риска развития инсульта после ИМ. Независимыми переменными, вошедшими в модель, были: возраст; III-IV класс ОСН по Killip; скорость клубочковой фильтрации ≤ 45 мл/мин/1,73 м²; артериальная гипертензия и инсульт в анамнезе. У пациентов с низким риском частота развития инсульта в течение периода наблюдения составила менее 2%, с высоким риском – более 10% [36].

Генез ишемического инсульта в ранний и отдаленный периоды ИМ различны. Было показано, что в остром периоде ИМ генез ишемического инсульта, в основном, является кардиоэмболическим. Так, по данным О. Natchet и соавт. доля кардиоэмболических инсультов в госпитальном периоде ИМ составила 64,6%, тогда как для более трети инсультов этиология была определена как «неизвестная» [24]. В общей популяции доля кардиоэмболических инсультов составляет лишь 20% [40], что объясняется развитием в острый период ИМ таких осложнений, как ФП и тромбоз полости ЛЖ.

Тромбоз полости ЛЖ развивается вследствие нарушения локальной сократимости миокарда на фоне стаза крови, а также локального воспаления миокарда и гиперкоагуляции в остром периоде ИМ [41]. Хорошо известно, что тромб ЛЖ преимущественно локализуется в области вершины у больных с трансмуральным передним ИМ со сниженной ФВ ЛЖ. Вероятной причиной этого являются особенности кровоснабжения сердца. Передняя нисходящая артерия снабжает кровью основную часть миокарда ЛЖ, оборачиваясь вокруг вершины сердца (в трех четвертях случаев), что приводит, в случае ее окклюзии, к развитию крупноочагового переднего ИМ с вовлечением вершины левого желудочка, и, как следствие, к формированию тромба. Частота выявления тромбов ЛЖ варьирует в широких пределах в разных исследованиях, что обусловлено несколькими причинами – отличиями характеристик для выборок пациентов, выбранными методами оценки и временем проведения визуализации. В «дотромботическую» и «тромботическую» эпохи частота выявления тромбоза полости ЛЖ при переднем ИМ была достаточно высокой, и составляла 40% и 28%, соответственно [42,43]. Внедрение ЧКВ, уменьшение времени открытия артерии, последующее назначение агрессивной антитромботической терапии привело к значительному снижению частоты выявления тромбов в полости ЛЖ у пациентов с передним ИМ, которая варьирует, по различным данным, от 1,5% до 15,2% [44,45]. В исследование S. Khoury и соавт. был включен 2071 пациент с ИМ с подъемом сегмента ST после успешного ЧКВ, эхокардиография (Эхо-КГ) проводилась в течение 24-48 ч, что является наиболее приближенным к реальной клинической практике. Частота выявления тромбов в полости ЛЖ составила всего 1,5% [45], однако эта частота может быть недооцененной, поскольку была показана малая информативность трансторакальной Эхо-КГ в выявлении тромбов полости ЛЖ. По данным мета-анализа Н. Bulluck и соавт. чувствительность трансторакальной Эхо-КГ в выявлении тромбоза ЛЖ составила всего 29%, которая, однако, значительно увеличивалась (до 70%) в группе пациентов с передним ИМ и сниженной

ФВ ЛЖ. Частота обнаружения тромбов в полости ЛЖ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с ИМпST составляет 6,3%, причем, у пациентов с передним ИМ – 12,2%, а при сочетании с ФВ ЛЖ менее 50% – 19,2%. Оптимальный период выявления тромбоза ЛЖ составляет 2 нед после начала ИМ [46]. По данным J. Phan и соавторов (2019 г.) чувствительность Эхо-КГ была несколько выше – 50%. Тромбоз ЛЖ в течение госпитализации после ИМ был диагностирован при помощи Эхо-КГ у 6,2% пациентов, тогда как МРТ позволила выявить данное осложнение у 12,3% больных ИМ [47]. По результатам других исследований частота тромбоза ЛЖ при ИМ и ЧКВ, выявленного при помощи МРТ, составляет от 3,5 до 8% [48,49]. Возможно, относительно низкая частота выявления тромбов в полости ЛЖ в данных исследованиях была обусловлена временем проведения МРТ от начала ИМ (от 7 до 30 дней в исследовании J.W. Weinsaft и соавт. [48] и в течение первых 7 дней в исследовании J. Poss [49]). Это предположение подтверждается данными B. Gellen и соавт. о том, что максимальная частота выявления тромбоза ЛЖ приходится на 9-12 сут после ИМ [50], однако P. Meurin и соавт. были получены данные о том, что большинство тромбов ЛЖ формируются через 8-30 дней после ИМ со сниженной ФВ ЛЖ [51], что делает выбор времени визуализации полостей сердца в исследовании J.W. Weinsaft и соавт. [48] вполне рациональным. Было показано, что данное осложнение развивается и в отдаленном периоде после ИМ: через 3-6 мес после ИМ выполнение динамической МРТ выявляло тромбы в полости ЛЖ у 3,6% пациентов. Частота полного лизиса тромба к этому периоду составила 88% [46]. Предрасполагающими факторами развития тромбоза ЛЖ являлись: ИМ с элевацией сегмента ST передней локализации; время от начала клиники ИМ до госпитализации более 12 ч [52]; динамическая дилатация полостей сердца; снижение ФВ ЛЖ; большая площадь повреждения миокарда; микроваскулярный тип обструкции [47]. Следует отметить, что формирование тромбов в ЛЖ далеко не всегда приводит к тромбоэмболическим осложнениям. Довольно показательным в этом плане является исследование, где наблюдали за пациентами с тромбозом ЛЖ после переднего ИМ, которые не принимали антикоагулянты (n=21). Через год тромбоз ЛЖ сохранялся у 38% пациентов, через 2 года – у 24%. Эпизодов тромбоэмболии у данных пациентов не регистрировалось [42]. По данным S. Khoury и соавт. частота развития тромбоэмболических осложнений среди пациентов с выявленными тромбами в полости ЛЖ в остром периоде ИМ в течение госпитализации составила 6,5% [45]. В исследовании J. Phan и соавт. таковая была еще ниже – 1,4% [47].

Другой фактор риска инсульта при ИМ – ФП, которая осложняет течение ИМ с частотой 6-21% [53,54] и является независимым предиктором смертности при ИМ. Стоит отметить, что во многих исследованиях авторы при анализе разделяют ФП, которая имелась в анамнезе до ИМ (хроническая ФП) и ФП, которая возникла впервые как осложнение текущего ИМ (новая ФП). Частота «новой» ФП сильно разнится в литературных источниках: так, по данным Braga C.G. и соавт. (2015 г.) на долю «новой» ФП приходится 71,4% (около 2/3), тогда как в других исследованиях она регистрировалась гораздо реже – T. Podolecki и соавт. показано, что частота развития «новой» ФП составляет 3,66% (всего из 9,46% пациентов с любой формой ФП) [55]. В исследовании P. Maagh и соавт. «новая» ФП регистрировалась у 42,1% больных ИМ. Такой широкий диапазон частот выявления «новой» ФП, возможно, обусловлен различиями в характеристиках групп пациентов: так, в исследование C.G. Braga включались пациенты с острым коронарным синдромом, частота проведения интервенционного вмешательства у которых была немногим выше 50% [53], тогда как T. Podolecki и соавт. анализировали данные больных только после интервенции по поводу ИМ [55]. Различия в частоте могли быть обусловлены неодинаковыми подходами при определении пациента в группу хронической или «новой» ФП, противоречия имеются и в результатах исследований, свидетельствующих об ассоциации различных вариантов ФП с госпитальным и отдаленным прогнозом заболевания. По сравнению с больными с хронической ФП риск госпитальной смертности выше у пациентов с впервые возникшим пароксизмом ФП на 87% [56], эти данные подтверждаются результатами исследования C.G. Braga, где госпитальная летальность с впервые возникшей ФП составила 11,3%, тогда как с хронической ФП – 3,5%, а без ФП – 4,3%. При этом через 6 мес наблюдения летальность статистически значимо чаще регистрировалась в группе хронической ФП (10,6% против 6,3%, $p=0,014$) [53]. В другом исследовании как госпитальная, так и 2-х летняя летальность оказалась выше при хронической ФП, чем при впервые выявленной [57].

В исследовании C.G. Braga было определено, что у пациентов с «новой» ФП выше риск госпитального инсульта (2,8%) по сравнению с хронической ФП (1,8%) или пациентами с острым коронарным синдромом без ФП (0,8%); статистически значимы различия были только между группами без ФП и с «новой» ФП. Через 6 мес наблюдения как «новая», так и хроническая ФП ассоциировалась с 2-х кратным повышением риска развития ишемического инсульта [53]. По данным O. Zusman и соавт. «новая» ФП после ИМ увеличивала риск развития инсульта в 35 раз (медиана

наблюдения составила 41 мес) [58]. Такие различия обусловлены не только особенностью исследуемых групп, но и длительностью наблюдения. Luo J. и соавт. также обнаружили достоверную ассоциацию «новой» ФП при ИМ с развитием инсульта в сравнении с синусовым ритмом на госпитальном и отдаленном этапах наблюдения [20]. Помимо мета-анализов, связь «новой» ФП с развитием ишемического инсульта подтвердилась в проспективном исследовании: C.N. Bang и соавт. включили в анализ 89703 пациентов с ИМ и оценили их прогноз через 5 лет. «Новая» ФП являлась независимым фактором риска развития фатального и нефатального инсульта [59].

Хотелось бы отметить, что разделение ФП на вновь возникшую и имевшуюся в анамнезе до ИМ имеет практический интерес, поскольку, если при хронической ФП вопрос о назначении антикоагулянтов вполне понятен, то отношение врачей к «новой» ФП не всегда однозначно. В ряде исследований было установлено, что пароксизм впервые возникшей ФП расценивался врачами как доброкачественное осложнение острого ИМ, и антикоагулянтная терапия таким пациентам назначалась достаточно редко [60]. При этом установлено, что частота рецидивов нарушения ритма после купирования вновь возникшей ФП составляет от 10 до 34% [61,62]. Случаи инсульта у этой группы пациентов в течение первого года наблюдения составляли, по данным разных авторов, от 4,4% [58] до 10,2% [62] на фоне приема антиагрегантной терапии. Интересными являются данные P. Jabre и соавт., показавших, что «новая» ФП после ИМ в течение 2 дней развивается у 30%, с 3 по 30 день ИМ – у 16% пациентов, тогда как у большей части больных ИМ (54%) ФП развивается через 30 и более дней после ИМ [63], то есть, уже после выписки пациента из стационара, и именно это ведет к неназначению антикоагулянтов у большинства из них. Стоит отметить, что, помимо ФП, к развитию инсульта после ИМ могут привести более «тонкие» нарушения работы предсердий, такие как дисфункция предсердий и предсердная кардиомиопатия [64]. Предикторами впервые возникшей ФП при ИМ определены: передний инфаркт, ИМ с подъемом ST, женский пол, пожилой возраст, артериальная гипертензия, снижение скорости клубочковой фильтрации, увеличение уровня С-реактивного белка [61,65,66]. Эти же факторы тесно коррелируют с развитием инсульта на фоне ИМ. В исследовании K.H. Congo и соавт. с «новой» ФП после ИМ ассоциировались также полная атрио-вентрикулярная блокада и нижняя локализация ИМ [60].

Описаны и другие, альтернативные, механизмы патогенеза инсульта после ИМ. Например, повышенная активность коагуляционного звена системы гемостаза [67], а также повышенный уровень провоспалитель-

ных цитокинов во время острого коронарного синдрома, сохраняющийся в системном кровотоке не менее 6 мес, потенциально могут привести к усилению тромбообразования и последующим тромбоэмболическим событиям, в том числе, и к развитию инсульта [68]. Активация катехоламинов после ИМ также может привести к усилению агрегации тромбоцитов и образованию тромба [69]. При ИМ происходит выброс в кровь множества цитокинов, которые вызывают нестабильность атеросклеротических бляшек в системе брахиоцефальных и других магистральных артерий [70]. Так, нестабильные атеросклеротические бляшки были выявлены у 42% пациентов с острым коронарным синдромом против 8% больных со стабильной стенокардией [71]. Это может вызывать разрыв покрышки атеросклеротической бляшки с последующим формированием тромба и его эмболией в мозговые артерии.

Инсульт, развившийся вследствие выполнения чрезнажного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда

Отдельно хотелось бы обсудить инсульт, осложняющий выполнение ЧКВ при ИМ, которое является «золотым стандартом» в лечении острого коронарного синдрома [72]. Любое оперативное вмешательство сопровождается риском осложнений. Риск инсульта, верификация которого проводилась на основании клинических проявлений, на фоне ЧКВ составляет от 0,13% до 0,48% [73,74]. По данным P.K. Myint и соавт., проанализировавших данные 560439 пациентов после ургентного/элективного ЧКВ, частота развития ишемического инсульта составила 0,1% [75]. Lund C. и соавт. подвергли МРТ головного мозга и нейропсихологическому тестированию 47 пациентов накануне и на следующий день после плановых ЧКВ. На протяжении проведения ЧКВ пациенты подвергались транскраниальной микроэмболодетекции и наблюдению невролога. Выявлено, что церебральная микроэмболия регистрировалась у всех пациентов, причем, большая часть микроэмболий была «газовая» (92,1%), и только 7,9% была представлена «твердыми» микроэмболами. Учитывая, что у 78,7% пациентов процедура проводилась доступом через правую лучевую артерию, большее количество микроэмболов регистрировались в системе правой средней мозговой артерии, их количество положительно коррелировало с продолжительностью исследования, количеством контраста, частотой промывания катетера и проведением вентрикулографии. У 15,2% больных были выявлены признаки повреждения головного мозга в режиме DWI MPT спустя сутки после проведения ЧКВ, с преобладанием нарушений в вертебро-базиллярном бассейне. Частота повреждения головного мозга прямо коррелировала с

количеством зарегистрированных твердых микроэмболий, продолжительностью исследования. У всех пациентов с повреждением головного мозга по данным МРТ использован лучевой доступ для вмешательства (у пациентов с бедренным доступом изменений по данным МРТ выявлено не было). Нейропсихологическая оценка выявила когнитивное ухудшение у 16,7% пациентов, перенесших элективные ЧКВ. Когнитивная недостаточность была связана со степенью выявленных на МРТ нарушений перед вмешательством, и не зависела от количества выявленных микроэмболий. У 3 пациентов (6,4%) развились симптомы преходящего неврологического дефицита (2 пациента с лучевым доступом и 1 – с бедренным), но только у одного из них был выявлен очаг повреждения мозга при МРТ [76]. Несмотря на все выявленные изменения, диагноз инсульта не был поставлен ни одному пациенту, однако количество преходящих нарушений мозгового кровообращения было достаточно велико – 6,4%.

В последние годы частота ишемического инсульта на фоне ЧКВ несколько увеличилась из-за возрастающей коморбидности пациентов и их более старшего возраста. Наоборот, частота геморрагического инсульта снизилась вследствие сокращения использования тромболитиков и более строгого мониторинга коагуляции во время ЧКВ [77]. Независимыми предикторами перипроцедурного инсульта определены: пожилой возраст, женский пол, перенесенный инсульт в анамнезе, использование внутриаортального баллонного контрапульсатора, ИМ с подъемом сегмента ST, женский пол, ЧКВ или КШ в анамнезе, применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa [75]. Было подсчитано, что риск перипроцедурного ишемического инсульта увеличивается на ~35% для каждого балла по шкале CHA₂DS₂-VASc [78]. Самый высокий риск инсульта после ЧКВ сохраняется в течение первых 48 ч, с дальнейшим снижением в течение 2 нед, и затем этот риск не отличается от общей популяции пациентов с острым коронарным синдромом [77]. Другими авторами показано, что повышенный риск развития инсульта после ЧКВ сохраняется в течение 8 нед после выполнения вмешательства [79]. Основными механизмами перипроцедурного инсульта являются отрыв атеросклеротического материала аорты, диссекция артерий, гипотония, высокое артериальное давление, воздушная эмболия, агрессивное применение антиагрегантов и антикоагулянтов, применение внутриаортального баллонного контрапульсатора и катетеров для тромбэктомии. Перипроцедурные инсульты связаны с увеличением риска летальности в течение первого месяца, которая составляет 30% [77].

Таким образом, можно сделать вывод, что, хотя инсульт и относится к достаточно редким осложнениям ИМ, его профилактика является значимой задачей,

поскольку он ассоциируется с высокой летальностью, инвалидизацией и значительным повышением стоимости лечения.

Профилактика ишемического инсульта после инфаркта миокарда

Знания о факторах риска инсульта, произошедшего на фоне ИМ, позволяют с уверенностью осуществлять профилактические мероприятия.

К реальным мероприятиям, относящимся к разряду профилактических, относится раннее назначение антикоагулянтов при выявлении тромбов в полости ЛЖ и ФП на фоне ИМ. В настоящее время вопрос о профилактике развития тромбоза ЛЖ у пациентов с высоким риском его возникновения остается неизученным. В исследовании WARIS II варфарин в монотерапии или в комбинации с аспирином в сравнении с монотерапией аспирином значимо снижал риск развития тромбоза ишемического инсульта, однако ассоциировался с большим риском кровотечений [80]. Такие же результаты были получены при мета-анализе 14 исследований, включавших пациентов с острым коронарным синдромом [81]. При сравнении эффекта аспирина и варфарина у пациентов с сердечной недостаточностью (исследование WARCEF) было выявлено снижение частоты развития ишемического инсульта в группе варфарина, но с увеличением риска развития кровотечений [82]. Имеются данные, что дополнительное назначение варфарина к двойной антитромбоцитарной терапии ассоциировалось с повышением частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [83].

В настоящее время накоплен опыт применения прямых оральных антикоагулянтов с целью предупреждения ишемического инсульта у больных ИМ с синусовым ритмом, то есть, без исходных показаний к назначению стандартной полной дозы антикоагулянтов. Так, ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут при добавлении к двойной антитромбоцитарной терапии в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 показал высокую эффективность в плане профилактики развития повторных сердечно-сосудистых катастроф (в том числе, и инсульта) после острого коронарного синдрома, однако риск кровотечений возрастал при этом в 2 раза [84]. Следует отметить, что у пациентов не только с ранее перенесенным ИМ, но и с сердечной недостаточностью ривароксабан в дозе 2,5 мг в дополнении к аспирину также снижал, в первую очередь, риск инсульта ценой повышения риска кровотечения [85,86]. При этом сердечная недостаточность, регистрируемая в постинфарктном периоде, по данным Шведского регистра RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions) повышала риск ишемического инсульта на 39%. По данным этого же регистра, в который было включено с

1998 по 2008 гг. 173233 пациентов с инфарктом миокарда, было выявлено, что со снижением риска ишемического инсульта в течение года после инфаркта миокарда ассоциировались: выполнение ЧКВ и тромболитической терапии, а также назначение статинов, ацетилсалициловой кислоты, P2Y₁₂-ингибиторов. При этом назначение иАПФ ассоциировалось с повышенным риском инсульта в течение года после ИМ на 14% ($p < 0,001$). Это связано с тем, как предполагают авторы, что иАПФ чаще назначались более тяжелым пациентам и, в частности, с наличием застойной сердечной недостаточности [23].

В документах 2013 г. по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов и 2012 г. Американского колледжа торакальных врачей при переднем ИМ и высоком риске развития тромбоза ЛЖ (апикальный акинез или дискинез, ФВ ЛЖ $< 40\%$ по данным Эхо-КГ) назначение пациентам антикоагулянтов считалось возможным (Класс IIb, уровень C), однако в течение короткого промежутка времени (до 3 мес) и в зависимости от первичной тактики лечения [87,88]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2017 г. данная проблема не описана [72]. В систематическом обзоре A. Bastiany, который был посвящен профилактике формирования тромбов в полости ЛЖ после ИМ, было отмечено, что в настоящее время нет убедительных доказательств в поддержку комбинации оральных антикоагулянтов и двойной антитромбоцитарной терапии для профилактики тромбоза ЛЖ у пациентов, перенесших первичное ЧКВ. Более того, из-за доступности новых, более мощных ингибиторов P2Y₁₂, выбор традиционной тройной антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел и варфарин) означает повышение риска кровотечений и потенциальное исключение продемонстрированных в других исследованиях преимуществ

двойной антитромботической терапии с применением тикагрелора или прасугрела. Высказывается предположение, что комбинация ацетилсалициловой кислоты с тикагрелором или прасугрелом может быть достаточной для профилактики тромбоза полости ЛЖ и снижения риска системной эмболии на его фоне [89].

Учитывая доказанную роль субклинического воспаления в патогенезе осложнений ИМ, в настоящее время ведется активный поиск препаратов, способных безопасно и эффективно предотвратить сердечно-сосудистые катастрофы через влияние на биомаркеры воспаления. Представляют интерес результаты Канадского исследования COLCOT, в котором выявлено, что колхицин в дозе 0,5 мг/сут статистически значимо снижал частоту сердечно-сосудистых катастроф в течение 22,6 мес после инфаркта миокарда (отношение шансов 0,77, 95% доверительный интервал 0,61-0,96; $p = 0,02$). В первую очередь, благоприятный эффект колхицина достигался за счет снижения частоты инсульта (отношение шансов 0,26, 95% доверительный интервал 0,10-0,70) [90].

Заключение

Таким образом, проблема ишемического инсульта на фоне ИМ остается актуальной по частоте встречаемости и клинико-прогностическим последствиям этого осложнения, несмотря на активное применение эндоваскулярной реваскуляризации, антиагрегантов и антикоагулянтов в современной клинической практике. Знания о факторах риска этого тяжелого осложнения ИМ позволят персонализировать меры профилактики у пациента с острой коронарной катастрофой.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Key facts [cited by Jan 25, 2020]. Available from: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Boehme A.K., Esenwa C., Elkind M.S. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472-95. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
3. Chichkova M.A., Kozlova O.S., Orlov F.V. Features of the combination of myocardial infarction and acute stroke. *Astrakhan Medical Journal.* 2016;11(1):55-63 (In Russ.) [Чичкова М.А., Козлова О.С., Орлов Ф.В. Особенности сочетания инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. *Астраханский Медицинский Журнал.* 2016;11(1):55-63].
4. Suslina Z.A., Fonjakin A.V., Geraskina L.A., et al. Practical Cardioneurology. Moscow: IMA-PRESS; 2010 (In Russ.) [Суслина З.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. и др. Практическая кардионеврология. М.: ИМА-ПРЕСС; 2010].
5. Merkle A.E., Sigurdsson S., Eiriksdottir G., et al. Association Between Unrecognized Myocardial Infarction and Cerebral Infarction on Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Neurol.* 2019;76(8):956-61. DOI:10.1001/jamaneurol.2019.1226.
6. Merkle A.E., Diaz I., Wu X., et al. Duration of heightened ischemic stroke risk after acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(22):e010782. DOI:10.1161/JAHA.118.010782.
7. Putaala J., Nieminen T. Stroke Risk Period After Acute Myocardial Infarction Revised. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(22):e011200. DOI:10.1161/JAHA.118.011200.
8. Harii E., Tisminetzky M., Lessard D., et al. Twenty-five-year (1986-2011) trends in the incidence and death rates of stroke complicating acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2018;131(9):1086-94. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.04.018.
9. O'Sullivan A.K., Rubin J., Nyambose J., et al. Cost estimation of cardiovascular disease events in the US. *Pharmacoeconomics.* 2011;29(8):693-704. DOI:10.2165/11584620-000000000-00000.
10. Budaj A., Flasincka K., Gore J.M., et al. Magnitude of and risk factors for in-hospital and postdischarge stroke in patients with acute coronary syndromes findings from a global registry of acute coronary events. *Circulation.* 2005;111(24):3242-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512806.
11. Brammås A., Jakobsson S., Ulvenstam A., Moos T. Mortality after ischemic stroke in patients with acute myocardial infarction: predictors and trends over time in Sweden. *Stroke.* 2013;44(11):3050-5. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.001434.
12. Okshina E.Yu., Loukianov M.M., Martsevich S.Yu., et al. Patients with History of Myocardial Infarction and Acute Cerebrovascular Accident in Clinical Practice: Demographic, Clinical Characteristics, Drug Treatment and Outcomes (Data of Outpatient and Hospital Registry REGION). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(5):656-662 (In Russ.) [Окшина Е.Ю., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., и др. Больные с сочетанием перенесенных инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения в клинической практике: демографические и клинико-анамнестические характеристики, медикаментозное лечение и исходы (данные амбулаторных и госпитального регистров РЕГИОН). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(5):656-662]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-656-662.
13. Nakaoka T., Sada T., Kira Y., et al. Risk factors for the complication of cerebral infarction in Japanese patients with acute myocardial infarction. *Jpn Heart J.* 1989;30(5):635-43. DOI:10.1536/jhj.30.635.

14. Komrad M.S., Coffey C.E., Coffey K.S., et al. Myocardial infarction and stroke. *Neurology*. 1984;34(11):1403-9. DOI:10.1212/wnl.34.11.1403.
15. Thompson P.L., Robinson J.S. Stroke after acute myocardial infarction: relation to infarct size. *Br Med J*. 1978;2(6135):457-9. DOI:10.1136/bmj.2.6135.457.
16. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group *Lancet*. 1988;2(8607):349-60. PMID: 2899772.
17. Maggioni A.P., Franzosi M.G., Santoro E., et al. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and The International Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327(1):1-6. DOI:10.1056/NEJM199207023270101.
18. Averkov O.V., Pavlikova E.P., Tyulkina E.E. The place for systemic thrombolysis in modern reperfusion methods for myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(9):77-83 (In Russ.) [Аверков О.В., Павликова Е.П., Тюлькина Е.Е. Место системного тромболитиза в современной реперфузионной терапии инфаркта миокарда. *Российский Кардиологический Журнал*. 2014;9(113):77-83]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-9-77-83.
19. Spencer F.A., Gore J.M., Zarzebski J., et al. Trends (1986 to 1999) in the incidence and outcomes of in-hospital stroke complicating acute myocardial infarction (The Worcester Heart Attack Study). *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(4):383-8. DOI:10.1001/archinte.168.19.2104.
20. Luo J., Li H., Qin X., et al. Increased risk of ischemic stroke associated with new-onset atrial fibrillation complicating acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;265:125-31. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.04.096.
21. Witt B.J., Ballman K.V., Brown R.D. Jr., et al. The incidence of stroke after myocardial infarction: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119(4):354.e1-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2005.10.058.
22. Witt B.J., Brown R.D. Jr., Jacobsen S.J., et al. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2005;143(11):785-92. DOI:10.7326/0003-4819-143-11-200512060-00006.
23. Ulvenstam A., Kajermo U., Modica A., et al. Incidence, Trends, and Predictors of Ischemic Stroke 1 Year After an Acute Myocardial Infarction. *Stroke*. 2014;45(11):3263-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.005770.
24. Hachet O., Guenancia C., Stamboul K., et al. Frequency and predictors of stroke after acute myocardial infarction: specific aspects of in-hospital and postdischarge events. *Stroke*. 2014;45(12):3514-20. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.006707.
25. Li S., Peng Y., Wang X., et al. Cardiovascular events and death after myocardial infarction or ischemic stroke in an older Medicare population. *Clin Cardiol*. 2019;42(3):391-9. DOI:10.1002/clc.23160.
26. Moote T., Olofsson B.O., Stegmayr B., Eriksson P. Ischemic stroke. Impact of a recent myocardial infarction. *Stroke*. 1999;30(5):997-1001. DOI:10.1161/01.str.30.5.997.
27. Savchuk E.A., Shevchenko I.V., Savchuk O.M. Cardiogenic insults: causes, mechanisms of development, peculiarities of the current. *Krymskij Terapevicheskij Zhurnal*. 2018;(3):53-8 (In Russ.) [Савчук Е.А., Шевченко И.В., Савчук О.М. Кардиогенные инсульты: причины, механизмы развития, особенности течения. *Крымский Терпевтический Журнал*. 2018;(3):53-8].
28. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные Гипертензии*. 2019;16(1):6-31].
29. Bojcov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G., et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ J Cardiol*. 2018;23(6):7-122 (In Russ.) [Бойцов С.А., Порогова Н.В., Бубнова М.Г., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;23(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
30. Chen Z., Venkat P., Seyfried D., et al. Brain-heart interaction: cardiac complications after stroke. *Circ Res*. 2017;121(4):451-68. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.311170.
31. Adams Jr H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41. DOI:10.1161/01.str.24.1.35.
32. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R., et al. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):502-28. DOI:10.1159/000210433.
33. Ay H., Furie K.L., Singhal A., et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58(5):688-97. DOI:10.1002/ana.20617.
34. Cronin L., Mehta S.R., Zhao F., et al. Stroke in relation to cardiac procedures in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a study involving >18 000 patients. *Circulation*. 2001;104(3):269-74. DOI:10.1161/01.cir.104.3.269.
35. Kajermo U., Ulvenstam A., Modica A., et al. Incidence, trends, and predictors of ischemic stroke 30 days after an acute myocardial infarction. *Stroke*. 2014;45(5):1324-30. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.001963.
36. Ferreira J.P., Gierd N., Gregson J., et al. stroke risk in patients with reduced ejection fraction after myocardial infarction without atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):727-35. DOI:10.1016/j.jacc.2017.12.011.
37. Jakobsson S., Graipe A., Huber D., et al. The risk of ischemic stroke after an acute myocardial infarction in patients with decreased renal function. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(6):460-9. DOI:10.1159/000363616.
38. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Diagnosis of latent forms of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. Is there any practical sense? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2012;(1):12-6 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Каштап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? *Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний* 2012;(1):12-6].
39. Hagström E., James S.K., Bertilsson M., et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. *Eur Heart J*. 2016;37(16):1325-33. DOI:10.1093/eurheartj/ehv491.
40. Damulin I.V., Andreev D.A., Salpagarova Z.K. Cardioembolic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):80-6 (In Russ.) [Дамулин И.В., Андреев Д.А., Салпагарова З.К. Кардиоэмболический инсульт. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. 2015;(1):80-6]. DOI:10.14412/2074-2711-2015-1-80-86.
41. Delewi R., Zijlstra F., Piek J.J. Left ventricular thrombus formation after acutemyocardial infarction. *Heart*. 2012;98(23):1743-9. DOI:10.1136/heartjnl-2012-301962.
42. Nihoyannopoulos P., Smith G.C., Maseri A., Foale R.A. The natural history of left ventricular thrombus in myocardial infarction: a rationale in support of masterly inactivity. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(4):903-11. DOI:10.1016/0735-1097(89)90463-4.
43. Vecchio C., Chiarella F., Lupi G., et al. Left ventricular thrombus in anterior acute myocardial infarction after thrombolysis: a GISSI-2 connected study. *Circulation*. 1991;84(2):512-9. DOI:10.1161/01.cir.84.2.512.
44. Driesman A., Hyder O., Lang C., et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus after primary percutaneous coronary intervention for anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2015;38(10):590-7. DOI:10.1002/clc.22450.
45. Khoury S., Carmon S., Margolis G., et al. Incidence and outcomes of early left ventricular thrombus following ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(9):695-701. DOI:10.1007/s00392-017-1111-4.
46. Bulluck H., Chan M.H.H., Paradies V., et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):72. DOI:10.1186/s12968-018-0494-3.
47. Phan J., Nguyen T., French J., et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus formation following acute ST-segment elevation myocardial infarction: A serial cardiac MRI study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;24:100395. DOI:10.1016/j.ijcha.2019.100395.
48. Weinsaft J.W., Kim J., Medicherla C.B., et al. Echocardiographic algorithm for post-myocardial infarction LV thrombus: a gatekeeper for Thrombus evaluation by delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(5):505-15. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.06.017.
49. Poss J., Desch S., Eitel C., et al. Left ventricular thrombus formation after st-segment-elevation myocardial infarction: insights from a cardiac magnetic resonance multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(10):e003417. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.115.003417.
50. Gellen B., Biele L., Logeart D., et al. timing of cardiac magnetic resonance imaging impacts on the detection rate of left ventricular thrombus after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(11):1404-5. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.12.006.
51. Meurin P., Brandao Carreira V., Dumaine R., et al. Incidence, diagnostic methods, and evolution of left ventricular thrombus in patients with acute myocardial infarction and low left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *Am Heart J*. 2015;170(2):256-62. DOI:10.1016/j.ahj.2015.04.029.
52. Mir J.U., Raheel Jahangir J., Asfandyar Q., et al. Left ventricular thrombus in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26(4):491-5. PMID: 25672172.
53. Braga C.G., Ramos V., Martins J., et al. Impact of atrial fibrillation type during acute coronary syndromes: Clinical features and prognosis. *Rev Port Cardiol*. 2015;34(6):403-10. DOI:10.1016/j.repc.2015.01.010.
54. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038-45. DOI:10.1093/eurheartj/ehn579.
55. Podolecki T., Lenarczyk R., Kowalczyk J., et al. Effect of type of atrial fibrillation on prognosis in acute myocardial infarction treated invasively. *Am J Cardiol*. 2012;109(12):1689-93. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.02.009.
56. Angeli F., Reboli G., Garofoli M., et al. Atrial fibrillation and mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(5):601-10. DOI:10.1007/s11886-012-0289-3.
57. Maagh P., Butz T., Wickenbrock I., et al. New-onset versus chronic atrial fibrillation in acute myocardial infarction: differences in short- and long-term follow-up. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(2):167-75. DOI:10.1007/s00392-010-0227-6.
58. Zusman O., Amit G., Gilutz H., Zahger D. The significance of new onset atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(1):17-22. DOI:10.1007/s00392-011-0357-5.
59. Bang C.N., Gislason G.H., Greve A.M., et al. New-onset atrial fibrillation is associated with cardiovascular events leading to death in a first time myocardial infarction population of 89,703 patients with long-term follow-up: a nationwide study. *J. Am. Heart Assoc*. 2014;3(1):e000382. DOI:10.1161/JAHA.113.000382.
60. Congo K.H., Belo A., Carvalho J., et al. New-onset atrial fibrillation in st-segment elevation myocardial infarction: predictors and impact on therapy and mortality. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(5):948-57. DOI:10.5935/abc.20190190.
61. Asanin M.R., Vasiljevic Z.M., Matic M.D., et al. The long-term risk of stroke in patients with acute myocardial infarction complicated with new-onset atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2009;32(8):467-70. DOI:10.1002/clc.20603.
62. Siu C.W., Jim M.H., Ho H.H., et al. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke. *Chest*. 2007;132(1):44-9. DOI:10.1378/chest.06-2733.
63. Jabre P., Jouven X., Adnet F., et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation*. 2011;123(19):2094-100. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192.

64. Kamel H., Bartz T.M., Elkind M.S.V., et al. Atrial cardiopathy and the risk of ischemic stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Stroke*. 2018;49(4):980-6. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.020059.
65. Shiyovich A., Axelrod M., Gilutz H., Plakht Y. Early versus late new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction: differences in clinical characteristics and predictors. *Angiology*. 2019;70(10):921-8. DOI:10.1177/0003319719867542.
66. Iwakura K., Okamura A., Koyama Y., et al. Abstract 15315: Clinical Risk Factors for Onset of Atrial Fibrillation Early After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2016;134:A15315.
67. Loeffen R., van Oerle R., Leers M.P., et al. Factor XIa and thrombin generation are elevated in patients with acute coronary syndrome and predict recurrent cardiovascular events. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158355. DOI:10.1371/journal.pone.0158355.
68. Fioranelli M., Bottacchioli A.G., Bottacchioli F., et al. Stress and inflammation in coronary artery disease: a review psychoneuroendocrinology-based. *Front Immunol*. 2018;9:2031 DOI:10.3389/fimmu.2018.02031.
69. Nambiar V.K., Chalappurath D.R. Thrombotic tendencies in excess catecholamine states. In: Biogenic amines in neurotransmission and human disease, Ahmet Ucar, Intech Open. DOI:10.5772/intechopen.81929. Available from: <https://www.intechopen.com/books/biogenic-aminas-in-neurotransmission-and-human-disease/thrombotic-tendencies-in-excess-catecholamine-states>.
70. Hansson G.K., Libby P., Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med*. 2015;278(5):483-93. DOI:10.1111/joim.12406.
71. Lombardo A., Biasucci L.M., Lanza G.A., et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation*. 2004;109(25):3158-63. DOI:10.1161/01.CIR.0000130786.28008.56.
72. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
73. Kwok C.S., Kontopantelis E., Myint P.K., et al. Stroke following percutaneous coronary intervention: type-specific incidence, outcomes and determinants seen by the British Cardiovascular Intervention Society 2007-12. *Eur Heart J*. 2015;36(25):1618-28. DOI:10.1093/eurheartj/ehv113.
74. Moreyra A.E., Maniatis G.A., Gu H., et al. Frequency of stroke after percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting (from an eleven-year statewide analysis). *Am J Cardiol*. 2017;119(2):197-202. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.09.046.
75. Myint P.K., Kwok C.S., Roffe C., et al. Determinants and outcomes of stroke following percutaneous coronary intervention by indication. *Stroke*. 2016;47(6):1500-7. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.012700.
76. Lund C., Nes R.B., Ugelstad T.P., et al. Cerebral emboli during left heart catheterization may cause acute brain injury. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1269-75. DOI:10.1093/eurheartj/ehi148.
77. Gaudino M., Angiolillo D.J., Di Franco A., et al. Stroke after coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention: incidence, pathogenesis, and outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e013032. DOI:10.1161/JAHA.119.013032.
78. Tian Y., Yang C., Liu H. CHA2DS2-VASc score as predictor of ischemic stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention. *Sci Rep*. 2017;7(1):11404. DOI:10.1038/s41598-017-11923-5.
79. Varmdal T., Janszky I., Bakken I.J., et al. Percutaneous Coronary Intervention as a Trigger for Stroke. *Am J Cardiol*. 2017;119(1):35-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.09.012.
80. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P., et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347(13):969-74. DOI:10.1056/NEJMoa020496.
81. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J*. 2006;27(5):519-26. DOI:10.1093/eurheartj/ehi485.
82. Homma S., Thompson J.L., Pullicino P.M., et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1859-69. DOI:10.1056/NEJMoa1202299.
83. Le May M.R., Acharya S., Wells G.A., et al. Prophylactic warfarin therapy after primary percutaneous coronary intervention for anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1 Pt B):155-62. DOI:10.1016/j.jcin.2014.07.018.
84. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9-19. DOI:10.1056/NEJMoa1112277.
85. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
86. Mehra M.R., Vaduganathan M., Fu M., et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3593-602. DOI:10.1093/eurheartj/ehz427.
87. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425. DOI:10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
88. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):7S-47S. DOI:10.1378/chest.141253.
89. Bastian A., Grenier M.E., Matteau A., et al. Prevention of left ventricular thrombus formation and systemic embolism after anterior myocardial infarction: a systematic literature review. *Can J Cardiol*. 2017;33(10):1229-36. DOI:10.1016/j.cjca.2017.07.479.
90. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine After Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505. DOI:10.1056/NEJMoa1912388.

About authors / Сведения об авторах:

Зыков Михаил Валерьевич [Mikhail V. Zykov]

eLibrary SPIN: 3357-1829. ORCID: 0000-0003-0954-9270

Буцев Вадим Вячеславович [Vadim V. Butsev]

eLibrary SPIN: 9729-632. ORCID: 0000-0001-5508-5118

Сулейманов Рафаэль Ринатович [Rafael R. Suleymanov]

ORCID: 0000-0001-7860-1976

Особенности вторичной профилактики у пациентов с мультифокальным артериальным поражением.

Часть 1: стратификация риска и диагностика

Грачев В.Г.*, Веденская С.С., Смоленская О.Г.

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Мультифокальное артериальное поражение (МФАП) часто встречается у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Возможность улучшения прогноза пациентов с МФАП связана с повышением эффективности диагностики как основного заболевания, так и обструктивных атеросклеротических поражений других локализаций, и с применением более интенсивной вторичной профилактики. По данным наблюдательных исследований наличие значимых стенозирующих поражений сонных артерий и, особенно, заболеваний артерий нижних конечностей может быть предиктором аналогичных поражений в других сосудистых бассейнах, поэтому их выявление с помощью доступных в клинической практике скрининговых методов позволяет уточнить диагностическую тактику у пациентов с подозрением на ИБС. Кроме того, скрининг заболеваний артерий нижних конечностей у пациентов с острым коронарным синдромом может быть использован для уточнения показаний к применению инвазивных методов диагностики и лечения, при хроническом течении ИБС – для обоснования более агрессивных подходов к вторичной профилактике.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, мультифокальное артериальное поражение, скрининг, стратификация риска, вторичная профилактика, антитромботическая терапия.

Для цитирования: Грачев В.Г., Веденская С.С., Смоленская О.Г. Особенности вторичной профилактики у пациентов с мультифокальным артериальным поражением. Часть 1: стратификация риска и диагностика. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):83-91. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-10.

Features of Risk Stratification, Diagnosis and Secondary Prevention in Patients with Multifocal Arterial Disease.

Part 1: Risk Stratification and Diagnosis

Grachev V.G.*, Vedenskaya S.S., Smolenskaya O.G.
Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Multifocal arterial disease is common in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and is associated with an increased risk of cardiovascular complications and death. The possibility of improving the prognosis of patients with multifocal arterial disease is associated with a more efficient diagnosis of both the underlying disease and obstructive atherosclerotic lesions of other localizations and with a more intensive secondary prevention. According to observational studies, the presence of significant stenoses of the carotid arteries and, especially, lower extremities arterial disease can be predictors of similar lesions in other vascular beds and their detection with screening methods available in clinical practice allows improvement of the diagnosis in patients with suspected coronary artery disease. On the other hand, screening of lower extremities artery diseases in patients with acute coronary syndrome can clarify indications for the use of invasive diagnostic and treatment strategy, in patients with chronic coronary artery disease it can justify more aggressive approaches to secondary prevention.

Keywords: cardiovascular disease, polyvascular disease, screening, risk assessment, secondary prevention, antithrombotic therapy.

For citation: Grachev V.G., Vedenskaya S.S., Smolenskaya O.G. Features of Risk Stratification, Diagnosis and Secondary Prevention in Patients with Multifocal Arterial Disease. Part 1: Risk Stratification and Diagnosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):83-91. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-10.

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): grach_vad@mail.ru

Введение

По данным международного регистра REACH распространенность сочетанного клинически значимого поражения двух или трех сосудистых бассейнов (коронарного русла, каротидных артерий и артерий нижних конечностей), которое в зарубежной литературе обозначается терминами «поливакулярная болезнь», «панвакулярное поражение» или «multisite arterial disease» [1-3], а в отечественных источниках – как «мультифокальное артериальное поражение» (МФАП) [4,5], среди пациентов с установленными сердечно-

сосудистыми заболеваниями (ССЗ) составила 19,5% (поражение всех трех локализаций отмечено в 2% случаев) [6]. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) CAPRIE, также включавшем пациентов с клинически явными поражениями, локализующимися в трех основных сосудистых бассейнах, частота выявления МФАП была практически идентичной и составила 18,4% [7].

Данные международных и национальных регистров, основанные на клинической оценке, свидетельствуют о более частом выявлении поливакулярного поражения при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (ОКСбпST), чем при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST; 22,3-25,8% против

Received/Поступила: 31.05.2020

Accepted/Принята в печать: 13.07.2020

12,6% соответственно), что обычно связывают с возрастными различиями и разной распространенностью факторов риска в этих группах пациентов [8-10]. В то же время ультразвуковой скрининг позволил выявить стенозы экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей >50% у 29% пациентов с ИМпСТ, что свидетельствует о существенной недооценке распространенности поливаскулярного поражения при использовании только клинической оценки [5].

У пациентов с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) или ишемическим инсультом в популяционном исследовании OXVASC наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и/или заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) было отмечено в 27,9% случаев [11].

Полываскулярное поражение у пациентов с клинически выраженным ЗАНК выявляется значительно чаще, чем при ИБС или цереброваскулярной болезни. В рандомизированном исследовании EUCLID его распространенность составила 43,8% [12], а среди пациентов, которым проводилось плановое сосудистое хирургическое вмешательство, частота выявления МФАП по данным ретроспективного исследования J.P. Van Kuijk и соавт. достигала 54% [13].

Прогностическое значение МФАП

По мере увеличения числа пораженных сосудистых бассейнов увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО): суммарная частота смерти от ССЗ, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и госпитализаций в связи с атеротромботическими событиями при наблюдении в течение 1 года у пациентов с поражением 1, 2 и 3 сосудистых бассейнов составила 13%, 21% и 26% соответственно (p для тренда <0,001) [14], увеличение частоты ССО отмечено и по данным 3-летнего наблюдения [15]. МФАП ассоциировалось с более выраженным увеличением риска основных ССО, чем наличие в анамнезе ранее перенесенных ИМ или инсульта [16]. Увеличение сочетанного риска ССО и кровотечений при вовлечении в процесс более чем одного сосудистого бассейна отмечено и в исследовании CAPRIE, как в группе клопидогрела, так и в группе ацетилсалициловой кислоты (АСК) [7, 17].

Ухудшение прогноза при наличии МФАП отмечено у пациентов с разной локализацией клинически преобладающего сосудистого поражения. По данным крупных регистров у пациентов с ОКС в ближайшем периоде [8, 18] при среднесрочном [18, 19] и долгосрочном [9, 20] наблюдении выявлено негативное влияние сопутствующих ЗАНК или цереброваскулярных поражений на смертность и частоту основных ССО, степень выраженности которого возрастала при вовлечении всех трех основных сосудистых бассейнов. Неблагоприятный прогностический эффект, связанный

с наличием МФАП, отмечался как у пациентов с ОКСбпСТ [8, 8, 20], так и при ИМпСТ [5, 10, 20], причем, при оценке в рамках одной исследуемой популяции при ИМпСТ он был более выраженным по сравнению с ОКСбпСТ [10].

Наличие ИБС и/или ЗАНК у пациентов с ТИА или ишемическим инсультом ассоциировалось с увеличением риска основных ССО, сосудистой смерти и повторного ишемического инсульта при длительном наблюдении [11]. Риск ССО при сочетании цереброваскулярной патологии с ЗАНК был более высоким, чем при ее сочетании с ИБС.

С учетом более высокой распространенности МФАП у пациентов с преобладающим ЗАНК увеличение риска основных сердечно-сосудистых событий [12], общей и сердечно-сосудистой смертности [13], отмеченное при наличии ИБС или цереброваскулярных поражений в этих исследованиях, имеет для популяции пациентов с ЗАНК особенно важное значение.

Неблагоприятное влияние МФАП на прогноз частично обусловлено большей распространенностью и выраженностью в этой группе пациентов факторов сердечно-сосудистого риска и уже состоявшихся ССО, однако этот феномен имеет и независимое прогностическое значение. В то же время с точки зрения клинической практики важно понимать, позволяет ли дополнительная стратификация риска, связанная с выявлением МФАП, рассчитывать на повышение эффективности лечения таких пациентов за счет совершенствования диагностической тактики, более обоснованного использования интервенционных методов лечения и изменения состава терапии по сравнению со стандартным подходом.

В настоящее время имеются данные только одного РКИ, посвященного оценке эффективности рутинного скрининга МФАП при ИБС. В исследовании AMERICA 521 пациент с ИБС с перенесенным в течение предшествующего месяца ОКС или с выявленным в течение предшествующих 6-ти мес трехсосудистым коронарным поражением был рандомизирован в группу активного систематического скрининга МФАП с измерением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), ультразвуковым исследованием (УЗИ) сонных, почечных артерий и артерий нижних конечностей с последующим решением вопроса о необходимости реваскуляризации и назначением гиполипидемической терапии с контролируемым достижением целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), пролонгированной двойной антитромбоцитарной терапии, активным применением ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов, и в группу стандартного ведения с общепринятым лечением ИБС и терапией других сосудистых поражений только при их явном наличии, без активного поиска. Бессимптомное МФАП было

выявлено у 21 % пациентов из группы активного скрининга. По результатам 2-летнего наблюдения между группами не было отмечено статистически значимых различий ни в общей частоте ССО, ни в частоте развития ИМ, инсульта или критической ишемии нижних конечностей [21]. Небольшой объем исследования, а главное – отсутствие существенных различий в лечении пациентов обеих групп, обусловленное редким проведением реваскуляризации активно выявленных экстракоронарных сосудистых поражений и отсутствием в клинической практике в период проведения исследования AMERICA современных возможностей агрессивного снижения липидов крови и комбинированной антитромботической терапии, заставляют оценивать его результаты как предварительные. Правильное определение целевых групп пациентов для последующей диагностической и лечебной тактики в случае выявления МФАП представляется необходимым условием эффективности подхода, основанного на активном скрининге поливазкулярного поражения.

Информативность и клиническое значение скрининга МФАП при различной локализации первично диагностированного сосудистого поражения

Скрининг ИБС у пациентов с некоронарным атеросклерозом

Современные клинические руководства по ведению пациентов с хронической ИБС [22] предусматривают необходимость верификации этого диагноза с использованием преимущественно неинвазивных методов, позволяющих идентифицировать признаки ишемии миокарда или наличие стенозирующего поражения коронарных артерий. С учетом неспецифического характера клинических проявлений ИБС, наличия ограничений при использовании информативных методов ее неинвазивной диагностики в реальной клинической практике большое значение имеет поиск критериев, позволяющих уточнить показания для такой диагностики и повысить ее эффективность. При высокой клинической вероятности ИБС предусмотрена возможность выполнения инвазивной КАГ без предварительного проведения неинвазивных тестов. В этом случае корректная идентификация пациентов необходима в еще большей степени. Наконец, Руководство Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (ХКС) 2019 г. предусматривает возможность проведения функциональных тестов для выявления ишемии миокарда или коронарной компьютерно-томографической ангиографии (коронарной КТ-АГ) у некоторых бессимптомных пациентов высокого риска. Помимо наличия сахарного диабета или доказанного отягощенного

по ИБС семейного анамнеза в качестве критерия для проведения такого скрининга указан высокий риск ИБС по данным ранее проведенных оценочных тестов. Поскольку текст руководства не содержит упоминания конкретных тестов, представляется необходимым уточнение показаний для проведения скрининга ИБС.

В отличие от коронарного атеросклероза прямая визуализация поражения артерий нижних конечностей и сонных артерий возможна с использованием неинвазивных методов, широко доступных в клинической практике [3], что позволяет верифицировать соответствующие заболевания уже на ранних этапах диагностического поиска. В связи с этим важно рассмотреть значение подтвержденного клинически и/или гемодинамически значимого некоронарного атеросклероза для определения подходов к диагностике ИБС.

Согласно имеющимся эпидемиологическим данным распространенность ИБС у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей в 2-4 раза выше, чем в общей популяции [3]. У двух третей пациентов с ЗАНК выявляются признаки ишемии миокарда при проведении стресс-тестов [23]. Частота выявления обструктивного коронарного поражения при наличии симптомного ЗАНК по данным инвазивной КАГ составляет от 60 до 72 % [24-26]. При этом среди направленных на оперативное лечение пациентов с ЗАНК и симптомами, свидетельствующими о возможном наличии коронарной недостаточности, частота выявления коронарного поражения со стенозированием $\geq 70\%$ достигала 78 % [24]. Эти данные, полученные в Кливлендской клинике в 80-е годы XX века, подтверждаются результатами недавно проведенного крупного исследования, в котором частота обструктивного поражения коронарных артерий при КАГ у пациентов с сочетанием клинических проявлений ИБС и ЗАНК составила 76 % [27]. Обращает на себя внимание ассоциация ЗАНК с более высокой тяжестью коронарного атеросклероза: многососудистое поражение или поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) было выявлено в 54,4 % случаев против 35,2 % случаев при отсутствии МФАП. Таким образом, наличие ЗАНК как фактора, существенно увеличивающего вероятность значимого поражения коронарных артерий, должно рассматриваться как серьезный аргумент для проведения стресс-тестов, неинвазивной, а в некоторых случаях – и инвазивной коронарной визуализации при первичной диагностике и стратификации риска ИБС.

Большой интерес представляет вопрос о целесообразности скрининга коронарных поражений у пациентов с ЗАНК, не имеющих симптомов ИБС. Частота выявления бессимптомных значимых коронарных стенозов $\geq 70\%$ при инвазивной КАГ у пациентов с подтвержденным ЗАНК составляет 33-37 % [24,28]. При

проведении неинвазивной коронарной КТ-АГ у пациентов с ЛПИ $\leq 0,9$, более 50% из которых не имели коронарной симптоматики, наличие поражения коронарных артерий со стенозированием $>50\%$ было отмечено в 45,6% случаев [29]. Коронарная КТ-АГ с определением фракционного резерва кровотока позволила выявить функционально значимые коронарные стенозы с высокой вероятностью ишемии миокарда у 69% пациентов с критической ишемией нижних конечностей, не имеющих симптомов ИБС [30].

В течение 5 лет после перенесенного ишемического инсульта повторные ССО развиваются у 25-30% пациентов, причем, в 1/3 случаев эти события имеют коронарный генез [31-33]. Согласно данным мета-анализа 58 исследований, включавшего более 130000 пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, риск сердечной смерти, обусловленной преимущественно фатальным ИМ и внезапной сердечной смертью (чаще всего коронарной), составляет 1,38% в год, превышая риск смерти от повторного инсульта (0,77% в год); вероятность фатального исхода при развитии ИМ значительно выше, чем при повторном инсульте. Хотя частота развития ИМ после перенесенного ишемического инсульта или ТИА в исследованиях, проведенных после 2000 года, относительно невелика (1,3% в год), она существенно увеличивается при наличии сопутствующей ИБС (3,64% в год), что подчеркивает важность диагностики коронарной патологии у пациентов с цереброваскулярными событиями [33].

Согласно данным популяционных исследований клинические проявления ИБС выявляются у 12-25% пациентов с инсультом [34,35]. В регистре REACH у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе наличие ИБС было отмечено в 30% случаев [36]. Необходимо, однако, учитывать, что выявление симптомов ИБС у пациентов с инсультом затруднено в связи с наличием у них неврологического дефицита, и реальная распространенность коронарных поражений, которые могут обусловить ишемию миокарда, может быть более высокой. В исследованиях с проведением нагрузочных проб (преимущественно нагрузочной сцинтиграфии) ишемия миокарда была отмечена у 20-40% пациентов с инсультом или ТИА, не имевших ранее коронарной симптоматики [37]. В проспективном регистре AMISTAD при проведении инвазивной КАГ коронарные поражения со стенозированием $\geq 50\%$ были выявлены у 25,7% пациентов с ишемическим инсультом, но без проявлений ИБС, причем, у 11% имело место многососудистое поражение, а в 1,9% случаев – поражение ствола ЛКА [38]. Частота выявления коронарных стенозов $\geq 50\%$ в исследованиях с проведением коронарной КТ-АГ после ишемического инсульта или ТИА у пациентов без симптомов ИБС составляет от 18 до 46% [39-46].

С другой стороны, вопрос о скрининге ИБС у пациентов с ишемическим инсультом и ТИА представляется сложным, прежде всего, в связи с неоднородностью этиологии церебральных нарушений. Среди 5 этиологических вариантов инсульта, которые принято выделять в настоящее время, только один непосредственно связан с атеросклеротическим поражением в церебральном бассейне и, соответственно, с большей вероятностью позволяет предполагать одновременное наличие коронарного атеросклероза. Действительно, частота выявления ранее не диагностированной ишемии миокарда при проведении стресс-тестов у пациентов, перенесших инсульт, составила 50% при наличии атеросклеротических стенозов сонных артерий или крупных интрацеребральных артерий, и всего 23% – при инсультах другой этиологии ($p=0,04$) [47]. В регистре AMISTAD вероятность наличия коронарных стенозов $\geq 50\%$ при КАГ была более высокой у пациентов с каротидным атеросклерозом, и статистически значимо повышалась с увеличением степени стенозирования сонных артерий [38]. Частота выявления обструктивных коронарных поражений при КТ-АГ была существенно выше в исследованиях, не включавших пациентов с определенным или вероятным кардиоэмболическим инсультом [39,44], а наиболее высокой – при включении пациентов с несколькими факторами риска развития атеросклероза или со стенозированием сонных артерий $\geq 50\%$ [45]. В исследовании PRECORIS выявлена выраженная ассоциация между поражением сонных и коронарных артерий с 4-кратным увеличением вероятности значимых коронарных стенозов по данным КТ-АГ при наличии у пациентов $\geq 50\%$ стенозирования сонных артерий [41].

Следует отметить, что значение выраженного каротидного атеросклероза как предиктора ИБС показано вне зависимости от наличия клинических проявлений в виде ТИА или инсульта. Стенозирующие поражения сонных артерий у пациентов с ишемией миокарда по данным нагрузочного ЭКГ-теста выявлялись почти в 3 раза чаще, чем у пациентов с отрицательным результатом нагрузочной пробы [48]. В группе пациентов, которым проводилось плановое стентирование сонных артерий в связи с наличием выраженных симптомных или бессимптомных поражений, частота выявления коронарных стенозов $\geq 70\%$ ($\geq 50\%$ в стволе ЛКА) при отсутствии предшествующего анамнеза ИБС при проведении КАГ составила 63,2% [49]. Интересно, что наличие бессимптомных стенозов сонных артерий в большей степени ассоциируется с увеличением риска не церебральных, а коронарных осложнений. При 4-летнем наблюдении за пациентами с бессимптомными каротидными стенозами без коронарного анамнеза события, связанные с ИБС (ИМ и внезапная смерть), составили 56% от всех отмеченных сердечно-сосудистых

осложнений [50]. По результатам мета-анализа, включавшего данные 4072 пациентов с бессимптомными поражениями сонных артерий $\geq 50\%$, 62,8% летальных исходов были обусловлены кардиальными причинами, преимущественно ИМ и сердечной недостаточностью ишемического генеза [51].

Эффективность скрининга ИБС при наличии значимых каротидных стенозов продемонстрирована в рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов, направленных на плановую каротидную эндартерэктомию (КЭА). Значимые коронарные поражения, послужившие показанием к проведению инвазивных процедур, были отмечены у 31,5% пациентов. Систематический скрининг и коррекция коронарной патологии перед проведением КЭА ассоциировались со статистически значимым снижением риска послеоперационных ИМ [52], а также со снижением частоты ИМ и улучшением выживаемости при 6-летнем наблюдении [53].

Таким образом, скрининг ИБС у пациентов с цереброваскулярной патологией выглядит наиболее оправданным при наличии значимого атеросклеротического поражения сонных артерий, особенно – в том случае, когда оно является показанием для каротидной реваскуляризации. В Руководстве ЕОК/Европейского общества сосудистых хирургов (ЕОСХ) по диагностике и лечению ЗПА [3] содержится рекомендация по предоперационному скринингу ИБС, включая проведение инвазивной КАГ, у пациентов с предстоящей плановой КЭА (класс рекомендации IIb, уровень доказанности В). Доступность неинвазивных методов визуализации коронарных поражений (коронарная КТ-АГ) и довольно высокая вероятность выявления многососудистого коронарного поражения позволяет рассматривать целесообразность скрининга ИБС у пациентов со значимыми каротидными стенозами и вне связи с процедурами реваскуляризации, что соответствует мнению авторов совместного научного положения Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта по оценке коронарного риска у пациентов с ТИА и ишемическим инсультом – единственного (хотя и длительное время не обновлявшегося) документа, непосредственно посвященного проблеме диагностики ИБС в этой группе пациентов [37].

Скрининг ИБС у пациентов без поражения крупных экстракраниальных артерий в настоящее время представляется нецелесообразным. Ассоциация между результатами тестирования с применением Фремингемской шкалы [38,42], шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc [46] и вероятностью выявления значимых коронарных поражений при КТ-КАГ или инвазивной КАГ выражена умеренно. Благодаря более широкому применению методов вторичной профилактики частота ИМ у па-

циентов с перенесенным инсультом после 2000 года существенно снизилась по сравнению с более ранним периодом, поэтому ожидаемая эффективность скрининга ИБС после инсульта/ТИА не атеротромботического генеза в настоящее время невысока [33]. В то же время с учетом данных об одинаковой частоте развития ИМ, вне зависимости от этиологических вариантов ишемического инсульта [33], для предупреждения коронарных осложнений в этой группе пациентов проведение эффективной вторичной профилактики имеет не меньшее значение, чем после инсульта, связанного с атеросклерозом крупных артерий.

Скрининг цереброваскулярных поражений при ИБС

Несмотря на то, что проявления цереброваскулярной болезни в виде перенесенных инсультов или ТИА были отмечены в регистре REACH у 16,9% пациентов с ИБС [6], частота выявления гемодинамически значимых атеросклеротических поражений невелика. При обследовании 20395 пациентов с ИБС распространенность каротидных стенозов $> 70\%$ составила всего 5%, стенозы $> 60\%$ были выявлены в 9% случаев [54]. В связи с невысокой в целом распространенностью бессимптомных гемодинамически значимых поражений сонных артерий при ИБС, а также с учетом ограниченных показаний для их реваскуляризации рекомендации действующих клинических руководств в отношении систематического скрининга каротидных стенозов в общей популяции пациентов с ИБС носят противоречивый характер. Если Руководство ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению ЗПА не рекомендует проведение такого скрининга [3], то в соответствии с Руководством ЕОК по ХКС у пациентов с предполагаемыми ХКС должно быть рассмотрено УЗИ сонных артерий [22].

Скрининг каротидного атеросклероза может быть особенно полезным в отдельных группах пациентов с ИБС с более высокой ожидаемой частотой гемодинамически значимых поражений сонных артерий. Например, у пациентов, направленных на коронарное шунтирование (КШ), частота выявления выраженных каротидных стенозов достигает 18% [55]. Поскольку их ассоциация с риском инсульта после КШ носит умеренный характер, а прямые доказательства эффективности рутинной каротидной реваскуляризации перед КШ для профилактики периперационного инсульта отсутствуют, проведение предоперационного УЗИ сонных артерий перед КШ с последующим решением вопроса о необходимости и сроках каротидной реваскуляризации определенно рекомендовано только пациентам, перенесшим инсульт или ТИА в предшествующие 6 мес. В остальных случаях оно может быть рассмотрено при наличии многососудистого коронар-

ного поражения, ЗАНК, шума при аускультации сонных артерий или у пациентов ≥ 70 лет [3].

Более высокая распространенность стенозирующих поражений сонных артерий у пациентов, направленных на КШ, в очередной раз служит подтверждением взаимосвязи тяжести атеросклеротических изменений в коронарном и каротидном бассейнах. Действительно, если частота выявления каротидных стенозов $\geq 50\%$ при однососудистом коронарном поражении составляет 6,6%, то при трехсосудистом поражении она достигает 17,8%, а при поражении ствола ЛКА – 31,3% [56]. С учетом наличия достаточно доступного неинвазивного диагностического метода появление в настоящее время дополнительных возможностей медикаментозной терапии при сочетании ИБС с гемодинамически значимым каротидным атеросклерозом, которые будут рассмотрены ниже, представляется целесообразным проведение обследования с целью поиска поражений сонных артерий у пациентов с многососудистой ИБС.

Скрининг ЗАНК при поражениях других сосудистых бассейнов

Типичная клиническая симптоматика ЗАНК в виде перемежающейся хромоты встречается далеко не у всех пациентов с этой патологией. По данным популяционных исследований наличие перемежающейся хромоты было отмечено при ЗАНК только в 10–11% случаев, около 50% пациентов описывали другие симптомы со стороны нижних конечностей, в 40% случаев течение ЗАНК было бессимптомным [57,58]. Возможность клинической диагностики ЗАНК еще в большей степени ограничена при ИБС с проявлениями стенокардии, при сердечной недостаточности и при наличии неврологического дефицита после перенесенного инсульта, поскольку эти пациенты часто не могут выполнить физическую нагрузку, провоцирующую появление перемежающейся хромоты. В этих условиях наличие такого простого и эффективного метода диагностики ЗАНК, как измерение ЛПИ, приобретает особенно большое значение.

В настоящее время измерение ЛПИ рекомендовано в качестве основного неинвазивного диагностического или скринингового теста Руководством ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению ЗПА [3] и российскими Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ЗАНК [59]. Оценка ЛПИ с целью скрининга ЗАНК у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями другой локализации считается целесообразной. В крупных эпидемиологических исследованиях показано прогностическое значение ЛПИ как предиктора ССО и в общей популяции, и у пациентов с ССЗ, что позволяет рассматривать его использование для стратификации риска при ИБС и цереброваскулярной патологии [60,61].

Наличие клинически явного ЗАНК было отмечено в регистре REACH у 10% пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе, причем, более чем в половине этих случаев имело место также сочетание с ИБС [36]. Частота выявления ЗАНК возрастает с увеличением тяжести церебральных событий, составляя 5,9% у пациентов с ТИА, 8,9% – при малом ишемическом инсульте и 14,4% – при большом ишемическом инсульте [62]. Манифестирующее поражение артерий нижних конечностей у пациентов с инсультом/ТИА ассоциируется с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты основных ССО и с максимально высоким риском повторного инсульта в сравнении с другими вариантами МФАП [36].

Результаты скрининга ЗАНК у пациентов с цереброваскулярными осложнениями с использованием ЛПИ свидетельствуют о значительной недооценке распространенности этой патологии и связанного с ней риска на основании только клинических данных. В исследовании PATHOS значения ЛПИ $\leq 0,90$ были отмечены у 33,5% пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, в то время как использование опросника для идентификации перемежающейся хромоты позволило выявить ЗАНК лишь в 7,3% случаев [63]. Похожие результаты получены у пациентов с преимущественно атеротромботическим инсультом в многоцентровом исследовании ARTICO: при наличии симптомов ЗАНК в 9,1% случаев ЛПИ $\leq 0,90$ был отмечен у 28,6% пациентов [64]. При этом патологический ЛПИ, вне зависимости от наличия симптомов, также ассоциируется с повышенным риском ССО и повторного инсульта [65]. Таким образом, скрининг ЗАНК у пациентов с ОНМК позволяет идентифицировать группу высокого риска, требующую более активного подхода к проведению вторичной профилактики.

Имеющиеся данные о распространенности ЗАНК при ИБС подтверждают представления о невысокой эффективности диагностики этой патологии на основании клинической оценки. Если частота выявления ЗАНК на основании клинических данных в регистрах ОКС MASCARA [14] и ALLIANCE [66], предусматривавших подробный анализ клинических данных пациентов, составила от 9% до 10,7%, то при отсутствии систематического скрининга ЗАНК в РКИ PEGASUS [67] и IMPROVE IT [68] этот показатель составлял, соответственно, 5% и 6%, а в общенациональном шведском регистре SWEDEHEART [20] при поиске соответствующих кодов МКБ в национальных базах данных – всего 3,8%. В то же время рутинное измерение ЛПИ позволило увеличить выявление ЗАНК при ИМнСТ с 2% до 18,5%, при ИМбнСТ – с 2,2% до 21,8% [69]. Близкие данные получены Л.С. Барбараш и соавт. при проведении ультразвукового скрининга ЗАНК у пациентов с ИМнСТ [5]. У пациентов с ИБС без клинических про-

явлений ЗАНК патологические значения ЛПИ были отмечены в 12,8-16,2% случаев [70-72].

Наличие симптомного ЗАНК или патологического ЛПИ у пациентов с ОКС ассоциировалось с повышением риска смерти как в ближайшем, так и в отдаленном периоде [9,19,20,66]. При длительном наблюдении у пациентов с ОКС и с хроническим течением ИБС отмечено увеличение риска повторного ИМ, инсульта, госпитализаций в связи с ХСН, суммарной частоты основных ССО (ИМ, инсульт, смерть от всех причин) [9,71]. Прогностическое значение ЗАНК увеличивается с нарастанием тяжести поражения [71]. Проведение стратификации риска у пациентов с ОКС с учетом атеросклеротических поражений артерий нижних конечностей или экстракраниальных артерий, выявленных при ультразвуковом скрининге, позволяло существенно улучшить прогностическую оценку по сравнению со стандартным использованием шкалы GRACE [73].

В неселективной группе пациентов с ОКСбпСТ и с хроническим течением ИБС ЛПИ $\leq 0,90$ ассоциировался с увеличением частоты выявления обструктивного коронарного поражения при КАГ более чем в 2 раза [74]. Коронарные стенозы $\geq 70\%$ при проведении КАГ пациентам с подозрением на ИБС и значениями ЛПИ $\leq 0,87$ выявлялись с вероятностью 77,2% [75]. Наличие клинически явного или субклинического ЗАНК может также служить предиктором тяжести коронарного атеросклероза. Частота выявления многососудистого коронарного поражения и поражения ствола ЛКА при сочетании ИБС и ЗАНК была значимо выше, чем при изолированной ИБС [9,19,20,72]. Процент стенозирования коронарных артерий был выше при значениях ЛПИ $\leq 0,90$ [76]. У пациентов с низким ЛПИ чаще выявляются сложные коронарные поражения (В2 и С)

[74], отмечаются более высокие значения при интегральной оценке сложности коронарных поражений по шкале SYNTAX [77-80] и больший объем миокарда, подверженного риску ишемии [78,80].

Закключение

Таким образом, использование простого и недорогого метода определения ЛПИ для скрининга ЗАНК у пациентов с ОНМК и ИБС с последующим подтверждением диагноза с помощью весьма доступного УЗИ дает возможность не только диагностировать это заболевание и подтвердить факт наличия связанного с МФАП повышенного риска ССО, но и позволяет с довольно большой вероятностью предполагать наличие стенозирующих коронарных поражений и их неблагоприятных анатомических вариантов, что свидетельствует о необходимости более внимательной оценки клинических проявлений и проведения более тщательного обследования с целью верификации ИБС. Подтверждение диагноза ИБС и уточнение распространенности коронарного атеросклероза может иметь существенное значение для выбора тактики ведения пациентов и определения интенсивности медикаментозной терапии.

Отношения и Деятельность:

Публикация статьи поддержана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities:

The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect his own opinion of the authors.

PP-XAR-RU-0707-1

References / Литература

1. Bonaca M.P. Polyvascular disease and risk: When two is not better than one. *Vasc Med.* 2018;23(6):531-533. DOI:10.1177/1358863X18796936.
2. Desormais I., Vlachopoulos C., Aboyans V. Panvascular disease - epidemiology and prevention. *Cor et Vasa.* 2018;60(1):e3-e8. DOI:10.1016/j.crvasa.2017.12.004.
3. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. DOI:10.1093/eurheartj/ehx095.
4. Akberov R.F., Sharafiev A.Z., Mikhaylov M.K., et al. Progressive multifocal atherosclerosis: etiology, clinical and radiological diagnostics, modern treatment strategies. Kazan: Idel-Press; 2008 (In Russ.) [Акберов Р.Ф., Шарафиев А.З., Михайлов М.К., и др. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клиничко-лучевая диагностика, современные аспекты лечения. Казань: Идел-Пресс; 2008].
5. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Diagnosis of latent forms of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. Is there any practical sense? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2012;(1):12-6 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Каштап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2012;(1):12-6]. DOI:10.17802/2306-1278-2012-1-12-16.
6. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., et al. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2006;295(2):180-9. DOI:10.1001/jama.295.2.180.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39. DOI:10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
8. Bhatt D.L., Peterson E.D., Harrington R.A., et al. CRUSADE Investigators. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2009;30(10):1195-202. DOI:10.1093/eurheartj/ehp099.
9. Subherwal S., Bhatt D.L., Li S., et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(4):541-9. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964379.
10. Vagnarelli F., Corsini A., Lorenzini M., et al. Long-term prognostic role of cerebrovascular disease and peripheral arterial disease across the spectrum of acute coronary syndromes. *Atherosclerosis.* 2016;245:43-9. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.014.
11. Heldner M.R., Li L., Lovett N.G., et al. Oxford Vascular Study. Long-Term Prognosis of Patients With Transient Ischemic Attack or Stroke and Symptomatic Vascular Disease in Multiple Arterial Beds. *Stroke.* 2018;49(7):1639-1646. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.020913.
12. Gutierrez J.A., Mulder H., Jones W.S., et al. Polyvascular Disease and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Peripheral Artery Disease: A Secondary Analysis of the EUCLID Trial. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e185239. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2018.5239.

13. van Kuijk J.P., Flu W.J., Welten G.M., et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease. *Eur Heart J.* 2010;31(8):992-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehp553.
14. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., et al. REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2007;297(11):1197-206. DOI:10.1001/jama.297.11.1197.
15. Alberts M.J., Bhatt D.L., Mas J.L., et al. REDuction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REDuction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J.* 2009;30:2318-26. DOI:10.1093/eurheartj/ehp355.
16. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., et al. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010;304(12):1350-7. DOI:10.1001/jama.2010.1322.
17. Hirsh J., Bhatt D.L. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2106-10. DOI:10.1001/archinte.164.19.2106.
18. Mukherjee D., Eagle K.A., Kline-Rogers E., et al. GRACE Investigators. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol.* 2007;100(1):1-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.02.046.
19. Ferreira-González I., Pernerjaya M., Miralza G., Heras M., et al. Investigadores del Estudio MASCARA. Prognosis and management of patients with acute coronary syndrome and polyvascular disease. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(9):1012-21. DOI:10.1016/s1885-5857(09)73267-0.
20. Attar R., Wester A., Koul S., et al. Peripheral artery disease and outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Open Heart.* 2019;6(1):e001004. DOI:10.1136/openhrt-2018-001004.
21. Collet J.P., Cayla G., Ennezat P.V., et al. AMERICA Investigators. Systematic detection of polyvascular disease combined with aggressive secondary prevention in patients presenting with severe coronary artery disease: The randomized AMERICA Study. *Int J Cardiol.* 2018;254:36-42. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.11.081.
22. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
23. Gallino A., Aboyans V., Diehm C., et al. European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1112-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehu071.
24. Hertzner N.R., Beven E.G., Young J., et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg.* 1984;199(2):223-33. DOI:10.1097/0000658-198402000-00016.
25. Duran N.E., Duran I., Gürel E. et al. Coronary artery disease in patients with peripheral artery disease. *Heart Lung.* 2010;39(2):116-20. DOI:10.1016/j.hrtlung.2009.07.004.
26. Hur D.J., Kizilgul M., Aung W.W., et al. Frequency of coronary artery disease in patients undergoing peripheral artery disease surgery. *Am J Cardiol.* 2012;110(5):736-40. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.04.059.
27. Gutierrez J.A., Bhatt D.L., Banerjee S., et al. Risk of obstructive coronary artery disease and major adverse cardiac events in patients with noncoronary atherosclerosis: Insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (CART) Program. *Am Heart J.* 2019;213:47-56. DOI:10.1016/j.ahj.2019.04.004.
28. Her K., Choi C., Park Y. Concomitant peripheral artery disease and asymptomatic coronary artery disease: a management strategy. *Ann Vasc Surg.* 2008;22(5):649-56. DOI:10.1016/j.avsg.2008.01.010.
29. Khandelwal A., Kondo T., Amanuma M., et al. Single injection protocol for coronary and lower extremity CT angiographies in patients suspected for peripheral arterial disease. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(46):e5410. DOI:10.1097/MD.00000000000005410.
30. Krievins D., Zellars E., Erglis A., et al. High prevalence of asymptomatic ischemia-producing coronary stenosis in patients with critical limb ischemia: anatomic and functional assessment with coronary CT-derived fractional flow reserve (FFRCT). *Vasc Dis Manag.* 2018;15(9):E96-E101.
31. Touzé E., Varenne O., Chatellier G., et al. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2005;36(12):2748-55. DOI:10.1161/01.STR.0000190118.02275.33.
32. Mohan K.M., Wolfe C.D., Rudd A.G., et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2011;42(5):1489-94. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.602615.
33. Boulanger M., Béjot Y., Rothwell P.M., et al. Long-Term Risk of Myocardial Infarction Compared to Recurrent Stroke After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2):e007267. DOI:10.1161/JAHA.117.007267.
34. Kelly P.J., Crispino G., Sheehan O., et al. Incidence, event rates, and early outcome of stroke in Dublin, Ireland: the North Dublin population stroke study. *Stroke.* 2012;43(8):2042-7. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.645721.
35. Rothwell P.M., Coull A.J., Giles M.F., et al. Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet.* 2004;363(9425):1925-33. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16405-2.
36. Venketasubramanian N., Röther J., Bhatt D.L., et al. REACH Investigators. Two-year vascular event rates in patients with symptomatic cerebrovascular disease: the REACH registry. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(3):254-60. DOI:10.1159/000328650.
37. Adams R.J., Chimowitz M.I., Alpert J.S., et al. American Heart Association/American Stroke Association. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2003;34(9):2310-22. DOI:10.1161/01.STR.0000090125.28466.E2.
38. Amarenco P., Lavallée P.C., Labreuche J., et al. Prevalence of coronary atherosclerosis in patients with cerebral infarction. *Stroke.* 2011;42(1):22-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.584086.
39. Hoshino A., Nakamura T., Enomoto S., et al. Clinical utility of evaluating intracranial artery stenosis and silent brain infarction to predict the presence of subclinical coronary artery disease in ischemic stroke patients. *Intern Med.* 2008;47(20):1775-81. DOI:10.2169/internalmedicine.47.1314.
40. Seo W.K., Yong H.S., Koh S.B., et al. Correlation of coronary artery atherosclerosis with atherosclerosis of the intracranial cerebral artery and the extracranial carotid artery. *Eur Neurol.* 2008;59(6):292-8. DOI:10.1159/000121418.
41. Calvet D., Touzé E., Varenne O., et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study. *Circulation.* 2010;121(14):1623-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906958.
42. Cho H.J., Lee J.H., Kim Y.J., et al. Comprehensive evaluation of coronary artery disease and aortic atherosclerosis in acute ischemic stroke patients: usefulness based on Framingham risk score and stroke subtype. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(6):592-600. DOI:10.1159/000326075.
43. Yoon Y.E., Chang H.J., Cho I., et al. Incidence of subclinical coronary atherosclerosis in patients with suspected embolic stroke using cardiac computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(7):1035-44. DOI:10.1007/s10554-010-9743-8.
44. Kim S.J., Choe Y.H., Park S.J., et al. Routine cardiac evaluation in patients with ischaemic stroke and absence of known atrial fibrillation or coronary heart disease: transthoracic echocardiography vs. multidetector cardiac computed tomography. *Eur J Neurol.* 2012;19(2):317-23. DOI:10.1111/j.1468-1331.2011.03505.x.
45. Ahn S.S., Nam H.S., Heo J.H., et al. Ischemic stroke: measurement of intracranial artery calcifications can improve prediction of asymptomatic coronary artery disease. *Radiology.* 2013;268(3):842-9. DOI:10.1148/radiol.13122417.
46. Cha M.J., Lee H.S., Kim Y.D., et al. The association between asymptomatic coronary artery disease and CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores in patients with stroke. *Eur J Neurol.* 2013;20(9):1256-63. DOI:10.1111/ene.12158.
47. Chimowitz M.I., Poole R.M., Starling M.R., et al. Frequency and severity of asymptomatic coronary disease in patients with different causes of stroke. *Stroke.* 1997;28(5):941-5. DOI:10.1161/01.str.28.5.941.
48. Okin P.M., Roman M.J., Schwartz J.E., et al. Relation of exercise-induced myocardial ischemia to cardiac and carotid structure. *Hypertension.* 1997;30(6):1382-8. DOI:10.1161/01.hyp.30.6.1382.
49. Hofmann R., Kypa A., Steinwender C., et al. Coronary angiography in patients undergoing carotid artery stenting shows a high incidence of significant coronary artery disease. *Heart.* 2005;91(11):1438-41. DOI:10.1136/hrt.2004.050906.
50. Chimowitz M.I., Weiss D.G., Cohen S.L., et al. Cardiac prognosis of patients with carotid stenosis and no history of coronary artery disease. Veterans Affairs Cooperative Study Group 167. *Stroke.* 1994;25(4):759-65. DOI:10.1161/01.str.25.4.759.
51. Giannopoulos A., Kakkos S., Abbott A., et al. Long-term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis: Implications for Statin Therapy. *Eur J VascEndovasc Surg.* 2015;50(5):573-82. DOI:10.1016/j.ejvs.2015.06.115.
52. Illuminati G., Ricco J.B., Greco C., et al. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39(2):139-45. DOI:10.1016/j.ejvs.2009.11.015.
53. Illuminati G., Schneider F., Greco C., et al. Long-term results of a randomized controlled trial analyzing the role of systematic pre-operative coronary angiography before elective carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease. *Eur J VascEndovasc Surg.* 2015;49(4):366-74. DOI:10.1016/j.ejvs.2014.12.030.
54. Aboyans V., Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med.* 2009;38(6):977-86. DOI:10.1016/j.lpm.2009.02.015.
55. Lin J.C., Kabbani L.S., Peterson E.L., et al. Clinical utility of carotid duplex ultrasound prior to cardiac surgery. *J Vasc Surg.* 2016;63(3):710-4. DOI:10.1016/j.jvs.2015.10.008.
56. Steinvil A., Sadeh B., Arbel Y., et al. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):779-83. DOI:10.1016/j.jacc.2010.09.047.
57. Hirsch A.T., Criqui M.H., Treat-Jacobson D., et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001;286(11):1317-24. DOI:10.1001/jama.286.11.1317.
58. Diehm C., Schuster A., Allenberg J.R., et al. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2004;172(1):95-105. DOI:10.1016/s0021-9150(03)00204-1.
59. RACVS/RSAS/RSS/RSC/RAE. National Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Lower limb arterial disease (2019) [cited by Jan 20, 2021]. Available from: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf [In Russ.]. [ACCPX/POACX/POX/PKO/PAЭ. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей (2019) [цитировано 20.01.2021]. Доступно на: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf.]
60. Fowkes F.G., Murray G.D., et al. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(2):197-208. DOI:10.1001/jama.300.2.197.
61. Hajibandeh S., Hajibandeh S., Shah S., et al. Prognostic significance of ankle brachial pressure index: A systematic review and meta-analysis. *Vascular.* 2017;25(2):208-24. DOI:10.1177/1708538116658392.

62. Banerjee A., Fowkes F.G., Rothwell P.M. Associations between peripheral artery disease and ischemic stroke: implications for primary and secondary prevention. *Stroke*. 2010;41(9):2102-7. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.582627.
63. Agnelli G., Cimminiello C., Meneghetti G., et al. Polyvascular Atherothrombosis Observational Survey (PATHOS) Investigators. Low ankle-brachial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events. *J Thromb Haemost*. 2006;4(12):2599-606. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.02225.x.
64. Serena J., Segura T., Roquer J., et al. ARTICO Study. The ARTICO study: identification of patients at high risk of vascular recurrence after a first non-cardioembolic stroke. *BMC Neurol*. 2015;15:28. DOI:10.1186/s12883-015-0278-4.
65. Hong J.B., Leonards C.O., Endres M., et al. Ankle-Brachial Index and Recurrent Stroke Risk: Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(2):317-22. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.011321.
66. Meizels A., Zeitoun D.M., Bataille V., et al. ALLIANCE investigators on behalf of the working group on Epidemiology of the French Society of Cardiology. Impact of polyvascular disease on baseline characteristics, management and mortality in acute myocardial infarction. The Alliance project. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(4):207-14. DOI:10.1016/j.acvd.2010.02.002.
67. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F., et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2719-28. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.524.
68. Bonaca M.P., Gutierrez J.A., Cannon C., et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(12):934-43. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30290-0.
69. Jönellid B., Johnston N., Berglund L., et al. Ankle brachial index most important to identify polyvascular disease in patients with non-ST elevation or ST-elevation myocardial infarction. *Eur J Intern Med*. 2016;30:55-60. DOI:10.1016/j.ejim.2015.12.016.
70. Kownator S., Cambou J.P., Cacoub P., et al. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: data in primary care from the IPSILON study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(8-9):625-31. DOI:10.1016/j.acvd.2009.05.004.
71. Lee J.Y., Lee S.W., Lee W.S., et al. Prevalence and clinical implications of newly revealed, asymptomatic abnormal ankle-brachial index in patients with significant coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(12):1303-13. DOI:10.1016/j.jcin.2013.08.008.
72. Saleh A., Makhamreh H., Qoussoos T., et al. Prevalence of previously unrecognized peripheral arterial disease in patients undergoing coronary angiography. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(29):e11519. DOI:10.1097/MD.00000000000011519.
73. Barbarash O.L., Zykov M.V., Pecherina T.B., et al. The prognostic value of peripheral artery diseases in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Dis Markers*. 2013;35(6):877-82. DOI:10.1155/2013/487807.
74. Falcão F.J., Rodrigues Alves C.M., Caixeta A., et al. Relation between the ankle-brachial index and the complexity of coronary artery disease in older patients. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1611-6. DOI:10.2147/CIA.S52778.
75. Sabedotti M., Sarmento-Leite R., Quadros A. Ankle-Brachial Index as a Predictor of Significant Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2014;22(4):359-63. DOI:10.1590/0104-18430000000060.
76. Sadeghi M., Heidari R., Mostanfar B., et al. The Relation Between Ankle-Brachial Index (ABI) and Coronary Artery Disease Severity and Risk Factors: An Angiographic Study. *ARYA Atheroscler*. 2011;7(2):68-73. PMID: 22577449.
77. Korkmaz L., Adar A., Erkan H., et al. Ankle-brachial index and coronary artery lesion complexity in patients with acute coronary syndromes. *Angiology*. 2012;63(7):495-9. DOI:10.1177/0003319711429561.
78. Amer M.S., Tawfik H.M., Elmoteleb A.M., et al. Correlation between ankle brachial index and coronary artery disease severity in elderly Egyptians. *Angiology*. 2014;65(10):891-5. DOI:10.1177/0003319713510594.
79. Bryniarski K.L., Tokarek T., Bryk T., et al. Intima-media thickness and ankle-brachial index are correlated with the extent of coronary artery disease measured by the SYNTAX score. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2018;14(1):52-8. DOI:10.5114/aic.2018.74355.
80. Sebastianski M., Narasimhan S., Graham M.M., et al. Usefulness of the ankle-brachial index to predict high coronary SYNTAX scores, myocardium at risk, and incomplete coronary revascularization. *Am J Cardiol*. 2014;114(11):1745-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.09.010.

About the Authors / Сведения об авторах:

Грачев Вадим Геннадьевич [Vadim G. Grachev]

eLibrary SPIN 3097-0735, ORCID 0000-0001-9397-4063

Веденская Светлана Сергеевна [Svetlana S. Vedenskaya]

eLibrary SPIN 5248-9958, ORCID 0000-0001-5219-9216

Смоленская Ольга Георгиевна [Olga G. Smolenskaya]

eLibrary SPIN 5443-9382, ORCID 0000-0002-0705-6651

Основные аспекты сезонной сердечно-сосудистой смертности

Андреева Г.Ф.*, Горбунов В.М.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

В обзоре рассмотрены основные аспекты сезонной сердечно-сосудистой смертности. Климатические факторы, в том числе, и сезонные изменения погоды оказывают значительное воздействие на биосферу, для человека тоже характерна сезонная динамика деятельности многих органов и систем, биохимических показателей, смертности. Сердечно-сосудистая смертность также характеризуется сезонными колебаниями: зимой она максимальна, летом – минимальна. Такие же закономерности характерны и для смертности от определенных сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, инсульта, нарушений ритма сердца и др.). В статье представлены основные закономерности сезонной сердечно-сосудистой смертности в различных климатических зонах, особенности сердечно-сосудистой смертности в странах, находящихся в экваториальном и субэкваториальном климатическом регионе. Кроме того, освещен феномен смещения смертности, парадокс зимней смертности, продемонстрированы основные тенденции изменения сердечно-сосудистой смертности на протяжении длительного временного промежутка. В работе рассмотрены некоторые механизмы, которые лежат в основе динамики сердечно-сосудистой смертности в течение года: сезонные колебания уровня витамина D, липидов в плазме крови, изменения гемодинамических показателей, воздействие микробных и вирусных инфекций в холодное время года и др. Кроме того, приведены данные о сезонной динамике факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: увеличении массы тела, снижении физических нагрузок, изменение структуры питания в зимний период. Представлены результаты исследований, изучавших динамику депрессии, тревожности, враждебность в течение различных сезонов, рассмотрена взаимосвязь сезонной сердечно-сосудистой смертности с социально-экономическими, демографическими и др. факторами. В заключении продемонстрированы основные пути развития и профилактики сезонной сердечно-сосудистой смертности с учетом современных технологий на международном уровне, для департаментов здравоохранения государств, для конкретных пациентов.

Ключевые слова: общая сезонная смертность, сердечно-сосудистая сезонная смертность.

Для цитирования: Андреева Г.Ф., Горбунов В.М. Основные аспекты сезонной сердечно-сосудистой смертности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):92-98. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-01.

Basic Aspects of Seasonal Cardiovascular Mortality

Andreeva G.F.*, Gorbunov V.M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The review demonstrates the main aspects of seasonal cardiovascular mortality. Climatic factors, including seasonal weather changes, have a significant impact on the biosphere. People are also characterized by the seasonal dynamics of the activity of many organs and systems, biochemical parameters, and mortality. Cardiovascular mortality is also characterized by seasonal fluctuations: in winter it is maximum, in summer it is minimal. The same patterns are characteristic of mortality from cardiovascular diseases (myocardial infarction, stroke, cardiac arrhythmias, etc.). The article presents the basic patterns of seasonal cardiovascular mortality in various climatic zones, the cardiovascular mortality of countries located in the equatorial and subequatorial climatic region. In addition, the mortality displacement phenomenon, the paradox of winter mortality. The main trends in changes in cardiovascular mortality over a long period of time are demonstrated. The paper discusses some of the mechanisms that underlie the dynamics of cardiovascular mortality during the year: seasonal fluctuations in the level of vitamin D, lipids in the blood plasma, changes in hemodynamic parameters, the effects of microbial and viral infections in the cold season, etc. In addition, data on seasonal the dynamics of risk factors for cardiovascular diseases is considered: an increase in body weight, a physical activity decrease, a change in the nutrition structure in the winter, the seasonal dynamics of depression, anxiety, hostility, the relationship of seasonal cardiovascular mortality with socio-economic, demographic and other factors. In conclusion, the main ways of development and prevention of seasonal CV cardiovascular mortality M, taking into account modern technologies at the international level, for state health departments, for specific patients, are demonstrated.

Key words: general seasonal mortality, seasonal cardiovascular mortality.

For citation: Andreeva G.F., Gorbunov V.M. Basic Aspects of Seasonal Cardiovascular Mortality. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):92-98. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-01.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): gandreeva@gnicpm.ru

Введение

Климатические факторы оказывают значительное воздействие на жизнедеятельность человека. Общеизвестно, что существуют несколько типов климата, которые представлены климатическими поясами, и для каждого пояса характерны циклические изменения

погоды в течение года, которые принято называть сезонами. У живых организмов в процессе эволюции выработался годичный цикл изменений, связанных с сезонной динамикой погоды. Несмотря на то, что влияние климатических факторов на человека в экономически развитых странах во многом нивелировано, тем не менее, сохраняется сезонная динамика деятельности многих органов и систем человека, биохимических показателей, смертности. Во многих исследова-

Received/Поступила: 15.06.2020

Accepted/Принята в печать: 25.06.2020

дованиях было показано, что общая смертность носит сезонный характер: в холодные сезоны она достигает максимальных уровней, в теплые – минимальных [1]. В последние десятилетия все большее значение приобретает изучение сезонной сердечно-сосудистой смертности, в большей степени это связано с тем, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее положение в структуре заболеваемости и смертности, а доля умерших от ССЗ в Российской Федерации достигает 56%, в Европе – 47% [2,3]. В исследованиях последних лет было показано, что смертность от ССЗ, так же, как и общая смертность, носит сезонный характер, и в холодное время года она максимальна, в теплое – минимальна [4]. Это характерно как для сезонной сердечно-сосудистой смертности (ССС) в целом, так и для определенных ССЗ: в частности, для ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда [5,6], сердечной недостаточности [7], разрыва брюшной аорты [8], тромбоза глубоких вен нижних конечностей, тромбоза легочной артерии [9,10] фибрилляции предсердий [11], желудочковой тахикардии [12], геморрагического и ишемического инсультов [13] и др.

Основные закономерности сезонной сердечно-сосудистой смертности

Для сезонной СССР характерны географические особенности. Необходимо напомнить, что в нашей стране наибольшее распространение получила классификация климатов Б.П. Алисова, который предложил выделять следующие климатические пояса: 4 основных (поляр-

ный, умеренный, тропический, экваториальный) и 3 переходных (субарктический и субантарктический, субтропический, субэкваториальный) [14]. Крупное исследование [15], в котором приняло участие 19 стран, показало, что в умеренном, тропическом и субтропическом поясах, где отмечается отчетливая смена сезонов, наиболее высокая СССР отмечается в холодные месяцы, минимальная – в теплый сезон.

Это же исследование выявило, что для государств экваториального климатического пояса, где смена сезонов практически не выражена, сезонный характер сердечно-сосудистой и общей смертности проявляется очень слабо, эта особенность отражена на рис. 1 [15].

Для стран, находящихся в субэкваториальной климатической зоне, характерна взаимосвязь общей и СССР не только с колебаниями температур, но и с уровнем выпавших осадков в сезон дождей [16-18]. Для субэкваториальной зоны характерны три климатических сезона: сухая и жаркая весна, жаркий и влажный летне-осенний период (сезон дождей) и теплая сухая зима. В этом регионе располагаются страны с низким уровнем экономического развития Африки (Кения, Судан, Эфиопия, Конго, и др.), Азии (Таиланд, Вьетнам и др.), Латинской Америки (Гайана, Колумбия, и др.) и т. д. В этих государствах в сезон дождей ухудшаются санитарно-гигиенические и эпидемиологические условия жизни населения. Если низкие температуры связаны с увеличением смертности от инфекционных заболеваний, то в сезон дождей усиливается смертность от пневмоний и неинфекционных заболеваний [16], сердечно-сосудистая смертность также усиливается в сезон

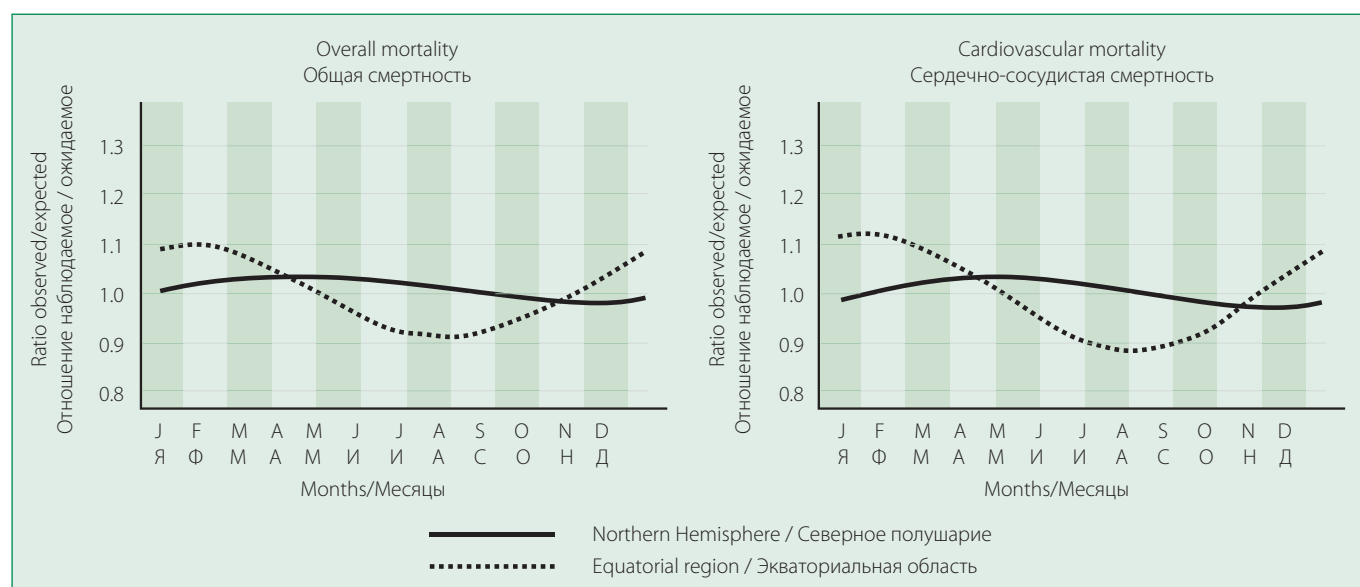


Figure 1. Seasonal variability in the ratio of observed to expected total and cardiovascular mortality for countries located in the northern hemisphere and in the equatorial region (adapted from [15])

Рисунок 1. Сезонная вариабельность соотношения наблюдаемой к ожидаемой общей и сердечно-сосудистой смертности для стран, расположенных в Северном полушарии и в Экваториальной области (адаптировано из [15])

дождей. Например, в Бангладеш, который находится в субэкваториальном поясе, где сезон дождей приходится на летние месяцы, смертность от инсульта летом максимальна [17,18].

Изменения на протяжении длительного временного промежутка сезонной ССС и общей сезонной смертности имеют много общего: в последние годы разница между уровнями смертности в холодные и теплые сезоны постепенно нивелируется [19,20]. В исследовании С. Carson и соавт. было показано, что разность между уровнями летней и зимней смертности на протяжении 20 века постепенно уменьшались [19]. Авторы анализировали соотношение зимней смертности к летней в Лондоне в течение четырех периодов: для периода с 1900 по 1910 гг. оно было 1,30 для ССС (1,24 – для общей смертности), с 1927 по 1937 гг. – 1,53 для ССС (1,54 – для общей), с 1954 по 1964 гг. – 1,45 для ССС (1,48 – для общей), с 1986 по 1996 гг. – 1,23 для ССС (1,22 – для общей). Такие же тенденции характерны и для Германии [20].

Феномен смещения смертности (mortality displacement) – это увеличение доли смертей во время воздействия жары и других экологических факторов, которые могут иметь место независимо от высокой температуры, но вместо этого смерти были перемещены вперед во времени на период жары (холода и др.) [21]. Этот феномен характеризуется первоначальным увеличением скорости и уровня смертности в популяции (избыточная смертность) через некоторое время после избыточного воздействия экологических факторов, и последующее снижение уровня смертности в течение определенного промежутка времени, которое получило название эффект «уборки» (выкашивания) (harvesting effect) [21–23]. Этот эффект связан с повышением смертности в период воздействия экстремального фактора среди «хрупких» пациентов (fragile patients) (тех, кто проживает в одиночестве, в домах престарелых, пожилые люди и т.д.). Примером протяженного во времени феномена смещения ССС может служить исследование J. Rocklöv и соавт, в котором показано, что значительное повышение уровня ССС в зимний период приводит к ее снижению в последующий летний период из-за снижения численности «хрупких больных», которое произошло в предшествующую зиму [24].

Для сезонной ССС и общей смертности характерен «парадокс зимней смертности», т.е. в странах с относительно мягкими зимами нарастание зимней смертности было выше по сравнению с теми государствами, где зима была более суровой [15]. Это связано с тем, что на нарастание зимней ССС влияет не только температурный фактор, но и социально-экономические показатели страны. Например, в более экономически развитых северных странах Европы, например, в Со-

единенном Королевстве (в частности, в Уэльсе), Финляндии, Нидерландах и других странах зимний прирост ССС менее выражен, чем в Португалии. В Южном полушарии также можно выявить «парадокс зимней смертности»: в Чили зимняя ССС выше, чем в Австралии, хотя страны находятся в сходных погодных условиях [15].

Основные механизмы, которые лежат в основе сезонных колебаний сердечно-сосудистой смертности

Механизмы, которые лежат в основе сезонных колебаний ССС, разнообразны, мы рассмотрим некоторые из них. Сезонные колебания реологических и гемостатических показателей крови могут стать одной из причин сезонных изменений ССС, в некоторых работах было выявлено зимнее повышение в плазме фибриногена и VII фактора свертывания [25,26]. В периоды чрезмерного теплового воздействия ССС также может достоверно нарастать, в значительной степени – от коронарного и церебрального тромбоза, т. к. в этот период на фоне обильного потоотделения может увеличиваться вязкость крови, количество эритроцитов, тромбоцитов [27].

Очевидно, что значительное влияние на зимнее повышение ССС оказывает непосредственное стрессорное воздействие холодового фактора на поверхностный кровоток и на кожу. В этом случае активируется симпатическая нервная система, что может приводить к учащению пульса, местной вазоконстрикции, системному повышению АД, кроме того, нарушается сосудорасширяющая функция эндотелия [28,29]. Увеличение ССС при воздействии волн жары может происходить по нескольким причинам: тепловое воздействие сопровождается кожной вазодилатацией, увеличением кожного кровотока [30], что может спровоцировать выраженную гипотонию при чрезмерном воздействии тепла, обильное потоотделение также способствует гипотонии [27]. Кроме того, чтобы предотвратить катастрофическое снижение артериального давления (АД), увеличивается сердечный выброс [31], что может повлечь за собой увеличение нагрузки на сердце и способствовать неблагоприятным исходам. У пациентов с сердечной недостаточностью был выявлен пониженный кожный кровоток, и, как следствие, выражены нарушения терморегуляции при тепловом воздействии [30,32], что приводит к негативным последствиям.

Сезонная динамика витамина D в плазме крови также может влиять на сезонную вариабельность ССС. В недавних исследованиях было показано, что существуют некоторые взаимосвязи между уровнем витамина D и некоторыми факторами риска развития ССЗ (артериальная гипертония и сахарный диабет), мар-

керами субклинического атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа коронарных артерий), а также с сердечно-сосудистыми событиями (инфаркт миокарда и инсульт), застойной сердечной недостаточностью, другими факторами риска [33-36]. Сезонные колебания уровня витамина D в плазме крови связаны с уменьшением продолжительности светового дня, и, как следствие – со снижением уровня витамина D в крови в зимний период. По мнению некоторых авторов возможно прямое влияние витамина D на сердечно-сосудистую систему, поскольку рецепторы к витамину D экспрессированы в различных тканях, в том числе, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, в эндотелиальных клетках. Вероятно, что воздействие витамина D на сердечно-сосудистую систему может быть опосредовано через воздействие на секрецию гормона паращитовидной железы, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, пролиферацию гладко-мышечных клеток, воспаление, тромбоз [36,37].

Повышение уровня липидов в зимнее время также может стать причиной повышения ССС, и в работах последних десятилетий показано, что в зимний период уровень липидов повышается: подобная закономерность была выявлена еще в середине прошлого века [38] и затем подтверждена дальнейшими исследованиями [39,40]. В работе I.S. Oskene и соавт. было обнаружено, что максимальный уровень липидов у здоровых добровольцев был зафиксирован в декабре у мужчин, в январе – у женщин, причем, это было характерно как для общего холестерина, так и для липопротеинов низкой и высокой плотности и триглицеридов [41]. Вместе с тем при чрезмерном воздействии волн тепла также может отмечаться увеличение уровня липидов без изменения его фракционного состава [27] на фоне обезвоживания организма.

Сезонные колебания ССС могут также зависеть от сезонной динамики гормонов, регулирующих уровень АД. В исследовании K.J. Radke и соавт. [42] было показано существенное увеличение уровня адреналина, норадреналина, альдостерона, ренина в плазме в зимний период у пациентов с нормальным или незначительным повышением АД: альдостерона – на 59%, адреналина, норадреналина – на 19,2%, активности ренина плазмы – на 17%. В других исследованиях были выявлены такие же закономерности [43]. Вместе с тем концентрация эндотелина-1 в плазме, напротив, максимальна летом [43].

Сезонное нарастание ССС в осенне-зимний период также может быть связано с усилением воздействия микробных и вирусных инфекций в холодное время года. Это может происходить за счет непосредственного патогенного воздействия инфекционных агентов на стенку сосуда и усиления риска сердечно-сосудистых осложнений [41]. Так, по данным L. Smeeth и соавт. [44]

увеличение подобного риска происходит вследствие возникновения воспалительных реакций и кратковременных изменений функции эндотелия, состава бляшки, активизации лейкоцитов. В работе A. Ciszewski [45] было показано, что вакцинация улучшила прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца; в нашем центре также проводилась оценка эффективности вакцинации против гриппа у больных с ССЗ, наблюдавшихся в двух поликлиниках городов Саратов и Иваново. Оценка данных трехлетнего проспективного наблюдения показала, что у вакцинированных пациентов отмечалось уменьшение количества случаев ухудшения клинического течения ССЗ, в том числе, развитие инфаркта миокарда, мозгового инсульта и фатальных осложнений [46]. В исследовании J.A. Udell использование вакцины против гриппа также снижало риск развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [47].

Сезонная динамика ССС может быть связана с изменениями гемодинамических показателей в течение года: увеличения жесткости артерий в зимний период, усиления сердечного выброса и ударного объема, частоты сердечных сокращений и общего периферического сопротивления от лета к зиме [42,48]. Повышение АД в осенне-зимний сезон также может стать причиной повышения уровня ССС в этот период: в известном исследовании PAMELA [49] было показано, что и амбулаторные, и клинические уровни АД были выше в холодные месяцы года. Кроме того, при самоконтроле уровня АД в домашних условиях колебания уровня АД также максимальны зимой и минимальны летом [50].

Основные факторы, которые влияют на сезонные колебания сердечно-сосудистой смертности

Сезонная динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний как в целом, так и каждого фактора также взаимосвязана с колебаниями сердечно-сосудистой смертности на протяжении года. В исследовании H. Marti-Soler выявлено сезонное повышение в зимний период показателей, характеризующих основные факторы риска: индекса массы тела, окружности талии, уровней систолического и диастолического АД, холестерина, липидов, глюкозы, что может приводить к избыточной зимней смертности [51]. В другом крупном исследовании было показано, что индекс массы тела, окружность талии были достоверно больше зимой, чем летом [52]. В работе Y. Ma и соавт. обнаружено, что минимальная физическая активность и максимальная масса тела была характерна для зимнего периода [53], в другом исследовании было выявлено усиление физической активности в летний период [54]. Кроме того, в различные сезоны изменяется и

структура питания [53, 55, 56]: в исследовании М. Stelmach-Mardas обнаружено, что в период с зимы до весны увеличивается потребление яиц, алкогольных напитков, овощей, а фруктов – уменьшается. В промежутки времени с лета до осени отмечаются противоположные тенденции [57].

Сезонные изменения факторов, характеризующих психоэмоциональную сферу жизнедеятельности человека, также взаимосвязаны с сезонной динамикой сердечно-сосудистой смертности. Существует 5 основных психоэмоциональных факторов риска развития ССЗ, которые, кроме того, влияют на прогноз и течение ССЗ: депрессия, тревога, враждебность, социальная изоляция, хронический или острый стресс [58, 59]. В исследовании М. G. Harmatz и соавт. было показано, что показатели опросника для диагностики уровня депрессии (Beck Depression Inventory) были наиболее высокими зимой и минимальными – летом (в исследовании участвовали пациенты без психических расстройств) [60]. Подобные закономерности отмечались и при оценке по шкале тревоги, враждебности, гнева, раздражительности [60]. В работе W. H. Winthorst были получены сходные результаты, за исключением пациентов с серьезным депрессивным расстройством [61]. У пожилых людей показатели опросника для оценки уровня депрессии (Leeds Scales for Depression and Anxiety) также были достоверно выше в зимний период [62].

Температурный фактор взаимосвязан с сезонными показателями ССС. Во многих работах было показано, что корреляционные зависимости между показателями как ССС, так и общей смертности с температурой носят во многом сходный нелинейный характер, это J- или U-образная кривая зависимости, где в самой нижней точке графика (область оптимальной температуры) регистрируются минимальные значения смертности. Области кривой, которые соответствуют значительным отрицательным и положительным температурам, характеризуются выраженным повышением смертности [63, 64]. Волны жары могут приводить к значительному повышению сезонной ССС: в крупном исследовании EUROHEAT [65] было показано, что волны жары усиливают ССС в средиземноморских странах в большей степени по сравнению с северными и континентальными государствами Европы. Как показало крупное исследование PHEWE [66], при понижении температуры в странах средиземноморского региона показатели ССС были хуже по сравнению с центрально-североевропейскими странами при понижении температуры в холодный сезон.

Другие погодные и климатические факторы, помимо температурных, также взаимосвязаны с сезонной динамикой ССС. Увеличение концентрации вредных примесей в воздухе, его загрязненности будут повышать

риск сезонной ССС, высокие уровни загрязненности воздуха могут усилить воздействие на ССС как жары, так и низких температур [67]. Нами проводились исследования по оценке воздействия аномально высоких температур, уровня загрязненности атмосферы как на общую смертность населения Москвы, так и на сердечно-сосудистую смертность [68]. Необходимо напомнить, что летом 2010 г. в Москве установилась аномальная жара, которая сопровождалась значительным загрязнением атмосферного воздуха продуктами горения от лесных и торфяных пожаров [68]. Так, смертность от болезней системы кровообращения в 2010 г. была превышена в 1,7 раза по сравнению с аналогичным показателем за 2002-2009 гг. и 2011 г. В работе Н. Eng и соавт. было показано, что сезонная ССС зависит и от ветро-холодового показателя, т. е. в районах, где более ветрено, гораздо выше показатели смертности, особенно в холодные сезоны [69]. В крупном исследовании MONICA было показано, что сердечно-сосудистая смертность характеризуется V-образной зависимостью по отношению к атмосферному давлению [70].

Социально-экономические и демографические факторы также взаимосвязаны с сезонной сердечно-сосудистой смертностью. В исследованиях было показано, что уровни сезонной ССС взаимосвязаны с показателями экономического развития страны, доходами на душу населения, с продолжительностью и качеством жизни, уровнем развития медицины, наличием достаточного отопления в домах [71-73]. В более развитых северных и центральных европейских странах зимний прирост смертности менее выражен по сравнению с южными – т.н. «парадокс зимней смертности» [24]. Демографические показатели взаимосвязаны с сезонной ССС: во многих исследованиях было выявлено, что с возрастом усиливается риск сердечно-сосудистой смертности как в жаркую, так и в холодную погоду [73, 74]. Кроме того, сезонная ССС зависит от пола: у женщин в большей степени усиливается риск смертности от ССЗ в жаркую погоду, у мужчин – в холодную [73, 75]. Низкий уровень образования и доходов также повышает риск сезонной ССС [73, 76].

Заключение

Безусловно, что проблема сезонной смертности актуальна, и в последние десятилетия наметилось несколько путей ее дальнейшего изучения и профилактики. На международном уровне специалистами Всемирной Организации Здравоохранения были разработаны методические рекомендации [77], на уровне отдельных государств подготовлен план действий, разработанный департаментами здравоохранения, в частности, выделяется группа рекомендаций лицам, осо-

бенно уязвимым к жаре или к холоду [78], улучшается система оповещения населения о приближающихся изменениях погоды, которые могут негативно повлиять на здоровье населения [79]. В последние годы, которые характеризуются появлением и развитием высоких технологий, многие пользователи интернета могут ознакомиться с текущим и долгосрочным прогнозом погоды, интерактивными погодными картами, с общими рекомендациями по поведению в тех или иных климатических условиях. Для профилактики сезонного

повышения показателей ССС, безусловно, применимы все те подходы, которые используются в отношении общей смертности, но, вместе с тем, необходимо учитывать специфику сезонной ССС, ее закономерности и организовывать профилактические мероприятия с учетом сезонной динамики факторов риска ССЗ.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Fowler T., Southgate R.J., Waite T., et al. Excess Winter Deaths in Europe: A multi-country descriptive analysis. *Eur J Public Health*. 2015;25(2):339-45. DOI:10.1093/eurpub/cku073.
2. Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Ter Arkhiv*. 2020;92(1):4-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический Архив*. 2020;92(1):4-9]. DOI:10.26442/00403660. 2020.01.000510.
3. Research Organizing Committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Medicina*. 2013;16(6):25-34 (In Russ.) [Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-Р. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая Медицина*. 2013;16(6):25-34].
4. Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Kontsevaya A.V., et al. Features of seasonal cardiovascular mortality in winter in Russian regions with different climatic and geographical characteristics. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(6):627-32 (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Концевая А.В., и др. Особенности сезонной смертности населения от болезней системы кровообращения в зимний период в регионах российской федерации с различными климато-географическими характеристиками. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(6):627-32. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-6-627-632.
5. Sheth T., Nair C., Muller J., Yusuf S. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1916-9. DOI:10.1016/S0735-1097(99)00137-0.
6. Pan W.H., Li L.A., Tsai M.J. Temperature extremes and mortality from coronary heart disease and cerebral infarction in elderly Chinese. *Lancet*. 1995;345:353-5. DOI:10.1016/S0140-6736(95)90341-0.
7. Stewart S., McIntyre K., Capewell S., McMurray J.J.V. Heart failure in a cold climate: Seasonal variation in heart failure-related morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(5):760-6. DOI:10.1016/S0735-1097(02)01685-6.
8. Manfredini R., Portaluppi F., Salmi R., et al. Seasonal variation in the occurrence of nontraumatic rupture of thoracic aorta. *Am J Emerg Med*. 1999;17(7):672-4. DOI:10.1016/S0735-6757(99)90156-0.
9. Boulay F., Berthier F., Schoukroun G. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ*. 2001;323(7313):601-2. DOI:10.1136/bmj.323.7313.601.
10. Bounameaux H., Hicklin L., Desmarais S. Seasonal variation in deep vein thrombosis. *BMJ*. 1996;312(7026):284-5. DOI:10.1136/bmj.312.7026.284.
11. Murphy N. F., Stewart S., MacIntyre K., et al. Seasonal variation in morbidity and mortality related to atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2004; 97(2): 283-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2004.03.041.
12. Page R.L., Zipes D.P., Powell J.L., et al. Seasonal variation of mortality in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) study registry. *Heart Rhythm*. 2004;1(4):435-40. DOI:10.1016/j.hrthm.2004.06.001.
13. Diaz A., Gerschovich E.R., Diaz A.A. Seasonal Variation and Trends in Stroke Hospitalizations and Mortality in a South American Community Hospital. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):e66-9. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.04.007.
14. Alisov B.P., Poltarau B.V. *Klimatologiya. Climatology*. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 1974 (In Russ.) [Алисов Б.П., Полтарав Б.В. *Климатология*. Москва: Издательство Московского университета; 1974].
15. Marti-Soler H., Gonseth S., Gubelmann P., et al. Seasonal variation of overall and cardiovascular mortality: A Study in 19 Countries from Different Geographic Locations. *PLoS One*. 2014;9(11):e113500. DOI:10.1371/journal.pone.0113500.
16. Egondi T., Kyobutungi C., Kovats S., et al. Time-series analysis of weather and mortality patterns in Nairobi's informal settlements. *Glob Health Action*. 2012;5:23-32. DOI:10.3402/gha.v5i0.19065.
17. Miah A.H., Sutradhar S.R., Ahmed S., et al. Seasonal Variation in Types of Stroke and Its Common Risk Factors. *Mymensingh Med J*. 2012;21(1):13-20.
18. Hannan M. A., Rahman M.M., Haque A., et al. Stroke: Seasonal Variation and Association With Hypertension. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2001;27(2):69-78.
19. Carson C., Hajat S., Armstrong B., Wilkinson P. Declining Vulnerability to Temperature-related Mortality in London over the 20th Century. *Am J Epidemiol*. 2006;164(1):77-84. DOI:10.1093/aje/kwj147.
20. Lerchl A. Changes in the seasonality of mortality in Germany from 1946 to 1995: the role of temperature. *Int J Biometeorol*. 1998;42(2):84-8. DOI:10.1007/s004840050089.
21. Saha M.V., Davis R.E., Hondula D.M. Mortality displacement as a function of heat event strength in 7 US cities. *Am J Epidemiol*. 2014;179(4):467-74. DOI:10.1093/aje/kwt264.
22. Gasparrini A., Armstrong B. Centre for Statistical Methodology. Time Series Regression Analysis [cited by Jan 20, 2020]. Available from: <https://www.lshtm.ac.uk/research/centres/centre-statistical-methodology/centre-themes>.
23. Hajat S., Armstrong B.G., Gouveia N., et al. Mortality displacement of heat-related deaths: a comparison of Delhi, Sao Paulo, and London. *Epidemiology*. 2005;16(5):613-20. DOI:10.1097/01.ede.0000164559.41092.2a.
24. Rocklöv J., Forsberg B., Meister K. Winter mortality modifies the heat-mortality association the following summer. *Eur Respir J*. 2009;33:245-51. DOI:10.1183/09031936.00037808.
25. Stout R.W., Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet*. 1991;338:9-13. DOI:10.1016/0140-6736(91)90004-9.
26. Woodhouse P.R., Khaw K.T., Plummer M., et al. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: Winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet*. 1994;343:435-9. DOI:10.1016/S0140-6736(94)92689-1.
27. Keatinge W.R., Coleshaw S.R., Easton J.C., et al. Increased platelet and red cell counts, blood viscosity, and plasma cholesterol levels during heat stress, and mortality from coronary and cerebral thrombosis. *Am J Med*. 1986;81(5):795-800. DOI:10.1016/0002-9343(86)90348-7.
28. Kingma B.R., Frijns A.J., Saris W.H., et al. Increased systolic blood pressure after mild cold and re-warming: relation to cold-induced thermogenesis and age. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;203(4):419-27. DOI:10.1111/j.1748-1716.2011.02336.x.
29. Zhu Z., Zhu S., Zhu J., et al. Endothelial dysfunction in cold-induced hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2002;15:176-80. DOI:10.1016/S0895-7061(01)00268-3.
30. Green D.J., Maiorana A.J., Siong J.H., et al. Impaired skin blood flow response to environmental heating in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27:338-43. DOI:10.1093/eurheartj/ehi655.
31. Rowell L.B. Circulatory adjustments to dynamic exercise and heat stress: competing controls. In: Rowell L.B., ed. *Human cardiovascular control*. Oxford, U.K.: Oxford University Press; 1993: 363-406.
32. Balmain B.N., Jay O., Sabapathy S., et al. Altered thermoregulatory responses in heart failure patients exercising in the heat. *Physiol Rep*. 2016;4(21): pii:e13022. DOI:10.14814/phy2.13022.
33. Prodman F., Zanetta S., Ricotti R. et al. Influence of ultraviolet radiation on the association between 25 hydroxy vitamin D levels and cardiovascular risk factors in obesity. *J Pediatr*. 2016;171:83-89.e1. DOI:10.1016/j.jpeds.2015.12.032.
34. Gouni-Berthold L., Krone W., Berthold H.K. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009;7:414-22. DOI:10.2174/157016109788340686.
35. Papandreou D. and Hamid, Z. T. The role of vitamin D in diabetes and cardiovascular disease: an updated review of the literature. *Dis Markers*. 2015;2015:580474. DOI:10.1155/2015/580474.
36. Alyami A.M., Lam V., Soares M.J., et al. The association of vitamin D status with dyslipidaemia and biomarkers of endothelial cell activation in older Australians. *Nutrients*. 2016;8(8):457. DOI:10.3390/nu8080457.
37. Nemerovski C.W., Dorsch M.P., Simpson R.U., et al. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Pharmacotherapy*. 2009;29:691-708. DOI:10.1592/phco.29.6.691.
38. Fyfe T., Dunnigan M.G., Hamilton E., Rae R.J. Seasonal variation in serum lipids, and incidence and mortality of ischaemic heart disease. *J Atheroscler Res*. 1968;8:591-96. DOI:10.1016/S0368-1319(68)80112-7.
39. Gordon D.J., Hyde J., Trost D.C., et al. Cyclic seasonal variation in plasma lipid and lipoprotein levels: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Placebo Group. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:679-89. DOI:10.1016/0895-4356(88)90120-5.
40. Donahoo W.T., Jensen D.R., Shepard T.Y., Eckel R.H. Seasonal variation in lipoprotein lipase and plasma lipids in physically active, normal eight humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3065-8. DOI:10.1210/jcem.85.9.6816.
41. Ockene I.S., Chiriboga D.E., Stanek E.J. et al. Seasonal Variation in Serum Cholesterol Levels Treatment Implications and Possible Mechanisms. *Arch Intern Med*. 2004;164(8):863-70. DOI:10.1001/archinte.164.8.863.
42. Radke K.J., Izzo Jr J.L. Seasonal variation in haemodynamics and blood pressure-regulating hormones. *J Hum Hypertens*. 2010;24(6):410-6. DOI:10.1038/jhh.2009.75.

43. Kruse H.J., Wiecek I., Hecker H., et al. Seasonal variation of endothelin-1, angiotensin II, and plasma catecholamines and their relation to outside temperature. *J Lab Clin Med.* 2002;140(4):236-41. DOI:10.1067/mlc.2002.127169.
44. Smeeth L., Thomas S.L., Hall A.J., et al. Risk of Myocardial Infarction and Stroke after Acute Infection or Vaccination. *N Engl J Med.* 2004;351:2611-8. DOI:10.1056/NEJMoa041747.
45. Ciszewski A., Bilinska Z.T., Brydak L.B., et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J.* 2008;29(11):1350-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehm581.
46. Boytsov S. A., M. Loukianov M. M., Platonova E. V. et al. Efficiency of Influenza Vaccination in Patients with Circulatory System Diseases under Dispensary Observation in Outpatient Clinics: Prospective Follow-up Monitoring Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(6):703-10 (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В., и др. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(6):703-10]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710.
47. Udell J.A., Zawi R., Bhatt D.L., et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2013;310(16):1711-20. DOI:10.1001/jama.2013.279206.
48. Youn J. C., Rim S. J., Park S., et al. Arterial stiffness is related to augmented seasonal variation of blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press.* 2007;16(6):375-80. DOI:10.1080/08037050701642618.
49. Segà R., Cesana G., Bombelli M., et al. Seasonal variation in home ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens.* 1998;16:1585-92. DOI:10.1097/00004872-199816110-00004.
50. Minami J., Kawano Y., Ishimitsu T., et al. Seasonal variations in office, home and 24 h ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 1996;14:1421-5. DOI:10.1097/00004872-199612000-00006.
51. Marti-Soler H., Gubelmann C., tefanie Aeschbacher S., et al. Seasonality of Cardiovascular Risk Factors: An Analysis Including Over 230 000 Participants in 15 Countries. *Heart.* 2014;100(19):1517-23. DOI:10.1136/heartjnl-2014-305623.
52. Visscher T.L.S., Seidell J.C. Time Trends (1993-1997) and Seasonal Variation in Body Mass Index and Waist Circumference in the Netherlands. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(10):1309-16. DOI:10.1038/sj.sjo.0802761.
53. Ma Y., Olendzki B. C., Li W., et al. Seasonal Variation in Food Intake, Physical Activity, and Body Weight in a Predominantly Overweight Population. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(4):519-28. DOI:10.1038/sj.ejcn.1602346.
54. Matthews C.E., Freedson P.S., Hebert J.R., et al. Seasonal Variation in Household, Occupational, and Leisure Time Physical Activity: Longitudinal Analyses From the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study. *Am J Epidemiol.* 2001;153(2):172-83. DOI:10.1093/aje/153.2.172.
55. Toorn J.E., Cepeda M., Jong J.C.K., et al. Seasonal Variation of Diet Quality in a Large Middle-Aged and Elderly Dutch Population-Based Cohort. *Eur J Nutr.* 2020;59(2):493-504. DOI:10.1007/s00394-019-01918-5.
56. Marti-Soler H., Guessous I., Gaspoz J.M., et al. Seasonality of Nutrient Intake - An Analysis Including Over 44,000 Participants in 4 Countries. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;21:66-71. DOI:10.1016/j.clnesp.2017.05.003.
57. Stelmach-Mardas M., Kleiser C., Uzhova I. Seasonality of food groups and total energy intake: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(6):700-8. DOI:10.1038/ejcn.2015.224.
58. Albus C. Psychological and social factors in coronary heart disease. *Ann Med.* 2010;42(7):487-94. DOI:10.3109/07853890.2010.515605.
59. Hare D. L., Toukhsati S. R., Johansson P., Jaarsma T. Depression and Cardiovascular Disease: A Clinical Review. *Eur Heart J.* 2014;35(21):1365-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehu462.
60. Harmatz M.G., Well A.D., Overtree C.E. Seasonal Variation of Depression and Other Moods: A Longitudinal Approach. *J Biol Rhythms.* 2000;15(4):344-50. DOI:10.1177/074873000129001350.
61. Winthorst W. H., Post W. J., Meesters Y., et al. Seasonality in Depressive and Anxiety Symptoms Among Primary Care Patients and in Patients With Depressive and Anxiety Disorders; Results From the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *BMC Psychiatry.* 2011;11:198. DOI:10.1186/1471-244X-11-198.
62. Eagles J.M., McLeod I.H., Douglas A.S. Seasonal Changes in Psychological Well-Being in an Elderly Population. *Br J Psychiatry.* 1997;171:53-5. DOI:10.1192/bjp.171.1.53.
63. McMichael A.J., Wilkinson P., Kovats R.S., et al. International study of temperature, heat and urban mortality: The 'ISOTHURM' project. *Int J Epidemiol.* 2008;37(5):1121-31. DOI:10.1093/ije/dyn086.
64. Ballester F., Corella D., Pérez-Hoyos S., et al. Mortality as a function of temperature. A study in Valencia, Spain, 1991-1993. *Int J Epidemiol.* 1997;26(3):551-61. DOI:10.1093/ije/26.3.551.
65. D'ippoliti D., Michelozzi P., Marino C., et al. The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: results from the EuroHEAT project. *Environmental Health.* 2010;9:37-45. DOI:10.1186/1476-069X-9-37.
66. Analitis A., Katsouyanni K., Biggeri A. Effects of Cold Weather on Mortality: Results From 15 European Cities Within the PHEWE Project. *Am. J. Epidemiol.* 2008;168(12):1397-408. DOI:10.1093/aje/kwn266.
67. Chen K., Wolf K., Breitner S., et al. Two-way effect modifications of air pollution and air temperature on total natural and cardiovascular mortality in eight European urban areas Kai Chena. *Environ Int.* 2018;116:186-96. DOI:10.1016/j.envint.2018.04.021.
68. Boitsov S.A., Kuznetsov A.S., Luk'ianov M.M., et al. The impact of abnormally high temperatures and ambient air pollution during summer months on mortality rates in the Moscow population and the possibilities of death prediction using linear regression analysis models. *Profilakticheskaya Medicina.* 2013;16(6):63-70 (In Russ.) [Бойцов С.А., Кузнецов А.С., А.С., Лукьянов М.М., и др. Влияние аномально высоких температур и загрязненности воздуха в летние месяцы на смертность населения Москвы и возможности прогнозирования смертности с помощью моделей линейного регрессионного анализа. *Профилактическая Медицина.* 2013;16(6):63-70].
69. Eng H., Mercer J. B. The relationship between mortality caused by cardiovascular diseases and two climatic factors in densely populated areas in Norway and Ireland. *J Cardiovasc Risk.* 2000;7(5):369-75. DOI:10.1177/204748730000700510.
70. Danet S., Richard F., Montaye M., et al. Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths. A 10-year survey: the Lille-World Health Organization MONICA project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *Circulation.* 1999;100(1):E1-7. DOI:10.1161/01.cir.100.1.e1.
71. The Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. *Lancet.* 1997;349(9062):1341-6.
72. Zolotokrylin A.N., Titkova T.B., Bokuchava D.D. The Influence of Weather-Climatic and Social Factors on Population Mortality From Circulatory Diseases in Russia. *Ter Arkhiv.* 2018;90(3):53-9 (In Russ.) [Золотокрылин А.Н., Титкова Т.Б., Бокучава Д.Д. Влияние погодных-климатических и социальных факторов на смертность населения от болезней системы кровообращения на территории России. *Терапевтический Архив.* 2018;90(3):53-9]. DOI:10.26442/terarkh201890353-59.
73. Achebak H., Devolder D., Ballester J. Trends in temperature-related age-specific and sex-specific mortality from cardiovascular diseases in Spain: a national time-series analysis. *Lancet Planet Health.* 2019;3:e297-306. DOI:10.1016/S2542-5196(19)30090-7.
74. Pan W.H., Li L.A., Tsai M.J. Temperature extremes and mortality from coronary heart disease and cerebral infarction in elderly Chinese. *Lancet.* 1995;345:353-5. DOI:10.1016/S0140-6736(95)90341-0.
75. Yin P., Chen R., Wang L., et al. The Added Effects of Heatwaves on Cause-Specific Mortality: A Nationwide Analysis in 272 Chinese Cities. *Environ Int.* 2018;121(Pt 1):898-905. DOI:10.1016/j.envint.2018.10.016.
76. Gemmell I., McLoone P., Boddy F., et al. Seasonal variation in mortality in Scotland Int. *J. Epidemiol.* 2000; 29 (2): 274-9. DOI:10.1093/ije/29.2.274.
77. Revich B.A. Heat waves as a risk factor for public health. *Pulmonology.* 2011; (4): 34-7 (In Russ.) [Ревич Б.А. Волны жары как фактор риска для здоровья населения. *Пульмонология.* 2011;(4):34-7]. DOI:10.18093/0869-0189-2011-0-4-34-37.
78. Heffernan C., Jones L., Ritchie B., et al. Local health and social care responses to implementing the national cold weather plan. *Journal of Public Health.* 2018;40(3):461-6. DOI:10.1093/pubmed/idx120.
79. Masato G., Bone A., Charlton-Perez A., et al. Improving the Health Forecasting Alert System for Cold Weather and Heat-Waves In England: A Proof-of-Concept Using Temperature-Mortality Relationships. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0137804. DOI:10.1371/journal.pone.0137804.

About the Authors / Сведения об авторах:

Андреева Галия Фатиховна [Galiya F. Andreeva]
eLibrary SPIN: 5401-4631. ORCID: 0000-0001-6104-0135.

Горбунов Владимир Михайлович [Vladimir M. Gorbunov]
eLibrary SPIN: 5111-1303. ORCID: 0000-0001-5195-8997.

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Влияние пандемии COVID-19 на приверженность больных стабильной ишемической болезнью сердца к лекарственной терапии

Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Жаркова Е.Д.*, Кутишенко Н.П.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины,
Москва, Россия

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 и последовавшие за ней карантинные мероприятия, в частности, самоизоляция населения, могли серьезно отразиться на качестве постоянной фармакотерапии (ФТ) и приверженности к ней пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями.

Цель. Определить динамику приверженности к постоянно принимаемой терапии у больных с хронически протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях самоизоляции во время пандемии COVID-19.

Материал и методы. Для решения поставленной цели с 05.05.2020 г. по 14.05.2020 г. был выполнен телефонный опрос 39 пациентов со стабильной ИБС, из них 37 (94,8%) мужчин. Средний возраст больных составил $67,6 \pm 8,5$ лет. Все пациенты завершили участие в проспективном исследовании ALIGN, состоявшего из 3 визитов в течение 1 года наблюдения: включение, 3 мес и 12 мес наблюдения. Через 12 мес наблюдения 87,1% больных были привержены к приему ФТ, назначенной согласно современным клиническим рекомендациям. Приверженность (общая и к конкретным лекарственным препаратам (ЛП)) оценивалась при помощи оригинального опросника – шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ), выявляющей нарушения в приеме ЛП (несоблюдение режима приема, прекращение приема ЛП), а также определяющей барьеры приверженности. При телефонном опросе регистрировались изменения приверженности именно в период самоизоляции, а не произошедшие ранее.

Результаты. Выявлено ухудшение приверженности больных к ФТ: доля приверженных пациентов сократилась на треть (с 87% до 54%) за счет роста количества неприверженных больных, прекративших во время самоизоляции прием нескольких или всех рекомендованных ЛП ($p=0,024$). При сравнительном анализе подгрупп с ухудшением и без динамики приверженности была выявлена тенденция, позволяющая предположить, что наличие у пациентов высшего образования ($p=0,067$) или в анамнезе чрескожного коронарного вмешательства ($p=0,063$) можно рассматривать как протективные факторы, ассоциированные с отсутствием ухудшения приверженности. Выявлено снижение приверженности к дезагрегантам ($p=0,047$) и статинам ($p=0,055$). Прием бета-адреноблокаторов, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и дигидропиридиновых антагонистов кальция оставался без изменений. Основными причинами неприверженности к ФТ были опасение побочных эффектов ЛП и нежелание принимать большое количество ЛП, что, вероятно, связано с отсутствием регулярного контакта с лечащим врачом и снижением мотивации больных на длительную регулярную ФТ.

Заключение. У пациентов со стабильной ИБС в период самоизоляции при пандемии COVID-19 и связанным с ней отсутствием постоянных контактов с лечащим врачом выявлено ухудшение приверженности с увеличением числа больных, прекративших прием нескольких или всех назначенных ЛП. Наиболее выраженная отрицательная динамика отмечалась в приверженности к дезагрегантам и статинам. Ведущими барьерами приверженности в период самоизоляции были опасение побочных эффектов ЛП и нежелание длительно принимать большое количество ЛП.

Ключевые слова: приверженность, фармакотерапия, пандемия COVID-19, период самоизоляции, стабильная ИБС, телефонный опрос.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Жаркова Е.Д., Кутишенко Н.П. Влияние пандемии COVID-19 на приверженность больных стабильной ишемической болезнью сердца к лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):99-104. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-06.

Treatment Adherence to Drug Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease During the COVID-19 Pandemic

Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Zharkova E.D.*, Kutishenko N.P.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The new coronavirus infection (COVID-19) pandemic and the subsequent quarantine measures, particularly home isolation of the population, could have seriously affected the quality of pharmacotherapy and adherence to it by patients with chronic non-communicable diseases.

Aim. To assess the dynamics of adherence to pharmacotherapy by patients with stable coronary artery disease (SCAD) in self-isolation during the COVID-19 pandemic.

Material and methods. To accomplish the aim of the study, we selected 39 patients with SCAD who previously completed the ALIGN study, the purpose of which was to align patients' medical therapies according to current clinical guidelines. From May 05, 2020, to May 14, 2020, a telephone survey was conducted of 39 patients with SCAD (37, 94.8%) males, mean age 67.6 ± 8.5 years). After one year of participation in the ALIGN study, 87.1% of the patients were adherent to their prescribed pharmacotherapy. Adherence (overall and to specific medications) was assessed by means of the original adherence scale, which made it possible to identify violations in taking medications (non-adherence to the intake regime or discontinued intake of medications), and the main reasons for adherence violation were established. Adherence registered during the telephone survey at the time of the COVID-19 pandemic was compared to that obtained during the last time the patient participated in the ALIGN study.

Results. During the period of home isolation, a substantial decline in the adherence of patients to pharmacotherapy was revealed. The percentage of adherent patients decreased from 87% to 54% due to an increase in the number of patients who stopped taking several or all of the recommended drugs during home isolation ($p=0.024$). The overall rate of adherence during the COVID-19 pandemic appeared to be even worse than before the start of the ALIGN study. A comparative analysis of subgroups with and without a decline in adherence revealed a trend suggesting that higher patient education ($p=0.067$) or previous percutaneous coronary intervention ($p=0.063$) can be considered a protective factor associated with fewer violations in adherence during the COVID-19 pandemic. Analysis of adherence to specific drugs showed that during self-isolation there was a decrease in

adherence to antiplatelet drugs ($p=0.047$) and to statins ($p=0.055$). Adherence to beta-blockers, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and dihydropyridine calcium antagonists remained unchanged.

Conclusion. In patients with SCAD during the period of home isolation in the COVID-19 pandemic and associated difficulties in contacting the attending physician, there was a decline in adherence and an increase in the number of patients who stopped taking several or all prescribed drugs.

Keywords: adherence, pharmacotherapy, stable coronary artery disease, COVID-19 pandemic, home isolation, telephone survey.

For citation: Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Zharkova E.D., Kutishenko N.P. Treatment Adherence to Drug Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease During the COVID-19 Pandemic. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):99-104. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-06.

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

Received/Поступила: 26.01.2021

Accepted/Принята в печать: 28.01.2021

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COro-naVirusDisease 2019) COVID-19 и последовавшие за ней карантинные мероприятия, в частности, самоизоляция населения, наложили серьезный отпечаток на образ жизни людей, особенно – на страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ). В первую очередь, это могло отразиться на качестве постоянно принимаемой ими терапии. В силу определенных причин во время пандемии COVID-19 такие больные могли иметь ряд проблем с обращением к соответствующему врачу-специалисту, получением или приобретением постоянно принимаемых ими лекарственных препаратов (ЛП).

В ряде недавно опубликованных исследований сообщалось о возникновении таких проблем у дерматологических больных, у пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями [1,2]. Целью настоящего исследования было выяснить, как изменилась приверженность к постоянно принимаемой терапии у больных с хронически протекающей стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях самоизоляции во время пандемии COVID-19.

Материал и методы

В период с 05.05.2020 г. по 14.05.2020 г. был выполнен телефонный опрос по оценке приверженности к терапии сердечно-сосудистыми препаратами в период самоизоляции у пациентов, завершивших участие в исследовании ALIGN.

Исследование ALIGN (TherApy in stabLe Coronary Artery dIsease Patients According to Clinical GuideliNes) (NCT04162561; www.ClinicalTrials.gov) – когортное проспективное наблюдательное исследование. В этом исследовании у пациентов со стабильной ИБС изучались приверженность к лечению после проведенной коррекции фармакотерапии (ФТ) в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями (КР), эф-

фективность этой терапии и ее влияние на качество жизни в зависимости от показателей приверженности. Исследование состояло из визита включения (V0) и визитов V1, V2, выполняемых через 3 и 12 мес после V0. Протокол и опросники исследования ALIGN были одобрены Независимым этическим комитетом. Кроме того, Независимый этический комитет рассмотрел и одобрил выполнение дополнительного телефонного опроса после завершения исследования.

В исследовании приняли участие первичные пациенты с доказанной стабильной ИБС, данные которых были включены в амбулаторный регистр пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска. Все пациенты дали информированное согласие на использование персональных данных, а также на участие в исследовании и опросах, с ним связанных.

Приверженность оценивалась при помощи оригинального опросника – шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ). Приверженными считали пациентов, полностью соблюдавших врачебные рекомендации в отношении ФТ. Любое нарушение режима приема или самостоятельное изменение суточной дозы ЛП расценивалось как частичная приверженность. Неприверженными считали пациентов, полностью прекративших прием одного или нескольких ЛП. При необходимости дихотомического деления на подгруппы пациенты с частичной приверженностью и неприверженные были объединены в одну подгруппу неприверженных пациентов. Кроме того, участники телефонного опроса распределились в две подгруппы – с ухудшением приверженности в период самоизоляции на фоне пандемии COVID-19 и без изменений приверженности.

Определялась приверженность как ко всей ФТ в целом (общая приверженность), так и к препаратам каждой группы конкретно (к приему дезагрегантов, статинов, бета-адреноблокаторов и т.д.). Следует от-

метить, что диагностировались изменения приверженности именно в период самоизоляции, а не произошедшие ранее.

Из включенных в исследование ALIGN пациентов (n=71) визиты V0, V1 и V2 были выполнены у 39 человек, именно среди этих больных был проведен телефонный опрос во время пандемии COVID-19. При телефонном контакте была определена приверженность к рекомендованной сердечно-сосудистой ФТ (общая и к препаратам отдельных лекарственных групп) и ее изменения в условиях самоизоляции. В исследуемую когорту вошли 37 мужчин (94,8%) и 2 женщины, средний возраст пациентов был 67,6±8,5 лет.

Схема исследования представлена на рис. 1.

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Для описательной статистики количественных данных при их нормальном распределении использованы средние значения и среднеквадратичные отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [25\%; 75\%]$). Качественные переменные представлены в процентах. Для сравнения количественных данных использовались критерий Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Для аналитической статистики качественных показателей применялись критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера (для таблиц 2×2), вычисление отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), z-критерий для сравнения пропорций. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристики пациентов, принявших участие в телефонном опросе по оценке приверженности, представлены в табл. 1.

К окончанию годового наблюдения в исследовании ALIGN (V2) 87,1% больных были привержены реко-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients (n=39)

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов (n=39)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	37 (94,8)
Возраст, лет	67,6±8,5
ОИМ в анамнезе, n (%)	22 (56,4)
Стенокардия напряжения, n (%)	26 (60,0)
АГ, n (%)	37 (94,8)
СД II типа, n (%)	9 (23,1)
ХСН, n (%)	16 (41,0)
ФП, n (%)	8 (20,5)
ЧКВ (в анамнезе), n (%)	22 (56,4)
АКШ (в анамнезе), n (%)	11 (28,2)
Данные представлены в виде $M \pm SD$ если не указано иное	
ОИМ – острый инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия,	
СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность,	
ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство,	
АКШ – аортокоронарное шунтирование	

мендованной сердечно-сосудистой ФТ. Динамика общей приверженности по результатам шкалы приверженности НОДФ во время пандемии COVID-19 представлена на рис. 2. В период самоизоляции выявлено ухудшение приверженности больных к ФТ. Доля полностью приверженных пациентов сократилась на треть (с 87,1% до 53,8%) за счет роста количества неприверженных больных, прекративших во время самоизоляции прием нескольких или всех рекомендованных ЛП ($p=0,024$). Полностью прекратили рекомендованную ФТ двое больных (5,1%). Следует подчеркнуть, что приверженность к лечению во время пандемии COVID-19 стала хуже, чем на момент включения в исследование ALIGN.

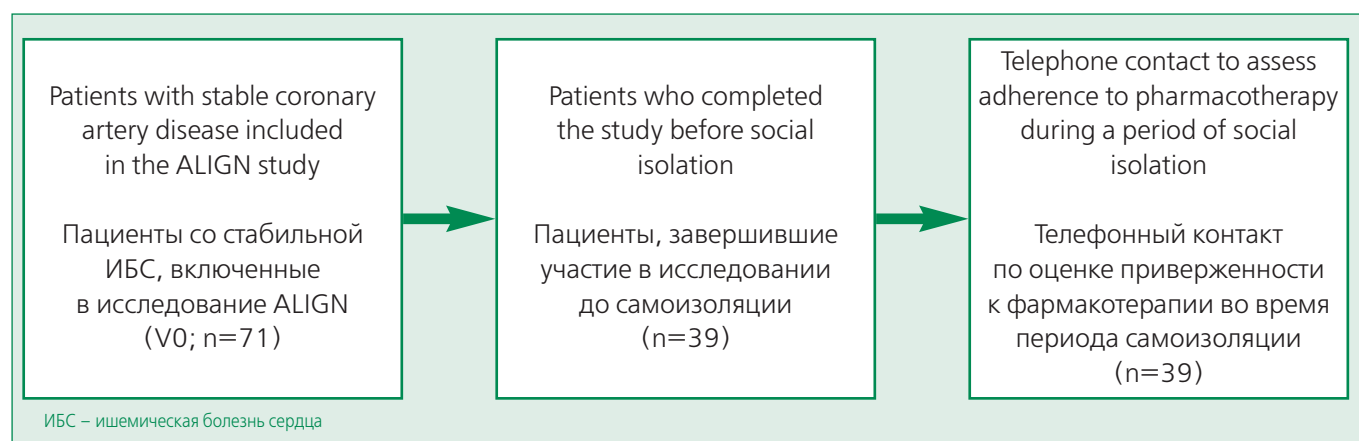


Figure 1. Scheme of the study

Рисунок 1. Схема исследования

Ведущими причинами неприверженности к ФТ были опасение побочных эффектов ЛП и нежелание длительно принимать большое количество ЛП. Последняя причина послужила поводом для полного отказа от ФТ у 2 пациентов, принявших участие в опросе. Кроме того, среди причин нарушения приверженности пациенты указали возникшие побочные эффекты ЛП, отсутствие ощутимого эффекта от лечения, полипрагмазию и высокую цену ЛП.

При использовании дихотомической градации результатов шкалы приверженности НОДФ было продемонстрировано, что в период самоизоляции шанс пациентов быть неприверженными к рекомендованному лекарственному лечению возрастает почти шестикратно: ОШ=5,8; 95% ДИ (1,9; 18,0), $p=0,002$.

При сравнительном анализе подгрупп с ухудшением приверженности и без изменений приверженности была выявлена определенная тенденция: наличие у пациентов высшего образования ($p=0,067$) или чрескожного коронарного вмешательства в анамнезе ($p=0,063$) предположительно являлось протективным фактором, ассоциированным с отсутствием ухудшения приверженности в период самоизоляции. Различия между подгруппами не достигли статистической значимости, что может быть обусловлено небольшим количеством участников опроса и недостаточной статистической мощностью исследования. Остальные клинично-демографические показатели, в частности – пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний не оказывали значимого влияния на динамику приверженности в период самоизоляции.

Результаты оценки приверженности к препаратам конкретных лекарственных групп представлены в табл. 2.

В период самоизоляции выявлено снижение приверженности к дезагрегантам ($p=0,047$) и статинам ($p=0,055$). Прием бета-адреноблокаторов, ингибиторов ренини-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и дигидропиридиновых антагонистов кальция оставался без изменений.

Обсуждение

Кризисные ситуации, включающие и пандемию COVID-19, обнаруживают новые грани проблемы приверженности к лечению пациентов с различными ХНИЗ, в том числе, с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В период пандемии отсутствует возможность регулярного посещения пациентами лечащих врачей, рост стрессовых ситуаций и увеличение различных психологических/психических расстройств, которые сами по себе могут ухудшать приверженность больных к назначенной терапии. Особую актуальность приобретают вопросы лекарственного обеспечения населения и необходимости расширения использования телемедицинских технологий [3]. К настоящему времени выполнено ограниченное число исследований, в которых изучались вопросы приверженности у пациентов с ХНИЗ в период самоизоляции при пандемии COVID-19.

Так, в исследовании G.E. Fragoulis и соавт. [2] было выявлено ухудшение приверженности у пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматоидными

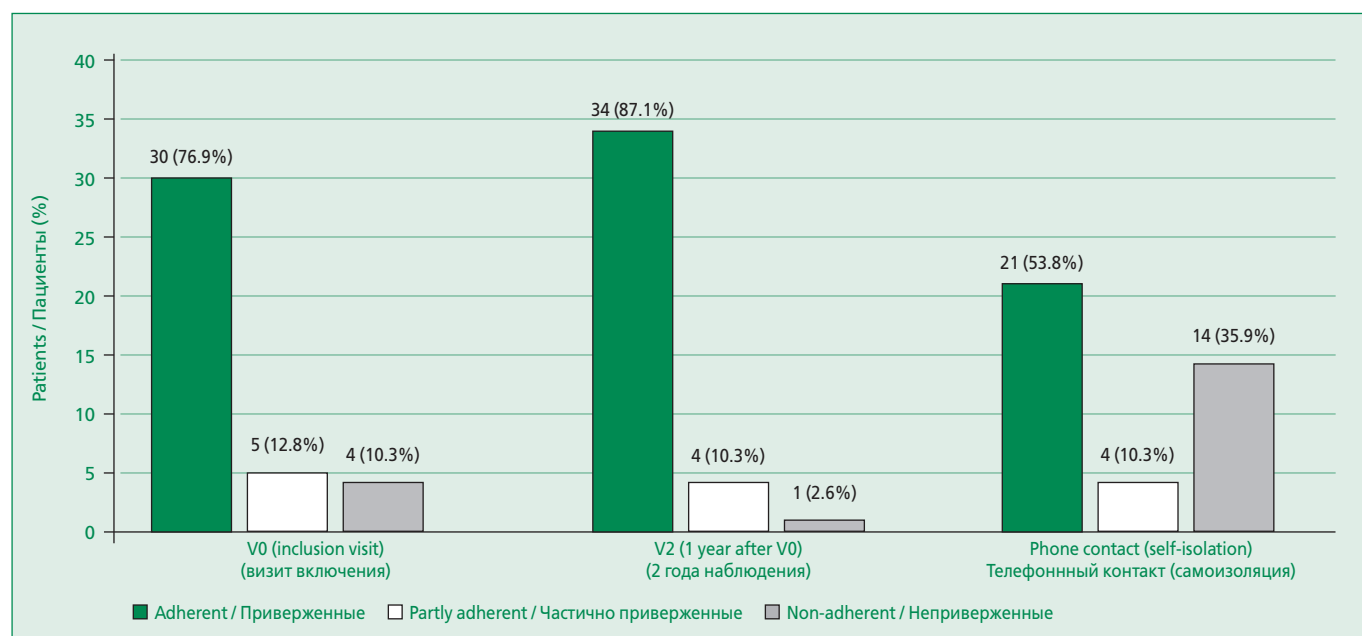


Figure 2. Changes of adherence to pharmacotherapy before and during the period of social isolation in the COVID-19 pandemic

Рисунок 2. Динамика приверженности к терапии до и во время периода самоизоляции при пандемии COVID-19

Table 2. Adherence to specific drug classes

Таблица 2. Приверженность к определенным классам лекарственных препаратов

Группы препаратов	Приверженность к V2 исследования ALIGN, n (%)	Приверженность в период самоизоляции, n (%)	p
Дезагреганты, n (%)	37 (94,8)	30 (77)	0,047
Статины, n (%)	39 (100)	34 (87,2)	0,055
Бета-адреноблокаторы, n (%)	34 (87,2)	32 (82)	0,5
Ингибиторы АПФ, n (%)	26 (66,7)	26 (66,7)	1,0
БРА, n (%)	9 (23,0)	9 (23,0)	1,0
АК дигидропиридиновые, n (%)	12 (30,8)	12 (30,8)	1,0
НОАК, n (%)	8 (20,5)	7 (18,0)	1,0

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК – антагонисты кальция, НОАК – новые оральные антикоагулянты

заболеваниями в период пандемии. Основными барьерами приверженности у таких больных были опасение иммуносупрессии в сложный эпидемиологический период, недостаточное обеспечение лекарственными средствами (особо следует отметить неприверженность больных вследствие дефицита гидроксихлорохина), острая респираторная инфекция и побочные эффекты ЛП. Тем не менее, следует отметить, что побочные эффекты лекарственных препаратов являются одной из наиболее частых причин прекращения ФТ и вне пандемии, и не теряют своей значимости в период самоизоляции. Несмотря на это, очевидно, что при пандемии возникают дополнительные барьеры приверженности. По нашим данным в период самоизоляции уровень приверженности больных к приему сердечно-сосудистых ЛП был ниже, чем на момент включения их в исследование ALIGN. Основными причинами неприверженности, наиболее часто указываемыми пациентами при телефонном опросе, были опасение развития побочных эффектов ЛП и нежелание длительно принимать ЛП. Одним из возможных объяснений первенства именно этих причин среди прочих барьеров приверженности является отсутствие регулярного контакта с врачом во время самоизоляции и обусловленное этим снижение мотивации на регулярное соблюдение врачебных рекомендаций в отношении ФТ.

Так же, как и в работе греческих исследователей [1], в которой был проведен телефонный опрос по оценке приверженности 237 больных псориазом, мы не выявили значимых ассоциаций между какими-либо клинико-демографическими показателями и нарушениями приверженности у пациентов стабильной ИБС в период самоизоляции. Тем не менее, была выявлена тенденция, позволяющая предположить, что наличие у пациентов высшего образования ($p=0,067$) или операции чрескожного коронарного вмешательства ($p=0,063$) в анамнезе можно рассматривать как

протективные факторы, ассоциированные с отсутствием ухудшения приверженности в период пандемии COVID-19.

В отличие от результатов телефонных опросов [1,2], в том числе, и нашего, в кросс-секционном исследовании немецких авторов был сделан противоположный вывод о повышении приверженности к сердечно-сосудистой и антидиабетической ФТ при пандемии COVID-19. Такое заключение было основано на данных анализа о реализации рецептов на кардиологические и антидиабетические препараты пациентами в первом квартале 2020 г. по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. [4]. Было показано, что количество выписанных в начале 2020 г. рецептов на сердечно-сосудистые и антидиабетические препараты возросло на 18-30%. По-видимому, применение разных косвенных методов диагностики приверженности (телефонный опрос и анализ количества выписанных рецептов) явилось причиной такого расхождения результатов.

Значительной проблемой, возникшей в начале пандемии COVID-19, был вопрос возможности продолжения лечения ингибиторами АПФ в связи с выявленной тропностью нового коронавируса SARS-CoV-2 к рецепторам данного фермента. Тем не менее, эта проблема была решена оперативно. Согласно полученным данным об отсутствии отрицательного влияния ингибиторов АПФ на заражение и течение COVID-19, и о возрастающем риске сердечно-сосудистых осложнений при отмене этих препаратов, ведущими кардиологическими сообществами были изданы рекомендации, утвердившие нерациональность отмены ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину 2 при профилактике и лечении COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [5,6]. Результаты нашего исследования показали эффективность и своевременность данных рекомендаций, т.к. не было зарегистрировано ни одного случая отмены или прекращения приема ингибиторов РААС.

Заключение

У пациентов со стабильной ИБС в период самоизоляции при пандемии COVID-19 и связанным с ней отсутствием постоянных контактов с лечащим врачом выявлено ухудшение приверженности с увеличением числа больных, прекративших прием нескольких или всех назначенных ЛП. Наиболее выраженная отрицательная динамика отмечалась в приверженности к дезагрегантам и статинам. Ведущими барьерами приверженности в период самоизоляции были опасение побочных эффектов ЛП и нежелание длительно принимать большое количество ЛП.

Ограничения исследования: небольшое количество пациентов, принявших участие в телефонном опросе, и, соответственно, малая статистическая мощность исследования, вероятно, не позволили определить все значимые факторы неприверженности. Тем не менее, был выявлен ряд тенденций в ассоциации некоторых факторов с нарушениями приверженности к фармакотерапии. Это позволяет сформулировать ряд нулевых гипотез, нуждающихся в проверке в дальнейших исследованиях.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Vakirlis E., Bakirtzi K., Papadimitriou I., et al. Treatment adherence in psoriatic patients during COVID-19 pandemic: Real-world data from a tertiary hospital in Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):e673-e675. DOI:10.1111/jdv.16759.
2. Fragoulis G.E., Evangelatos G., Arida A., et al. Treatment adherence of patients with systemic rheumatic diseases in COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 May 31]. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-217935. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217935
3. Kretchy I.A., Asiedu-Danso M., Kretchy J.P. Medication management and adherence during the COVID-19 pandemic: Perspectives and experiences from low-and middle-income countries. *Res Social Adm Pharm*. 2020;1551-7411(20)30332-6. DOI:10.1016/j.sapharm.2020.04.007.
4. Kostev K., Kumar K., Konrad M., Bohlken J. Prescription rates of cardiovascular and diabetes therapies prior to and during the COVID-19 lockdown in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020;58(9):475-481. DOI:10.5414/CP203849.
5. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020;41(19):1801-3. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa235.
6. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-2371. DOI:10.1016/j.jacc.2020.03.031.

About the Authors / Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]
eLibrary SPIN: 7908-9554. ORCID: 0000-0002-7717-4362
Жаркова Екатерина Дмитриевна [Ekaterina D. Zharkova]
eLibrary SPIN: 6430-4744. ORCID: 0000-0001-6137-6894

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]
eLibrary SPIN: 8949-4964. ORCID: 0000-0001-8252-3099
Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]
eLibrary SPIN: 7893-9865. ORCID: 0000-0001-6395-2584

Кардиомиопатия при болезни Фридрейха: современные методы диагностики

Фомичева Е.И.^{1*}, Мясников Р.П.¹, Селиверстов Ю.А.², Иллариошкин С.Н.², Дадали Е.Л.³, Драпкина О.М.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

² Научный центр неврологии, Москва, Россия

³ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

Болезнь Фридрейха является наследственным нейродегенеративным полиорганным заболеванием, в первую очередь, затрагивающим наиболее энергозависимые ткани (клетки нервной системы, миокарда, поджелудочной железы), поражение которых характеризуется прогрессирующей атаксией, дизартрией, дисфагией, глазодвигательными нарушениями, потерей глубоких сухожильных рефлексов, пирамидными знаками, сколиозом, кардиомиопатией, сахарным диабетом, нарушением зрения. Атаксия Фридрейха наиболее распространенная из всех наследственных атаксий, тем не менее, это заболевание считается орфанным. По своему патогенезу болезнь Фридрейха является митохондриальной атаксией, обусловленной дефицитом транскрипции гена *FXN*, приводящим к снижению синтеза белка фратаксина. Фратаксин – белок, связанный с внутренней мембраной митохондрий, участвующий в формировании железосерных кластеров, недостаток которых приводит к снижению продукции митохондриальной АТФ, повышению уровня митохондриального железа и окислительному стрессу. Основой клинической картины болезни Фридрейха является атаксия смешанного (сенситивная и мозжечковая) характера. Неуклонное и постепенное прогрессирование неврологической симптоматики значительно влияет на качество жизни пациентов и чаще всего является ведущей причиной обращения к врачу. Прогноз, в первую очередь, обусловлен вовлечением в патологический процесс сердечной ткани, основной причиной смерти пациентов с атаксией Фридрейха являются тяжелая сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть вследствие кардиомиопатии. Подавляющее количество зарубежных и отечественных публикаций по атаксии Фридрейха посвящены неврологическим проявлениям этого заболевания, а в кардиологическом научно-практическом обществе данной проблеме уделяется мало внимания. Целью данного обзора является представление актуальной информации по современным методам диагностики поражения миокарда на различных стадиях болезни Фридрейха.

Ключевые слова: кардиомиопатия, атаксия Фридрейха, гипертрофия, эхокардиография, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Фомичева Е.И., Мясников Р.П., Селиверстов Ю.А., Иллариошкин С.Н., Дадали Е.Л., Драпкина О.М. Кардиомиопатия при болезни Фридрейха: современные методы диагностики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):105-110. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-05.

Cardiomyopathy of Friedreich's Disease. Modern Methods of Diagnostic

Fomicheva E.I.^{1*}, Myasnikov R.P.¹, Selivyorstov Y.A.², Illarioshkin S.N.², Dadali E.L.³, Drapkina O.M.¹

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

² Research Center of Neurology, Moscow, Russia

³ Research Center of Medical Genetic, Moscow, Russia

Friedreich's disease is a hereditary neurodegenerative multiple organ disease, primarily affecting the most energy-dependent tissues (cells of the nervous system, myocardium, pancreas), the lesion of which is characterized by progressive ataxia, dysarthria, dysphagia, oculomotor disorders, loss of deep tendon reflexes, pyramid signs, diabetes mellitus, visual impairment. Friedreich's ataxia is the most common of all hereditary ataxias; nevertheless, this disease is considered orphan. By its pathogenesis, Friedreich's disease is mitochondrial ataxia, caused by a deficiency in the transcription of the *FXN* gene, leading to a decrease in the synthesis of the frataxin protein. Frataxin is a protein associated with the inner mitochondrial membrane, which in turn is involved in the formation of iron-sulfur clusters, the lack of which leads to a decrease in the production of mitochondrial ATP, an increase in the level of mitochondrial iron and oxidative stress. The basis of the clinical picture of Friedreich's disease is ataxia of a mixed (sensitive and cerebellar) nature. The steady and gradual progression of neurological symptoms significantly affects the quality of life of patients and is most often the leading reason for seeking medical attention. However, the prognosis is primarily due to the involvement of cardiac tissue in the pathological process. The main causes of death in patients with Friedreich's ataxia are severe heart failure and sudden cardiac death due to cardiomyopathy. The overwhelming majority of foreign and domestic publications on Friedreich's ataxia are devoted to the neurological manifestations of this disease, and little attention is paid to this problem in the cardiological scientific and practical society. The purpose of this review is to provide up-to-date information on modern methods of diagnosing myocardial damage at various stages of Friedreich's disease.

Keywords: cardiomyopathy, Friedreich's ataxia, hypertrophy, echocardiography, heart failure.

For citation: Fomicheva E.I., Myasnikov R.P., Selivyorstov Y.A., Illarioshkin S.N., Dadali E.L., Drapkina O.M. Cardiomyopathy of Friedreich's Disease. Modern Methods of Diagnostic. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):105-110. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-05.

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

Введение

Атаксия Фридрейха (АФ) является наиболее часто встречаемой наследственной атаксией в европейской

популяции. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, в равной степени встречаясь как у мужчин, так и у женщин, чаще манифестируя в первые два десятилетия жизни. Распространенность АФ колеблется от 2 до 4 человек на 100000 населения, что позволяет

Received/Поступила: 18.11.2020

Accepted/Принята в печать: 02.12.2020

относить ее к орфанным заболеваниям, в то время как распространенность гетерозиготного носительства мутации этого заболевания составляет 1:60-1:100 [1].

В 1996 г. было обнаружено, что к развитию АФ приводят мутации в гене *FXN*, кодирующем белок фратаксин [2]. Примерно у 96% пациентов с этим заболеванием выявляется гомозиготная экспансия три-нуклеотидных повторов гуанин-аденин-аденин (GAA) в первом интроне гена *FXN*; в 4% случаев при АФ имеет место компаунд-гетерозиготное носительство GAA-экспансии на одном аллеле в сочетании с иным патогенным вариантом на другом [3]. Считается, что GAA-экспансия в 34-65 повторах является нестабильной премутацией, экспансия же более 66GAA-повторов является патогенной. Существует также ряд клинико-генетических взаимосвязей: так, величина GAA-экспансии на меньшем аллеле обратно пропорциональна возрасту неврологического дебюта АФ, примерно на 50 % определяя время появления первых симптомов [4]. Кроме того, более крупные экспансии приводят к развитию более тяжелого фенотипа с ранним началом, быстрым прогрессированием и большей выраженностью кардиальных и метаболических нарушений [5].

Фратаксин участвует в осуществлении целого ряда клеточных процессов. Одной из его функций является сборка железосерных белковых кластеров (Fe-S) в митохондриальном матриксе. Кластеры Fe-S являются кофакторами для ферментов в цикле Кребса и в комплексах I, II и III дыхательной цепи митохондрий. Недостаточное количество фратаксина вызывает вторичный дефицит этих белков, что приводит к снижению продукции митохондриальной АТФ. Нарушение митохондриальных функций приводит к прогрессирующему поражению наиболее энергозависимых тканей, к которым относятся нервная система, клетки миокарда, поджелудочной железы и скелетная мускулатура, что обуславливает полиорганный характер заболевания.

Средний возраст дебюта классической АФ – 10-15 лет (при поздних формах – после 25 лет). Как правило, на первый план в клинической картине АФ выходят неврологические нарушения. Наиболее ранним симптомом АФ является исчезновение глубоких рефлексов с развитием тотальной арефлексии. По мере прогрессирования поражения проводников глубокой чувствительности, периферических нервов (сенсорная полинейропатия) и, в меньшей степени, мозжечка нарастают атаксия при ходьбе и координаторные нарушения, отмечается мышечная гипотония. Кроме того, у пациентов развиваются пирамидные симптомы с вовлечением нижних конечностей, дисфагия и тазовые расстройства. Характерны также деформации скелета (сколиоз и полая стопа), атрофия зрительных нервов и нейросенсорная тугоухость. На поздних стадиях бо-

лезни больные перестают самостоятельно ходить и обслуживать себя [5].

Вовлеченность в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, а точнее – миокарда характеризуется развитием кардиомиопатии, сердечной недостаточности, а также различных форм аритмий. Кардиомиопатия встречается у большинства пациентов с АФ и проявляется симптомами сердечной недостаточности или нарушениями ритма сердца. Несмотря на то, что на первых этапах заболевания кардиомиопатия может протекать бессимптомно, она является одной из основных причин смерти при АФ [6]. Отсутствие симптомов поражения сердца можно объяснить не только субклиническими поражениями миокарда, но и резким ограничением физической активности, связанным с поражением нервной системы, что длительное время не позволяет проявляться симптомам сердечной недостаточности. Тем не менее, при проведении лабораторных и инструментальных обследований даже у бессимптомных пациентов с генетически подтвержденной АФ выявляются характерные патологические изменения в сердце. Гистологическая основа поражения миокарда в основном представлена гипертрофией, диффузным фиброзом и очаговым некрозом миокарда [7-9].

У большинства пациентов регистрируются изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде инверсии зубца Т, отклонения электрической оси сердца влево, нарушения реполяризации. Примерно у 65% при эхокардиографии (Эхо-КГ) выявляется гипертрофическая кардиомиопатия, показатели глобальной систолической и диастолической функций миокарда, размеры камер сердца длительно остаются в пределах нормальных значений. Однако при использовании более точных методов визуализации, таких как ультразвуковое доплеровское исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) изменения, обусловленные развитием интрамиокардиального фиброза, будут выявляться почти у всех пациентов [10,11].

Электрокардиография

У подавляющего большинства пациентов с АФ наиболее ранним признаком кардиомиопатии являются аномалии зубца Т, регистрирующиеся на стандартной 12-канальной ЭКГ: наиболее часто присутствует инверсия зубца Т или сглаживание Т-волны до изолинии в левых грудных отведениях [12]. Вне зависимости от степени поражения миокарда на ЭКГ отмечается тенденция к синусовой тахикардии [13]. При наличии выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) имеют место типичные электрокардиографические признаки гипертрофии — высокие зубцы R в V5 и V6 в сочетании с глубокими зубцами S в V1 и V2 [13]. Стоит отметить, что даже при наличии значимой ги-

гипертрофии миокарда ЛЖ, продолжительность комплекса QRS не имеет тенденции к расширению и указывает на отсутствие блокад ножек пучка Гиса, что является характерным для гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [13]. Есть предположения, что у пациентов с наиболее выраженной кардиомиопатией чаще выявляются наджелудочковые (суправентрикулярные) нарушения ритма сердца: фибрилляция предсердий (ФП), трепетание предсердий и атриовентрикулярная тахикардия [6]. Продолжительность интервала QT остается нормальной у большинства пациентов, что указывает на отсутствие предрасположенности к развитию злокачественных желудочковых нарушений ритма сердца [14].

Эхокардиография

Эхокардиография является наиболее доступным и неинвазивным методом оценки вовлеченности сердца при АФ. В ранних исследованиях по изучению эхокардиографических особенностей кардиомиопатии при этом заболевании основное внимание уделялось анализу систолической функции и гипертрофии миокарда [15, 16]. Однако процесс ремоделирования ЛЖ, который является характерным признаком патологического процесса и ассоциируется с нарушениями не только систолической, но и диастолической функций сердца, наиболее точно характеризуется такими эхокардиографическими показателями геометрии ЛЖ, как индекс сферичности, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ).

По данным, полученным в исследовании большой когорты, включавшей 173 пациента с АФ, у 82% было выявлено изменение геометрии ЛЖ на основании относительной толщины стенки и ИММЛЖ [17]. У 42% имело место концентрическое ремоделирование ЛЖ (увеличение ОТС ЛЖ при нормальном ИММЛЖ), 35% имели концентрическую гипертрофию ЛЖ (увеличение ИММЛЖ и ОТС ЛЖ), и только у 5% отмечалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (увеличение ИММЛЖ при нормальной ОТС ЛЖ) [17]. При формировании концентрической гипертрофии ЛЖ толщина стенки в диастолу, как правило, составляет менее 15 мм и не приводит к обструкции выносящего тракта левого желудочка [13, 18].

В исследовании Regner фракция выброса ЛЖ менее 50% имела место у 30 пациентов, менее 40% – только у 6 больных, в то время как основная часть обследованных имела нормальную фракцию выброса, т.е. более 50% [17].

Глобальная систолическая функция ЛЖ длительное время остается нормальной, и только на поздних стадиях у пациентов с кардиомиопатией отмечается снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на фоне диффузного

гипокинеза и умеренного его расширения [13, 18]. Следовательно, можно предположить, что кардиомиопатия на ранних этапах характеризуется концентрическим ремоделированием ЛЖ с постепенным прогрессированием до концентрической гипертрофии, а впоследствии, по мере увеличения участков фиброза, обнаруживается эксцентрическая гипертрофия и дилатация ЛЖ, существенно изменяющие морфологию и систолическую функцию последнего. О наличии участков фиброза миокарда известно из исследований аутопсии и биопсии миокарда у пациентов с АФ [7, 8, 19, 20]. Фиброз вызывает истончение стенки ЛЖ, он начинает расширяться, при этом ФВ в течение длительного времени не изменяется и уменьшается только на конечной стадии. Таким образом, пациенты на поздних стадиях кардиомиопатии имеют большую толщину межжелудочковой перегородки по сравнению с задней стенкой левого желудочка (ЗС ЛЖ) [13]. Влияние длительности заболевания на толщину стенки миокарда ЛЖ с постепенным ее истончением также было показано и в более ранних исследованиях [19, 21]. Преимущественная локализация фиброза по задней стенке ЛЖ при АФ не является отличительной чертой, выявляясь также и при других генетических кардиомиопатиях, таких как болезнь Фабри и мышечная дистрофия Дюшенна [22, 23].

В наиболее крупном на текущий момент исследовании Эхо-КГ-показателей у пациентов с АФ самой распространенной эхокардиографической находкой стала диастолическая дисфункция: нормальная диастолическая функция – 25%, нарушение релаксации – 25%, псевдонормализация – 70%, рестрикция – 3% [17]. Оценка диастолической функции основывалась на 4 типах соотношения пиков трансмитрального кровотока: нормальная функция, 1 тип – нарушение релаксации ($E/A=0,7-0,9$, время замедления раннего диастолического наполнения (DT увеличено), 2 тип – псевдонормализация ($E/A=1,2-1,3$, DT увеличено), 3 тип – рестрикция ($E/A>2$, DT снижено) [11, 24]. Вероятно, что сложности дифференциации между нормальной и псевдонормальной диастолической функцией не позволяли уделять большего внимания ее изучению в ранее проведенных исследованиях, преимущественно концентрировавшихся на оценке степени гипертрофии и систолической функции [15, 25, 26]. Международными рекомендациями 2016 г. для диагностики диастолической дисфункции рекомендовано использование индекса объема левого предсердия >34 мл/м², скорости трикуспидальной регургитации $>2,8$ м/с, $E/e'>14$. Диастолическая функция ЛЖ является нормальной, если более половины доступных переменных не соответствуют патологическим значениям. Диастолическая дисфункция ЛЖ диагностируется, если более половины доступных параметров соответствуют этим значениям [27].

Оценка глобальной сократительной функции ЛЖ в ряде случаев может быть недостаточно информативна, не коррелируя с тяжестью клинического состояния на начальных стадиях сердечной недостаточности [28,29]. Применение спекл-трекинг (speckletracking) эхокардиографии позволяет оценить показатели деформации и скорости деформации миокарда с выявлением его субклинической дисфункции. В основе методики лежит отслеживание траектории движения (tracking) в ходе сердечного цикла акустических маркеров миокарда (speckle) в серошкальном двухмерном ультразвуковом изображении [30]. Каждому участку ткани миокарда соответствует индивидуальный оттенок серого цвета, с формированием уникального «рисунка акустических пятен» (specklepattern), характерного для конкретного участка миокарда в течение сердечного цикла [31]. Известно, что движение миокарда в трех плоскостях (продольной, циркулярной и радиальной) определяется строением слоев миокардиальных волокон: во время сердечного цикла субэндокардиальный и субэпикардиальный слои движутся спиралевидно в противоположных направлениях, а средний слой – циркулярно [32]. Взаимодействие слоев волокон миокарда во время сердечного цикла создает скручивающее движение или скручивание (twist), по сути, формирующее сердечный выброс [32]. Как и при большинстве гипертрофических кардиомиопатий продольная глобальная деформация (strain) ЛЖ снижается и при кардиомиопатии с гипертрофией у пациентов с АФ [14,33,34]. Раскручивание (untwist) и скорость продольной деформации (strainrate) также являются более чувствительными показателями для диагностики дисфункции миокарда на фоне гипертрофии, чем фракция выброса ЛЖ, и их нарушение может предшествовать снижению фракции выброса ЛЖ [35,36].

В исследовании С. Dedobbeleer с соавт., включавшем 20 пациентов с АФ с нормальной фракцией выброса ЛЖ и массой миокарда, было выявлено снижение глобальной продольной и циркулярной деформации ЛЖ, что, вероятно, обуславливало снижение индексированного ударного объема ЛЖ при сохранении нормальной фракции выброса [37]. Кроме того, скорость раскручивания ЛЖ, которая является показателем упругости миокарда во время изоволюмического расслабления и отражает силу всасывания для эффективного наполнения ЛЖ, была значительно снижена у пациентов с АФ, что также является свидетельством нарушения раннего диастолического наполнения ЛЖ [38]. В проспективном наблюдении 60 пациентов с АФ Р.М. Mottram с соавт. выявили снижение скоростей систолического и раннего диастолического наполнения при использовании тканевого доплера (ТД) в большей степени для боковой стенки ЛЖ, чем для межжелудочковой перегородки, что также ассоциировалось с

меньшими его размерами (конечно-диастолический и конечно-систолический размер ЛЖ) [10]. Можно предположить, что данные изменения обусловлены более выраженным фиброзом именно боковой стенки ЛЖ. Еще одним наиболее частым отклонением стало увеличение относительной толщины стенки ЛЖ у пациентов с АФ [10]. При исследовании систолического миокардиального градиента и раннего диастолического миокардиального градиента скорости задней стенки ЛЖ у 29 пациентов с АФ D.P. Dutka с соавт. также выявили снижение этих показателей [39].

В ряде случаев эхокардиографическое изображение миокарда при АФ, как и при амилоидозе сердца, имеет «зернистую» структуру, но, в отличие от амилоидоза, никогда не отмечается выпота в полости перикарда [33].

Стоит отметить, что аномальный рост и вес пациентов с АФ является трудно решаемой проблемой для проведения объективной оценки получаемых данных Эхо-КГ, что может затруднять расчеты, особенно при индексации, тем самым влияя на заключительные выводы.

Магнитно-резонансная томография

МРТ сердца относительно недавно было применена для характеристики структуры миокарда у пациентов с АФ на основании оценки отека миокарда [8] и распространения фиброза [40-42], являющихся ранними проявлениями кардиомиопатии даже при отсутствии значимой гипертрофии [43,44]. Благодаря высокой воспроизводимости и оператор-независимости МРТ сердца идеально подходит для оценки объемов камер сердца, массы миокарда и фракции выброса, особенно, при описании параметров правого желудочка, оценка которых на основании Эхо-КГ в ряде случаев существенно затруднена [40].

В своем исследовании В. Rajagopalan с соавт. показали положительную корреляцию массы миокарда ЛЖ с количеством повторов GAA и возрастом дебюта АФ, при длительности заболевания более 15 лет масса миокарда, напротив, имела тенденцию к уменьшению, что указывает на появление дилатации камер сердца при длительном течении заболевания [11].

Использование контрастного усиления при МРТ позволяет оценить накопление контрастного вещества в позднюю фазу и визуализировать участки фиброзной ткани [41]. Как само наличие, так и степень позднего накопления гадолиния (LGE) играют важную роль в оценке прогноза, т. к. даже небольшой объем фиброзной ткани (<2 % от массы миокарда ЛЖ) ассоциируется с семикратным увеличением риска основных неблагоприятных сердечных исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца [42]. Данные МРТ сердца у пациентов с неишемической кардиомиопатией

также показали, что LGE вне зависимости от количества и характера распределения является предиктором развития злокачественных нарушений ритма сердца [43].

Имеющиеся данные позволяют предположить, что фиброз миокарда является характерной находкой при кардиомиопатии у пациентов с АФ и представляет собой типичный признак прогрессирования заболевания, т.к. на поздних стадиях часто наблюдается истончение миокарда ЛЖ, однако в настоящее время нет достоверных данных о преимущественной локализации миокардиального фиброза при АФ, что позволило бы проводить дифференциальный диагноз с другими генетическими гипертрофическими кардиомиопатиями [14,22,33,34].

Нарушения митохондриальных функций приводит к некрозу мышечных волокон и развитию хронического реактивного миокардита [45]. Воспаление миокарда, в том числе, и субклиническое, может присутствовать в качестве предшественника кардиомиопатии при АФ с постепенным прогрессированием до выраженной дилатационной кардиомиопатии, что подтверждается данными аутопсии пациентов с АФ [44]. Выявление миокардита на основании данных МРТ с использованием диагностических критериев Lake Louise может иметь важное значение для ранней стратификации риска у пациентов с АФ [46-48].

По данным МРТ сердца у пациентов с АФ и интактными коронарными артериями отмечается снижение резерва перфузии миокарда, представляющего собой одно из наиболее ранних проявлений кардиомиопатии при этом заболевании [49]. При проведении МРТ с аденозином стресс-тестом также было подтверждено значительное снижение индекса резерва перфузии миокарда, который не зависел от степени гипертрофии миокарда ЛЖ и наличия фиброза, позволяя предположить, что нарушение перфузии является наиболее ранним звеном патогенетического каскада кардиомиопатии при АФ [8].

Перспективным в изучении кардиомиопатий, в том числе, и при АФ, представляется применение новых методик МРТ: T1-картирование (T1-mapping), T2-картирование (T2-mapping), определение фракции внеклеточного объема (ECV), которые позволяют количественно оценить диффузные изменения структуры миокарда, визуализировать фиброз, отек, амилоидоз и накопление железа [50].

References / Литература

1. Bidichandani S.I., Delatycki M.B. Friedreich Ataxia. 1998 Dec 18 [Updated 2017 Jun 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1281/>.
2. Campuzano V., Montermini L., Molto M., et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science. 1996;271:1423-7. DOI:10.1126/science.271.5254.1423.
3. Galea C.A., Huq A., Lockhart P.J., et al. Compound heterozygous FXN mutations and clinical outcome in Friedreich ataxia. Ann Neurol. 2016;79:485-95. DOI:10.1002/ana.24595.

Оценка тяжести кардиомиопатии при болезни Фридрейха

На основании имеющихся данных инструментальных и лабораторных исследований о характере повреждения миокарда при АФ F. Weidemann с соавт. предложили охарактеризовать прогрессирование кардиомиопатии, выделив 4 стадии. Критерии для разделения стадий включали фракцию выброса ЛЖ ($<55\%$), толщину задней стенки ЛЖ (≥ 11 мм), участки фиброза по данным МРТ сердца (наличие LEG), повышение уровня высокочувствительного тропонина Т (≥ 14 нг/мл), инверсию зубца Т. На основании перечисленных критериев было предложено выделить следующие стадии кардиомиопатии: начальная (наличие только инверсии зубца Т), промежуточная (наличие инверсии волны Т в совокупности с гипертрофией миокарда – толщина ЗС ЛЖ ≥ 11 мм), тяжелая (наличие фиброза миокарда в совокупности с повышением уровня высокочувствительного тропонина Т), терминальная (снижение ФВ ЛЖ) [51].

Таким образом, отклонения на ЭКГ в виде патологии сегмента ST/зубца Т регистрируются практически у всех пациентов с АФ и могут считаться наиболее ранним признаком кардиомиопатии. Прогрессирование кардиомиопатии характеризуется повышением уровня высокочувствительного тропонина и развитием замещающего фиброза с постепенным уменьшением гипертрофии миокарда и снижением фракции выброса ЛЖ.

Закключение

Поражение сердца является основной причиной смерти пациентов с болезнью Фридрейха, однако зачастую первые симптомы сердечной недостаточности значительно отсрочены во времени от момента дебюта неврологических нарушений из-за снижения физической активности вследствие неврологического дефицита. В этой связи особый интерес представляет комплексная диагностика ранних проявлений кардиомиопатии при АФ, которая могла бы обеспечить прогнозирование течения сердечной недостаточности у таких пациентов. Необходимо дальнейшее изучение данной патологии с использованием современных методов визуализации, направленное на поиск ранних маркеров поражения сердца.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

4. Filla A., De Michele G., Cavalcanti F., et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. Am J Hum Genet. 1996;59:554-60.
5. Fomicheva E.I., Myasnikov R.P., Selivyorstov Y.A., et al. Cardiomyopathy in the Friedreich's ataxia: clinical presentation and diagnostics of complications. Russian Journal of Cardiology. 2017;10(150):100-6 (In Russo) [Фомичева Е. И., Мясников Р. П., Селиверстов Ю. А., и др. Кардиомиопатия при атаксии Фридрейха: клинические проявления и диагностика осложнений. Российский Кардиологический Журнал. 2017;10(150):100-6]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-10-100-106.
6. Tsou A.Y., Paulsen E.K., Lagedrost S.J., et al. Mortality in Friedreich ataxia. J Neurol Sci. 2011;307:46-9. DOI:10.1016/j.jns.2011.05.023.

7. Unverferth D.V., Schmidt W.R. II, Baker P.B., Wooley C.F. Morphologic and functional characteristics of the heart in Friedrich's ataxia. *Am J Med.* 1987;82:5-10. DOI:10.1016/0002-9343(87)90369-X.
8. Raman S.V., Phatak K., Hoyle J.C., et al. Impaired myocardial perfusion reserve and fibrosis in Friedrich ataxia: a mitochondrial cardiomyopathy with metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2010;32:561-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehq443.
9. Koeppe A.H. Friedrich's ataxia: pathology, pathogenesis and molecular genetics. *J Neurol Sci.* 2011;303:1-12. DOI: 10.1016/j.jns.2011.01.010.
10. Mottam P.M., Delatycki M.B., Donelan L., et al. Early changes in left ventricular long-axis function in Friedrich ataxia: relation with the FXN gene mutation and cardiac structural change. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:782-9. DOI:10.1016/j.echo.2011.04.004.
11. Rajagopalan B., Francis J.M., Cooke F., et al. Analysis of the factors influencing the cardiac phenotype in Friedrich's ataxia. *Mov Disord.* 2010;25:846-52. DOI:10.1002/mds.22864.
12. Payne R.M., Peverill R.E. Cardiomyopathy of Friedrich's Ataxia (FRDA). *Ir J Med Sci.* 2012;181:569-70. DOI:10.1007/s11845-012-0808-7.
13. Weidemann F., Rummey C., Bijns B., et al. The heart in Friedrich ataxia: definition of cardiomyopathy, disease severity, and correlation with neurological symptoms. *Circulation.* 2012;125:1626-34. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059477.
14. Weidemann F., Niemann M., Ertl G., Stork S. The different faces of echocardiographic left ventricular hypertrophy: clues to the etiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:793-801. DOI:10.1016/j.echo.2010.05.020.
15. Giunta A., Maione S., Biagini R., et al. Noninvasive assessment of systolic and diastolic function in 50 patients with Friedrich's ataxia. *Cardiology.* 1988;75:321-7. DOI:10.1159/000174394.
16. Dutka D.P., Donnelly J.E., Palka P., et al. Echocardiographic characterization of cardiomyopathy in Friedrich's ataxia with tissue Doppler-echocardiographically derived myocardial velocity gradients. *Circulation.* 2000;102:1276-82. DOI:10.1161/01.cir.102.11.1276.
17. Regner S.R., Lagedrost S.J., Plappert T., et al. Analysis of echocardiograms in a large heterogeneous cohort of patients with Friedrich ataxia. *Am J Cardiol.* 2012;109:401-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.09.025.
18. Payne R.M., Pridé P.M., Babbey C.M. Cardiomyopathy of Friedrich's ataxia: use of mouse models to understand human disease and guide therapeutic development. *Pediatr Cardiol.* 2011;32:366-78. DOI:10.1007/s00246-011-9943-6.
19. Casazza F., Morpurgo M. The varying evolution of Friedrich's ataxia cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1996;77:895-98. DOI:10.1016/s0002-9149(97)89194-1.
20. Quercia N., Somers G.R., Halliday W., et al. Friedrich ataxia presenting as sudden cardiac death in childhood: clinical, genetic and pathological correlation, with implications for genetic testing and counselling. *Neuromuscul Disord.* 2010;20:340-42. DOI:10.1016/j.nmd.2010.02.019.
21. Casazza F., Morpurgo M. Progression of hypertrophic into a dilated left ventricle in Friedrich's ataxia. *G Ital Cardiol.* 1988;18:615-8.
22. Silva M.C., Meira Z.M., Gurgel Giannetti J., et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1874-9. DOI:10.1016/j.jacc.2006.10.078.
23. Weidemann F., Strotmann J. Early detection of Fabry disease: cardiac cases. *Clin Ther.* 2008;30(suppl B):S46. DOI: 10.1016/s0149-2918(08)80039-2.
24. Roelandt J.R.T.C., Pozzoli M. Non-invasive assessment of left ventricular diastolic (dys)function and filling pressure. *Heart.* 2001;2:116-25. DOI:10.1002/ehf.971.
25. Kipps A., Alexander M., Colan S.D., et al. The longitudinal course of cardiomyopathy in Friedrich's ataxia during childhood. *Pediatr Cardiol.* 2009;30:306-10. DOI:10.1007/s00246-008-9305-1.
26. Sutton M.G., Olukotun A.Y., Tajik A.J., et al. Left ventricular function in Friedrich's ataxia. An echocardiographic study. *Br Heart J.* 1980;44:309-16. DOI:10.1136/hrt.44.3.309.
27. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:1321-60. DOI:10.1016/j.echo.2016.01.011.
28. Nagueh S.F., McFall J., Meyer D., et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation* 2003;108:395-403. DOI:10.1161/01.CIR.0000084500.72232.8D.
29. Vinereanu D., Florescu N., Sculthorpe N., et al. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol* 2001;88:53-60. DOI:10.1016/s0002-9149(01)01585-5.
30. Abduch M.C., Alencar A.M., Mathias W.Jr, Vieira M.L. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):403-14. DOI:10.5935/abc.20140041.
31. Nikiforov V.S., Marsalskaya O.A., Novikov V.I. Echocardiographic assessment of myocardial strain in clinical practice. Saint Petersburg: KultInform Press; 2015 (In Russ.) [Никифоров В.С., Марсальская О.А., Новиков В.И. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда в клинической практике. СПб.: КультИнформПресс; 2015].
32. Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(3):167-205. DOI:10.1016/j.echo.2011.01.015.
33. Weidemann F., Breunig F., Beer M., et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur. Heart J.* 2005;26:1221-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehi143.
34. Weidemann F., Niemann M., Breunig F., et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation.* 2009;119:524-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794529.
35. Smiseth O.A., Torp H., Opdahl A., et al. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J.* 2016;37(15):196-207. DOI:10.1093/eurheartj/ehv529.
36. He X.W., Song Z.Z. Evaluation of left ventricular function, rotation, twist and untwist in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18(1):e47-55.
37. Dedobbeleer C., Rai M., Donal E., et al. Normal left ventricular ejection fraction and mass but subclinical myocardial dysfunction in patients with Friedrich's ataxia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13:346-52. DOI:10.1093/ejehocard/jer267.
38. Dong S.J., Hees P.S., Siu C.O., et al. MRI assessment of LV relaxation by untwisting rate: a new isovolumic phase measure of tau. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281:2002-11. DOI:10.1152/ajp-heart.2001.281.5.H2002.
39. Dutka D.P., Donnelly J.E., Palka P., et al. Echocardiographic characterization of cardiomyopathy in Friedrich's ataxia with tissue Doppler echocardiographically derived myocardial velocity gradients. *Circulation.* 2000;102:1276-82. DOI:10.1161/01.CIR.102.11.1276.
40. Schalla S., Nagel E., Lehmkuhl H., et al. Comparison of magnetic resonance real-time imaging of LV function with conventional magnetic resonance imaging and echocardiography. *Am J Cardiol.* 2001;87:95-104. DOI:10.1016/s0002-9149(00)01279-0.
41. Kim R.J., Fieno D.S., Parrish T.B., et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation.* 1999;100:1992-2002. DOI:10.1161/01.CIR.100.19.1992.
42. Kwong R.Y., Chan A.K., Brown K.A., et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation.* 2006;113:2733-43. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.570648.
43. Perazzolo Marra M., De Lazzari M., Zorzi A., et al. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11(5):856-63. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.01.014.
44. Koeppe A.H., Ramirez R.L., Becker A.B., et al. The pathogenesis of cardiomyopathy in Friedrich ataxia. *PLoS One.* 2015;10(3):e0116396. DOI:10.1371/journal.pone.0116396.
45. Michael S., Petrocine S.V., Qian J., et al. Iron and iron-responsive proteins in the cardiomyopathy of Friedrich's ataxia. *Cerebellum.* 2006;5(4):257-67. DOI: 10.1080/14734220600913246.
46. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J., et al. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.007.
47. Lehrke S., Lossnitzer D., Schob M., et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: Prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2011;97(9):727-32. DOI: 10.1136/hrt.2010.205542.
48. Frustaci A., Russo M.A., Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: The TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009;30(16):1995-2002. DOI:10.1093/eurheartj/ehp249.
49. Raman S.V., Dickerson J.A., Al-Dahhak R. Myocardial ischemia in the absence of epicardial coronary artery disease in Friedrich's ataxia. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:15. DOI:10.1186/1532-429X-10-15.
50. Mavrogeni S., Apostolou D., Argyriou P., et al. T1 and T2 mapping in cardiology: "Mapping the obscure object of desire". *Cardiology.* 2017;138(4):207-17. DOI:10.1159/000478901.
51. Weidemann F., Liu D., Hu K., et al. The cardiomyopathy in Friedrich's ataxia — New biomarker for staging cardiac involvement. *Int J Cardiol.* 2015;194:50-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.074.

About the Authors / Сведения об авторах:

Фомичева Екатерина Игоревна [Ekaterina I. Fomicheva]
eLibrary SPIN: 3287-0327. ORCID: 0000-0002-5538-9450

Мясников Роман Петрович [Roman P. Myasnikov]
eLibrary SPIN: 3154-4652. ORCID: 0000-0002-9024-5364

Селивёрстов Юрий Александрович [Yurii A. Selivyorstov]
eLibrary SPIN: 3876-6987. ORCID: 0000-0002-6400-6378

Иллариошкин Сергей Николаевич [Sergey N. Illarioshkin]
eLibrary SPIN: 8646-9426. ORCID: 0000-0002-2704-6282

Дадали Елена Леонидовна [Elena L. Dadali]
eLibrary SPIN: 3747-7880. ORCID: 0000-0001-5602-2805

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN: 4456-1297. ORCID: 0000-0002-4453-8430

Двустворчатый аортальный клапан: морфология, клиника, диагностика, осложнения

Трисветова Е.Л.*

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Двустворчатый аортальный клапан относится к распространенным (0,5-2% населения) врожденным порокам сердца, протекающим в течение жизни бессимптомно, с дисфункцией клапана и/или с аортопатией (патия - от греч. pathos, болезнь), проявляющейся расширением, аневризмой или диссекцией сосуда. Патогенез образования двустворчатого клапана неизвестен, отмечают генетический компонент, поскольку порок развивается как спорадический, семейный, в сочетании с другими врожденными пороками сердца и при наследственных нарушениях соединительной ткани. Морфогенетические исследования свидетельствуют, что разные фенотипы двустворчатого аортального клапана могут рассматриваться как этиологически неодинаковые заболевания, с дисфункцией клапана или дисфункцией клапана и аортопатией. Поражение аорты отличается фенотипической гетерогенностью, обусловленной генетическими или гемодинамическими особенностями. Исследователи обсуждают связь между фенотипом двустворчатого аортального клапана и аортопатией для прогнозирования течения заболевания и выбора оптимальной методики оперативного лечения. Диагностика порока сердца основывается на результатах эхокардиографического исследования, магнитно-резонансной томографии. Оперативное лечение выполняют при значительных гемодинамических нарушениях, формирующихся в результате недостаточности или стеноза аортального клапана, в случаях инфекционного эндокардита, риск которого высок, а также при аневризме или диссекции аорты.

Ключевые слова: двустворчатый аортальный клапан, фенотипы, генетика, аортопатия, диагностика, осложнения.

Для цитирования: Трисветова Е.Л. Двустворчатый аортальный клапан: морфология, клиника, диагностика, осложнения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):111-118. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-05.

Bicuspid Aortic Valve: Morphology, Clinic, Diagnosis, Complications

Trysvetava Y.L.*

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Bicuspid aortic valve refers to common (0.5-2% of the population) congenital heart defects that are asymptomatic throughout life, with valve dysfunction and/or aortopathy (pathia- from Greek pathos disease), manifested by expansion, aneurysm or dissection of the vessel. The pathogenesis of the formation of a bicuspid valve is unknown, a genetic component is noted, since the defect develops as sporadic, familial, in combination with other congenital heart defects and with hereditary connective tissue disorders. Morphogenetic studies suggest that different phenotypes of bicuspid aortic valve can be considered as etiologically different diseases, with valve dysfunction or valve dysfunction and aortopathy. Aortic lesion is characterized by phenotypic heterogeneity due to genetic or hemodynamic features. Researchers are discussing the relationship between the phenotype of the bicuspid aortic valve and aortopathy to predict the course of the disease and select the optimal surgical treatment technique. Diagnosis of heart disease is based on the results of an echocardiographic study, magnetic resonance imaging. Surgical treatment is performed for significant hemodynamic disturbances resulting from insufficiency or stenosis of the aortic valve, in cases of infective endocarditis, the risk of which is high, with aneurysm or aortic dissection.

Key words: bicuspid aortic valve, phenotypes, genetics, aortopathy, diagnosis, complications.

For citation: Trysvetava Y.L. Bicuspid Aortic Valve: Morphology, Clinic, Diagnosis, Complications. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):111-118. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-05.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): trisvet-47@mail.ru

Введение

До недавнего времени врожденный порок сердца – двустворчатый аортальный клапан (ДАК) – в случае отсутствия гемодинамических нарушений рассматривали как малую аномалию, не влияющую на качество и прогноз жизни человека. Достижения в области молекулярной генетики, современные клинические проспективные наблюдения, развитие технологий, визуализирующих интимные структуры сердца, результаты гистологических исследований биоптатов оперированных сердец изменили представление о заболевании. Помимо гемодинамических расстройств, возникающих

в результате сужения аортального отверстия или недостаточности аортального клапана, внезапной сердечной смерти, кисты сердца формируется ассоциированная с ДАК аортопатия с прогрессирующим расширением, аневризмой, диссекцией сосуда. В настоящее время ДАК рассматривают как фенотипически гетерогенный порок развития со значительной вариабельностью паттернов слияния створок. Хирургическое лечение ДАК относится к эффективным способам коррекции гемодинамических нарушений клапанного порока, вместе с тем после радикального лечения сохраняются и прогрессируют структурные нарушения внеклеточного матрикса миокарда и аорты, обусловленные генетическими нарушениями. Современное представление о патологических нарушениях, генетике,

Received/Поступила: 22.03.2020

Accepted/Принята в печать: 21.04.2020

биологических маркерах прогрессирования ДАК позволит обосновать рациональный подход к выбору методов лечения.

Распространенность

Врожденные пороки сердца относятся к самым распространенным порокам развития у людей. За десятилетний период (2000-2010 гг.), благодаря совершенствованию методов диагностики, выявляемость врожденных пороков сердца увеличилась на 11% у детей и на 50% – у взрослых [1,2].

Распространенность ДАК составляет 0,5-2% в популяции, отмечено, что порок встречается в 3 раза чаще у мужчин по сравнению с женщинами [3,4]. В исследовании W.K.F. Kong и соавт. среди 1347 пациентов с ДАК 71,4% составили мужчины и 28,6% – женщины. Авторы не отметили различий у мужчин и женщин в факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, фенотипа ДАК, частоты сохраненной функции клапана, диссекции аорты и инфекционного эндокардита.

Эмбриогенез и анатомия

Окончательное развитие структур сердца плода человека происходит к 8-й нед внутриутробного развития. Полулунные клапаны формируются из мезенхимальной ткани артериального ствола в процессе его окончательного разделения на аортальный и легочный ствол. Основные выпячивания ствола – эндотелиальные

бугорки, один из каждой пары предназначен для каналов аорты и легочной артерии. Из второго бугорка развиваются левая и правая створки (коронарные) аортального клапана, а формирование третьей створки происходит из бугорка стенки аорты [5,6].

Аортальные клапаны имеют двойное происхождение: сторона, обращенная к синусам, развивается из соединительной ткани фиброзного кольца и покрыта эндотелием, а желудочковая – из эндокарда.

Двустворчатый клапан состоит из двух симметричных створок приблизительно одинакового размера, или одна из створок больше другой. Большая створка имеет центральный шов или гребень, возникающий в результате слияния комиссур. В неосложненных случаях при тонких и гибких створках большая створка пролабирует во время диастолы желудочков. По мнению исследователей морфологические особенности ДАК влияют на развитие ассоциированных состояний [2,5,7]. Согласно классификации Н.Н. Sievers и соавт. выделяют три типа ДАК (рис. 1) [8].

Слияние правой (R) и левой (L) коронарной створки выявляют часто (88%), при этом, по мнению некоторых исследователей, такой тип ассоциирован с коарктацией аорты [8,9]. Слияние правой коронарной и не коронарной (N) створки встречается реже (15%) и сопровождается аортальным стенозом и/или аортальной недостаточностью, слияние левой и не коронарной створки выявляют в 3% случаев [8,10]. Предполагают, что наиболее частые варианты слияния створок

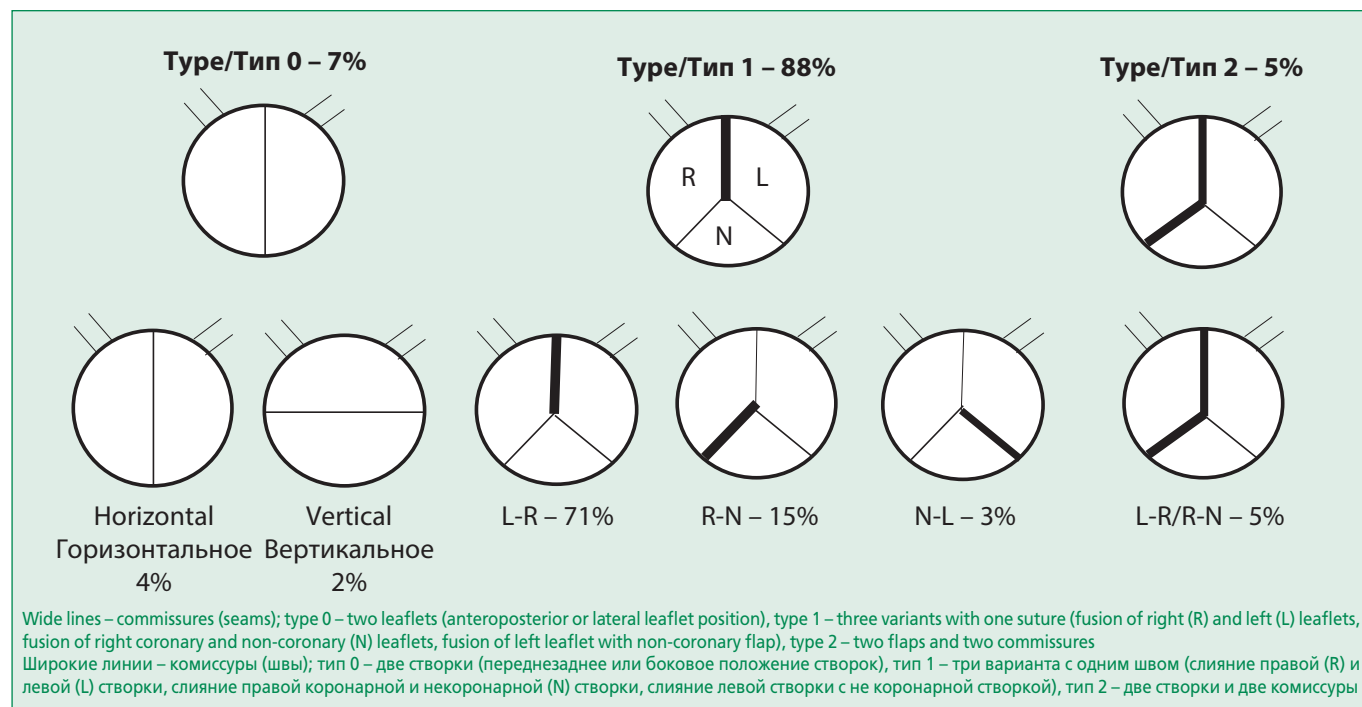


Figure 1. Diagram of a bicuspid aortic valve, according to the classification of H.H. Sievers et al., with subcategories
Рисунок 1. Схема двустворчатого аортального клапана согласно классификации Н.Н. Sievers и соавт., с подкатегориями

типа 1 (L-R и R-N) развиваются на разных стадиях эмбрионального развития вследствие влияния неодинаковых факторов и являются самостоятельными по этиологии состояниями [2,5].

Патогенез

Точный патогенез образования двустворчатого аортального клапана полностью не изучен, известно, что в эмбриональном периоде происходит патологическое слияние створок под влиянием иницирующих факторов. Считают, что существует генетический компонент в формировании двустворчатого аортального клапана, доказательством служит связь с врожденными пороками сердца и наследственными нарушениями соединительной ткани [9].

ДАК встречается изолированно в виде единственной структурной патологии сердца (несиндромный) или в сочетании с другими пороками, либо как проявление синдромов наследственных нарушений соединительной ткани (синдромный) (табл. 1).

В исследовании I. Malčić и соавт. отмечено, что 11-летнее ретроспективное наблюдение за детьми (n=229) показало значительные гемодинамические изменения, обусловленные ДАК, и частое сочетание с другими структурными нарушениями сердца [11]. Наиболее распространенный порок, ассоциированный с ДАК – коарктация аорты (32,6% случаев), реже диагностировали стеноз или недостаточность аортального клапана, расширение восходящей аорты, гипоплазию левого сердца и синдром Шона. В большинстве случаев дисфункция аортального клапана включала сочетание аортального стеноза и недостаточности (20,3%) или изолированный аортальный стеноз с расширением восходящей аорты (14,7%). Гемодинамические нарушения при аортальном стенозе появлялись и прогрессировали в детском возрасте, что обусловило кар-

диохирургические вмешательства. Дилатацию восходящей аорты у детей с ДАК и другими ассоциированными аномалиями диагностировали в 33,2% случаев. Авторы посчитали правомочным использование термина «клапанная аортопатия» и рекомендовали включать ДАК в перечень врожденных пороков сердца при эпидемиологических исследованиях у детей.

Существует несколько гипотез, объясняющих формирование осложнений при ДАК [10,12,13]. К основным причинам появления осложнений относят молекулярно-генетические особенности, вследствие которых изменяется структура тканей створок, стенок аорты, и гемодинамические нарушения, возникающие в результате изменения тока крови при разных фенотипах ДАК [14]. Исследователи отметили, что при асимметрии створок аортального клапана или переднезаднем положении створок чаще развивается стеноз аорты [12]. Формирование ДАК возможно в результате генетических дефектов кодирования эндотелиальной синтазы оксида азота, при которых механическое напряжение и активация окислительных процессов усиливает остеогенез и процессы кальцификации клапана [13,15]. Дегенерацию стенок аорты связывают с повышением уровня металлопротеиназ (ММП) внеклеточного матрикса [11].

Е. Girdauskas и соавт. в проспективном исследовании 172 пациентов (71% мужчин, 59±10 лет) с ДАК, перенесших протезирование аортального клапана из-за аортального стеноза или недостаточности, оценивал функциональный фенотип ДАК [16]. По результатам логистической регрессии выявили связь аортальной недостаточности с индексированным диаметром аорты, превышающим 22 мм/м² (отношение шансов 4,7; p=0,007). Авторы подтвердили зависимость аортопатии от фенотипа ДАК, отметив, что и в предыдущих исследованиях результаты указывали на то, что при

Table 1. Association of a bicuspid aortic valve with other cardiovascular diseases [adapted from 12,27]

Таблица 1. Ассоциация ДАК с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [адаптировано из 12,27]

Патология	Частота ДАК	Комментарии
Коарктация аорты	50%	Повышает риск аортальных осложнений
Синдром Turner	30%	–
Надклапанный аортальный стеноз	30%	Часто является проявлением синдрома Вильямса
Открытый артериальный проток	Обычная для патологии	Диагностируют в раннем или позднем детском возрасте
Аневризма синуса Вальсальвы	15-20%	Часто бессимптомное течение
Синдром Лоиса-Дитца	2,5-17%	–
Дефект межжелудочковой перегородки	30%	Приводит к тяжелой аортальной недостаточности
Синдром Шона	60-85%	Развивается обструкция выходного отдела левого желудочка
Удлинение/пролапс передней створки митрального клапана	Обычная для патологии	Часто при наличии аортальной регургитации при ДАК
Аневризма восходящей аорты	Обычная для патологии	–
ДАК – двустворчатый аортальный клапан		

ДАК аортальная недостаточность встречается чаще у молодых мужчин, и риск расслоения аорты у них в 10 раз выше в случае оперативного лечения дисфункции клапана без протезирования аорты по сравнению с пациентами с ДАК с аортальным стенозом [17].

Генетика

Семейная кластеризация ДАК, выявленная многими исследователями, явилась обоснованием представления генетических факторов как основных в формировании и прогрессировании порока и ассоциированных осложнений. Вместе с тем до настоящего времени не существует единого мнения о конкретном гене, определение которого объяснило бы наследование порока сердца. Предполагают, что в патогенезе ДАК, спорадическом и семейном варианте участвуют многие дискретные гены.

В каталоге генов и генных болезней (OMIM) описано два варианта ДАК с отличающейся клинической картиной. Болезнь аортального клапана 1 (OMIM#109730) представлена как заболевание с аутосомно-доминантным наследованием, ген/локус *NOTCH1* на хромосоме 9q34.3. В клинической картине, помимо двустворчатого аортального клапана, отмечена кальцификация аорты, аневризма восходящей аорты, редко – митральный стеноз или атрезия митрального клапана, дефект межжелудочковой перегородки, гипоплазия левого желудочка, двойное устье правого желудочка.

Болезнь аортального клапана 2 (OMIM#614823) наследуется по аутосомно-доминантному типу, ген/локус *SMAD6* на хромосоме 15q22.31. К клиническим признакам относят двустворчатый аортальный клапан, стеноз аортального клапана, коарктацию, кальцификацию и аневризму аорты. Известно участие других генов, встречающихся при ДАК.

Генетическими нарушениями объясняют изменения структуры и соотношения компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани, белков, участвующих в некоторых сигнальных путях, регулирующих клеточные процессы (пролиферация, апоптоз) в тканях сердца [4, 10].

Морфогенетические исследования показали, что разные фенотипы ДАК развиваются на разных эмбриональных стадиях, в связи с чем могут рассматриваться как этиологически неодинаковые заболевания, с характерной для одних дисфункцией клапана, для других – дисфункцией клапана и аортопатией [13].

При синдромном ДАК на скорость прогрессирования и развития осложнений влияют характерные морфологические и функциональные (гемодинамические) нарушения, обусловленные комбинацией с другими пороками сердца или патологическими клиническими изменениями самого синдрома наследственных нарушений соединительной ткани.

Двустворчатый аортальный клапан и аортопатия

В случае ассоциированной с ДАК аортопатии отмечают высокую частоту формирования аневризмы, диссекции грудной аорты и, вследствие того, смертности [2, 18].

Аортопатия у пациентов с ДАК отличается фенотипической гетерогенностью изменений, обусловленных генетическими и/или гемодинамическими особенностями. Расширение сосуда происходит в корне, проксимальной части, дуге или в его нескольких частях. Так, в исследованиях H.I. Michelena и соавт. надкоронарную аневризму восходящей аорты наблюдали у 63,8%, марфаноидного типа (корень аорты на уровне синусов Вальсальвы) – у 11,2%, тубулярного типа – у 25% пациентов с ДАК [2]. Известно несколько классификаций фенотипов аортопатии при ДАК, потенциальную прогностическую ценность показала основанная на изучении результатов эхокардиографического исследования 696 пациентов в возрасте 48 ± 16 лет система выделения двух вариантов: фенотипа с расширением корня и фенотипа с расширением восходящей аорты, [19]. Исследователи отметили, что при прогрессировании патологического процесса к расширению корня аорты присоединяется расширение восходящей аорты.

Риск развития аневризмы аорты у 20-30% пациентов с ДАК возникает в течение 9-25 лет и в 80 раз превышает популяционный [2]. Частота аневризмы грудной аорты при ДАК вариативная: по данным исследователей встречается в 35-80% случаев [5, 20]. В отличие от формирования аневризмы восходящей аорты у пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном при ДАК дилатация или аневризма аорты начинается в более молодом возрасте и прогрессирует быстрее [20, 21]. По данным D. Oladokun и соавт. скорость расширения диаметра грудной аорты при ДАК составляет 0,4 мм/год по сравнению с 0,2 мм/год у пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном [22]. Известно, что у детей с ДАК показатели ширины аорты, не достигая размеров аневризмы, выше при рождении по сравнению с детьми с трехстворчатым аортальным клапаном [4].

Расширение или аневризма грудной аорты (часто на уровне синусов Вальсальвы) с быстрым прогрессированием процесса является одним из двух основных клинических признаков синдрома Марфана. При сравнении расширения восходящей аорты у пациентов с ДАК или с синдромом Марфана выявлены сопоставимые средние значения (0,42 и 0,49 мм/год соответственно), вместе с тем распределение по локализации процесса значительно отличалось. При ДАК частота расширения в середине восходящей аорты в 2 раза выше по сравнению с расширением аорты на

уровне синусов Вальсальвы, для синдрома Марфана характерно расширение на уровне корня аорты – синусов Вальсальвы [22,23]. При ДАК дилатация или аневризма на уровне синусов Вальсальвы является наиболее «злокачественной», быстро прогрессирующей аортопатией [24,25].

Связь между фенотипом ДАК и аортопатией показана в исследовании Н.Н. Sievers и соавт.: при недостаточности аортального клапана и дилатации корня аорты часто встречался ДАК типа 0 и R-N типа 1; при дилатации корня и восходящей аорты – ДАК типа 1. При стенозе аортального клапана наблюдали чаще дилатацию восходящей аорты и ДАК типа 0 и L-R типа 1. Комбинированные нарушения гемодинамики (стеноз и недостаточность аортального клапана) ассоциировались с дилатацией восходящей аорты и корня и ДАК типа 2 [24].

Вместе с тем прогнозирование осложнений, обусловленных аортопатией, представляет сложную задачу. Эксцентричный трансклапанный поток крови с неодинаковой направленностью при разных фенотипах ДАК влияет как фактор, вызывающий расширение разных отделов восходящей аорты. Мета-анализ исследований, изучавших морфологию ДАК и размеры аорты, выполненный в 2018 г. D. Miskowicz и соавт., показал связь фенотипа ДАК R-L с большим размером аорты на уровне синусов Вальсальвы по сравнению с фенотипом ДАК R-N, при этом различия не зависели от степени дисфункции аортального клапана, возраста и пола [26].

Расслоение грудной аорты встречается часто у пациентов с ДАК по сравнению с людьми с трехстворчатым аортальным клапаном. По результатам ретроспективного анализа данных 416 пациентов с ДАК авторы обнаружили диссекцию аорты в 3 случаях на 100000 пациенто-лет, что свидетельствовало о повышении показателя в 8 раз по сравнению с популяционным [2]. E. Girdauskas и соавт. сообщили о повышении в 10 раз риска развития диссекции аорты у пациентов с ДАК при недостаточности аортального клапана по сравнению с пациентами с аортальным стенозом [15]. Несмотря на хирургическое лечение аортальной недостаточности (протезирование ДАК), риск диссекции аорты составляет 1% в течение 15 лет наблюдения после операции [27].

В настоящее время на основании результатов хирургического лечения аортальных пороков сердца отмечено, что в большинстве случаев порок (стеноз или недостаточность) обусловлен наличием ДАК [28]. Roberts W.C. и соавт. в одноцентровом исследовании с анализом случаев оперативного лечения за 11 лет по поводу аортального стеноза или аортальной недостаточности показали, что 50% операций у пациентов старше 50 лет выполнено при ДАК [29]. Оперативное

лечение по поводу аневризмы аорты у пациентов с ДАК по сравнению с пациентами с трехстворчатым аортальным клапаном выполняют при меньшем диаметре аорты (4,6 см против 4,9 см соответственно), с большей скоростью прогрессирования расширения сосуда в течение года (1,9 мм против 1,3 мм соответственно), в более молодом возрасте (48,9 лет против 63,1 года соответственно) [27,30].

Медикаментозное лечение при аортопатии, ассоциированной с ДАК, не разработано. В случае ассоциированной артериальной гипертензии показано назначение бета-адреноблокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина II, вместе с тем отсутствуют доказательства их эффективности в предотвращении осложнений при ДАК с аортопатией [27].

Гистологические исследования при ДАК с аортопатией

Осложнения, возникающие при аортопатии у пациентов с ДАК, вызваны изменениями строения внеклеточного матрикса стенок аорты. Выявлены нарушения в виде кистозной дегенерации медиального слоя сосуда, наличие тонких фрагментированных волокон эластина, снижение содержания фибриллина I и снижение содержания коллагена типа I и III.

Дегградация внеклеточного матрикса регулируется MMP и их специфическими тканевыми ингибиторами (TIMP), которые секретируются гладкомышечными клетками сосудов, фибробластами и эндотелием. В исследованиях тканей сосуда при ДАК с аортопатией отмечена повышенная активность MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-12 и MMP-14 [31]. Wang Y. и соавт. в исследованиях 2016 г. показали, что основным циркулирующим молекулярным медиатором при дилатации аорты у пациентов с ДАК является MMP-2 [32].

Так же, как и MMP, экспрессия TIMP контролирует ремоделирование тканей в физиологических условиях, поддерживая физиологический метаболизм внеклеточного матрикса. У пациентов с ДАК и аортопатией наблюдали повышение уровня TIMP-1, TIMP-2 и TIMP-4, связанных с аортопатией при ДАК [31,33]. Изменение активности и соотношения MMP и TIMP обуславливают апоптоз и дегенерацию тканей стенок аорты с потерей эластичности, прогрессирование расширения сосуда, формирование аневризм.

Помимо дегградации внеклеточного матрикса, при аортопатии у пациентов с ДАК исследователи отмечают уменьшение количества и изменение фенотипа гладкомышечных клеток, повышение чувствительности к окислительному стрессу, изменение свойств эластиновых волокон [26,34].

Измененная структура внеклеточного матрикса вызывает нарушения свойств стенки аорты. По результатам магнитно-резонансной томографии более высокие

показатели жесткости аорты и скорости пульсовой волны характерны для пациентов с расширением аорты и фенотипом двустворчатого клапана R-N по сравнению со здоровыми и типом слияния створок R-L [35,36].

Сложность гистопатологических изменений очевидна, вместе с тем неизвестны конкретные молекулярно-генетические нарушения, которые являются уникальными для заболевания.

Двустворчатый аортальный клапан и вальвулопатия (аортальный стеноз, аортальная недостаточность, инфекционный эндокардит)

Наиболее распространенными осложнениями ДАК являются недостаточность, стеноз и кальцификация створок, последняя развивается между пятым и седьмым десятилетием жизни, с одинаковой частотой у мужчин и женщин. По результатам морфологических исследований аортальная недостаточность (10-15% случаев) встречается часто у мужчин молодого возраста [31]. Развитие аортального стеноза диагностируют одинаково часто у мужчин и женщин при различных фенотипах аортопатии.

Evangelista A. и соавт., наблюдая результаты клинического и эхокардиографического исследования 852 пациентов с ДАК, отметили, что аортальная регургитация (выявлена в 23% случаев) зависела от пола (мужской), наличия пролапса створок клапана, в то же время аортальный стеноз (выявлен в 22% случаев) – от фенотипа ДАК R-N типа 1, возраста, дислипидемии и курения [37]. Расширение восходящей аорты диагностировали в 72,9% случаев, независимо от фенотипа ДАК и клапанной дисфункции. Расширение корня аорты (у 34% пациентов) часто встречалось у мужчин и при наличии аортальной регургитации, редко – при стенозе аорты и фенотипе ДАК R-N типа 1.

Пациенты с ДАК относятся к группе высокого риска развития инфекционного эндокардита. Инфекционный эндокардит встречается у 2% пациентов с ДАК и часто (по сравнению с трехстворчатым аортальным клапаном) осложняется формированием абсцесса клапана. Смертность при ДАК и инфекционном эндокардите невысокая, вероятно, в связи с тем, что пациентов оперируют в более молодом возрасте с меньшим числом сопутствующих заболеваний по сравнению с пациентами с трехстворчатым аортальным клапаном и инфекционным эндокардитом [38]. Для профилактики заболевания рекомендуют стандартную антибиотикопрофилактику перед процедурами, согласно рекомендациям по диагностике и лечению инфекционного эндокардита.

Сердечная недостаточность появляется в результате поздней диагностики ДАК и аортопатии, патологической внутрисердечной гемодинамики, снижения эла-

стичности стенок аорты и, вследствие того, ремоделирования левого желудочка с развитием гипертрофии/дилатации, фиброза миокарда.

Диагностика

Несмотря на врожденный характер ДАК, в большинстве случаев сначала заболевание протекает бессимптомно, в связи с этим выявление молекулярно-биологических маркеров прогрессирования относится к важным задачам диагностики.

Экспрессия белков и микроРНК может быть потенциальным прогностическим биомаркером для прогнозирования аортопатии у пациентов с ДАК [2,13]. Исследования биомаркеров, участвующих в патологических процессах для ранней диагностики поражения аорты у пациентов с ДАК, немногочисленные, и необходимо продолжить изучение факторов, инициирующих формирование осложнений.

В клинике не синдромного ДАК без нарушения функции клапана отсутствуют патогномоничные признаки. В случае развития дисфункции клапана, стеноза или недостаточности появляются характерные клинические симптомы, обусловленные гемодинамическими регионарными нарушениями (часто – нарушениями коронарного или мозгового кровотока) или нарушениями внутрисердечного кровотока. При физикальном исследовании сердца определяют признаки гипертрофии и/или дилатации левого желудочка, появившиеся в результате стеноза и/или недостаточности аортального клапана. При расширении или аневризме грудной аорты дополнительных симптомов при обследовании пациента обычно не наблюдают.

Диагностика ДАК проводится при выполнении эхокардиографического исследования (трансторакального или чреспищеводного), магнитной резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии. Трансторакальная эхокардиография обладает диагностической чувствительностью >70% и специфичностью >90% при ДАК и расширении/аневризме корня аорты [27,39]. Трудности идентификации типа ДАК возникают при кальцификации створок клапана и выявлении изменений восходящей аорты. В этих случаях применяют методы визуализации с высоким разрешением: МРТ сердца и аорты позволяет визуализировать структурные изменения и кровоток с трехмерным фазово-контрастным разрешением, описать характеристику потока с количественной оценкой напряжения сдвига на стенки аорты. Таким образом, появляется уникальная возможность характеризовать анатомические и гемодинамические изменения в восходящей аорте, оценить функциональные свойства и особенности кровотока в сосуде [40].

Необходимым исследованием при ДАК и аортопатии является коронароангиография, при которой

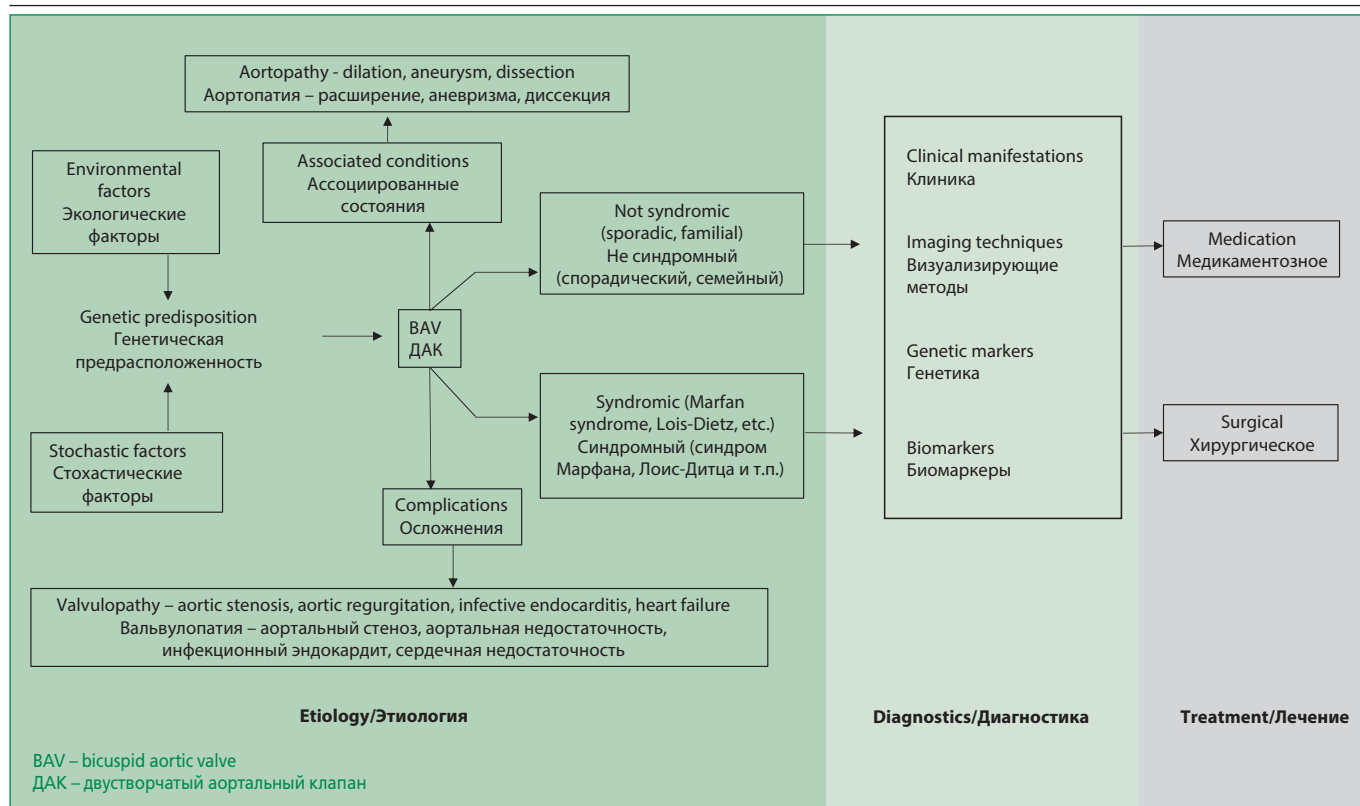


Figure 2. Diagram of etiological factors, diagnosis, treatment, complications and associated conditions in patients with a BAV

Рисунок 2. Схема этиологических факторов, диагностики, лечения, осложнений и ассоциированных состояний у пациентов с ДАК

выявляют особенности кровоснабжения сердца коронарными артериями. По мнению исследователей при ДАК обнаруживают доминирование левой коронарной артерии (29-56,8% случаев) в отличие от трехстворчатого аортального клапана, при котором в 90% случаев обнаруживают доминирование правой коронарной артерии [2].

К другим сосудистым особенностям относят изменения структуры сосудов головного мозга. Egbe A.C. и соавт. показали, что у пациентов часто (12,9%), преимущественно – у женщин с ДАК R-L типа 1 с коарктацией аорты повышен риск развития внутричерепной аневризмы [41].

Таким образом, к этиологическим причинам развития ДАК относятся генетические нарушения, возможные экологические и стохастические факторы, участвующие в формировании врожденного порока сердца (рис. 2). Для диагностики порока применяют визуализирующие, молекулярно-генетические методы исследования и определение биологических маркеров. Оценивая клиническую картину ДАК, необходимо учитывать наличие вальвулопатии, включающей стеноз, недостаточность аортального клапана и высокий риск развития инфекционного эндокардита. Аортопатия, ассоциированная с ДАК, проявляется расширением,

аневризмой или диссекцией сосуда, что необходимо учитывать при выборе метода хирургического лечения.

Закключение

Современные методы исследования свидетельствуют о гетерогенности распространенного в популяции врожденного порока сердца – ДАК, фенотипы которого следует рассматривать как самостоятельные состояния, вызывающие неоднородную клинику и осложнения. Нередко ДАК выявляют у бессимптомных практически здоровых людей, состояние которых не требует медикаментозного и хирургического вмешательства. Вместе с тем высок риск прогрессирования заболевания с формированием стеноза, недостаточности, кальцификации клапана, присоединением инфекционного процесса и развитием эндокардита на фоне нарушений внутрисердечной гемодинамики. Оценку состояния стенок восходящей аорты, подверженных значительным изменениям у пациентов с ДАК, выполняют недостаточно часто, несмотря на распространенность аортопатии, и серьезные, порою смертельные, осложнения, возникающие в течение жизни пациента. Применение современных методов диагностики (визуализация сердца и аорты при помощи МРТ с высоким разреше-

нием) и использование молекулярно-генетического тестирования демонстрируют уникальную возможность в прогнозировании осложнений аортопатии по сравнению с рутинными методами.

References / Литература

1. Marelli A.J., Ionescu-Ittu R., Makie A.S. et al. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*. 2014;130(9):749-56. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008396.
2. Michelena H.I., Prakash S.K., della Corte A., et al. Bicuspid aortic valve: Identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the international bicuspid aortic valve consortium (BAVCon). *Circulation*. 2014;129(5):2691-704. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007851.
3. Hoffman J.I., Kaplan S., Liberthson R.R. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J*. 2004;147(3):425-39. DOI:10.1016/j.ahj.2003.05.003.
4. Tutar E., Ekici F., Atalay S., et al. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J*. 2005;150(3):513-15. DOI:10.1016/j.ahj.2004.10.036.
5. Kong W.K.F., Regeer M., Ng A.C., et al. Sex Differences in Phenotypes of Bicuspid Aortic Valve and Aortopathy: Insights From a Large Multicenter, International Registry. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3). pii: e005155. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.116.005155.
6. Restivo A., Piacentini G., Placidi S., et al. Cardiac outflow tract: a review of some embryogenetic aspects of the conotruncal region of the heart. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2006;288(9):936-43. DOI:10.1002/ara.20367.
7. Mikhailov S.S. Clinical anatomy of the heart. Moscow: Medicine; 1987 (In Russ.) [Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца. М.: Медицина; 1987].
8. Sievers H.H., Schmidtke C.A. Classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(5):1226-33. DOI:10.1016/j.jtcvs.2007.01.039.
9. Harris C., Croce B., Munkholm-Larsen S. Bicuspid aortic valve. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(6):721. DOI:10.21037/acs.2017.11.07.
10. Siu S.C., Silversides C.K. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2789-800. DOI:10.1016/j.jacc.2009.12.068.
11. Malčić I., Grgat J., Kniewald H., et al. Bicuspid aortic valve and left ventricular outflow tract defects in children - syndrome of bicuspid aortopathy? *Lijec Vjesn*. 2015;137(9-10):267-75.
12. Braverman A.C., Beardslee M.A. The bicuspid aortic valve. In: Otto C.M., Bonow R.O., eds. *Valvular heart disease: a companion to Braunwald's heart disease*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009: 169-86.
13. Freeze S.L., Landis B.J., Ware S.M., et al. Bicuspid Aortic Valve: a Review with Recommendations for Genetic Counseling. *J Genet Couns*. 2016;25(6):1171-78. DOI:10.1007/s10897-016-0002-6.
14. Fernández B., Duran A.C., Fernández-Gallego T., et al. Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(24):2312-18. DOI:10.1016/j.jacc.2009.07.044.
15. Shan S.Y., Higgins A., Desay M.Y. Bicuspid aortic valve: Basics and beyond. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(10):779-84. DOI:10.3949/ccjm.85a.17069.
16. Girdauskas E., Routman M., Kusntrim D., et al. Morphologic and Functional Markers of Aortopathy in Patients with Bicuspid Aortic Valve Insufficiency Versus Stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(1):49-57. DOI:10.1016/j.athoracsur.2016.05.085.
17. Girdauskas E., Rouman M., Disha K., et al. Aortic dissection after previous aortic valve replacement for bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1409-11. DOI:10.1016/j.jacc.2015.07.022.
18. Verma S., Siu S.C. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1920-9. DOI:10.1056/NEJMra1207059.
19. Della Corte A., Bancone C., Dialecto G., et al. The ascending aorta with bicuspid aortic valve: a phenotypic classification with potential prognostic significance. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(2):240-7. discussion 247. DOI:10.1093/ejcts/ezt621.
20. Jackson V., Petrini J., Caidahl K., et al. Bicuspid aortic valve leaflet morphology in relation to aortic root morphology: a study of 300 patients undergoing open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(3):e118-e124. DOI:10.1016/j.ejcts.2011.04.014.
21. Fazel S.S., Mallidi H.R., Lee R.S., et al., The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch, *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(4):901-7. DOI:10.1016/j.jtcvs.2008.01.022.
22. Oladokun D., Patterson B.O., Sobocinski J., et al., Systematic review of the growth rates and influencing factors in thoracic aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(5):674-81. DOI:10.1016/j.ejvs.2016.01.017.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

23. Detaint D., Michelena H.I., Nkomo V.T., et al. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: A comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart*. 2014;100(2):126-34. DOI:10.1136/heartjnl-2013-304920.
24. Sievers H.H., Stierle U., Hachmann R.M., et al. New insights in the association between bicuspid aortic valve phenotype, aortic configuration and valve haemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2):439-46. DOI:10.1093/ejcts/ezv087.
25. Etz C.D., von Aspern K., Hoyer A., et al. Acute type A aortic dissection: characteristics and outcomes comparing patients with bicuspid versus tricuspid aortic valve. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(1):142-50. DOI:10.1093/ejcts/ezu388.
26. Miskowiec D., Lipiec P., Szymczyk E., et al. Bicuspid aortic valve morphology and its impact on aortic diameters-A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Echocardiography*. 2018;35(5):667-77. DOI:10.1111/echo.13818.
27. Borger M.A., Fedak P.W.M., Stephens E.H., et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valvulopathy: Full online-only version. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(2):e41-e74. DOI:10.1016/j.jtcvs.2018.02.115.
28. Dzemeshevich S.L., Stevenson L.U., Alexi-Meskishvili V.V. Diseases of the aortic valve (function, diagnosis, treatment). Moscow: GEOTAR-MED; 2004 (In Russ.) [Дзёмешевич С. Л., Стивенсон Л. У., Алекс-Мескишвили В. В. Болезни аортального клапана (функция, диагностика, лечение). М.: ГЭОТАР-МЕД; 2004].
29. Roberts W.C., Ko J.M. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111(7):920-5. DOI:10.1161/01.CIR.0000155623748408.C5.
30. Davies R.R., Kaple R.K., Mandapati D., et al. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(4):1338-44. DOI:10.1016/j.athoracsur.2006.10.074.
31. Wilton E., Bland M., Thompson M., et al. Matrix metalloproteinase expression in the ascending aorta and aortic valve. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7(1):37-40. DOI:10.1510/icvts.2007.163311.
32. Wang Y., Wu B., Dong L., et al. Circulating matrix metalloproteinase patterns in association with aortic dilatation in bicuspid aortic valve patients with isolated severe aortic stenosis. *Heart Vessels*. 2016;31(2):189-97. DOI:10.1007/s00380-014-0593-5.
33. Sophocleous E., Milano E.G., Pontecoroli G., et al. Enlightening the Association between Bicuspid Aortic Valve and Aortopathy. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2018;5(2). pii:E21. DOI:10.3390/jcd5020021.
34. Sabet H.Y., Edwards W.D., Tazelaar H.D., et al. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(1):14-26. DOI:10.4065/74.1.14.
35. Boonyasirinant T., Rajiah P., Flamm S.D. Abnormal aortic stiffness in patients with bicuspid aortic valve: phenotypic variation determined by magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018; 35(1):133-41. DOI:10.1007/s10554-018-1433-y.
36. Singh A., Horsfield M.A., Bekele S., et al. Aortic stiffness in aortic stenosis assessed by cardiovascular MRI: a comparison between bicuspid and tricuspid valves. *Eur Radiol*. 2019;29(5):2340-49. DOI:10.1007/s00330-018-5775-6.
37. Evangelista A., Gallego P., Calvo-Iglesias F. et al. Anatomical and clinical predictors of valve dysfunction and aortic dilation in bicuspid aortic valve disease. *Heart*. 2018;104(7):566-73. DOI:10.1136/heartjnl-2017-311560.
38. Tribouilloy C., Rusinaru D., Sorel C., et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in adults with bicuspid aortic valves: a multicentre observational study. *Heart*. 2010;96(21):1723-29. DOI:10.1136/hrt.2009.189050.
39. Chan K.L., Stinson W.A., Veinot J.P. Reliability of transthoracic echocardiography in the assessment of aortic valve morphology: pathological correlation in 178 patients. *Can J Cardiol*. 1999;15(1):48-52.
40. Donato Aquaro G., Ait-Ali L., Basso M.L., et al. Elastic properties of aortic wall in patients with bicuspid aortic valve by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2011;108(1):81-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.03.005.
41. Egbe A.C., Padang R., Brown R.D., et al. Prevalence and predictors of intracranial aneurysms in patients with bicuspid aortic valve. *Heart*. 2017;103(19):1508-14. DOI:10.1136/heartjnl-2016-311076.

About the Authors / Сведения об авторах:

Трисветова Евгения Леонидовна [Yauheniya L. Trysvetava]
eLibrary SPIN: 9443-2354. ORCID: 0000-0003-4168-7219

Фармакогенетика как инструмент персонализации диуретической терапии: фокус на торасемид

Гафурова Н.М.¹, Ших Е.В.¹, Остроумова О.Д.^{1,2}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Оптимизация диуретической терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью является сложной задачей со многими нерешенными вопросами. В терапии сердечной недостаточности важное место занимают диуретики, которые применяются почти в 80% случаев. В настоящее время недостаточно клинических исследований по изучению сравнительной эффективности петлевых диуретиков, а также исследований, направленных на персонализацию диуретической терапии. Торасемид имеет ряд преимуществ по сравнению с другими петлевыми диуретиками: высокая биодоступность, более длительный период полувыведения и продолжительность действия обеспечивают предсказуемый диурез. Наличие благоприятных нейрогормональных эффектов, заключающихся в снижении симпатической активности и ингибировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводит к тому, что торасемид редко вызывает гипокалиемию. Кроме того, торасемид замедляет фиброз миокарда и способствует обратному ремоделированию желудочков. Одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии диуретиками является применение методов персонализации. Полиморфизм генов, кодирующих системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, является важным фактором, определяющим индивидуальные особенности пациента. Фармакогенетика торасемида может иметь существенное значение для фармакокинетики и фармакодинамики, оказывая влияние на выраженность диуретического эффекта и побочных явлений. Клиренс торасемида при пероральном приеме варьирует на 46,7% вследствие генетических особенностей: доля участия полиморфизма *OATP1B1* составляет 15,5%, полиморфизма *CYP2C9* – примерно 20%, полиморфизма *OAT1* и *OAT4* – около 10%. Значимые различия в фармакокинетике торасемида указывают на необходимость дальнейшего изучения особенностей фармакодинамики и переносимости торасемида у пациентов с генетическими полиморфизмами.

Ключевые слова: петлевые диуретики, торасемид, полиморфизм *CYP2C9*, белки-транспортеры, фармакокинетика.

Для цитирования: Гафурова Н.М., Ших Е.В., Остроумова О.Д. Фармакогенетика, как инструмент персонализации диуретической терапии: фокус на торасемид. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):119-123. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-04.

Pharmacogenetics as a Way for Personalizing Diuretic Therapy: Focus on Torasemide

Gafurova N.M.¹, Shikh E.V.¹, Ostroumova O.D.^{1,2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Optimizing diuretic therapy in patients with chronic heart failure is a complicated problem with many unresolved questions. Diuretics take an important place in the treatment of heart failure, which are used in almost 80% of cases. Currently, there are not enough clinical studies, which comparative effectiveness of loop diuretics, as well as studies aimed at personalizing diuretic therapy. Torasemide has several advantages over other loop diuretics; high bioavailability, longer half-life and duration of action provide predictable diuresis. The presence of favorable neurohormonal effects, consisting in a decrease of sympathetic activity and inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system, leads to the fact that hypokalemia rarely occurs. In addition, torasemide slows development of myocardial fibrosis and fosters reverse ventricular remodelling. The use of personalization methods is one of the ways to increase the efficiency and safety of pharmacotherapy with diuretics. The polymorphism of genes encoding systems of biotransformation and transporters of drug is an important factor that determines the individual characteristics of a patient. Pharmacogenetics of torasemide may be of significant importance for pharmacokinetics and pharmacodynamics, influencing the intensity of the diuretic effect and side effects. The clearance of torasemide after oral administration may vary by 47% due to genetic characteristics: the participation of the *OATP1B1* polymorphism is approximately 15.5%, the *CYP2C9* polymorphism is 20%, and the *OAT1* and *OAT4* polymorphisms are 10%. Due to the significant differences in the pharmacokinetics of torasemide, further study of the pharmacodynamic characteristics of torasemide in patients with genetic polymorphism is necessary.

Key words: loop diuretics, torasemide, *CYP2C9* polymorphism, membrane transport proteins, pharmacokinetics.

For citation: Gafurova N.M., Shikh E.V., Ostroumova O.D. Pharmacogenetics as a Way for Personalizing Diuretic Therapy: Focus on Torasemide. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):119-123. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-04.

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

Введение

Хроническая сердечная недостаточность – глобальная проблема общественного здравоохранения с предполагаемой распространенностью 38 млн пациентов в мире [1]. В терапии сердечной недостаточности

важное место занимают диуретики, которые применяются для уменьшения симптомов сердечной недостаточности и повышения толерантности к физической нагрузке [2]. Почти в 80% случаев для лечения пациентов с сердечной недостаточностью используются петлевые диуретики [3]. Резистентность к диуретикам связана с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском повторных госпитализаций. В то же время

Received/Поступила: 10.02.2020

Accepted/Принята в печать: 17.02.2020

из-за возможных электролитных нарушений, ухудшения почечной функции, симптоматической гипотензии и дальнейшей нейрогормональной активации рекомендуется использовать петлевую диуретическую терапию в наименьшей дозе, которая достаточна для поддержания эуволемии [4].

В фармакокинетике петлевых диуретиков имеются значительные различия. Ряд преимуществ по сравнению с другими петлевыми диуретиками имеет торасемид: высокая биодоступность, более длительный период полувыведения и продолжительность действия обеспечивают предсказуемый диурез [5]. Наличие благоприятных нейрогормональных эффектов, заключающихся в снижении симпатической активности и ингибировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводит к тому, что торасемид редко вызывает гипокалиемию. Кроме того, торасемид замедляет фиброз миокарда и способствует обратному remodelированию желудочков [3].

Одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии диуретиками является применение методов персонализации. Полиморфизм генов, кодирующих системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, является одним из важнейших факторов, определяющих индивидуальные особенности фармакокинетики [6,7]. Установ-

лено, что генетический полиморфизм *CYP2C9* (цитохром P450, семейство 2, субсемейство C, полипептид 9), полипептида, транспортирующего органические анионы 1B1 (*OAT*, *OATP1B1*), транспортеров органических анионов 1 и 4 (*OAT1* и *OAT4*) почти в 50% является причиной вариабельности фармакокинетических параметров при пероральном приеме торасемида [8].

Клиническое значение генетического полиморфизма *CYP2C9*

CYP2C9 участвует в метаболическом клиренсе многих лекарственных препаратов, включая нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты, диуретики (в том числе, торасемид), антигипертензивные препараты, пероральные гипогликемические средства и др. Изменение активности *CYP2C9* вследствие метаболического взаимодействия (индукция, ингибирование) или фармакогенетической изменчивости лежит в основе вариабельности клинической эффективности и переносимости лекарственных препаратов, метаболизм которых связаны с этим ферментом [9,10].

Генетический полиморфизм изофермента *CYP2C9* достаточно изучен (рис. 1) [11]. Аллельные варианты *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* являются наиболее распростра-

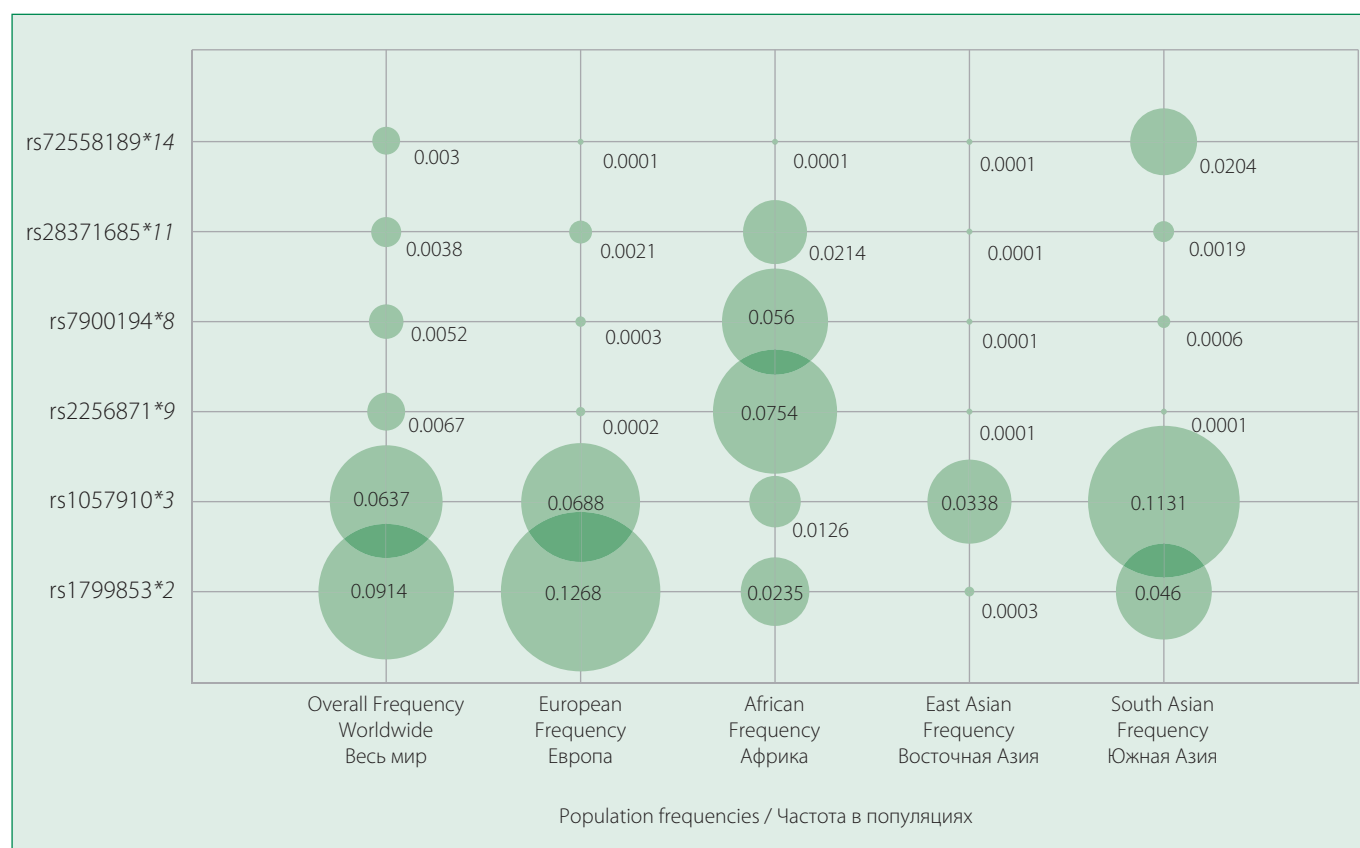


Figure 1. *CYP2C9* allele variants and frequency in different ethnic groups [adapted from 11].

Рисунок 1. Варианты аллелей *CYP2C9* и частота в разных этнических группах [адаптировано из 11].

ненными. Оба полиморфизма характеризуются снижением активности *CYP2C9* относительно нормального варианта *CYP2C9*1*. Наибольшую клиническую значимость имеет *CYP2C9*3*, который в гетерозиготном и гомозиготном генотипе статистически значимо снижает клиренс лекарственных средств, тем самым вызывая нежелательные лекарственные реакции, связанные с относительной передозировкой. Например, у «медленных» метаболизаторов по *CYP2C9* чаще наблюдается гипогликемия при применении толбутамида и глипизида, геморрагические осложнения при назначении варфарина, желудочно-кишечные кровотечения при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов [12].

Участие белков-транспортеров в процессах биотрансформации

Транспортеры — это белки, которые переносят эндогенные соединения или ксенобиотики через биологические мембраны при помощи активных или пассивных механизмов. Транспортеры лекарственных средств существуют на различных эндотелиальных и эпителиальных барьерах, включая гематоэнцефалический барьер, эпителиальные клетки кишечника, гепатоциты и клетки почечных канальцев, и важны для абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции большого количества лекарств. Генетические вариации гена транспортера приводят к различным уровням экспрессии и эффективности транспортера, что может повлиять на фармакокинетику лекарств и ответ на лечение [13].

Два основных семейства, включающие более чем 400 мембранных транспортеров, были описаны в геноме человека — это транспортеры растворенных веществ SLC (solute carrier single-level cell, «переносчики органических электролитов») и АТФ-связывающие белки-транслокаторы (ATP-binding cassette, ABC) [14].

SLC обеспечивают перенос через плазматические мембраны разнообразных небольших молекул с разным уровнем гидрофильности и липофильности без использования гидролиза АТФ. В состав SLC входят белки семейства SLC22, среди которых выделяют транспортеры органических анионов (OAT, organic anion transporter), катионов (OCT, organic cation transporter) и цвиптер-ионов (OCTN, organic cation and carnitine transporter). К SLC транспортерам относится также суперсемейство SLCO, состоящее из полипептидов, транспортирующих органические анионы (OATP, organic anion transporting polypeptide). Таким образом OCT транспортируют катионы, OATP транспортируют большие и довольно гидрофобные органические анионы, а OAT транспортируют более мелкие и более гидрофильные органические анионы [15].

Влияние генетического полиморфизма на фармакокинетические параметры и фармакодинамическую эффективность торасемида

Выявлена взаимосвязь между полиморфизмами *CYP2C9*, *OATP1B1*, *OAT1*, *OAT4* и вариабельностью фармакокинетики торасемида [8].

Интересны результаты исследования, проведенного в Германии, в котором изучалась взаимосвязь генетического полиморфизма по *CYP2C9* с фармакокинетикой торасемида [16]. В данном исследовании 36 здоровых добровольцев (12, 9, 1, 9, 3 и 2 носителя генотипа *CYP2C9*1/*1*, **1/*2*, **2/*2*, **1/*3*, **2/*3* и **3/*3* соответственно) получали однократную дозу торасемида 10 мг перорально с оценкой следующих показателей: объем мочи, уровень экскреции натрия, калия, хлора, мочевой кислоты на фоне ограниченной солевой диеты.

Наиболее значимые изменения фармакокинетики наблюдались у носителей генотипов **3*-аллеля: C_{max} (максимальная концентрация лекарственного средства в крови) и AUC_{24} (площадь под фармакокинетической кривой в течение первых 24-х ч исследования) были выше в 1,5 раза при гетерозиготном носительстве (**1/*3* и **2/*3*) и в 2 раза выше при гомозиготном носительстве (**3/*3*) (табл. 1). Общий клиренс торасемида снижается на 30% и 60% при генотипах **2/*2* и **3/*3* соответственно. Наиболее значимое снижение печеночного клиренса отмечается у носителей медленного **3*-аллеля, при этом количество выведенного из организма с мочой торасемида примерно в 2 раза больше при генотипе **3/*3* в сравнении с генотипом дикого типа. Интересно, что общий клиренс торасемида при носительстве генотипа **3/*3* был даже ниже, чем у пациентов с циррозом печени [17]. Однако различия в общем клиренсе торасемида между носителями дикого типа и мутантного варианта **3/*3* меньше описанных для некоторых других аллельных вариантов типичных субстратов *CYP2C9*, например, таких как толбутамид (разница в 6,5 раз) [18], аценокумарол (разница в 10 раз) [19], S-варфарин (разница в 11 раз) [20]. Это может быть частично объяснено тем, что некоторое количество торасемида элиминируется без изменений почками, а также тем фактом, что другие ферменты, включая *CYP2C8*, могут участвовать в биотрансформации торасемида [21]. В пользу данной гипотезы указывает и то, что концентрация метаболитов торасемида в зависимости от генотипа отличалась меньше, чем у других субстратов *CYP2C9*, например, таких как лозартан, концентрация метаболита которого более чем в 10 раз отличается между генотипами **1/*1* и **3/*3* [22]. Интересным в данном исследовании является то, что почечный клиренс также зависит от генотипов *CYP2C9* и является более

Table 1. Comparison of the pharmacokinetics of torasemide depending on the genetic characteristics of the organism [adapted from 16, 23].

Table 1. Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров торасемида в зависимости от генетических особенностей организма [адаптировано из 16, 23].

Параметр	Фермент метаболизма				
	Цитохром P450 2C9			Транспортер OATP1B1	
	CYP2C9			SLCO1B1	
Ген, кодирующий активность фермента метаболизма					
Генотип	*1/*1 (n=12)	*1/*3 (n=9)	*3/*3 (n=2)	ТТ (n=13)	ТС (n=11)
Фенотип метаболизаторов	Быстрый	Нормальный	Медленный	Быстрый	Медленный
C _{max} , мг/л	1,1 (0,5-1,9)	1,5 (0,9-2,1)	1,8 (1,6-2,0)	1,1±0,45	1±0,3
AUC ₂₄ , мг × ч/л	3,0 (1,6-5,9) [†]	4,5 (3,7-6,1) [†]	8,4 (8,3-8,6) [†]	3,5±1,1	4,9±2,18 [‡]
T _{1/2} , ч	2,6 (2,1-7,1)	4,3 (1,8-6,5)	5,1 (5,0-5,2)	2,9±0,9	3,7±1,1
Общий клиренс, л/ч	3,4 (1,7-6,8) [†]	2,2 (1,6-2,7) [†]	1,2 (1,2-1,2) [†]	3,0±0,8	2,3±0,7 [‡]
Данные представлены в виде Me (25%-75%) или M±SD.					
[†] p<0,05 (критерий тенденций Jonckheere-Terpstra) со следующим порядком генотипов CYP2C9: CYP2C9 *1/*1, *1/*3 и *3/*3. [‡] p<0,05 по сравнению с ТТ					
AUC ₂₄ – площадь под фармакокинетической кривой в течение первых 24-х ч исследования, C _{max} – максимальная концентрация лекарственного средства в крови, T _{1/2} – период полувыведения					

низким у носителей медленного *3-аллеля. Исследователи полагают, что данный феномен можно объяснить тем, что почечный клиренс торасемида, который на 99% связан с белками, является результатом активной канальцевой секреции посредством транспортеров OAT 1 и 3. Исследователи высказывают предположение о наличии полиморфизма генов транспортеров OAT, что обуславливает изменчивость и в канальцевой секреции.

Несмотря на значимые фармакокинетические различия, по результатам данного исследования полиморфизм CYP2C9 оказывает небольшое влияние на фармакодинамику. Экскреция натрия, калия и хлора на 25% выше у носителей *3-аллеля в первые 8 ч после приема торасемида, однако по истечении 24-часового интервала времени значимых различий обнаружено не было. Помимо различий в эффективности, возможно, имеются отличия и в переносимости мочегонных препаратов у пациентов с различными генотипами CYP2C9. Одним из нежелательных эффектов диуретиков является гиперурикемия вследствие конкурентного ингибирования почечной экскреции мочевой кислоты. В исследовании выявлена статистически значимая тенденция по уменьшению 24-часовой экскреции мочевой кислоты, которая составляла 451, 350 и 249 мг у носителей с 0, 1 и 2 CYP2C9*3 соответственно.

В другом исследовании [23] при анализе ассоциации между генетической вариабельностью транспортера OATP1B1 и фармакокинетическими параметрами торасемида у 24 пациентов с артериальной гипертензией или хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса по NYHA, принимающих

торасемид, было установлено, что AUC (площадь под фармакокинетической кривой) торасемида статистически значимо выше у носителей медленного генотипа ТС-аллелей (табл. 1). Нарушение захвата в гепатоциты при вариабельности OATP1B1 сопровождается снижением общего клиренса, что свидетельствует о значимом OATP1B1-зависимом захвате торасемида в гепатоциты для последующей биотрансформацией изоферментом CYP2C9.

По результатам исследования влияния генетических вариаций OAT на клиренс торасемида выявлено, что в зависимости от полиморфизма гена SLC22A11, кодирующего OAT4, почечный клиренс торасемида меняется следующим образом: при AA-генотипе клиренс торасемида 13,3 мл/мин, при AT – 15,1 мл/мин, при TT – 18,0 мл/мин (p=0,002) [24].

Таким образом, клиренс торасемида может изменяться на 46,7% вследствие генетических особенностей: доля участия полиморфизма OATP1B1 составляет примерно 15,5%, полиморфизма CYP2C9 – примерно 20%, полиморфизма OAT1 и OAT4 – около 10% [8].

Закключение

Оптимизация диуретической терапии у пациентов с сердечной недостаточностью является сложной задачей со многими нерешенными вопросами. В настоящее время недостаточно клинических исследований по изучению сравнительной эффективности петлевых диуретиков, а также исследований, направленных на персонализацию диуретической терапии. Одним из важнейших факторов, определяющих индивидуальные особенности пациента, является полиморфизм

генов, кодирующих системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств. Клиренс торасемида при пероральном приеме может изменяться на 46,7% вследствие генетических особенностей: доля участия полиморфизма OATP1B1 составляет 15,5%, полиморфизма CYP2C9 – примерно 20%, полиморфизма OAT1 и OAT4 – около 10% [8]. Фармакогенетика торасемида может иметь большое значение для фармакокинетики и фармакодинамики, оказывая влияние на выраженность диуретического эффекта и побочных явлений. Однако, согласно результатам проведенных исследований, несмотря на значимые фар-

макокинетические различия, генетический полиморфизм оказывает незначительное влияние на фармакодинамику. Вероятно, этот эффект связан с наличием контррегулирующих механизмов. С целью разработки подходов к персонализации диуретической терапии торасемидом необходимо дальнейшее изучение особенностей фармакодинамики и переносимости торасемида у пациентов с генетическими полиморфизмами.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. 2015;385(9970):812-24. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61889-4.
2. Damman K., Kjekshus J., Wikstrand J., et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):328-36. DOI:10.1002/ehf.462.
3. Greene S.J., Mentz R.J. Potential advantages of torsemide in patients with heart failure: more than just a "water pill"? *Eur J Heart Fail*. 2018;20(3):471-473. DOI:10.1002/ehf.1024.
4. Galve E., Mallol A., Catalan R., et al. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(5):892-8. DOI:10.1016/j.ejheart.2004.09.006.
5. Pham D., Grodin J.L. Dilemmas in the Dosing of Heart Failure Drugs: Titrating Diuretics in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(2):108-12. DOI:10.15420/cfr.2017.10:1.
6. Sychev D.A. Recommendations on the use of pharmacogenetic testing in clinical practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2011;(1):3-10 (In Russ.) [Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная Клиническая Практика*. 2011;(1):3-10].
7. Kukes V.G. Clinical Pharmacology: a textbook for medical school. Fourth edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (In Russ.) [Кукес В.Г. Клиническая фармакология: учебник для вузов. 4-е издание. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2009].
8. Vormfelde S.V., Toliat M.R., Schirmer M., et al. The polymorphisms Asn130Asp and Val174Ala in OATP1B1 and the CYP2C9 allele *3 independently affect torsemide pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(6):815-7. DOI:10.1038/sj.cpt.6100404.
9. Lynch T., Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):391-6.
10. Rettie A.E., Jones J.P. Clinical and toxicological relevance of CYP2C9: drug-drug interactions and pharmacogenetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:477-94. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095821.
11. Daly A.K., Rettie A.E., Fowler D.M., Miners J.O. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations. *J Pers Med*. 2017;8(1). pii: E1. DOI:10.3390/jpm8010001.
12. Sychev D.A., Anikin G.S., Belolipetskaya V.G., et al. Clinical pharmacogenetics of angiotensin II receptor blockers: new perspectives of pharmacotherapy individualization Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(2):100-5 (In Russ.) [Сычев Д.А., Аникин Г.С., Белолипецкая В.Г., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II: новые возможности индивидуализации фармакотерапии? Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2006;5(2):100-5].
13. Padmanabhan S. Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine. San Diego, USA: Elsevier Inc; 2014. DOI:10.1016/C2010-0-67325-1.
14. Roth M., Obaidat A., Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLC0 and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol*. 2012;165(5):1260-87. DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01724.x.
15. Nigam S.K. The SLC22 Transporter Family: A Paradigm for the Impact of Drug Transporters on Metabolic Pathways, Signaling, and Disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;58:663-87. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-010617-052713.
16. Vormfelde S.V., Engelhardt S., Zirk A., Meineke I., et al. CYP2C9 polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torsemide. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(6):557-66. DOI:10.1016/j.cpt.2004.08.024.
17. Schwartz S., Brater D.C., Pound D., et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(1):90-7. DOI:10.1038/cpt.1993.116.
18. Kirchheiner J., Bauer S., Meineke I., et al. Impact of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tolbutamide kinetics and the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Pharmacogenetics*. 2002;12(2):101-9. DOI:10.1097/00008571-200203000-00004.
19. Thijssen H.H., Drittij M.J., Vervoort L.M., de Vries-Hanje J.C. Altered pharmacokinetics of R- and S-acenocoumarol in a subject heterozygous for CYP2C9*3. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70(3):292-8. DOI:10.1067/mcp.2001.117936.
20. Scordo M.G., Pengo V., Spina E., et al. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(6):702-10. DOI:10.1067/mcp.2002.129321.
21. Miners J.O., Coulter S., Birkett D.J., Goldstein J.A. Torsemide metabolism by CYP2C9 variants and other human CYP2C subfamily enzymes. *Pharmacogenetics*. 2000;10(3):267-70. DOI:10.1097/00008571-200004000-00008.
22. Yasar U., Forslund-Bergengren C., Tybring G., et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(1):89-98. DOI:10.1067/mcp.2002.121216.
23. Werner D., Werner U., Meybaum A., et al. Determinants of steady-state torasemide pharmacokinetics: impact of pharmacogenetic factors, gender and angiotensin II receptor blockers. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(5):323-32. DOI:10.2165/00003088-200847050-00003.
24. Vormfelde S.V., Schirmer M., Hagos Y., et al. Torsemide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(3):323-35. DOI:10.1111/j.1365-2125.2006.02655.x.

About the Authors/Сведения об авторах:

Гафурова Нурайсат Магомедовна [Nupaysat M. Gafurova]
eLibrary SPIN 9049-3287, ORCID 0000-0001-5897-3532

Ших Евгения Валерьевна [Evgenia V. Shikh]
eLibrary SPIN 2397-8414, ORCID 0000-0001-6589-7654

Остроумова Ольга Дмитриевна [Olga D. Ostroumova]
eLibrary SPIN 3910-6585, ORCID 0000-0002-0795-8225

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Оптимизация фармакотерапии в рамках пациент-ориентированного подхода в лечении АГ у полиморбидных пациентов (клинический пример и обзор литературы)

Остроумова О.Д.^{1,2*}, Аляутдинова И.А.¹, Литвинова С.Н.¹,
Араблинский А.В.^{1,3}, Кириченко А.А.¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.
Россия, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский университет). Россия, Москва

³ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина. Россия, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из основных причин инвалидизации и смертности во всем мире, в том числе и в России. При этом риски развития неблагоприятных коронарных и цереброваскулярных событий увеличиваются при наличии дополнительных факторов риска. Наиболее распространенными модифицируемыми факторами риска являются метаболические расстройства, в том числе, предиабет, дислипидемия, атеросклероз периферических артерий и ожирение, что также накладывает определенные особенности на выбор оптимальной фармакотерапии. В настоящее время продолжает обсуждаться терминология коморбидных состояний в зависимости от их патогенеза и наличия или отсутствия доминирования одного заболевания над другими, т.е. полиморбидность, коморбидность и мультиморбидность. При этом выделяют «ассоциативную полиморбидность» с определенным набором заболеваний, часто возникающих в содружестве друг с другом при индивидуальной восприимчивости организма. Одним из наиболее распространенных фенотипов полиморбидности, встречающегося во всех возрастных группах у лиц обоего пола, является кардиометаболический, в основе формирования которого лежат инсулинрезистентность, гиперсимпатикотония и хроническое воспаление. В данной статье приведен клинический пример использования фиксированной комбинации блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана и блокатора кальциевых каналов амлодипина с добавлением агониста I₁-имидазолиновых рецепторов моксонидина в реальной клинической практике у полиморбидного пациента кардиометаболического типа с поражением органов-мишеней (гипертрофией миокарда левого желудочка и микроальбуминурией). Обсуждаются высокая антигипертензивная (благоприятное влияние на суточные показатели артериального давления, особенно, в ранние утренние часы) и органопротективная эффективность данной схемы антигипертензивной терапии, ее возможности в коррекции дополнительных факторов риска (снижение частоты сердечных сокращений, массы тела и положительное влияние на метаболические параметры), обусловленные синергичным воздействием на центральные патогенетические механизмы развития АГ и ожирения – инсулинорезистентность и гиперсимпатикотонию.

Ключевые слова: полиморбидность, артериальная гипертония, ожирение, гиперсимпатикотония, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, телмисартан, амлодипин, моксонидин.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Аляутдинова И.А., Литвинова С.Н., Араблинский А.В., Кириченко А.А. Оптимизация фармакотерапии в рамках пациент-ориентированного подхода в лечении АГ у полиморбидных пациентов (клинический пример и обзор литературы). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):124-132. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-07.

Optimization of Pharmacotherapy Within the Framework of a Patient-oriented Approach in the Treatment of Hypertension in Multimorbidity Patients (Clinical Case and Literature Review)

Ostroumova O.D.^{1,2}, Alyautdinova I.A.¹, Litvinova S.N.¹, Arablinskij A.V.^{1,3}, Kirichenko A.A.¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin. Moscow, Russia

Arterial hypertension (AH) remains one of the main causes of disability and death worldwide, including in Russia. At the same time, the risks of coronary and cerebrovascular events increase in the presence of additional risk factors. The most common modifiable risk factors are metabolic disorders, including pre-diabetes, dyslipidemia, peripheral arterial atherosclerosis, and obesity, which also imposes certain features on the choice of optimal pharmacotherapy. Currently, the terminology of comorbid conditions continues to be discussed depending on their pathogenesis and the presence or absence of dominance of one disease over others, i.e. polymorbidity, comorbidity and multimorbidity. At the same time, "associative polymorbidity" is distinguished with a certain set of diseases that often occur in conjunction with each other with individual susceptibility of the body. One of the most common phenotypes of polymorbidity occurring in all age groups in both sexes is cardiometabolic, which is based on the formation of insulin resistance, sympathetic overactivity and chronic inflammation. This article provides a clinical example of the use of a fixed combination of angiotensin II receptor blocker telmisartan and calcium channel blocker amlodipine with the addition of an I₁-imidazoline receptor agonist moxonidine in real clinical practice in a polymorbid cardiometabolic patient with target organ damage (left ventricular hypertrophy and microalbuminuria). High antihypertensive (favorable effect on 24-hour blood pressure, especially in the early morning) and organoprotective effectiveness of this combination, its possibilities in correcting additional risk factors (reduced heart rate, body weight and a positive effect on metabolic parameters), due to a synergistic effect on the central pathogenetic mechanisms of hypertension and obesity – insulin resistance and sympathetic overactivity.

Keywords: multimorbidity, arterial hypertension, obesity, hypersympathicotonia, fixed combinations of antihypertensive drugs, telmisartan, amlodipine, moxonidine.

For citation: Ostroumova O.D., Alyautdinova I.A., Litvinova S.N., Arablinskij A.V., Kirichenko A.A. Optimization of Pharmacotherapy Within the Framework of a Patient-oriented Approach in the Treatment of Hypertension in Multimorbidity Patients (Clinical Case and Literature Review). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):124-132. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-07.

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

Received/Поступила: 10.08.2020

Accepted/Принята в печать: 27.08.2020

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) в российской популяции продолжает занимать лидирующие позиции в развитии сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, почечных осложнений у лиц разных возрастных групп [1], особенно при сочетании с такими факторами риска, как повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) и метаболические нарушения (висцеральное ожирение, дислипидемия, гипергликемия, гиперурикемия). Несмотря на активные мероприятия по первичной профилактике, контроль факторов риска остается недостаточным. Большинство пациентов, с которыми сталкивается врач во время практической деятельности, характеризуются как пациенты с сердечно-сосудистой коморбидностью, т. е. у них одновременно сосуществуют два и более заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных патогенетически [2,3].

Практически все модифицируемые факторы риска, ассоциируясь не только с ССЗ, но и с такими хроническими заболеваниями, как сахарный диабет 2 типа, онкологические заболевания, болезни органов дыхания, хроническая болезнь почек, неалкогольная жировая болезнь печени демонстрируют не столько связь с процессами старения организма, сколько с поведенческими факторами риска и ожирением, формирующимися еще в молодом возрасте [3].

У полиморбидных пациентов традиционная схема оказания медицинской помощи, направленная на лечение определенного заболевания (болезнь-ориентированный подход), не оптимальна. Наличие полиморбидности диктует необходимость использования так называемого пациент-ориентированного подхода. Одним из компонентов пациент-ориентированного подхода является разработка эффективных и безопасных схем фармакотерапии. Медикаментозная терапия в таких случаях подбирается всегда индивидуально ввиду того, что встретить пациентов с абсолютно идентичным набором заболеваний можно крайне редко [3].

В качестве иллюстрации приведем клинический пример.

Больной М., 54 года обратился с жалобами на периодически возникающие головные боли давящего

характера при психоэмоциональных нагрузках, повышение АД при самостоятельных измерениях в домашних условиях, повышенную утомляемость.

Анамнез заболевания. На протяжении 10 лет страдает АГ с максимальными цифрами АД до 170/100 мм рт.ст. Регулярную антигипертензивную терапию не получает. При повышении АД принимает каптоприл 25 мг сублингвально, иногда эналаприл 10 мг.

Анамнез жизни. Перенесенные заболевания: в детском возрасте – детские инфекционные заболевания, в зрелом возрасте – хронический холецистит. Операции: аппендэктомия. Аллергологический анамнез не отягощен. Профессиональные вредности: работает водителем. Вредные привычки: курит на протяжении 30 лет, в настоящее время по пачке сигарет в день. Инфарктов миокарда, инсультов в анамнезе не было, сахарный диабет и туберкулез отрицает. Наследственность отягощена по линии отца фактом наличия у него АГ, отец умер в возрасте 53 лет от инфаркта миокарда. Семейное положение: женат, есть дочь.

При объективном осмотре: состояние пациента удовлетворительное. Рост 181 см, масса тела 104 кг, индекс массы тела 31,8 г/м², окружность талии 117 см. Кожные покровы и слизистые обычной окраски, чистые. Отеков нет. При аускультации легких – над всей поверхностью легких ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыханий – 16/мин. При перкуссии области сердца границы относительной тупости сердца в норме. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс – 86 уд/мин, ритмичный. Офисное АД – 162/106 мм рт.ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Неврологический статус: сознание ясное, контактен, ориентирован в месте и времени. Грубой неврологической симптоматики нет. Тазовые органы контролирует. Костно-мышечной патологии не выявлено.

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования.

Клинические анализы крови и мочи: без отклонений от нормы. Результаты лабораторных тестов представлены в табл. 1.

Table 1. Results of laboratory tests of the patient

Таблица 1. Результаты лабораторных тестов пациента

Параметр	Исходно	Через 4 нед
Альбумин/креатининовое соотношение (моча), мг/г	79,2	68,4
ОХС, ммоль/л	6,1	6,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,6	3,6
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1	1,1
Триглицериды, ммоль/л	3,2	3,2
Аланиновая трансаминаза, Ед/л	21	20
Аспарагиновая трансаминаза, Ед/л	19	19
Мочевая кислота, мкмоль/л	472	468
Калий, ммоль/л	4,6	4,7
Натрий, ммоль/л	141	139
Креатинин, мкмоль/л	104	101
Глюкоза, ммоль/л	6,2	5,7
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	70	72

ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый, ЧСС 83 уд/мин. Отклонение электрической оси влево, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ).

Эхокардиография: глобальная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) сохранена, фракция выброса 67%. Концентрическая гипертрофия ЛЖ. Зон нарушения локальной сократимости миокарда не выявлено. Митральная регургитация 0-1 ст. Трикуспидальная регургитация 0-1 ст. Признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в легочной артерии 26 мм рт.ст.).

Суточное мониторирование АД (СМАД). Результаты СМАД представлены в табл. 2, тип суточного профиля – диппер. Следовательно, у больного имеется систоло-диастолическая АГ в течение суток. Повышена величина и скорость утреннего подъема систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД).

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: гемодинамически незначимые атеросклеротические бляшки в области каротидной бифуркации билатерально.

Таким образом, у пациента имеется сочетание гипертонической болезни (II стадия, 2 степень, риск сердечно-сосудистых осложнений высокий), ожирения 1 степени (ИМТ 31,8 кг/м²), дислипидемии (тип IIb по Фредериксону), предиабета (гипергликемия натощак), атеросклероза каротидных артерий, гиперурикемии. Целевой уровень АД согласно рекомендациям [1] составляет 120-129/70-79 мм рт.ст.

Пациенту была рекомендована коррекция образа жизни, т. е. отказ от курения, увеличение физической

активности, уменьшение потребления поваренной соли менее 5 гр/сут, уменьшение калоража пищи для снижения массы тела, и назначена комбинированная терапия в виде фиксированной комбинации (ФК) и амлодипина 5 мг и телмисартана 40 мг (Телсартан АМ, Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия) 1 р/сут, рекомендован самоконтроль АД и пульса в утренние и вечерние часы.

Выбор данной ФК полностью соответствует положению клинических рекомендаций [1]. Она представляется наиболее оптимальной в данной клинической ситуации, учитывая наличие сопутствующих заболеваний/состояний – ожирения, дислипидемии, атеросклероза сонных артерий, гиперурикемии.

Через 2 нед на приеме пациент отмечает улучшение самочувствия. Головные боли практически не беспокоят, сон улучшился, повышена работоспособность.

При объективном осмотре (через 2 нед): состояние пациента удовлетворительное, без отрицательной динамики по сравнению с исходным осмотром. Пульс – 82 уд/мин, ритмичный. Офисное АД 140/85 мм рт.ст.

В связи с недостижением целевого АД с учетом наличия предиабета и ожирения у данного пациента, обусловленных инсулинорезистентностью и симпатикотонией, ЧСС > 80 уд/мин в покое было решено не увеличивать дозировку ФК амлодипина 5 мг и телмисартана 40 мг, а добавить моксонидин в дозе 0,2 мг 1 р/сут с контрольным визитом через 2 нед.

На контрольном приеме пациент отмечает существенное улучшение самочувствия. Головные боли не беспокоят, сон хороший, работоспособность не снижена.

При объективном осмотре (через 4 нед): состояние удовлетворительное, данные осмотра без отрицательной динамики. Пульс – 75 уд/мин, ритмичный. Офисное АД 126/75 мм рт.ст.

Динамика лабораторных результатов представлена в табл. 1. ЭКГ без отрицательной динамики.

Динамика суточного профиля АД (по данным СМАД) представлена в табл. 2, тип суточного профиля – диппер (САД и ДАД).

Таким образом, подобранная схема антигипертензивной терапии оказалась эффективной (достигнуты целевые значения АД по офисному измерению и по данным СМАД, нормализовались показатели величины и скорости утреннего подъема АД, несколько уменьшилась с учетом минимальной длительности лечения выраженность микроальбуминурии, уменьшились показатели глюкозы натощак) и безопасной (побочных эффектов не отмечено).

Данный пациент относится к группе очень высокого риска по SCORE (11%), поэтому ему была инициирована терапия статинами (розувастатин в стартовой дозе 10 мг с дальнейшей титрацией дозы под контро-

Table 2. Results of ambulatory blood pressure monitoring in the patient

Таблица 2. Результаты СМАД пациента

Параметр	Исходно	Через 4 нед	Норма
САД 24ч, мм рт.ст.	142	118	<130
ДАД 24ч, мм рт.ст.	84	74	<80
ЧСС 24ч, мин-1	75	72	–
САД день, мм рт.ст.	148	130	<135
ДАД день, мм рт.ст.	86	78	<85
ЧСС день, мин-1	90	76	–
САД ночь, мм рт.ст.	128	120	<120
ДАД ночь, мм рт.ст.	78	69	<70
ЧСС ночь, мин-1	64	62	–
Утренний подъем САД, мм рт.ст.	60	42	<56
Утренний подъем ДАД, мм рт.ст.	38	28	<30-36
Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст./час	15	6	<10
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст./час	8	4	<6
СМАД – суточное мониторирование артериального давления, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений			

лем уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) до достижения их целевого уровня).

Обсуждение

В настоящее время общепризнанной международной классификации сочетанных заболеваний не существует. В российских клинических рекомендациях по коморбидной патологии в клинической практике (2019 г.) [3] упоминается несколько терминов, которые отражают сочетание двух и более заболеваний в зависимости от их патогенетических взаимосвязей: полиморбидность, коморбидность, мультиморбидность. Так, под полиморбидностью понимают «наличие нескольких синхронно протекающих заболеваний у одного человека в различных стадиях и фазах своего развития» [3], при этом наличие двух и более хронических заболеваний не свидетельствует о большей значимости одного из них [4]. Коморбидность – «это сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически взаимосвязанных между собой», но при этом одно заболевание доминирует над другими [3,4]. Мультиморбидность — «сочетание у одного больного нескольких хронических заболеваний различного генеза» [3]. Также в последние годы используется такое понятие, как «ассоциативная полиморбидность», при которой определенный набор заболеваний развивается при взаимодействии друг с другом, т.е. речь не идет о случайном сочетании их у одного больного, т. к. по от-

дельности они развиваются значительно реже [5]. Еще в 1998 г. А. Prados-Torres и соавт. [6] выявили тенденцию к взаимодействию определенных заболеваний у некоторых пациентов, при этом пациенты, страдающие 1-2 заболеваниями, встречались гораздо реже, чем те, у которых выявлялось ≥ 4 заболеваний. Позже эти же авторы выдвинули предположение, что некоторые заболевания склонны объединяться друг с другом, т.е. образовывать кластеры в зависимости от индивидуальной восприимчивости некоторых людей [7].

Выделяют несколько «портретов» или фенотипов полиморбидности: кардиометаболический, злоупотребление психоактивными веществами, остеоартроз+ожирение+патология щитовидной железы, психогериатрический, депрессивный [8]. Причем согласно результатам А. Prados-Torres и соавт. [8] кардиометаболический фенотип является самым распространенным, особенно – в старшей возрастной группе (≥ 65 лет), как у мужчин, так и у женщин, а также у мужчин в возрасте 45-64 лет. Представленный в настоящем разборе пациент как раз является «типичным» представителем полиморбидных больных данной возрастной группы. В основе развития кардиометаболического фенотипа полиморбидности лежат такие патофизиологические механизмы, как инсулинорезистентность и асептическое воспаление [9], это обуславливает вовлечение в патологический процесс многих органов и систем, формируя некий кластер хронических заболеваний, способствующих более быстрым темпам прогрессирования друг друга, тем самым ухудшая общий прогноз.

Как уже было сказано выше, наличие полиморбидности диктует необходимость в особом подходе к выбору медикаментозной терапии [3]. Согласно клиническим рекомендациям по коморбидной патологии в клинической практике (2019 г.) [3] лучшим подходом для таких пациентов является модель множественного или суммарного риска, в которой оцениваются не только специфические факторы риска одного заболевания, но и общие факторы риска, которые влияют на все имеющиеся заболевания, приводя к развитию полипатии (коморбидности), т. е. факторы риска коморбидности. Применительно к данному клиническому случаю необходима комбинация препаратов с учетом их воздействия на общие звенья патогенеза заболеваний, входящих в состав кардиометаболического типа полиморбидности. В данной клинической ситуации фармакотерапия подразумевает назначение нескольких лекарственных средств, взаимодействие которых должно, прежде всего, влиять на центральные патогенетические механизмы развития АГ и ожирения – инсулинорезистентность и гиперсимпатикотонию [1,10-12].

Согласно современным рекомендациям по лечению АГ [1] препаратами первой линии (1-я ступень) для

пациентов с АГ и ожирением, дислипидемией, атеросклерозом периферических артерий являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), например, блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) в сочетании с блокаторами кальциевых каналов (БКК) или диуретиками. При этом акцент делается на ФК антигипертензивных препаратов, прежде всего, для повышения приверженности к лечению, что будет способствовать увеличению вероятности достижения целевых значений АД и, следовательно, снижению сердечно-сосудистого риска. Учитывая необходимость максимального воздействия на общие патогенетические звенья АГ и ожирения, нами в качестве стартовой комбинации была выбрана комбинация БРА телмисартана с амлодипином. Выбор телмисартана был обусловлен его уникальной способностью среди класса БРА уменьшать инсулинрезистентность не только путем блокады РААС, но также через активацию рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (англ. Peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) – группа рецепторов клеточного ядра, которые играют существенную роль в регуляции обмена веществ, участвуют в метаболизме углеводов и липидов [13]. Активированные лиганды PPAR γ -рецепторов повышают чувствительность тканей к инсулину, улучшая метаболизм глюкозы, снижают уровень триглицеридов (ТГ), уменьшая риск развития атеросклероза и/или замедляя темпы его прогрессирования, подавляют негативное воздействие повышенного АД на миокард и стенки сосудов, а также усиливают периферическую вазодилатацию [14,15]. По результатам рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования с участием 188 пациентов (средний возраст 55 лет), страдающих сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом, выявлено, что по сравнению с ирбесартаном телмисартан способствовал более выраженному улучшению гликемического (снижение показателей гликемии натощак, HbA_{1c}, базального инсулина плазмы) и липидного профиля (снижение уровня ТГ, общего холестерина и ХС ЛПНП), оказывал благоприятное влияние на процессы хронического вялотекущего воспаления (снижение уровней TNF- α) и уменьшал инсулинрезистентность (снижение уровня лептина) [16].

Представитель класса БКК амлодипин обладает доказанными антисклеротическими свойствами, что является важным плеiotропным эффектом в описываемой нами клинической ситуации, т.к. у пациента выявлены атеросклеротические бляшки в сонных артериях и дислипидемия. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) [17] с участием 825 пациентов (средний возраст около 57 лет) в конце периода наблюдения (3 года) на фоне

приема амлодипина отмечено, в том числе, уменьшение толщины комплекса интимы-медиа.

Дополнительными факторами, повлиявшими на наш выбор фиксированной комбинации (ФК) амлодипин/телмисартан, послужила ее высокая эффективность в контроле АД в ранние утренние часы (у пациента выявлены избыточная величина и скорость утреннего подъема АД) и выраженное органопротективное действие (в связи с наличием у пациента ГМЛЖ и микроальбуминурии). Взаимосвязь показателей утреннего подъема АД с сердечно-сосудистыми осложнениями, в том числе, фатальными, а также с наличием поражения органов-мишеней (ГМЛЖ, микроальбуминурии, атеросклероза сонных артерий и др.) доказана в многочисленных исследованиях [18]. Телмисартан обладает высокой аффинностью и самым длительным периодом полувыведения в своей группе, который составляет 24-30 ч, неконкурентно блокируя рецепторы к ангиотензину II, что клинически проявляется выраженным и продолжительным антигипертензивным эффектом. Препарат зарекомендовал себя как эффективный и безопасный, с продолжительностью эффекта в течение до 48 ч [19]. В классе БКК лекарственным средством, который обладает самым продолжительным периодом полувыведения – до 35-50 ч, является амлодипин [9].

Давно признано, что частота сердечно-сосудистых событий варьирует в разное время дня и ночи с наибольшим пиком распространенности в ранние утренние часы, вскоре после пробуждения [18]. Следовательно, при назначении антигипертензивных средств важно, чтобы препараты обеспечивали контроль АД в течение суток, включая наиболее опасные в плане риска развития сердечно-сосудистых осложнений ранние утренние часы, для этого необходимы медикаменты с максимальной длительностью действия, такие как телмисартан и амлодипин. Высокая эффективность телмисартана в сравнении с другими антигипертензивными препаратами в контроле АД в ранние утренние часы продемонстрирована в ряде исследований. Так, например, в исследовании The Study of Micardis (telmisartan) in Overweight/Obese patients with Type 2 diabetes and Hypertension (SMOOTH) [20], 10-ти недельном проспективном рандомизированном открытом многоцентровом с ослепленными конечными точками (PROBE), сравнивалась эффективность комбинации телмисартан 80 мг+гидрохлортиазид (ГХТЗ) 12,5 мг и валсартан 160 мг+ГХТЗ 12,5 мг у больных (n=840) с сахарным диабетом 2 типа (HbA_{1c} $\leq$ 10%), избыточным весом и легкой и умеренной АГ. Главной конечной точкой служило снижение САД и ДАД в последние 6 ч периода действия препаратов. В конце периода наблюдения по итогам СМАД было установлено, что ком-

бинация телмисартан+ГХТЗ статистически значимо лучше ($p < 0,001$) снижала САД во все анализируемые временные промежутки, в том числе, в ранние утренние часы и в последние 6 часов периода действия препаратов, а также среднедневные, средненочные и среднесуточные уровни САД [20].

В объединенном анализе многоцентровых рандомизированных исследований Prospective Randomized Investigation of the Safety and efficacy of Micardis versus ramipril using ABPM (PRIZMA) I и II [21], в которых методом СМАД сравнивали влияние телмисартана и рамиприла на контроль АД в течение суток, показал, что снижение среднесуточных показателей САД и ДАД через 14 нед лечения было более значимым в группе телмисартана в дозе 40-80 мг по сравнению с рамиприлом в дозе 2,5-5-10 мг (14,1/9,6 мм рт.ст. и 11,1/7,2 мм рт.ст., соответственно) в течение всех временных промежутков, в том числе, в период за 6 ч до следующего приема препарата ($p < 0,001$), т.е. – в ранние утренние часы.

Проведенные исследования свидетельствуют и о выраженном органопротективном эффекте телмисартана. Так, в многоцентровом рандомизированном продольном исследовании через 44 нед лечения телмисартаном выявлено статистически значимо большее снижение массы миокарда левого желудочка по сравнению с карведилолом (-15,7 % и -9,1 %, соответственно) [22]. Сходные результаты были получены и при сравнении органопротективных эффектов телмисартана и рамиприла: через 6 мес терапии в группе телмисартана снижение индекса массы миокарда ЛЖ составило 11,4% по сравнению с 9,9% в группе рамиприла. Также было отмечено более выраженное уменьшение толщины комплекса интима-медиа в группе телмисартана (-14,6%) по сравнению с группой рамиприла (-12%) [23]. Нефропротективные свойства телмисартан наглядно продемонстрированы в исследовании The Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) [24]. В конце пятилетнего периода наблюдения в группе телмисартана повышение скорости клубочковой фильтрации и уменьшение микроальбуминурии были выражены в большей степени, чем в группе эналаприла.

ФК амлодипина и телмисартана подтвердила свою высокую антигипертензивную эффективность и безопасность [25-28]. Амлодипин и телмисартан, взаимодополняя друг друга, способствуют более выраженному снижению АД и уменьшению риска развития побочных эффектов (отеки нижних конечностей), тем самым обеспечивают сохранение хорошего качества жизни пациента. Это является одной из главных задач фармакотерапии при пациент-ориентированном подходе, а, следовательно, способствуют повышению приверженности к терапии.

На втором этапе подбора оптимальной схемы антигипертензивной терапии в данном клиническом случае пациенту с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности для достижения целевых значений АД с учетом наличия предиабета и ожирения, обусловленных инсулинорезистентностью и гиперсимпатикотонией, с целью максимального воздействия на общие звенья патогенеза, было решено не увеличивать дозировку ФК телмисартана и амлодипина, а добавить третий антигипертензивный препарат – моксонидин (Физиотенз®, ABBOTT PRODUCTS GmbH, Германия) в дозе 0,2 мг 1 р/сут с повторным контрольным визитом через 2 нед. Как уже обсуждалось выше, полиморбидность диктует необходимость индивидуализации фармакотерапии с выбором лекарственного средства, блокирующего общие патогенетические механизмы развития разных заболеваний, определяющих конкретный фенотип полиморбидности. В данном случае – это инсулинорезистентность и гиперсимпатикотония.

По некоторым данным активация симпатической нервной системы (СНС) является неотъемлемой частью энергетического гомеостаза и может оказывать выраженное воздействие на метаболические параметры [11]. Гиперактивность центрального отдела СНС может играть одну из ключевых ролей в этиологии и осложнениях кардиометаболического синдрома: хроническая симпатическая гиперактивность может усиливать 2 ключевых метаболических изменения – центральное ожирение и резистентность к инсулину. В свою очередь, такие факторы, как ожирение, нарушение чувствительности барорефлекса, гиперинсулинемия и повышение уровня адипокина способствуют повышению активности постганглионарных симпатических нервов, локализованных в органах-мишенях, при метаболических нарушениях, поэтому трудно определить, что является первичным повреждением [11]. Низкая физическая активность и избыточное потребление пищевых продуктов, особенно, в сочетании с генетической предрасположенностью, дополнительно способствует развитию ожирения, гипертонии, дислипидемии, резистентности к инсулину и гипергликемии. Это подтверждается явным преобладанием пациентов с метаболическими нарушениями, у которых выявляется повышенный уровень норадреналина в моче, повышенная активность афферентных симпатических нервных волокон скелетных мышц, а также повышенные показатели норадреналина в плазме даже при отсутствии АГ, что свидетельствует о хронической активации симпатического отдела вегетативной нервной системы [11,29].

Результаты клинических исследований позволяют предположить, что фармакологические методы лечения (например, агонисты имидазолиновых рецепторов),

которые направлены на подавление активности СНС, также могут улучшать метаболические параметры [11,30,31]. В условиях хронической гиперсимпатикотонии вазоконстрикция, возникающая вследствие активации альфа-адренорецепторов, может препятствовать постпрандиальному увеличению кровотока в скелетных мышцах, нарушая усвоение глюкозы и стимулируя дополнительную выработку инсулина поджелудочной железой, что приводит к инсулинрезистентности [11]. Поэтому фармакологическое ингибирование активности СНС приводит не только к снижению АД, но и обуславливает повышение чувствительности к инсулину, устранение нарушенной толерантности к глюкозе, нарушений липидного обмена [11]. Необходимо отметить, что выбор агонистов I2-имидазолиновых рецепторов (моксонидин) на второй степени лечения АГ у пациентов с сочетанием АГ и метаболического синдрома постулируется и в рекомендациях по лечению коморбидных больных (2019 г.) [2]. Также гиперсимпатикотония является одним из главных патогенетических звеньев развития поражения органов-мишеней [32-35], поэтому блокада СНС позволяет, в частности, обеспечить регресс ГМЛЖ и уменьшение микроальбуминурии.

Моксонидин – агонист I1-имидазолиновых рецепторов, препарат центрального действия второго поколения, стимулирует имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральном отделе продолговатого мозга, которые отвечают за тонический и рефлекторный контроль над СНС. Моксонидин с помощью активации имидазолиновых рецепторов подавляет активность СНС и секрецию норадреналина, в результате чего вазоконстрикция сменяется вазодилатацией за счет снижения общего периферического сопротивления, что способствует снижению АД [31,36]. Снижение активности СНС на фоне лечения моксонидином улучшает обменные процессы, например, усиливается метаболизм глюкозы, повышается чувствительность к инсулину, снижается гидролиз жиров, содержание свободных жирных кислот, что способствует снижению гликемии крови, нормализации липидного обмена [11,12]. В исследовании, проведенном J. Abellan и соавт. [37], добавление к стандартной терапии моксонидина пациентам с неконтролируемой АГ и ожирением приводило к снижению САД и ДАД на 23 мм рт.ст. и 12,9 мм рт.ст., соответственно. Кроме того, к концу периода наблюдения (6 мес) у пациентов отмечено снижение индекса массы тела (ИМТ) на 1,2 кг/м². В международном открытом, многоцентровом наблюдательном исследовании MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic SYndrome population) [30] с участием 5603 пациентов продемонстрировано снижение САД и ДАД на фоне терапии моксонидином как в моноте-

рапии, так и при добавлении к стандартной комбинированной терапии – в среднем на 24,5 и 12,6 мм рт.ст., соответственно, и также отмечено снижение ИМТ (в среднем на 0,7 кг/м²) и массы тела (в среднем на 2,1 кг) за 6 мес наблюдения [30]. Исследование SAMUS [38], в котором приняли участие 4005 больных, также подтвердило эффективность моксонидина в снижении уровня АД и массы тела у пациентов с АГ, метаболическим синдромом и ожирением: САД и ДАД снизились на 27 мм рт.ст. и 13 мм рт.ст., соответственно, за 8 нед лечения, а масса тела – в среднем на 1,4 кг с более выраженным эффектом до 4 кг у больных с ожирением 3 степени. В проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании в параллельных группах [39] продемонстрировано, что у пациентов с инсулинорезистентностью, ожирением и АГ 1 ст. на фоне лечения моксонидином происходит повышение индекса чувствительности к инсулину и скорости утилизации глюкозы. Также имеются данные о том, что моксонидин уменьшает ЧСС – клинический маркер гиперсимпатикотонии [40].

Как известно, ЧСС более 80 уд/мин в покое в новой редакции рекомендаций по АГ [10] впервые введена в качестве фактора риска, определяющего прогноз у пациентов с АГ. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭСССЕ-РФ) [41] в России каждый пятый житель в возрасте 25-64 лет имеет частоту пульса >80 уд/мин. Также выявлена взаимосвязь тахикардии с метаболическими нарушениями (гипергликемией и гипертриглицеридемией), повышенным уровнем С-реактивного белка и курением (у мужчин) [41]. В одном из самых значимых когортных исследований – Фрамингемском (36-летнее наблюдение 4530 пациентов в возрасте от 35 до 74 лет) [42] было выявлено, что у лиц обоего пола с АД >140/90 мм рт.ст., не получающих антигипертензивной терапии, повышение ЧСС на 40 уд/мин увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин. В другом крупном популяционном эпидемиологическом исследовании, в котором приняли участие около 90 тыс. мужчин, а период наблюдения составлял 14 лет, в группе больных АГ, независимо от возраста, повышение ЧСС >80 уд/мин статистически значимо увеличивало риск сердечно-сосудистой смертности [43]. Наконец, в исследовании L. Paul с соавт. [44] с участием более 4 тыс. пациентов с АГ, получавших антигипертензивную терапию, увеличение ЧСС на 1 уд/мин обуславливало повышение риска смерти от всех причин на 1%, а увеличение ЧСС на ≥5 уд/мин за период наблюдения ассоциировалось с максимальным риском смерти.

В результате добавления моксонидина в схему антигипертензивной терапии в представленном нами клиническом случае удалось добиться целевых уровней АД как по рутинному измерению, так и по данным СМАД, и обеспечило нормализацию ЧСС в покое.

Заключение

Таким образом, полиморбидность диктует необходимость индивидуализации выбора схем фармакотерапии с учетом воздействия лекарственных средств на общие патогенетические механизмы развития существующих заболеваний. В случае кардиометаболического фенотипа полиморбидности одной из оптимальных схем антигипертензивной терапии представляется комбинация блокатора РААС, агониста имидазолиновых рецепторов и БКК.

References / Литература

1. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):37-86 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(3):37-86]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. DuGoff E.H., Canudas-Romo V., Buttorff C., et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. Med Care. 2014;52(8):688-94. DOI:10.1097/MLR.000000000000166.
3. Oganov R.G., Simanenko V.I., Bakulin I.G. Clinical guidelines. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention 2019;18(1):5-66 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Клинические рекомендации. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(1):5-66]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
4. Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity - a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. Kardiologia. 2018;58(95):29-38 (In Russ.) [Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность - современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. Кардиология. 2018;58(95):29-38]. DOI:10.18087/cardio.2562.
5. Prados-Torres A., Calderón-Larrañaga A., Hancó Saavedra J., et al. Multimorbidity patterns: a systematic review. Journal of Clinical Epidemiology 2014;67(3):254-66. DOI:10.1016/j.jclinepi.2013.09.021.
6. Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F.M., et al. Multimorbidity in General Practice: Prevalence, Incidence, and Determinants of Co-Occurring Chronic and Recurrent Diseases. Journal of Clinical Epidemiology 1998;51(5):367-75. DOI:10.1016/S0895-4356(97)00306-5.
7. Vogeli C., Shields A.E., Lee T.A. et al. Multiple Chronic Conditions: Prevalence, Health Consequences, and Implications for Quality, Care Management, and Costs. Journal of General Internal Medicine 2007;22(S3):391-5. DOI:10.1007/s11606-007-0322-1.
8. Prados-Torres A., Poblador-Plou B., Calderón-Larrañaga A. et al. Multimorbidity Patterns in Primary Care: Interactions among Chronic Diseases Using Factor Analysis. PLoS ONE 2012;7(2):e32190. DOI:10.1371/journal.pone.0032190.
9. Oganov R.G., Drapkina O.M. Polymorbidity: specifics of codevelopment and concomitance of several diseases in one patient. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(4):4-9 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Драпкина О.М. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15(4):4-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-4-4-9.
10. Radchenko A.D. Some aspects of the use of dihydropyridine calcium antagonists in the treatment of arterial hypertension. Part 1. Arterial'naja Gipertenzija 2013;5(31):81-98 (In Russ.) [Радченко А.Д. Некоторые аспекты применения дигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии. Часть 1. Артериальная Гипертензия. 2013;5(31):81-98].
11. Thorp A.A., Schlaich M.P. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. J Diabetes Res 2015; 2015:341583. DOI:10.1155/2015/341583.
12. Kochetkov A.I., Ostroumova O.D., Starodubova A.V. Association between Sympathetic Nervous System Activation, Obesity and Insulin Resistance. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(2):230-43 (In Russ.) [Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Стародубова А.В. и др. Взаимосвязь гиперсимпатикотонии, ожирения и инсулинрезистентности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(2):230-43]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-230-243.
13. Michalik L., Auwerx J., Berger J.P., et al. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. Pharmacological Reviews. 2006;58(4):726-41. DOI:10.1124/pr.58.4.5.
14. Wakino S., Ronald E.L., Hsueh W.A. Vascular protective effects by activation of nuclear receptor PPAR γ . Journal of Diabetes and Its Complications. 2002;16(1):46-9. DOI:10.1016/s1056-8727(01)00197-0.

Отношения и Деятельность: Статья опубликована при финансовой поддержке компании ABBOTT PRODUCTS GmbH. Компания ABBOTT PRODUCTS GmbH не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

Relationships and Activities: The article was published with the financial support of the ABBOTT PRODUCTS GmbH company. The ABBOTT PRODUCTS GmbH did not participate in the data acquisition and writing of the article. The opinion of the authors may not coincide with the opinion of the company.

15. Hsueh W.A., Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2003;92(4A):3-9. DOI:10.1016/s0002-9149(03)00610-6.
16. Derosa G., Cicero A.F.G., D'angelo A., et al. Telmisartan and Irbesartan Therapy in Type 2 Diabetic Patients Treated with Rosiglitazone: Effects on Insulin-Resistance, Leptin and Tumor Necrosis Factor- α . Hypertens Res. 2006;29(11):849-56. DOI:10.1291/hypres.29.849.
17. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation. 2000;102(13):1503-10. DOI:10.1161/01.cir.102.13.1503.
18. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. Hypertension 2010;56(5):765-73. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
19. Stangier J., Su C.A., van Heiningen P.N., et al. Inhibitory effect of telmisartan on the blood pressure response to angiotensin II challenge. J Cardiovasc Pharmacol. 2001;38(5):672-85. DOI:10.1097/00005344-200111000-00004.
20. Sharma A.M., Davidson J.A., Gavin J.R. III, et al. Comparison of the antihypertensive efficacy of telmisartan/hydrochlorothiazide vs valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk overweight/obese patients with hypertension and type 2 diabetes. Hypertension. 2005;46:898.
21. Williams B., Lacourcière Y., Schumacher H., et al. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. J Hum Hypertens. 2009;23:610-9. DOI:10.1038/jhh.2009.4.
22. Galzerano D., Tammaro P., Viscovo L., et al. Three-Dimensional Echocardiographic and Magnetic Resonance Assessment of the Effect of Telmisartan Compared With Carvedilol on Left Ventricular Mass: A Multicenter, Randomized, Longitudinal Study. Am J Hypertens. 2005;18(12 Pt 1):1563-9. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.06.011.
23. Petrovic I., Petrovic D., Vukovicetal N., et al. Ventricular and Vascular Remodelling Effects of the Angiotensin II Receptor Blocker Telmisartan and/or the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Hypertensive Patients. J Int Med Res. 2005;33(Suppl 1):39-49. DOI:10.1177/147323000503305106.
24. Barnett A.H. Preventing Renal Complications in Diabetic Patients: The Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) Study. Acta Diabetol. 2005;42(Suppl 1):42-9. DOI:10.1007/s00592-005-0180-4.
25. Neldam S., Edwards C., Jones R. TEAMSTA-10 Investigators. Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. Curr Med Res Opin. 2011;27(11):2145-53. DOI:10.1185/03007995.2011.624089.
26. Sharma A., Bagchi A., Kinagi S.B., et al. Results of a comparative, phase III, 12-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind assessment of the efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan and amlodipine versus amlodipine monotherapy in Indian adults with stage II hypertension. Clin Ther. 2007;29(12):2667-76. DOI:10.1016/j.clinthera.2007.12.017.
27. Goyal J., Khan Z.Y., Upadhyaya P., et al. Comparative study of high dose mono-therapy of amlodipine or telmisartan, and their low dose combination in mild to moderate hypertension. J Clin Diagn Res. 2014;8(6):8-11. DOI:10.7860/JCDR/2014/9352.4500.
28. Neutel J.M., Mancia G., Black H.R., et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012;14(4):206-15. DOI:10.1111/j.1751-7176.2012.00595.x.
29. Fisher J.P., Paton J.F. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. J Hum Hypertens. 2012;26(8):463-75. DOI:10.1038/jhh.2011.66.
30. Chazova I., Schlaich M.P. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY Study. International Journal of Hypertension. 2013;2013:1-9. DOI:10.1155/2013/541689.

31. Chazova I.E., Almazov V.A., Shlyakhto E.V. Moxonidine improves glycemic control in patients with arterial hypertension and excess body weight in comparison with metformin: the ALMAZ study. *Clinical Cardiology Reviews*. 2007;(9):36-47 (in Russ.) [Чазова И.Е., Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Моксонидин улучшает гликемический контроль у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела в сравнении с метформинном: исследование ALMAZ. *Обзоры Клинической Кардиологии*. 2007;(9):36-47].
32. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Lopuhina M.V., Pavleeva E.E. Hypersympathicotonia in the development of left ventricular myocardial hypertrophy and the possibility of beta-blockers for regression. *Russian Cardiology Journal*. 2018;(9):77-88 (in Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В., Павлеева Е.Е. Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;(9):77-88]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-9-77-88.
33. Özel E., Taştan A., Öztürk A., Özcan E.E. Relationship between Sympathetic Overactivity and Left Ventricular Hypertrophy in Resistant Hypertension. *Hellenic J Cardiol*. 2015;56(6):501-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.01.072.
34. Schlaich M.P., Kaye D.M., Lambert E., et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003;108(5):560-5. DOI:10.1161/01.CIR.0000081775.72651.B6.
35. Palatini P., Saladini F., Mos L., et al. Obesity is a strong determinant of hypertensive target organ damage in young-to-middle-age patients. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(2):224-9. DOI:10.1038/ijo.2012.32.
36. Sanjuliani A.E., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J., Francischetti E.A. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol*. 2004;7(1-4):19-25.
37. Abellán J., Leal M., Hernández-Menárguez F., et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int*. 2005;67(suppl 93):20-4. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.09305.x.
38. Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(9):669-75. DOI:10.1038/sj.jhh.1001676.
39. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens*. 1999;17(Suppl 3):29-35.
40. Karlafti E.F., Hatzitolios A.I., Karlaftis A., et al. Effects of Moxonidine on Sympathetic Nervous System Activity: An Update on Metabolism, Cardio, and Other Target-Organ Protection. *J Pharm Bioallied Sci*. 2013;5(4):253-6. DOI:10.4103/0975-7406.120067.
41. Shal'nova S.A., Deev D.A., Belova O.A., et al.; on behalf of the participants in the ESSE-RF study. Heart rate and its association with major risk factors in the working-age population of men and women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(6):819-26 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев Д.А., Белова О.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(6):819-26]. DOI:10.20996/1819-2017-13-6-819-826.
42. Gillman M.W., Kannel W.B., Belanger A., D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. *Am Heart J*. 1993;125(4):1148-54. DOI:10.1016/0002-8703(93)90128-V.
43. Thomas F., Rudnicki A., Bacri A.M., et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension*. 2001;37(5):1256-61. DOI:10.1161/01.hyp.37.5.1256.
44. Paul L., Hastie C.E., Li W.S., et al. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2010;55(2):567-74. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144808.

About the Authors / Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна [Olga D. Ostroumova]
eLibrary SPIN 3910-6585, ORCID 0000-0002-0795-8225
Аляутдинова Ирина Анисимовна [Irina A. Alyautdinova]
eLibrary SPIN 3684-3046, ORCID 0000-0003-3076-2180
Литвинова Светлана Николаевна [Svetlana N. Litvinova]
eLibrary SPIN 5570-1457, ORCID 0000-0001-9139-2334

Араблинский Александр Владимирович
[Alexander V. Arablinskij] eLibrary SPIN 5221-4250,
ORCID 0000-0002-2117-5016
Кириченко Андрей Аполлонович [Andrey A. Kirichenko]
eLibrary SPIN 1243-4133, ORCID 0000-0001-8364-7472

Регистрация лекарственных средств в советской контрольно-разрешительной системе на примере кардиологического лекарственного препарата Тринитролонг

Петренко А.Н.¹, Васильев П.А.², Марцевич С.Ю.³, Кутишенко Н.П.^{3*}, Звонарева О.И.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

² Санкт-Петербургский филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Санкт-Петербург, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

В статье на основе ряда авторских публикаций, документальных свидетельств и устных рассказов участников клинических исследований представлена история изучения и регистрации в Союзе Советских Социалистических Республик (СССР) буккальной формы нитроглицерина (тринитролонга) в 1970-80-х гг. Описывается специфика прохождения основных этапов регистрации нового фармакологического средства в советской контрольно-разрешительной системе от авторской идеи до внедрения лекарственного средства в клиническую практику. Анализируются некоторые причины отставания СССР от стран капиталистического Запада в области разработки и внедрения новых кардиологических препаратов.

Ключевые слова: клинические исследования, буккальная лекарственная форма, нитроглицерин, тринитролонг, регистрация препарата.

Для цитирования: Петренко А.Н., Васильев П.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Звонарева О.И. Регистрация лекарственных средств в советской контрольно-разрешительной системе на примере кардиологического лекарственного препарата Тринитролонг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):133-139. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-06.

Registration of Medicines in the Soviet Control and Licensing System on the Example of the Cardiological Drug Trinitrolong

Petrenko A.N.¹, Vasiliev P.A.², Martsevich S.Yu.³, Kutishenko N.P.^{3*}, Zvonareva O.I.¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² St. Petersburg Branch of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education National Research University Higher School of Economics, St. Petersburg, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The article presents the history of the study and registration in the USSR of the buccal form of nitroglycerin (trinitrolong) in the 1970s and 1980s, based on a number of author's publications, documentary evidence and oral stories of participants in clinical trials. The specifics of the passage of the main stages of registration of a new pharmacological agent in the Soviet control and authorization system from the author's idea to the introduction of the drug into clinical practice are described. Some reasons for the lag of the USSR from the countries of the capitalist West in the development and introduction of new cardiac drugs are analyzed.

Key words: clinical trials, buccal dosage form, nitroglycerin, trinitrolong, drug registration.

For citation: Petrenko A.N., Vasiliev P.A., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Zvonareva O.I. Registration of Medicines in the Soviet Control and Licensing System on the Example of the Cardiological Drug Trinitrolong. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):133-139. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nkutishenko@gnicpm.ru

Введение

Как известно, в последние годы своего существования Союз Советских Социалистических Республик (СССР) сильно отставал от ведущих стран Запада по развитию многих отраслей промышленности. По мере усиления «застойных» явлений в советской плановой экономике, государство все чаще обращалось к таким средствам замещения необходимых ресурсов, как их импорт, либо, в лучшем случае, производству патен-

тованных и непатентованных аналогов, восполняя торговое сальдо экспортом сырьевых ресурсов. К сожалению, одной из таких отраслей, в которых наблюдался явный дефицит собственных разработок, была советская фармацевтическая промышленность, в том числе, ее область, занятая разработкой кардиологических лекарственных препаратов. Переход от разработки к копированию привел в упадок множество прежде динамично развивавшихся высокотехнологичных отраслей производства, будь то машиностроение или микроэлектроника. Однако для закрытого государства с замкнутой плановой экономической системой, основанной

Received/Поступила: 21.08.2020

Accepted/Принята в печать: 22.08.2020

на принципах самодостаточности, упадок отдельных отраслей производства был вдвойне драматичен, поскольку связывал собою смежные отрасли. Так, упадок фармацевтической промышленности был сопряжен, с одной стороны, с общими проблемами советской химической промышленности, а с другой – замедлял развитие отечественной клинической фармакологии, фактически лишая ее определенных стимулов к развитию.

Тем интереснее выглядят отдельные попытки советских ученых создать в этих кризисных условиях конкурентоспособные разработки. Таким интересным примером из прошлого была попытка нескольких советских ученых, прежде всего, химика Анатолия Борисовича Давыдова и клинического фармаколога Владимира Исааковича Метелицы, в то время руководителя лаборатории клинической фармакологии Института кардиологии им. А.Л. Мясникова, создать ряд совершенно новых препаратов буккальной лекарственной формы – Тринитролонга, Орсулина, Асколонга и др. В наше время такой подход совершенно оправдано получил бы название инновационного.

История знакомства этих двух ученых, по словам самого В.И. Метелицы, началась с попытки решить проблему создания эффективного антиангинального средства пролонгированного действия на основе нитроглицерина в технологически пригодной для выпуска отечественной промышленностью форме. На Западе к этому времени данная проблема уже отчасти была решена выпуском препарата Сустак в лекарственной форме для приема внутрь, которая имела особую патентованную формулу микрокапсул нитроглицерина. В силу невозможности выпуска данного препарата в СССР В.И. Метелица проводил поиск такой формы совместно со знакомыми ему химиками и фармакологами, когда в одном химическом институте ему посоветовали встретиться с заведующим отделом биополимеров медицинского назначения ВНИИИМТ Минздрава СССР А.Б. Давыдовым [1].

Оказалось, что к тому времени А.Б. Давыдовым, Г.Л. Хромовым и другими сотрудниками отдела уже были разработаны особые биорастворимые пленки с адгезивными свойствами, защищенные патентами в СССР и ряде других стран. Будучи наклеенными на десну, они могли обеспечить постепенное поступление в организм лекарственного средства, например, нитроглицерина, в течение необходимого промежутка времени. Возможность, с одной стороны, создать исковое лекарственное средство, а с другой – найти достойное применение изобретенным пленкам заставила коллективы обоих институтов взяться за работу с огромным подъемом. В течение 2-х лет проводились разработка и испытания этого лекарственного препарата, который в итоге получил название Тринитролонг,

и к 1980-му году на препарат было получено авторское свидетельство в СССР и ряде других стран.

Клинические исследования

Следует заметить, что клинические исследования новых лекарственных средств в СССР должны были подчиняться определенным централизованным организационно-правовым процедурам, ведущая роль в которых отводилась Фармакологическому комитету Минздрава СССР. Централизованная государственная экспертиза лекарственных средств была важным достижением советского государства, и на своей заре в 1920-30-х гг. являлась концептуально едва ли не самой передовой в мире. Однако эта форма экспертизы имела несколько уязвимых мест, одним из которых была проблема испытаний лекарственных средств на здоровых добровольцах: такие испытания в СССР считались этически неприемлемыми, а фактически находились в «серой» правовой зоне. Поскольку официально привлечь здоровых добровольцев к исследованиям не представлялось возможным, выход из ситуации заключался в том, что фазу доклинических исследований ученые зачастую проводили на себе, на своих сотрудниках, либо даже на студентах. В случае с Тринитролонгом его первыми испытуемыми стали сами исследователи из числа сотрудников обеих организаций, не имевших противопоказаний к приему нитроглицерина.

Сегодня историю клинических испытаний Тринитролонга можно частично реконструировать по воспоминаниям сотрудников Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ВКНЦ АМН и архивным документам из фонда бывшего Фармакологического комитета Минздрава СССР. В деле, начатом в 1978 г. и оконченом в 1989 г. сохранились ценные сведения об испытаниях препарата, дискуссиях и переписке авторов препарата с Фармакологическим комитетом.

Первоначально препарат, еще не имевший названия, фигурировал в ранних документах как отечественный депо-нитроглицерин (т.е. нитроглицерин пролонгированного действия). Из «Материалов апробации антиангинального средства депо-нитроглицерина» можно составить представление о доклинических испытаниях препарата в ВКНЦ АМН СССР, которые, очевидно, были проведены в инициативном порядке в мае 1978 г. [2]. Исследование проводилось на враче-добровольце С. (из опубликованных воспоминаний В.И. Метелицы мы узнали, что этим добровольцем был Константин Лаврентьевич Савватеев) [1]. Дизайн исследования предполагал сравнительные испытания экспериментального отечественного препарата, описанного как «капсула на полимере НГ-14 и НГ-5» и близкого по показаниям к назначению импортного препарата Сустак. Доброволец принимал Сустак в до-

зировке 6,4 мг, после чего производились исследования фармакодинамики. На следующий день этот же доброволец принимал внутрь отечественный препарат нитроглицерина НГ-14 в более высокой дозе 9 мг, после чего проходил аналогичное исследование в течение более 6 ч с момента приема препарата, и еще через день тот же доброволец принимал аналогичный отечественный препарат НГ-5 в дозировке 6 мг с соответствующим контролем.

Второй этап исследования проходил уже на 6-ти добровольцах, в числе которых был С., и, как мы теперь знаем – Г.Л. Хромов и другие сотрудники А.Б. Давыдова и В.И. Метелицы. На этом этапе исследовался препарат НГ-9, который представлял собой будущий Тринитролонг в дозировке 2 мг, добровольцы принимали его посредством аппликации на десну. Исследование проводилось в сравнении с сублингвальной формой нитроглицерина в дозе 0,5 мг. В заключении по исследованию В.И. Метелица делал следующий вывод: «Новый препарат депо-нитроглицерина оказывает при приеме внутрь выраженный периферический и центральный гемодинамический эффект, такой же по характеру, как и Сустак [2]. Продолжительность фармакодинамических эффектов нового препарата и Сустака одинаковые. Аппликация на область десны препарата депо-нитроглицерина в виде полимерной пленки, содержащей 2 мг нитроглицерина, вызывала фармакодинамический эффект в 3 раза более продолжительный, чем после сублингвального применения таблетки нитроглицерина 0,5 мг. Переносимость препарата депо-нитроглицерина как при приеме внутрь, так и при аппликации на слизистую рта не отличалась от переносимости Сустака и таблеток нитроглицерина для сублингвального применения» [2]. Также было отмечено, что «дальнейшие клинические наблюдения могут уточнить эффективность нового отечественного препарата депо-нитроглицерина» [2]. Такие исследования не заставили себя ждать.

Уже 9 июня того же 1978 г. состоялось заседание Фармакологического комитета, на котором прошли слушания по вопросу о дальнейших исследованиях препарата. Результатом стало «разрешение клинического изучения препарата нитроглицерин-депо в качестве антиангинального средства у взрослых» [2]. Из протокола №14 Фармкомитета мы можем узнать, как проходили слушания по этому вопросу. Сообщение делала профессор Н.В. Каверина, которая отметила, что ВКНЦ АМН официально обратился в Фармкомитет с просьбой разрешить клиническое изучение препарата нитроглицерин-депо без проведения экспериментальных исследований на животных.

Нецелесообразность проведения экспериментов на животных обосновывалась литературными данными и предшествующими экспериментами, показавшими

практическую невозможность таких исследований в связи с «особенностями метаболизма нитроглицерина у животных в печени», чем оправдывалось проведение вышеописанного эксперимента на «врачах-добровольцах». Кроме того, в сообщении приводились убедительные аргументы кардиоцентра о том, что и полимер-носитель, и нитроглицерин в отдельности уже используются в клинической практике. При упоминании проведенных инициативных испытаний было отмечено, что переносимость опытного препарата заметно не отличалась от препарата Сустак. В связи с этим ВКНЦ АМН просит разрешить ограниченное фармакодинамическое исследование (I фазу) на 15-20 больных с однократным приемом препарата в терапевтической дозе и последующим постоянным наблюдением за добровольцами врачом в течение нескольких часов. Было отмечено, что для участия в эксперименте должны быть отобраны тщательно обследованные больные, которые прежде хорошо переносили нитроглицерин.

Из протокола мы можем судить, что дискуссия по вопросу о клинических испытаниях между членами комитета носила исключительно формальный характер. Был задан единственный вопрос – о продолжительности действия нового лекарственного препарата. Можно сделать предположение, что сколько-нибудь большой дискуссии по этой теме не состоялось в связи с тем, что, как было отмечено одним из присутствующих, «препарат хорошо известен, а соответствующих экспериментальных моделей нет». Также в словах С.И. Золотухина прозвучало определение ВКНЦ АМН как «организации, в которой знают, как проводить такие исследования» [2], вот так без лишних обсуждений и дополнительных исследований лекарственный препарат был допущен к 1-й фазе клинических исследований.

В то же время в части решений комитета были четко обозначены совершенно определенные меры, которые заслуживают внимания:

1. Разрешить первую фазу клинического изучения у взрослых в качестве антиангинального средства препарата нитроглицерин-депо в лекарственной форме пленки и капсулы, содержащих 0,0005 г нитроглицерина в сравнении с Сустаком и с плацебо-контролем.
2. Изучение провести в Институте кардиологии АМН СССР (ВКНЦ АМН СССР).
3. Изучение провести не менее чем на 20 больных с каждой лекарственной формой.
4. Изучение провести в течение одного года после представления препарата в клинику.
5. Поручить разработчику препарата ВНИИИМТ МЗ СССР в течение 2 нед после получения протокола сообщить в Фармакологический комитет, какое подразделение будет набирать препарат.

6. Разработчикам изготовить не позднее 10 декабря 1978 г. препарат нитроглицерин-депо в лекарственной форме пленки и капсулы в количестве 100 пленок и 100 пленок плацебо и 300 капсул и 300 капсул плацебо, и направить в лечебное учреждение, назначенное Фармакологическим комитетом.

7. Поручить номенклатурной комиссии рассмотреть название препарата.

8. Поручить комиссии по инструкциям рассмотреть инструкцию по клиническому изучению препарата.

9. Поручить разработчику препарата обеспечить указанные клиники копией решения Фармакологического комитета, утвержденной инструкцией по изучению препарата, паспортом-спецификацией с указанием результатов контрольного анализа, номера серии, сроков изготовления и годности.

10. Данное решение теряет силу через 6 мес после утверждения протокола, если за указанный срок необходимое количество препарата не будет представлено назначенным для его изучения учреждениям [2].

Вскоре была составлена «временная инструкция по применению депо-нитроглицерина» и «листок-вкладыш», оба документа сохранились в деле с подписью В.И. Метелицы [2]. В свою очередь Г.Л. Хромовым и Г.А. Герасимовой было подготовлено заключение о «стабильности полимерных пленок с нитроглицерином в условиях ускоренного старения». Известно, что в советской системе важным критерием, который рассматривался Фармкомитетом при принятии решения о регистрации новых лекарственных средств, был их срок годности [3].

Очевидно, что клинические исследования не заставили себя ждать. О протоколе и результатах этого исследования мы можем узнать из «Отчета по результатам первого этапа клинического изучения фармакодинамики отечественного препарата депо-нитроглицерин» [2]. В данном отчете можно обнаружить ряд интересных фактов.

В целом исследование опиралось на рекомендации Фармкомитета. К ранее упомянутым положениям в эти рекомендации была добавлена группа пациентов, получавшая препарат сублингвально. Из раздела «материалы и методы» мы узнаем, что исследование проводилось на 23-х мужчинах в возрасте от 37 до 62 лет с ишемической болезнью сердца. В отчете приводится подробное описание клинической картины у наблюдаемых больных. Соответствующим образом описаны методы исследования, среди которых выделены: «тетраполярная реоплетизмография пальца (ТРП), импеданскардиография, ЭКГ-мониторирование с дозированной физической нагрузкой, велоэргометрия» [2]. Подробно описан протокол исследования, из которого можно сделать следующие выводы. Больные были протестированы на перено-

симость нитроглицерина и разделены на категории с низкой и высокой толерантностью к нитратам. В зависимости от этого показателя больные получали адекватную дозу препарата Сустак, отечественного аналога или соответствующего экспериментального препарата на биопленке в разной дозировке с уже известными нам названиями НГ-12 и НГ-14. Отмечено, что при велоэргометрии ни врач-исследователь, ни пациент не знали, осуществлялась ли аппликация на десну пациента пленки-носителя, т.е. плацебо, или препаратов НГ-12, НГ-14 – исследование проводилось «двойным слепым методом». В результатах исследования со ссылками на составленные графики и таблицы скрупулезно описана динамика гемодинамических показателей по каждому из исследуемых препаратов.

Особую важность представляет раздел «обсуждение». В.И. Метелица делает вывод: «Объективными гемодинамическими измерениями показано, что отечественная форма депо-нитроглицерина для приема внутрь оказывает специфический фармакодинамический эффект в течение 4-4,5 часов, а Сустак – в течение 5 ч, но доза нитроглицерина в Сустаке была несколько выше (на 1,4 мг). Обращает на себя внимание более позднее наступление гемодинамического эффекта (через 30 мин) у отечественной формы, что может быть объяснено недостаточно быстрым рассасыванием в желудочно-кишечном тракте капсулы, в которую заключен препарат. Медленным высвобождением препарата из капсулы мы объясняем и очень слабый гемодинамический эффект препарата, который наблюдался в одном случае. При рассмотрении средних данных следует учитывать также и важную информацию об индивидуальных реакциях на терапию препаратами депо-нитроглицерина. Например, после приема Сустака в дозе 12,8 мг имел место большой разброс показателей, что связано с индивидуальными реакциями на препарат. В группах больных, получавших аппликацию депо-нитроглицерина на десну, были получены более однородные показатели. Непосредственное поступление нитроглицерина в системное кровообращение, минуя печень, позволяет получить хороший фармакодинамический эффект практически мгновенно, с продолжительностью 2,5-4 часа. Этот путь введения лекарства имеет несомненные достоинства: при значительно меньшей общей дозе нитроглицерина достигается достоверный и значительный гемодинамический эффект; больные не испытывают неудобств, легко привыкают к этой лекарственной форме; большим достоинством является возможность при необходимости регулировать поступление нитроглицерина; всегда имеется возможность удалить препарат, если в нем нет необходимости» [2]. Описанные аргументы конкретизируются в виде выводов: «Учитывая резуль-

таты клинико-фармакологического исследования, а также острую потребность в отечественной форме депо-нитроглицерина, представляющего собой уже разрешенную для клинического применения пленку и известный препарат, считается целесообразным, как исключение, разрешить клиническое применение и производство указанного препарата» [2].

Ответом на это заключение стало новое слушание по препарату на очередном 24-м заседании Фармакологического комитета 10 ноября 1978 г., на котором присутствовал В.И. Метелица, а докладчиком выступала Н.М. Савенкова. Дело было рассмотрено по существу, и в этот раз не обошлось без дискуссий. В выступлении отмечалось, что препарат положительно показал себя в сравнительном исследовании с Сустаком, протокол которого сам по себе получил высокую оценку специалиста. Было отмечено, что такая форма лекарственного средства заслуживает особого внимания, и не имеет аналога за рубежом. Вместе с тем докладчик настороженно, хотя и доброжелательно ответил на предложение зарегистрировать препарат без проведения 2-й фазы клинического изучения, вновь сославшись на то, что исследование было проведено на должном уровне, его действующее вещество хорошо изучено, а ВКНЦ АМН является ведущим в стране учреждением соответствующего профиля и всецело заслуживает доверия [2].

В прениях был задан вопрос о возможном раздражающем действии лекарственного средства на десну, на что В.И. Метелица дал развернутый ответ, начавшийся с упоминания того, что эти пленки уже используются в офтальмологии. В заключении председатель С.И. Золотухин отметил сложившуюся нестандартную ситуацию, заметив, что выборка из 23-х больных в одном учреждении является недостаточной, но, согласившись с аргументами сторон, предложил разрешить медицинское применение депо-нитроглицерина в указанных лекарственных формах и продолжить его изучение во время подготовки инструкции по применению и других необходимых документов [2]. Предложение председателя было одобрено членами комитета. Достаточно важной является часть «постановили», поскольку в ней закреплены решения комитета, имеющие организационно-правовые последствия:

1. Рекомендовать разрешить применение у взрослых в качестве антиангинального средства и промышленный выпуск в лекарственной форме сублингвальной капсулы и пленки.

2. Поручить комиссии по инструкции рассмотреть инструкцию по применению препарата.

3. Поручить разработчику препарата ВНИИИМТ предоставить в фармакопейный комитет проект ВФС.

4. Поручить комиссии по определению расчетного объема заказа новых лекарственных средств на первые

два года. Определить расчетный объем заказа, ежегодных объемов поставок.

5. Считать необходимым производить отпуск препарата из аптек по рецептам.

7. Поручить ВКНЦ АМН СССР провести разнарядку первых промышленных партий. Получить отчеты этих клиник и представить в Фармакологический комитет обобщенный отчет [2].

Дальнейшая судьба препарата в СССР на несколько лет теряется из нашего поля зрения, так как в деле Фармакологического комитета за этот период нет иных документов об этом препарате, но мы понимаем, что приведенная выше рекомендация Фармакологического комитета стала основанием для его регистрации Минздравом СССР и начала промышленного производства. Очевидно, что эти решения также запустили цепочку межведомственных взаимодействий, разнообразную переписку и другие процессы между различными организациями Минздрава, как фармакопейным комитетом, Всесоюзным центром по изучению побочных реакций лекарственных средств и др. В это время препарат получил свое современное название Тринитролонг, а вскоре начались клинические исследования Динитросорбилонга (аналогичная лекарственная форма изосорбида динитрата).

Продвижение Тринитролонга на Западе

По результатам клинических испытаний Тринитролонга было очевидно, что перспективной является лекарственная форма препарата для аппликации на десну, наиболее удобная для больного и фактически не имеющая аналогов на Западе. Но вскоре случились довольно неожиданные события, о которых В.И. Метелица оставил подробные воспоминания: в это время торгово-промышленная палата СССР занялась активным продвижением препарата в капиталистических странах, и вместе с представителями палаты и другими советскими служащими авторы препарата посетили Швейцарию и США. Американская компания братьев Сакс заинтересовалась советским лекарственным препаратом, и в 1982 г. купила у СССР лицензию на его производство. Однако для начала производства препарата в США требовалось разрешение патентного ведомства этой страны. Вооружившись поддержкой юристов заинтересованной компании, советские представители направились на встречу с экспертом патентного ведомства Роузом, но столкнулись с довольно необычным для советских граждан бюрократическим процессом. Американские эксперты были достаточно независимы и обладали широкими полномочиями, и Роуз отказался выдать необходимый патент на Тринитролонг, аргументируя свое решение различными весьма многочисленными и, как считали создатели

Тринитролонга, бессвязными доводами. Автор воспоминаний об этой истории не стал воспроизводить суть его аргументов, упомянув лишь диагноз, который он мысленно поставил эксперту: «маниакальное заболевание в запущенной форме» [1].

Трудности с получением патента совпали с еще одним неприятным обстоятельством. В это время в США в производство поступила лекарственная форма нитроглицерина в виде накожных пластырей, весьма активно продвигавшихся на западных рынках, в связи с чем у американских компаний интерес к Тринитролонгу резко снизился. Сам В.И. Метелица в своих работах настаивал на том, что такой путь был ошибочным, поскольку вследствие чрезмерно длительного нахождения нитратов в крови, порядка 20-24 час, вызванного постоянным использованием подобных пластырей, у пациентов стремительно возрастает толерантность к нитроглицерину, что снижает его эффективность для профилактики и купирования приступов стенокардии [1]. Впрочем, после длительной переписки с американским патентным ведомством к 1987 г. советская сторона получила патенты на Тринитролонг и Динитросорбилонг сроком на 15 лет.

Продолжение исследований и дальнейшая судьба Тринитролонга

Через 2 года в СССР были проведены дополнительные клинические исследования Тринитролонга с более высокой дозировкой нитроглицерина – 4 мг, если сравнивать с уже зарегистрированными препаратами с дозировкой 1 мг и 2 мг. Как и многими годами прежде, исследования начались с официального прошения, но теперь уже от Отдела профилактической фармакологии ВНИЦ профилактической медицины МЗ СССР к Фармакологическому комитету, который в это время возглавлял В.К. Лепахин. Как видно из документов, в ответ Фармакологический комитет потребовал более проработанного обоснования для проведения таких исследований [2]. Необходимость внедрения препарата с большей дозировкой была обоснована появлением на западе буккальной формы нитроглицерина в виде таблетки под названием Сустабукал [4], и соответствующей необходимостью внедрения лекарственного средства подобного действия отечественного производства из-за наличия больных с высокой толерантностью к нитроглицерину.

Исследования проводились, как и прежде, в сравнении с импортным препаратом и плацебо-контролем на небольшой группе пациентов. Они носили рандомизированный перекрестный характер, с использованием актуальной методологии исследования, статистического анализа, и, по мнению самих исследователей, завершились достижением целевых показателей [5]. После рассмотрения препарата профильной

комиссией и его обсуждения на очередном заседании Фармакологического комитета он также был рекомендован к медицинскому применению, в чем, правда, усматривается несколько ускоренная и, очевидно, упрощенная процедура его регистрации.

В изученном нами деле сохранился последний, но очень интересный и довольно тревожный документ, отчасти предвещавший будущую судьбу Тринитролонга. Из него мы узнаем, что 4 ноября 1988 г. было проведено рабочее совещание специалистов-кардиологов ВКНЦ АМН СССР, ведущих лечебных учреждений Москвы и экспертов Фармакологического комитета под председательством профессора Ю.Н. Беленкова. Во время совещания острой критике были подвергнуты многие кардиологические препараты производства СССР и некоторых других стран народной демократии, в первую очередь, за их очевидную для клиницистов низкую эффективность. Была отмечена ситуация острого дефицита ряда необходимых лекарственных средств, отдельной критике подверглось Министерство медицинской и микробиологической промышленности СССР за неспособность наладить выпуск эффективных отечественных препаратов. Так, согласно оценкам экспертов, потребность отечественной медицины в Нитрогранулонге была обеспечена на 25 %, в Тринитролонге, в зависимости от дозировки – от 2 до 4 %, потребность в Динитросорбилонге не была обеспечена вообще, поскольку его к тому времени не удалось запустить в промышленное производство [2]. Чем же была вызвана такая неутешительная ситуация? Очевидно, что, помимо общих проблем межведомственных взаимодействий и известных перегибов плановой системы, к этому времени производству Тринитролонга в СССР препятствовала агония экономики страны, все более усиливавшаяся к концу существования Советского Союза.

Увы, и при переходе к рыночным отношениям препарат ждала не слишком радостная судьба. После распада СССР его производство продолжалось в Литве и в России, хотя сами полимерные пленки производились в Болгарии. Трудности с их поставками, разрушение производственных объединений, стремительная инфляция, саботаж аптек, вызванный, по мнению В.И. Метелицы, низкой отпускной стоимостью Тринитролонга, стали основной причиной его невысокой популярности [1] и, соответственно, низкое распространение среди врачей и пациентов. Нельзя не отметить также и некоторого неудобства для пациентов буккальной формы, при которой необходимо регулярное нахождение препарата на десне в течение длительного времени (нескольких часов).

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-78-10016, «Между надежностью знаний и этической приемлемостью практик их получения: прошлое и настоящее клинических исследований лекарственных средств»)

Funded by the Russian Science Foundation (grant no. 18-78-10016, "Balancing knowledge reliability and ethical acceptability in clinical trials: from emergence of a randomized controlled trial to precision medicine")

References / Литература

1. Metelitsa V. I. Pages of life. Moscow: Raduga; 2001 (In Russ.) [Метелица В.И. Страницы жизни. М.: Радуга; 2001].
2. Russian State Archive of Scientific and Technical Documentation Fund 236 Inventory 1-1 File 2924 (In Russ.) [Российский государственный архив научно-технической документации Фонд 236 Опись 1-1 Дело 2924].
3. Babayan E. A. The main provisions of the approbation of medicines in the USSR and foreign countries. Moscow: Medicine; 1982 (In Russ.) [Бабаян Э.А. Основные положения апробации лекарственных средств в СССР и зарубежных странах. М.: Медицина; 1982].
4. Metelitsa V.I., Davydov A.B. Nitrate preparations in cardiology. Moscow: Medicine; 1989 (In Russ.) [Метелица В. И., Давыдов А. Б. Препараты нитратов в кардиологии. М.: Медицина, 1989].
5. Metelitsa V.I. Handbook of clinical pharmacology of cardiovascular drugs. 3rd ed., revised and enlarged. Moscow: Medical information agency (MIA) 2005, p. 1536 (In Russ.) [Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд., переработанное и дополненное. М.: Медицинское информационное агентство (МИА); 2005].

About the Authors / Сведения об авторах:

Петренко Александр Николаевич [Alexander N. Petrenko]

eLibrary SPIN: 3212-8410. ORCID: 0000-0002-3481-1130

Васильев Павел Андреевич [Pavel A. Vasilyev]

eLibrary SPIN: 9272-6731. ORCID: 0000-0002-1572-2298

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]

eLibrary SPIN: 7908-9554. ORCID: 0000-0002-7717-4362

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]

eLibrary SPIN: 7893-9865. ORCID: 0000-0001-6395-2584

Звонарева Ольга Игоревна [Olga I. Zvonareva]

eLibrary SPIN: 9145-4513. ORCID: 0000-0001-5548-7491

Клиническое наблюдение: факторы риска развития острого почечного повреждения у кардиологического пациента

Сон Е.А.*, Кондратюк М.Р., Фоминых Е.В., Фомин В.В.

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

Данные эпидемиологических исследований последних лет убедительно демонстрируют, что развитие даже умеренного потенциально обратимого острого почечного повреждения ассоциировано с ухудшением клинических исходов и повышением риска смерти. Особенно это относится к пациентам с коморбидной патологией, которым необходимо проведение медицинских манипуляций с внутривенным введением рентгеноконтрастных препаратов. В работе приводится клиническое наблюдение достаточно типичного в практике терапевта пожилого пациента, нуждающегося в проведении ангиографии коронарных артерий, у которого имеются такие широко распространенные клинические состояния, как артериальная гипертензия, мультифокальный атеросклероз с развитием ишемической болезни почек и наличием в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда, а также хроническая сердечная недостаточность. Особое внимание было уделено оценке риска развития контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а также обсужден вопрос о современных взглядах на возможность назначения препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, у пациентов кардиологического профиля с сопутствующей ишемической болезнью почек.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, контраст-индуцированная нефропатия, стеноз почечных артерий, ишемическая болезнь почек, ингибиторы АПФ.

Для цитирования: Сон Е.А., Кондратюк М.Р., Фоминых Е.В., Фомин В.В. Клиническое наблюдение: факторы риска развития острого почечного повреждения у кардиологического пациента. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):140-145. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-08.

A Clinical Case: the Risk Factors of Acute Kidney Injury in a Cardiological Patient

Son E.A.*, Kondratyuk M.R., Fominykh E.V., Fomin V.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Recent epidemiological studies have demonstrated that the development of a potentially reversible moderate acute kidney injury is associated with worsening clinical outcomes and an increased risk of death. This is especially true for patients with plural comorbidities who require procedures with IV radiopaque agents. This paper presents a clinical case of an elderly patient who requires coronary angiography, and who has common clinical conditions such as hypertension, multifocal atherosclerosis with the development of renal artery disease and the presence of a history of acute cerebrovascular accident and myocardial infarction, and chronic heart failure as well. Particular attention is given to assessing the risk of developing contrast-induced acute kidney injury in patients with cardiovascular disease, as well as discussing current views on the possibility of prescribing drugs that affect the renin-angiotensin system in cardiac patients with concomitant renal artery disease.

Key words: acute kidney injury, contrast-induced nephropathy, renal artery stenosis, renal artery disease, angiotensin-converting enzyme inhibitor.

For citation: Son E.A., Kondratyuk M.R., Fominykh E.V., Fomin V.V. A Clinical Case: the Risk Factors of Acute Kidney Injury in a Cardiological Patient. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):140-145. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-08.

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): sonalex1110@mail.ru

Введение

Представленное наблюдение демонстрирует необходимость тщательного мониторингирования функционального состояния почек и оценки факторов риска развития острого повреждения почек (ОПП) в процессе динамического наблюдения «стандартного», на первый взгляд, кардиологического пациента, страдающего артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно – при проведении коронароангиографии (КАГ).

Клинический случай

Пациент 67 лет, поступил в клинику 25.11.2019 г. с жалобами на подъемы артериального давления (АД) до 180/100 мм рт.ст., а также одышку и ощущение тяжести за грудиной, возникающие при физических и психоэмоциональных нагрузках, проходящие в покое или через 2-3 мин после использования препарата нитроглицерина.

Анамнез заболевания (табл. 1) начинается с 2010 г., когда в возрасте 58 лет при «случайном» измерении АД было выявлено его повышение и диагностирована гипертоническая болезнь, однако из-за хорошего общего самочувствия пациент не контролировал уровень АД и не принимал антигипертензивную терапию.

Received/Поступила: 12.04.2020

Accepted/Принята в печать: 04.06.2020

Table 1. Patient's medical history
Таблица 1. Анамнез заболевания

Параметр	Год (возраст, лет)					
	2010 (58)	2012 (60)	2013 (61)	2014 (62)	2017 (65)	2019 (67)
Заболевания и вмешательства	АГ	ОНМК	ИМ	-	Снижение толерантности к нагрузке, одышка	СД 2 типа КАГ
УЗИ почек	нд	нд	нд	Левая почка: 85×43 мм; паренхима 11 мм	нд	Левая почка: 70×35 мм; паренхима 9 мм
Креатинин (мкмоль/л)	нд	128	нд	119	нд	119-130-205-186-163-147
СКФ (CKD-EPI, мл/мин/1,73м ²)	нд	52	нд	54	нд	46-29-28-3137-42
Эналаприл (мг/сут)	-	-	5-15	5-15	нд	20-30-отмена
УЗИ – ультразвуковое исследование, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АГ – артериальная гипертензия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, КАГ – коронарная ангиография, нд – нет данных						

В 2012 г. (60 лет) больной перенес острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в бассейне левой средней мозговой артерии, в связи с чем был экстренно госпитализирован в стационар, где в ходе обследования впервые обнаружено умеренное снижение функции почек (креатинин сыворотки 128 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] 52 мл/мин/1,73м²). Еще через год, в мае 2013 г. у пациента развился инфаркт миокарда с Q-зубцом, после которого появились и постепенно прогрессировали одышка и сердцебиение, возникающие при физической нагрузке; с этого времени пациентом был начат регулярный прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторов, аспирина и статина. В 2014 г. (62 года) во время планового диспансерного обследования выявлено одностороннее уменьшение размеров левой почки (85×43 мм, толщина паренхимы 11 мм), однако никаких мер по установлению причины этой «находки» не предпринималось. На протяжении последующих трех лет состояние оставалось относительно стабильным. С 2017 г. (65 лет) больной отметил прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке в виде одышки и ощущения тяжести за грудиной при подъеме на третий этаж. В сентябре 2019 г. впервые был выявлен сахарный диабет II типа, а в октябре того же года при проведении КАГ – многососудистое поражение коронарных артерий: 50% стеноз ствола левой коронарной артерии в дистальной трети, окклюзия передней межжелудочковой ветви, 90% стеноз устья промежуточной артерии, 75% стеноз устья огибающей ветви и ее окклюзия в средней трети, 70% стеноз устья ветви тупого края, 50% стеноз устья правой коронарной артерии и 80% стеноз в ее средней трети. В связи с выявленным поражением коронарного

русла пациенту рекомендовали проведение аортокоронарного шунтирования, а также, из-за повышенных цифр АД – увеличение дозы ингибитора АПФ эналаприла с 20 до 30 мг/сут. В остальном проводимая терапия оставалась прежней: бисопролол 2,5 мг/сут, аторвастатин 60 мг/сут и аспирин 100 мг/сут.

25 ноября 2019 г. в удовлетворительном состоянии больной поступил в УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова для планового проведения аортокоронарного шунтирования. При осмотре отмечались остаточные явления после перенесенного ОНМК в виде правостороннего гемипареза. На ЭКГ обращал на себя внимание патологический Q-зубец в отведениях II, III, aVF, V1-V4, а при эхокардиографическом исследовании – снижение глобальной сократимости (фракция выброса левого желудочка 32-34%) и выраженный гипокинез базального сегмента нижней стенки левого желудочка. При ультразвуковой доплерографии сосудов шеи обнаружены стенозы левой общей сонной артерии до 35% по диаметру, окклюзия левой внутренней сонной артерии, субкритический стеноз левой наружной сонной артерии, окклюзия левой позвоночной артерии; стеноз правой общей сонной артерии до 60% по диаметру, субкритический стеноз правой

Table 2. Assessment of the risk of contrast-induced nephropathy (adapted from [1])

Таблица 2. Оценка риска КИН (адаптировано из [1])

Количество баллов	Частота развития КИН
Низкий риск (<5 баллов)	7,5%
Средний риск (6-10 баллов)	14%
Высокий риск (11-15 баллов)	26,1%
Очень высокий риск (≥16 баллов)	57,3%
КИН – контраст-индуцированная нефропатия	

внутренней сонной артерии до 80% по диаметру, стеноз правой наружной сонной артерии до 60% по диаметру. Ультразвуковое исследование почек и почечных артерий выявило стеноз правой почечной артерии до 80% с повышением линейной скорости до 250 см/сек и RAR (отношение максимальной скорости кровотока в почечной артерии к максимальной скорости в аорте) до 3,82, а также отсутствие кровотока по левой почечной артерии с уменьшением размеров левой почки до 70×35 мм, при толщине паренхимы 9 мм. Уровень сывороточного креатинина на момент поступления в стационар составил 196 мкмоль/л, а расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ; CKD-EPI) – 29 мл/мин/1,73 м².

При изучении представленной пациентом медицинской документации за период с 2012 до 2019 гг. удалось выяснить, что pСКФ на протяжении этого времени практически не изменялась, и соответствовала хронической болезни почек (ХБП) 3А стадии (48-54 мл/мин/1,73 м²). Повышение сывороточного креатинина на 66 мкмоль/л по сравнению с данными двухмесячной давности были расценены как развитие ОПП, причинами которой у пациента с предсуществующей ХБП могли быть и развитие контраст-индуцированной нефропатии после проведения КАГ, и увеличение дозы эналаприла на 10 мг/сут у пациента с 80%-стенозом почечной артерии единственной функционирующей почки, а также суммарный эффект этих факторов. Кроме этого, обращало на себя внимание впервые выявленное в сентябре 2019 г. повышение уровня глюкозы крови до 7,9 ммоль/л, которое во время нахождения больного в нашем стационаре также составляло 7,8-7,9-7,8 ммоль/л.

Диагноз: Артериальная гипертензия смешанного генеза (эссенциальная и вазоренальная) 3 степени повышения АД, риск очень высокий. Сахарный диабет 2 типа, HbA1c < 7,5%. Дислипидемия. ИБС: стенокардия 2 ФК. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда в 2013 г.). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II ФК (NYHA). ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии в 2012 г. Атеросклероз аорты, коронарных артерий (50% стеноз ствола левой коронарной артерии в нижней трети, окклюзия передней межжелудочковой артерии, 90% стеноз устья промежуточной артерии, 75% стеноз устья огибающей артерии, окклюзия в средней трети огибающей артерии, 70% стеноз устья ветви тупого края, 50% стеноз устья правой коронарной артерии и 80% в средней трети), брахиоцефальных артерий (35% окклюзия левой внутренней сонной артерии, левой позвоночной артерии, стенозы левой общей сонной артерии, субкритический стеноз левой наружной сонной артерии, 60% стеноз правой общей сонной артерии, 80% правой внутренней сонной ар-

терии, 60% стеноз правой наружной сонной артерии), почечных артерий (окклюзия левой почечной артерии, 80% стеноз правой почечной артерии). Ишемическая болезнь почек. Первично-сморщенная левая почка. Хроническая болезнь почек 3а стадии. Контраст-индуцированная нефропатия от 17.10.2019 г.

В связи с выявленным ОПП эналаприл был заменен на амлодипин, от проведения аортокоронарного шунтирования решено воздержаться, и вернуться к обсуждению этого вопроса по истечении 3-х мес от момента проведения КАГ.

Вполне закономерно возник вопрос, можно ли было предотвратить развитие ОПП у нашего пациента, и если да, то каким образом?

Обсуждение

Острое почечное повреждение представляет собой синдром острого прогрессирующего поражения почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности, являющийся независимым фактором риска смерти, ассоциированным с высокой летальностью [1]. Ежегодная встречаемость ОПП по разным данным колеблется от 181 до 288 на 100 тыс. населения [1-6]. Использование рентгеноконтрастных препаратов занимает третье место среди основных причин развития ОПП у госпитализированных больных [6-8]. В Российской Федерации больше распространен термин контраст-индуцированная нефропатия (КИН), который определен как ятрогенное ОПП, возникающее после внутривенного введения йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата (РКП), при исключении других альтернативных причин [9].

До недавнего времени традиционным диагностическим критерием КИН считалось повышение уровня сывороточного креатинина на 25% или на 44 мкмоль/л по сравнению с исходными значениями [10]. Однако в настоящее время эксперты KDIGO сходятся на мнении, что для КИН целесообразно использовать более жесткие критерии ОПП, поскольку такой подход позволяет выявлять повреждение почек на ранних стадиях. Таким образом, на сегодняшний день для верификации КИН во многих странах используются диагностические критерии ОПП [11]:

1. Повышение креатинина $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч;
2. Повышение креатинина $\geq 1,5$ раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 сут;
3. Объем мочи $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч.

Следует заметить, что Российские клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии [9] предлагают пользоваться только первыми двумя критериями, свя-

занными с измерениями уровня креатинина. Это обусловлено возможным увеличением объема выделяемой мочи в ответ на инфузионную терапию, проводимую с профилактической целью, поэтому олигурия в качестве диагностического маркера КИН может быть малоинформативна.

При подозрении на КИН необходимо помнить, что не всегда ОПП, развившееся после введения йодсодержащих РКП, является КИН. ОПП может быть следствием других причин, например, токсическим действием принимаемых пациентом лекарственных препаратов или обострением уже имеющегося заболевания, что было продемонстрировано в одном исследовании, включавшем лиц с уровнем сывороточного креатинина <159 мкмоль/л: ОПП встречалось одинаково часто при проведении компьютерной томографии с низкоосмолярным РКП, изоосмолярным РКП и без РКП [11]. Факторы, предрасполагающие к развитию ОПП, имеют различную клиническую значимость, и не всегда возможно оценить вклад каждого из них в развитие ОПП, особенно – у пациента, подвергшегося введению РКП. Однако своевременное выявление и модификация этих факторов могут, если не предотвратить, то хотя бы уменьшить степень повреждения почек при применении РКП.

Причины ОПП и факторы стратификации риска развития КИН при проведении чрескожного коронарного вмешательства во многом совпадают. На сегодняшний день к наиболее распространенным предрасполагающим немодифицируемым факторам риска развития ОПП относят пожилой возраст, женский пол, а также принадлежность к негроидной расе [8]. Частота выявления ОПП значимо возрастает среди пациентов, страдающих сахарным диабетом, анемией, хроническими заболеваниями сердца, легких и печени, а также при уже имеющейся предрасполагающей ХБП. Кроме того, развитие у пациента дегидратации и гиповолемии, прием нефротоксических (например, противоопухолевых) препаратов или введение рентгеноконтрастных веществ нередко является причиной формирования у больного ОПП [8].

Более подробный анализ значимости вклада каждого из этих предрасполагающих к развитию ОПП факторов был проведен в группе пациентов, подвергшихся рентгеноконтрастным исследованиям. Полученные данные легли в основу стратификации риска развития КИН при проведении чрескожного коронарного вмешательства. Так, в первую очередь необходимо оценить исходную функциональную способность почек, поскольку этот показатель находится в обратной корреляционной зависимости: чем ниже рСКФ, тем небезопаснее проведение КАГ. Снижению рСКФ <20 мл/мин/1,73м² присвоено максимальное значение в 6 баллов. Кроме этого, большой удельный вес в

прогнозировании вероятности развития ОПП принадлежит нарушениям центральной гемодинамики, к которым относятся длительная артериальная гипотензия, внутриаортальная баллонная контрпульсация и III или IV функциональный класс ХСН (по 5 баллов). Каждый из таких показателей, как возраст старше 75 лет, повышение уровня сывороточного креатинина $>1,5$ мг/дл ($>132,6$ мкмоль/л) и рСКФ в диапазоне от 20 до 39 мл/мин/1,73м² увеличивают расчетный коэффициент на 4 балла. Наличие у больного анемии (гематокрит $<39\%$) или сахарного диабета также способны внести свой вклад в стратификацию риска, добавляя по 3 балла, а умеренное снижение функции почек рСКФ от 40 до 60 мл/мин/1,73м² – 2 балла. Наконец, кроме всего перечисленного выше, способствовать формированию ОПП при проведении КАГ может количество введенного рентгеноконтрастного вещества, поскольку этот процесс дозозависим [1,8].

В соответствии с приведенными выше данными перед проведением КАГ риск развития КИН у нашего пациента определялся наличием сахарного диабета, а также значениями рСКФ 54-48 мл/мин/1,73м², и составлял 5 баллов, поэтому мог быть оценен как низкий (мы не располагали сведениями об объеме введенного рентгеноконтрастного вещества и проведении профилактической гидратации солевыми растворами в периоперационном периоде). Тем не менее, у нашего пациента развилось ОПП, на возникновение которого могли оказать влияние и другие факторы, которые мы и попытались ретроспективно проанализировать.

Сахарный диабет, имеющийся у больного, безусловно, является фактором риска ОПП, однако риск развития КИН при сохранной функции почек, даже у лиц страдающих СД, составляет всего 1-2% [12,13]. В то же время частота развития КИН у лиц с СД и нарушением функции почек в сочетании с другими факторами риска, такими как пожилой возраст, ХСН, прием нефротоксичных препаратов достигает 25% [14].

В ходе обследования были выявлены отсутствие кровотока в левой почечной артерии и сморщенная левая почка, о чем свидетельствует разница в размерах более 1 см (правая почка 110×64 мм, левая почка 70×35 мм; при нижней границе значений 10-х перцентилей длины для лиц 70-ти лет – 9,0 и 9,5 см, соответственно [11]) и истончение паренхимы левой почки до 9 мм (норма 15-25 мм). При сканировании правой почечной артерии обнаружен 80%-ный гемодинамически значимый стеноз, с повышением линейной скорости кровотока при сохраненных размерах и толщине паренхимы правой почки. Таким образом, была установлена еще одна причина снижения почечной функции, которой оказалась ишемическая болезнь почек на фоне атеросклеротического поражения

почечных артерий в рамках мультифокального атеросклероза (церебральные, коронарные, брахиоцефальные артерии и аорта). Ишемическая болезнь почек, или ишемическая нефропатия, представляет собой опосредованное ишемией хроническое повреждение паренхимы почек вследствие двустороннего стеноза почечных артерий или одностороннего стеноза почечной артерии единственной почки, проявляющееся стойким снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² [15].

Наличие двустороннего стеноза почечных артерий или одностороннего стеноза почечной артерии единственной почки традиционно считались абсолютными противопоказаниями для назначения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II типа. На протяжении последних 5 лет, в течение которых пациент с ишемической болезнью почек получал эналаприл в дозе от 5 до 20 мг/сут, уровень сывороточного креатинина не нарастал. Увеличение дозы эналаприла до 30 мг/сут, так же, как и КАГ, предшествовало развитию ОПП, поэтому с уверенностью нельзя исключить влияние этого фактора на повышение креатинина сыворотки. Спровоцировало ли увеличение дозы эналаприла развитие ОПП или, возможно, усугубило уже имеющуюся КИН, теперь уже вряд ли удастся выяснить. Тем не менее, представленное наблюдение демонстрирует длительную терапию ингибиторами АПФ у пациента со стенозом почечной артерии единственной функционирующей почки без ухудшения ее функции. Итак, какими же данными на сегодняшний день мы располагаем по этому вопросу? Является ли двусторонний стеноз почечных артерий или односторонний стеноз почечной артерии единственной почки абсолютным противопоказанием для назначения препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему? Этот вопрос крайне актуален у больных с ишемической болезнью почек в сочетании с АГ, ИБС и ХСН, для которых эти препараты являются препаратами первой линии, модифицирующими не только течение болезни, но и ее прогноз. Продолжительность жизни у пациентов с ишемической болезнью почек без терминальной стадии ХБП ограничивается ростом сердечно-сосуди-

стой смертности, а не развитием уремии [16]. Назначение ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов II типа рекомендовано для лечения АГ при одностороннем стенозе почечной артерии (I B), и, хотя при двустороннем стенозе почечных артерий или при стенозе почечной артерии единственной почки возможность использования этих препаратов изучена меньше, даже в этих случаях их назначение возможно при хорошей переносимости и под пристальным наблюдением за пациентом (IIb, B) [17].

Заключение

В настоящее время вопросы, связанные с профилактикой и своевременной диагностикой ОПП у пациентов кардиологического профиля, приобретают особую актуальность. С одной стороны, это обусловлено широким внедрением в клиническую практику современных методов лучевой диагностики и ростом количества проводимых исследований с использованием РКП, а с другой стороны, увеличение средней продолжительности жизни приводит к старению населения и росту числа коморбидных пациентов, имеющих одновременно несколько факторов риска развития ОПП, таких как пожилой возраст, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, анемия и др. Эти современные тенденции поднимают вопрос о необходимости проведения активного поиска атеросклеротического поражения почечных артерий, часто протекающего бессимптомно, и поэтому выявляемого несвоевременно – на стадии сформировавшейся ишемической болезни почек. Актуальность такой стратегии обусловлена широкими возможностями современных малоинвазивных рентгенохирургических методов лечения – ангиопластики и стентирования, потенциал которых, вследствие запоздалой диагностики атеросклеротического поражения почечных артерий, не реализуется в полной мере, как это происходит при вовлеченности коронарного бассейна.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Lewington A.J., Cerda J., Mehta R.L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013;84:457-67. DOI:10.1038/ki.2013.153.
2. Host E.A., et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41:1411-23 (2015). DOI:10.1007/s00134-015-3934-7.
3. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of acute renal injury. Scientific Society of Nephrologists of Russia [cited by Apr 04, 2020]. Available from: www.nonr.ru/?page_id=3115 (In Russ.) [Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения. Научное общество нефрологов России [цитировано 04.04.2020]. Доступно на: www.nonr.ru/?page_id=3115].
4. Bagshaw S.M., George C., Dinu I., et al. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1203-10. DOI:10.1093/ndt/gfm744.
5. Joannidis M., Metnitz B., Bauer P., et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1692-702. DOI:10.1007/s00134-009-1530-4.
6. Chertow G.M., Burdick E., Honour M., et al. Acute kidney injury, mortality length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3365-70. DOI:10.1681/ASN.2004090740.
7. McCullough P.A., Choi J.P., Feghali G.A., et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(13):1465-73. DOI:10.1016/j.jacc.2016.05.099.
8. Nash K., Hafeez A., How S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(5):930-6. DOI:10.1053/ajkd.2002.32766.
9. Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of contrast-induced nephropathy. Scientific Society of Nephrologists of Russia [cited by Apr 04, 2020]. Available from: http://nonr.ru/?page_id=3178 (In Russ.) [Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии. Научное общество нефрологов России [цитировано 04.04.2020]. Доступно на: http://nonr.ru/?page_id=3178].
10. Harjai K.J., Raizada A., Shenoy C., et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am J Cardiol.* 2008;101(6):812-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.10.051.
11. Kellum J.A., Aspin P., Barsoum R.S., et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements.* 2012;2(1):1-136. DOI:10.1038/kisup.2012.
12. Bruce R.J., Djamali A., Shinki K., et al. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(3):711-8. DOI:10.2214/AJR.08.1413.
13. Berns A.S. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989;36(4):730-40. DOI:10.1038/ki.1989.254.
14. Rudnick M.R., Goldfarb S., Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):261-2. DOI:10.2215/CJN.04951107.
15. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of renovascular hypertension and ischemic kidney disease. Scientific Society of Nephrologists of Russia [cited by Apr 04, 2020]. Available from: http://nonr.ru/?page_id=3178 (In Russ.) [Клинические рекомендации по диагностике и лечению реноваскулярной гипертензии и ишемической болезни почек. Научное общество нефрологов России [цитировано 04.04.2020]. Доступно на: http://nonr.ru/?page_id=3178].
16. Conlon P.J., Little M.A., Pieper K., et al. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int.* 2001;60(4):1490-7. DOI:10.1046/j.1523-1755.2001.00953.x.
17. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., et al. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. DOI:10.1093/eurheartj/ehx095.

About the Authors / Сведения об авторах:

Сон Елена Алексеевна [Elena A. Son]

eLibrary 1224-7753. ORCID: 0000-0002-5168-8752

Кондратюк Михаил Родионович [Mikhail R. Kondratiuk]

ORCID: 0000-0002-8880-1464.

Фоминых Екатерина Викторовна [Ekaterina V. Fominykh]

ORCID: 0000-0003-3733-4381.

Фомин Виктор Викторович [Viktor V. Fomin]

eLibrary 8465-2747. ORCID: 0000-0002-2682-4417.

Фармакокинетика и фармакогенетика дабигатрана

Савинова А.В.¹, Добродеева В.С.¹, Петрова М.М.², Насырова Р.Ф.^{1,3}, Шнайдер Н.А.^{1,2*}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

³ Казанский федеральный университет, Казань, Россия

Дабигатрана этексилат – оральный обратимый прямой ингибитор тромбина, который быстро всасывается и превращается в его активную форму – дабигатран. Дабигатран, обладая предсказуемым фармакокинетическим профилем, лишен недостатков, свойственных антагонистам витамина К, но фармакокинетика и фармакогенетика дабигатрана вариабельна, и это может влиять на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. К настоящему времени показано, что фермент *CES1* и Р-гликопротеин, кодируемые генами *CES1* и *ABCB1*, оказывают большое влияние на фармакокинетику дабигатрана этексилата. В метаболизме активного дабигатрана участвуют ферменты глюкуронизации *UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*, кодируемые соответствующими генами (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*). Носительство однонуклеотидных вариантов (ОНВ) этих генов может влиять на эффективность и безопасность применения дабигатрана этексилата. Целью данного обзора является анализ ассоциативных исследований ОНВ генов *CES1* и *ABCB1*, а также поиск новых генов-кандидатов, отражающих эффективность и безопасность применения дабигатрана.

Материалы и методы. Нами проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках за последнее десятилетие в базах данных eLibrary, PubMed, Web of Science, OMIM, с использованием ключевых слов: «дабигатран этексилат», «дабигатран», «фармакокинетика», «фармакогенетика», «эффективность», «безопасность». В обзоре подробно рассмотрены фармакокинетика дабигатрана этексилата, фармакогенетические особенности метаболизма данного препарата, а также гипотеза о влиянии генов семейства UGT на метаболизм активного дабигатрана. К настоящему времени идентифицировано более 2000 ОНВ генов *CES1* и *ABCB1*, но их потенциальное влияние на фармакокинетику дабигатрана этексилата и его активного метаболита (дабигатрана) в реальной клинической практике нуждается в дальнейшем исследовании. Роль ОНВ генов, кодирующих ферменты глюкуронизации дабигатрана (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*), в его эффективности и безопасности изучена недостаточно, однако ген *UGT2B15* может являться потенциальным геном-кандидатом для исследования безопасности применения препарата.

Ключевые слова: дабигатрана этексилат, дабигатран, фармакокинетика, фармакогенетика, эффективность, безопасность, *CES1*, *ABCB1*, *UGT2B15*.

Для цитирования: Савинова А.В., Добродеева В.С., Петрова М.М., Насырова Р.Ф., Шнайдер Н.А. Фармакокинетика и фармакогенетика дабигатрана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):146-152. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-04.

Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Dabigatran

Savinova A.V.¹, Dobrodeeva V.S.¹, Petrova M.M.², Nasyrova R.F.^{1,3}, Shnayder N.A.^{1,2*}

¹ Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

² Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

³ Kazan Federal University, Kazan, Russia

Dabigatran etexilate is a prodrug of dabigatran, a oral direct inhibitor of thrombin. Pharmacokinetics of dabigatran etexilate doesn't have the disadvantages of vitamin K antagonists. However, pharmacokinetics and pharmacogenetics of dabigatran are variable. This can affect both effectiveness and safety of anticoagulant therapy. It is considered that *CES1* enzyme and P-glycoprotein (*CES1* and *ABCB1* genes accordingly) play important role in pharmacokinetics of dabigatran etexilate. UDP-glucuronosyltransferase enzymes *UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7* (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7* genes accordingly) take part in the metabolism of active dabigatran. Presence of these gene's single-nucleotide variants (SNV) can affect effectiveness and safety of dabigatran etexilate usage. The goal of this review is analysis of associated researches of SNV genes *CES1* and *ABCB1* and search for new candidate genes that reveal effectiveness and safety of dabigatran etexilate usage. Materials and methods. The search for full-text publications in Russian and English languages containing key words "dabigatran etexilate", "dabigatran", "pharmacokinetics", "effectiveness", "safety" was carried out amongst literature of the past twenty years with the use of eLibrary, PubMed, Web of Science, OMIM data bases. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of dabigatran etexilate are considered in this review. The hypothesis about UDP-glucuronosyltransferase enzymes influence on dabigatran metabolism was examined. Nowadays more than 2000 SNV *CES1* and *ABCB1* genes are identified, but their potential influence on pharmacokinetics of dabigatran etexilate and its active metabolite (dabigatran) in clinical practice needs to be further researched. Role of SNV UDP-glucuronosyltransferase genes (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*) in dabigatran's effectiveness and safety is not explored enough. However, *UGT2B15* gene can be a potential candidate gene for research on safety of this drug.

Key words: dabigatran etexilate, dabigatran, pharmacokinetics, effectiveness, safety, *CES1*, *ABCB1*, *UGT2B15*.

For citation: Savinova A.V., Dobrodeeva V.S., Petrova M.M., Nasyrova R.F., Shnayder N.A. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Dabigatran. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):146-152. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-04.

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

Received/Поступила: 28.06.2020

Accepted/Принята в печать: 13.08.2020

Введение

Тромбоэмболические осложнения, в частности, ишемический инсульт и системные эмболии являются серьезными осложнениями фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с клапанной патологией сердца [1]. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) может служить причиной летального исхода в течение первых 14 дней после перенесенного инсульта в 25-50% случаев [2]. В отсутствие профилактических мер венозные тромбоэмболические осложнения при артропластике нижних конечностей, включающие тромбоз глубоких вен и ТЭЛА, до широкого применения антикоагулянтной терапии в клинической практике достигали 15-30% случаев. Однако с расширением арсенала антикоагулянтов в 2001 г. произошло снижение этих показателей до 1-2% [3], а в последние годы – до 0,7-1,7% случаев [4].

Для профилактики тромбоэмболических осложнений пациентам групп риска необходим длительный прием антикоагулянтов [5]. Лекарственными средствами (ЛС) для профилактики возникновения тромбоэмболических осложнений длительное время являлись антагонисты витамина К (варфарин, аценокумарол, фениндион) и непрямые ингибиторы тромбина (гепарины) [6,7]. Но, несмотря на свою эффективность, терапия кумаринами имеет ряд значимых ограничений: для ЛС данной группы характерно отсроченное во времени терапевтическое действие (через 36-72 ч от начала приема, с развитием максимального эффекта на 5-7 день от начала применения) [8]. Также существует необходимость проведения регулярного терапевтического лекарственного мониторинга с контролем показателя международного нормализованного отношения (МНО) на безопасном уровне в пределах 2-3, что влечет за собой дополнительные экономические нагрузки на систему здравоохранения [9]. Существенным недостатком данной группы ЛС является необратимость действия препарата в случае передозировки [10]. Отклонение МНО от допустимых пределов как в меньшую, так и в большую сторону является прогностически неблагоприятным показателем, так как в одном случае не будет достигнут терапевтический эффект антикоагулянтной терапии, а в обратном случае – возрастет риск геморрагических осложнений [11]. Соблюдение данного баланса в клинической практике является сложной задачей, так как, помимо коморбидности патологий у пациентов, в эффективность и безопасность препаратов весомый вклад вносят индивидуальные, генетически обусловленные особенности ферментных систем индивидуума, участвующих в метаболизме ЛС [12].

Альтернативой антагонистам витамина К выступили ЛС из группы пероральных антикоагулянтов прямого действия, у которых нет ограничений, свойственных

варфарину [13]. К данной группе относятся дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан. Дабигатран, обладая предсказуемым фармакокинетическим профилем, лишен недостатков антагонистов витамина К, однако при использовании дабигатрана в клинической практике необходимо учитывать фармакогенетические особенности индивидуума, способные повлиять на эффективность и безопасность его применения.

Дабигатрана этексилат быстро всасывается и превращается в его активную форму – дабигатран, который является мощным конкурентным обратимым ингибитором тромбина, подавляющим как активность тромбина, так и его выработку [14]. Препарат одобрен U.S. Food and Drug Administration в 2010 г. как средство для минимизации риска развития ишемического инсульта у пациентов с клапанной патологией сердца [15], а в 2014 г. – как средство для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА [16], в том числе, после ортопедических операций по протезированию суставов (с 2015 г.) [17].

Механизм действия

Дабигатран – первый антикоагулянт для орального применения, обладающий прямым, обратимым ингибирующим действием на тромбин [18,19]. Тромбин является катализатором превращений V, VIII и XI факторов в каскаде свертывания крови, а также катализирует превращение фибриногена в фибрин и XIII фактора в XIIIa фактор, способствующий стабилизации фибрина [20]. Тромбин активирует GPCR-рецепторы, что ведет к конформационным изменениям тромбоцитов и способствует их агрегации, а это приводит к высвобождению еще большего количества факторов свертывания и образованию большего количества тромбина [21]. Дабигатран, в свою очередь, обратимо связывается с активным центром молекулы тромбина, предотвращая опосредованную тромбином активацию факторов свертывания. Важная особенность дабигатрана заключается в том, что он может инактивировать тромбин, даже если он находится в связанном состоянии с фибрином [22].

Лекарственные формы

Препарат выпускается в капсулах для перорального приема по 75, 110 и 150 мг.

Фармакокинетика

После попадания в организм человека дабигатрана этексилат, будучи неактивным предшественником (пролекарством), быстро превращается в активный метаболит – дабигатран. Максимальная концентрация (C_{max}) дабигатрана в плазме и, соответственно, антикоагулянтного действия отмечается уже через 0,5-2 ч

после приема препарата внутрь [23]. Период полувыведения ($T_{1/2}$) дабигатрана при однократном приеме составляет 11 ч, однако при регулярном приеме увеличивается до 12-14 ч, что позволяет назначать дабигатран этексилат 2 р/сут. Прием пищи не влияет на всасывание препарата в желудочно-кишечном тракте и достижение им максимальной концентрации в крови [24]. Всасывание препарата может уменьшаться под действием ингибиторов Na^+/K^+ -АТФазы (омепразол и другие ингибиторы протонной помпы), однако в клинических исследованиях одновременное применение с ингибиторами протонной помпы не снижало эффективности дабигатрана. Примерно треть циркулирующего в крови дабигатрана связывается с белками. Препарат в неизмененном виде выводится из организма: 85% – почками, 15% – с желчью [25,26], поэтому дабигатран этексилат не разрешен к применению при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) концентрации дабигатрана в плазме крови до и после приема дозы были в среднем, соответственно, в 2,29 раза и 1,81 раза выше по сравнению с пациентами без нарушения функции почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин) [27].

У лиц пожилого возраста концентрация дабигатрана выше, чем у молодых лиц, в 1,4-1,6 раза (на 4-60%), а C_{max} – более чем в 1,25 раза (на 25%), это объясняется возрастным снижением клиренса креатинина. У мужчин пожилого возраста (старше 65 лет) C_{max} примерно в 2 раза выше, чем у мужчин молодого возраста (18-40 лет), а у женщин пожилого возраста – в 1,6 раза выше, чем у женщин молодого возраста. В исследовании у пациентов с ФП подтверждено влияние возраста на концентрацию дабигатрана в крови: исходные концентрации дабигатрана у пациентов в возрасте старше 75 лет были на 31% выше, а у пациентов моложе 65 лет – примерно на 22% ниже, чем у пациентов в возрасте 65-75 лет [28].

Важным является тот факт, что дабигатрана этексилат не метаболизируется изоферментами цитохрома P450 печени и не меняет их активность. Ключевую роль в метаболизме данного препарата играют печеночная эстераза CES1, кодируемая геном *CES1*, а также Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1* [29].

Ферменты CES1 и CES2 являются карбоксилэстеразами печени человека, которые гидролизуют различные ксенобиотики и эндогенные субстраты с помощью сложноэфирных или амидных связей. Эти ферменты играют важную роль в метаболизме ЛС и детоксикации токсичных химических веществ. Дабигатрана этексилат является пролекарством, которое быстро превращается эстеразами, в частности, эстеразой печени CES1, в активный дабигатран [30]. Также CES1 усиливает гидролиз

сложных эфиров холестерина в пенистых клетках, благодаря чему снижается уровень холестерина в плазме крови [31]. Оба фермента синтезируются в печени, однако большая часть гидролитической активности печени выполняется CES1. Превращение дабигатрана из дабигатрана этексилата также в большей степени зависит от активности CES1, нежели от активности CES2, что, таким образом, позволяет рассматривать CES1 как ключевое звено биотрансформации дабигатрана этексилата [32].

Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1* (*MDR1*), является АТФ-зависимым транспортером, который участвует в переносе молекул-субстратов через мембраны экспрессирующих клеток и компонентов (вне зависимости от градиента концентрации) [33].

Семейство белков ABC представляет собой большую группу транспортеров. Они кодируются примерно 49 генами, которые, в свою очередь, объединены в семь подсемейств (ABCA-ABCG) на основании сходства нуклеотидных последовательностей [34]. Р-гликопротеин широко представлен в тканях человеческого организма и играет ведущую роль в фармакокинетике множества ЛС, в частности, дабигатрана этексилата, который является субстратом для данного транспортера [18]. Кроме того, Р-гликопротеин отвечает за снижение накопления ЛС в клетках с множественной лекарственной устойчивостью, его влияние связывают с развитием устойчивости клеток к противоопухолевым препаратам [35].

Помимо CES1 и *ABCB1*, влияющих на биотрансформацию дабигатрана этексилата и эффективность активного дабигатрана, в его метаболизме (элиминации) участвуют также ферменты глюкуронизации UGT2B15, UGT1A9, UGT2B7. Их активность отражает безопасность применения дабигатрана [36]. Ферменты глюкуронизации имеют большое значение в конъюгации и последующей ликвидации потенциально токсичных ксенобиотиков и эндогенных соединений. Они активны в отношении нескольких классов ксенобиотических субстратов, включая простые фенольные соединения, гидроксированные кумарины, флавоноиды, антрахиноны и некоторые ЛС и их гидроксированные метаболиты. Кроме того, эти ферменты также катализируют глюкуронизацию эндогенных эстрогенов и андрогенов. Основным и представляющим наибольший интерес ферментом, участвующим в элиминации дабигатрана, является UGT2B15.

При назначении дабигатрана этексилата важно учитывать лекарственное взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются с помощью UGT2B15 – конкурентно взаимодействуя с ферментом, они могут замедлить метаболизм дабигатрана. Препаратами, которые метаболизируются с помощью UGT2B15, являются: ацетаминофен, лоратадин, лоразепам, окса-

зепам, морфин, вальпроевая кислота и другие ЛС [37]. Таким образом, концентрация дабигатрана будет увеличиваться, повышая риск развития нежелательных реакций. Данное конкурентное взаимодействие рассмотрено J.Y. Chung и соавт. для дабигатрана и лоразепама [38].

Необходимо также учитывать лекарственное взаимодействие при назначении дабигатрана этексилата с ингибиторами Р-гликопротеина (верапамил, амиодарон, карведилол, хинидин, спиронолактон, никардипин, пропafenон, аторвастатин, кларитромицин, эритромицин, фторхинолоны, кетоконазол, интраконазол, циклоспорин, флуоксетин, пароксетин, пентазоцин, ритонавир, лопинавир, грейпфрутовый сок и другие), поскольку это приводит к снижению его эффективности, усилению всасывания ЛС, угнетению их выведения и усилению проникновения через барьеры. В итоге это приводит к повышению концентрации ЛС-субстратов Р-гликопротеина в крови и тканях и повышает риск развития нежелательных реакций. M. Bernier и соавт. выявили развитие кровотечений у 30,4% пациентов, принимающих ингибиторы Р-гликопротеина совместно с дабигатраном [39]. Прием дабигатрана этексилата с однократной пероральной дозой 600 мг амиодарона увеличивает экспозицию дабигатрана на 50%, а после прекращения приема амиодарона из-за его длительного периода полураспада потенциальное

взаимодействие сохраняется в течение нескольких недель [40].

Напротив, ЛС, являющиеся индукторами Р-гликопротеина (рифампицин, морфин, дексаметазон, ретиноиды, зверобой, барбитураты, никотин, дифенин, изониазид, карбамазепин, кофеин, диазепам, диметрол, трициклические антидепрессанты, фенитоин, этанол), при одномоментном применении с дабигатраном приводят к угнетению всасывания дабигатрана, усилению его выведения и угнетению проникновения через барьеры. Это приводит к снижению концентрации ЛС-субстрата Р-гликопротеина и уменьшению его эффективности. Также важно учитывать, что одномоментное применение субстратов и ингибиторов Р-гликопротеина увеличивает риск развития врожденных аномалий у плода [41].

Фармакогенетика

К настоящему времени показано, что гены *CES1* и *ABCB1* оказывают важное влияние на метаболизм дабигатрана этексилата, а однонуклеотидные варианты (ОНВ) в этих двух локусах, вероятно, играют ключевую роль. В мире проведено множество исследований, целью которых является выяснение, может ли поиск ОНВ в генах *ABCB1* и *CES1* объяснить часть межиндивидуальной изменчивости концентраций активного метаболита дабигатрана в крови у людей (табл. 1), а

Table 1. Key genes and their single nucleotide variants affecting the pharmacokinetics of dabigatran

Таблица 1. Ключевые гены и их однонуклеотидные варианты, влияющие на фармакокинетику дабигатрана

Ген	Локус	ОНВ	Генотип	Фенотип	Источник
<i>CES1</i>	16q12.2	rs2244613	GG	Сниженный, но не отсутствующий риск кровотечений при лечении дабигатраном по сравнению с пациентами с генотипом TT	[42,44]
			GT	Сниженный, но не отсутствующий риск кровотечений при лечении дабигатраном по сравнению с пациентами с генотипом TT	
			TT	Пациенты с генотипом TT и ФП могут иметь повышенный риск кровотечения при лечении дабигатраном по сравнению с пациентами с генотипом GT или GG	
		rs8192935	AA	Пациенты с генотипом AA и ФП могут иметь повышенные концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипом GG	[29]
			AG	Пациенты с генотипом AG и ФП могут иметь повышенные концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипом GG	
			GG	Пациенты с генотипом GG и ФП могут иметь более низкие концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипами AA и AG	
<i>ABCB1</i>	7q21.12	rs4148738	CC	Пациенты с генотипом CC могут иметь повышенные концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипами CT и TT	[29,45]
			CT	Пациенты с генотипом CT могут иметь более низкие концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипом CC	
			TT	Пациенты с генотипом TT могут иметь более низкие концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипом CC	
<i>UGT2B15</i>	4q13.2	rs1902023	AA	Генотип AA ассоциирован со сниженным клиренсом ЛС, соответственно, с более высокими концентрациями в крови. Большой риск развития нежелательных реакций	[38,46,47]
ОНВ – однонуклеотидные варианты, ФП – фибрилляция предсердий, ЛС – лекарственное средство					

ген *UGT2B15* может являться потенциальным геном-кандидатом для исследования безопасности применения дабигатрана.

G. Paré. и соавт. исследовали ОНВ гена *CES1* для оценки межиндивидуального профиля эффективности и безопасности дабигатрана. Проведен полногеномный анализ ассоциаций дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) 2944 участников в рамках крупного исследования RE-LY (рандомизированной оценки антикоагулянтной терапии). В результате выяснилось, что носительство минорной аллели G гена *CES1* (rs2244613) встретилось у 32,8% пациентов и было связано с минимальными концентрациями дабигатрана в крови и, соответственно, с более низким риском кровотечения ($p < 9 \times 10^{-8}$) [42].

C. Dimatteo и соавт. проанализировали ДНК 92 пациентов с ФП, принимающих дабигатрана этексилат, в результате чего было выявлено, что ни один клинический показатель, равно как и генотип, не были связаны со значительной разницей в пиковых концентрациях дабигатрана в плазме крови. Помимо клиренса креатинина и пола, была обнаружена ассоциация с ОНВ rs8192935 гена *CES1* с меньшей концентрацией дабигатрана в плазме крови ($p = 0,023$). Показано, что носители аллели Т демонстрировали значительно более низкие концентрации дабигатрана в плазме крови, чем носители гомозиготного генотипа СС, что снижает риск геморрагических осложнений. В целом средняя концентрация уровня дабигатрана в плазме была выше у пациентов с генотипом СС (86,3 нг/дл), чем у пациентов – носителей аллели Т (62,1 нг/дл). В то же время не было обнаружено значительного влияния ОНВ rs4148738 гена *ABCB1* на концентрацию дабигатрана в крови [43].

Gouin-Thibault I. и соавт. было оценено влияние кларитромицина на фармакокинетику дабигатрана. Шестьдесят здоровых добровольцев мужского пола, отобранных по генотипу *ABCB1* (20 гомозиготных носителя ОНВ, 20 гетерозиготных и 20 гомозиготных носителей аллели дикого типа для гаплотипа 2677-3435), были включены в это исследование. По результатам исследования AUC (Area Under the Curve – площадь под кривой) составила 77% для дабигатрана. Генотип *ABCB1*, по мнению авторов, не оказывал значительного влияния на фармакокинетику дабигатрана: отношения AUC между носителями ОНВ и носителями аллели дикого типа составляли 1,27 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,84-1,92). Введение кларитромицина привело к двукратному увеличению AUC для дабигатрана, независимо от генотипа *ABCB1*, и составляло 2,0 (95%ДИ 1,15-3,60) [34].

Целью исследования J. Shi и соавт. было изучение влияния ОНВ гена *CES1* и пола пациентов на эффективность дабигатрана с использованием нескольких

подходов in vitro. Так, 104 биопсийных образца, полученных из печени пациентов различного расового происхождения, были исследованы на носительство трех ОНВ гена *CES1*, а именно – rs2244613, rs8192935 и rs71647871 (или *G428A*, также упоминаемый как *G143E*, который является вариантом *CES1* со сниженной ферментативной активностью). Исследование показало, что *G143E* является вариантом со сниженным метаболизмом для дабигатрана. Кроме того, активность фермента *CES1* была значительно выше в образцах женской печени, чем мужской. Данные, полученные авторами, свидетельствуют о том, что изученные ОНВ гена *CES1* и пол пациентов являются важными факторами риска, способствующими изменчивости фармакокинетики дабигатрана этексилата у людей. Персонализированный подход к лечению дабигатрана этексилатом должен быть основан на выявлении специфических для пациента генетических изменений в гене *CES1*. Такой подход может потенциально повысить эффективность и безопасность фармакотерапии этим препаратом [32].

Д.А. Сычевым и соавт. изучена частота носительства ОНВ гена *CES1* (rs2244613) среди представителей двенадцати этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации. В исследовании приняли участие 1630 здоровых добровольцев. Сравнение полученных результатов проведено с данными широкомасштабного исследования RE-LY по ассоциации носительства маркера rs2244613 с концентрацией дабигатрана и риском развития кровотечений. Авторы предположили, что у пациентов из числа этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации, принимающих дабигатрана этексилат, риск развития кровотечений может быть более низкий [44].

В другом российском исследовании авторы изучали влияние ОНВ генов *CES1* и *ABCB1* на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава. При обследовании когорты пациентов, получающих дабигатрана этексилат для профилактики вторичных тромбоэмболических осложнений в период эндопротезирования крупных суставов, подтверждено, что носительство ОНВ С3435Т *ABCB1* и rs2244613 *CES1* может играть важную роль в изменении концентрации дабигатрана, однако данных за влияние ОНВ rs4148738 гена *ABCB1* на пиковую концентрацию дабигатрана не получено [45].

Активность ферментов глюкуронизации зависит от ОНВ кодирующих их генов. К настоящему времени нами не найдено работ, в которых были бы представлены исследования ассоциации носительства ОНВ генов семейства *UGT* и метаболизма дабигатрана у человека, но мы можем предположить, что это может менять его концентрацию в плазме крови пациентов.

В основе данной гипотезы лежат ранее проведенные исследования ассоциаций носительства ОНВ гена *UGT2B15* и концентрации ЛС, метаболизирующихся сходным с дабигатраном путем. Х. Не и соавт. обнаружили, что носительство аллели А ОНВ rs1902023 гена *UGT2B15* ассоциировано со снижением клиренса оксазепамы, то есть, у пациентов-носителей данной аллели глюкуронизация ксенобиотиков происходит медленнее, а концентрация ЛС в плазме крови повышается, увеличивая тем самым риск развития нежелательных реакций [46]. Аналогичное изменение глюкуронизации ЛС у носителей данного ОНВ показано для других препаратов, метаболизирующихся сходным путем – лоразепамы [38], ацетаминофена [47], тамоксифена [48], вальпроевой кислоты [49].

В исследовании фармакокинетики сипоглитазара F. Stringer и соавт. было показано, что пациенты, гомозиготные по ОНВ *2 (rs1902023 G>T), имели значительно более высокие концентрации ЛС в крови по сравнению с пациентами, носителями генотипов *UGT2B15**1/*2 или *UGT2B15**1/*1 [50].

Носительство ОНВ rs1902023 (*UGT2B15**2) гена *UGT2B15* ассоциировано с замедлением глюкуронизации и является важным предиктором межличностной вариабельности в клиренсе ЛС. Следовательно, этот ОНВ может оказывать существенное влияние на метаболизм ЛС, являющихся субстратами *UGT2B15*, в частности, дабигатрана.

References / Литература

1. Heit J.A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(8):1611-7. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01415.x.
2. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009; 8(4):355-69. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
3. Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A., et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e278S. DOI:10.1378/chest.11-2404.
4. Pedersen A.B., Mehnert F., Sorensen H.T., et al. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement. *Bone Joint J.* 2014;96:479-480S. DOI:10.1302/0301-620X.96B4.33209.
5. Ageno W., Gallus A.S., Wittkowsky A., et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2):44-88. DOI:10.1378/chest.11-2292.
6. Ezekowitz M.D., Bridgers S.L., James K.E., et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(20):1406-12. DOI:10.1056/NEJM19921113272002.
7. Simonneau G., Sors H., Charbonnier B., et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire.* *N Engl J Med.* 1997;337(10):663-9. DOI:10.1056/NEJM199709043371002.
8. Holford N.H. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(6):483-504. DOI:10.2165/00003088-198611060-00005.
9. Shendre A., Parmar G.M., Dillon C., et al. Influence of Age on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage. *Pharmacotherapy.* 2018;38(6):588-96. DOI:10.1002/phar.2089.
10. Shatzel J.J., Daugherty M.M., Prasad V., DeLoughery T.G. Reversal of warfarin era thinking. *J Intern Med.* 2018;283(4):408-10. DOI:10.1111/joim.12697.
11. Barnes G.D. Predicting the Quality of Warfarin Therapy: Reframing the Question. *Thromb Haemost.* 2019;119(4):509-11. DOI:10.1055/s-0039-1681060.
12. Wu A.H. Pharmacogenomic-guided dosing for warfarin: too little too late? *Per Med.* 2018;15(2):71-3. DOI:10.2217/pme-2017-0080.

Закключение

Проведенные исследования, посвященные фармакокинетики и фармакогенетике дабигатрана, свидетельствуют о том, что при назначении антикоагулянтной терапии необходимо учитывать межличностную вариабельность эффективности и безопасности дабигатрана этексилата и его активного метаболита (дабигатрана) в крови, а также межлекарственное взаимодействие.

К настоящему времени идентифицировано более 2000 ОНВ генов *CES1* и *ABCB1*, но их потенциальное влияние на фармакокинетику дабигатрана этексилата в реальной клинической практике нуждается в дальнейшем исследовании. Роль генов, кодирующих ферменты глюкуронизации дабигатрана (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*), в его эффективности и безопасности изучена недостаточно, однако ген *UGT2B15*, кодирующий фермент *UGT2B15*, может являться потенциальным геном-кандидатом для исследования безопасности применения препарата.

Отношения и Деятельность: публикация статьи поддержана компанией Берингер Ингельхайм, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities: The publication of the article is supported by Boehringer Ingelheim, but it did not affect his own opinion of the authors.

13. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52. DOI:10.1056/NEJMoa0906598.
14. Stangier J., Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(1):9-16. DOI:10.1177/1076029609343004.
15. Drugs.com. FDA Approves Pradaxa [cited by Jun 15, 2020]. Available from: www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-prevent-stroke-atrial-fibrillation-2370.html.
16. Drugs.com. FDA Approves Pradaxa for deep venous thrombosis and pulmonary embolism [cited by Jun 15, 2020]. Available from: www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-prophylaxis-deep-venous-thrombosis-pulmonary-embolism-after-hip-replacement-4304.html.
17. Drugs.com. FDA Approves Pradaxa for prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism after hip replacement surgery [cited by Jun 15, 2020]. Available from: www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-prophylaxis-deep-venous-thrombosis-pulmonary-embolism-after-hip-replacement-4304.html.
18. Stangier J., Rathgen K., Stähle H., et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(3):292-303. DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x.
19. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation.* 2011;123(13):1436-50. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004424.
20. Goldsack N.R., Chambers R.C., Dabbagh K., Laurent G.J. Thrombin. *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30(6):641-6. DOI:10.1016/S1357-2725(98)00011-9.
21. Davie E.W., Kulman J.D. An overview of the structure and function of thrombin. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(1):3-15. DOI:10.1055/s-2006-939550.
22. Comin J., Kallmes D.F. Dabigatran (Pradaxa). *American Journal of Neuroradiology.* 2002;33(3):426-8. DOI:10.3174/ajnr.3000.
23. Gelosa P., Castiglioni L., Tenconi M., et al. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res.* 2018;135:60-79. DOI:10.1016/j.phrs.2018.07.016.
24. Comuth W.J., Henriksen L.O., van de Kerkhof D., et al. Comprehensive characteristics of the anticoagulant activity of dabigatran in relation to its plasma concentration. *Thromb Res.* 2018;164:32-39. DOI:10.1016/j.thromres.2018.02.141.
25. Antonijevic N.M., Zivkovic I.D., Jovanovic L.M., et al. Dabigatran - metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):622-35. DOI:10.2174/1389200218666170427113504.

26. Fawzy A.M., Lip G.Y.H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral anticoagulants used in atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(5):381-98. DOI:10.1080/17425255.2019.1604686.
27. Instructions for medical use of Pradaxa® 150 mg. Registration certificate LP-000872 dated 10/21/16 [cited 20.10.2020]. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=прадакса&m=tn> (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса® 150 мг. Регистрационное удостоверение: ЛП-000872 от 21.10.2016 [цитировано 20.10.2020]. Доступно на: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=прадакса&m=tn>].
28. Bouhajib M., Tayab Z. A Pharmacokinetic evaluation of Dabigatran etexilate, total dabigatran, and unconjugated Dabigatran following the administration of Dabigatran etexilate mesylate capsules in healthy male and female subjects. *Drug Res (Stuttg).* 2020;70(1):33-40. DOI:10.1055/a-1025-0119.
29. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res.* 2016;144:1-5. DOI:10.1016/j.thromres.2016.05.025.
30. Satoh T., Hosokawa M. Structure, function and regulation of carboxylesterases. *Chem Biol Interact.* 2006;162(3):195-211. DOI:10.1016/j.cbi.2006.07.001.
31. Ghosh S., Natarajan R. Cloning of the human cholesteryl ester hydrolase promoter: identification of functional peroxisomal proliferator-activated receptor responsive elements. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;284(4):1065-70. DOI:10.1006/bbrc.2001.5078.
32. Shi J., Wang X., Nguyen J.H., et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochem Pharmacol.* 2016;119:76-84. DOI:10.1016/j.bcp.2016.09.003.
33. Chen Z., Shi T., Zhang L., et al. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade. *Cancer Lett.* 2016;370(1):153-64. DOI:10.1016/j.canlet.2015.10.010.
34. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):273-283. DOI:10.1111/jth.13577.
35. Aszalos A. Drug-drug interactions affected by the transporter protein, P-glycoprotein (ABCB1, MDR1) I. Preclinical aspects. *Drug Discov Today.* 2007;12(19-20):833-7. DOI:10.1016/j.drudis.2007.07.022.
36. Ebner T., Wagner K., Wiene W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability, and pharmacological activity. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(9):1567-75. DOI:10.1124/dmd.110.033696.
37. UniProt. UDP-glucuronosyltransferase 2B15. UniProt Knowledgebase [cited by Jun 15, 2020]. Available from: www.uniprot.org/uniprot/P54855.
38. Chung J.Y., Cho J.Y., Yu K.S., et al. Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(6):486-494. DOI:10.1016/j.clpt.2005.02.006.
39. Bernier M., Lancrétot S.L., Rocher F., et al. Major bleeding events in octogenarians associated with drug interactions between dabigatran and P-gp inhibitors. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16(11):806-11. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.11.002.
40. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
41. Daud A.N., Bergman J.E., Bakker M.K., et al. P-Glycoprotein-mediated drug interactions in pregnancy and changes in the risk of congenital anomalies: a case-reference study. *Drug Saf.* 2015;38(7):651-9. DOI:10.1007/s40264-015-0299-3.
42. Paré G., Eriksson N., Lehr T., et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation.* 2013;127(13):1404-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.127.2634.
43. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res.* 2016;144:1-5. DOI:10.1016/j.thromres.2016.05.025.
44. Sychev D.A., Abdullaev S.P., Mirzaev K.B., et al. Genetic determinants of the safety of dabigatran (ces1 gene rs2244613 polymorphism) for the Russian population: a multi-ethnic analysis. *Journal Biomed.* 2019;1(1):78-94 (In Russ.) [Сычев Д.А., Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., и др. Генетические детерминанты безопасности применения прямого ингибитора тромбина среди этнических групп Российской Федерации. *Биомедицина.* 2019; (1):78-94]. DOI:10.33647/2074-5982-15-1-78-94.
45. Sychev D.A., Levanov A.N., Shelehova T.V., et al. Impact of abcb1 and ces1 genetic polymorphisms on trough steady-state dabigatran concentrations in patients after endoprosthesis of knee joint. *Atherothrombosis.* 2018;1(1):122-30 (In Russ.) [Сычев Д.А., Леванов А.Н., Шелехова Т.В., Шелехова Т.В., и др. Влияние полиморфизма генов abcb1 и ces1 на уровни равновесных концентраций дабигаатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава. *Атеротромбоз.* 2018;1(1):122-30]. DOI:10.21518/2307-1109-2018-1-122-130.
46. He X., Hesse L.M., Hazarika S., et al. Evidence for oxazepam as an in vivo probe of UGT2B15: oxazepam clearance is reduced by UGT2B15 D85Y polymorphism but unaffected by UGT2B17 deletion. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(5):721-30. DOI:10.1111/j.1365-2125.2009.03519.x.
47. Court M.H., Zhu Z., Masse G., et al. Race, gender, and genetic polymorphism contribute to variability in acetaminophen pharmacokinetics, metabolism, and protein-adduct concentrations in healthy African-American and European-American volunteers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;362(3):431-40. DOI:10.1124/jpet.117.242107.
48. Savel'yeva M.I., Urvantseva I.A., Ignatova A.K., et al. Pharmacogenetic features of the phase II biotransformation of tamoxifen: a systematic review. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics* 2017;1(1):10-5 (In Russ.) [Савельева М.И., Урванцева И.А., Игнатова А.К., и др. Фармакогенетические особенности II фазы биотрансформации тамоксифена: систематический обзор. *Фармакогенетика и Фармакогеномика.* 2017;1(1):10-5].
49. Ethell B.T., Anderson G.D., Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol.* 2003;65(9):1441-9. DOI:10.1016/s0006-2952(03)00076-5.
50. Stringer F., Ploeger B.A., DeJongh J., et al. Evaluation of the impact of UGT polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel PPAR agonist sipoglitazir. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(3):256-63. DOI:10.1177/0091270012447121.

About the Experts / Сведения об экспертах:

Савинова Алина Валерьевна [Alina V. Savinova]
eLibrary SPIN: 4202-7599. ORCID: 0000-0002-7036-5326
Добродеева Вера Сергеевна [Vera S. Dobrodeeva]
eLibrary SPIN: 3924-3369. ORCID: 0000-0002-1367-1669
Петрова Марина Михайловна [Marina M. Petrova]
eLibrary SPIN: 3531-2179. ORCID: 0000-0002-8493-0058

Насырова Регина Фаритовна [Regina F. Nasyrova]
eLibrary SPIN: 3799-0099. ORCID: 0000-0003-1874-9434
Шнайдер Наталья Алексеевна [Natalia A. Shnyder]
eLibrary SPIN: 6517-0279. ORCID: 0000-0002-2840-837X

Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита

Котова Е.О.^{1*}, Домонова Э.А.², Кобалава Ж.Д.¹, Караулова Ю.Л.¹,
Писарюк А.С.^{1,3}, Балацкий А.В.⁴, Акимкин В.Г.²

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

³ Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, Москва, Россия

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Успехи диагностики и лечения больных инфекционным эндокардитом ограничены высокой частотой случаев с неустановленной этиологией и несовершенством микробиологических (культуральных) методов, для преодоления которых были внедрены новые подходы к идентификации возбудителей инфекционного эндокардита, позволившие достичь определенных положительных результатов. Однако следует констатировать, что несмотря на все разнообразие диагностических приемов, используемых на сегодняшний момент, идеального метода этиологической лабораторной диагностики инфекционного эндокардита нет. В статье рассмотрены особенности и место иммунохимических, молекулярно-биологических (MALDI-TOF MS, ПЦР в режиме «реального времени», секвенирование, флуоресцентная гибридизация *in situ*, метагеномные методы и др.), иммуногистохимических исследований, определены преимущества и ограничения их применения.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит неустановленной этиологии, микробиологические методы, MALDI-TOF MS, ПЦР-РВ (Real-time), микробиологистика.

Для цитирования: Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д., Караулова Ю.Л., Писарюк А.С., Балацкий А.В., Акимкин В.Г. Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):153-164. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-14.

Modern trends in identification of causative agents in infective endocarditis

Kotova E.O.^{1*}, Domonova E.A.², Kobalava Zh.D.¹, Karaulova J.L.¹, Pisaryuk A.S.^{1,3}, Balatskiy A.V.⁴, Akimkin V.G.²

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

³ Moscow City Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Advances in the diagnosis and treatment of patients with infectious endocarditis are limited by the high frequency of cases with an unknown etiology and imperfection of microbiological (cultural) methods. To overcome these problems new approaches to the identification of infectious endocarditis pathogens were introduced, which allowed achieving certain positive results. However, it should be noted that despite the wide variety of diagnostic tools currently used, there is no ideal method for etiological laboratory diagnosis of infectious endocarditis. The article discusses the features and place of immunochemical, molecular biological (MALDI-TOF MS, real-time PCR, sequencing, *in situ* fluorescence hybridization, metagenomic methods, etc.), immunohistochemical methods, and their advantages and limitations.

Key words: culture negative infective endocarditis, microbiological methods, MALDI-TOF MS, Real-time PCR, microbiologic

For citation: Kotova E.O., Domonova E.A., Kobalava Zh.D., Karaulova J.L., Pisaryuk A.S., Balatskiy A.V., Akimkin V.G. Modern trends in identification of causative agents in infective endocarditis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):153-164. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-14.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kotova_eo@pfur.ru

Введение

Эпидемиология современного инфекционного эндокардита (ИЭ) претерпела значительную трансформацию, связанную с изменением этиологической природы, профиля предшествующей клапанной патологии и формы приобретения заболевания. Микробиологическая структура ИЭ настоящего времени отличается преобладанием доли ИЭ, вызванного стафилококками (чаще всего *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные *Staphylococcus spp. CoNS*), уменьшением частоты

ИЭ, вызванного стрептококками, а также ростом встречаемости ИЭ, вызванного энтерококками, грамотрицательными бактериями (группа НАСЕК, *Enterobacteriaceae spp.*), грибами (преимущественно *Candida spp.*) и сохраняющейся высокой частотой ИЭ с отрицательными результатами микробиологического исследования. Интересным оказалось наблюдение, что с годами не произошло ожидаемого снижения частоты ИЭ неустановленной этиологии: 2009 г. – 2,5-31% [10], 2013 г. – 68,3% [4], 2015 г. 56-63% [6], 2016 г. – 47,2 % (собственные данные), что вероятно обусловлено агрессивной тактикой ведения пациентов с ранним активным использованием анти-

Received/Поступила: 21.10.2020

Accepted/Принята в печать: 27.11.2020

бактериальной терапии (АБТ) и ограничениями микробиологических методов диагностики [1-5].

Среди причин предшествующей клапанной патологии отмечается рост встречаемости ИЭ на фоне дегенеративных пороков сердца, протезированных клапанов, имплантированных внутрисердечных устройств и ИЭ у лиц с внутривенным употреблением психоактивных веществ [1-3, 6]. Наибольшую тревогу вызывает увеличение частоты ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи (до 30%) [1,6], этиологическая структура которого часто представлена *S. aureus* (преимущественно метициллинрезистентными *S. aureus* – MRSA), *CoNS*, энтерококками и не-HACEK грамотрицательными бактериями палочковидной формы, которые отличаются высокой резистентностью и определяют большую летальность среди этих пациентов [7]. Все выше сказанное влияет на рост частоты ИЭ с отрицательными результатами микробиологического исследования крови.

Идентификация этиопатогенетического инфекционного агента имеет решающее значение для выбора стратегии оптимальной АБТ и, соответственно, определяет благоприятный прогноз у пациентов с ИЭ, в то время как несвоевременное получение или отсутствие данных об этиологии приводят к назначению неадекватной АБТ, способствуя росту антибиотикоустойчивых штаммов, токсичности, увеличению стоимости проводимого лечения и более длительному пребыванию в стационаре со снижением показателей выживаемости [8]. Японскими исследователями, наблюдавшими пациентов с ИЭ в 2008-2013 гг. продемонстрировано, что 62% больных до получения данных об этиологии заболевания получали неадекватную АБТ [9].

В настоящее время диагностика ИЭ основывается на модифицированных критериях Дюка [6], при этом идентификация возбудителя имеет определяющее значение и включена как в большие, так и в малые критерии. «Золотым стандартом» диагностики ИЭ являются гистопатологические критерии, включающие выявление этиологического агента в вегетациях (или пораженных структурах сердца) и гистологическое подтверждение активности ИЭ (клапаны, вегетации, эмболы и др.) [1, 6].

Ведущим проявлением ИЭ является бактериемия, отличающаяся транзиторным характером и невысокой концентрацией возбудителя в крови, что и определяет высокую частоту ИЭ с неустановленной этиологией. Основными методами идентификации этиологической причины ИЭ, применяющимися в современных лабораториях, являются: микробиологический, иммунохимический и молекулярно-биологический исследования (табл. 1). В предыдущих рекомендациях ЕОК по ведению больных с ИЭ от 2009 г. в качестве специального эффективного метода этиологической диаг-

ности ИЭ указана лишь полимеразная цепная реакция (ПЦР) [10], а в текущих рекомендациях 2015 г. [6] – обращено внимание на возможности MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry) – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетной масс-спектрометрией (суть метода подробно описана ниже) [6].

Исследование крови

Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность

Микробиологические исследования крови на стерильность основаны на выделении чистой культуры возбудителя и его дальнейшей идентификации на основании комплекса фенотипических свойств микроорганизма: морфологических, культуральных, тинкториальных, биохимических и антигенных признаков. Современные автоматизированные системы инкубирования и непрерывного мониторинга посевов крови (Microscan, Siemens Healthcare Diagnostics; BD Phoenix Automated Microbiology System; VITEK, bioMerieux) дают возможность идентифицировать большинство значимых возбудителей ИЭ [11]. Однако взятие крови на фоне АБТ, а также наличие трудно/некультивируемых микроорганизмов определяют высокую частоту ИЭ с отрицательными результатами микробиологического исследования крови, встречающегося в 2-40% случаев, а по отдельным данным – до 71% [2-6, 10]. Для преодоления высокой частоты ИЭ с отрицательными результатами микробиологического исследования крови разработан ряд высокоточных и чувствительных методик, которые включены в мультимодальную стратегию по оптимизации выявления этиологического агента при ИЭ, представленные иммунохимическими и молекулярно-биологическими исследованиями.

Иммунохимические исследования

Иммунохимическое исследование для определения спектра специфических антител (АТ) и их концентрации в плазме или сыворотке крови обследуемого традиционно входит в комплекс современной лабораторной диагностики ИЭ. Его результаты позволяют констатировать: факт инфицирования, длительность периода развития инфекционного процесса (на основании данных индекса avidности специфических АТ класса IgG) и в ряде наблюдений судить о форме и стадии заболевания (выявление маркеров первичной инфекции, реактивации и т.п.). Для обнаружения и количественного определения специфических АТ были предложены и прошли клиническую апробацию ряд методов/методик. В практической работе в настоящее время наиболее широко применимы методы с использованием меченых АТ и антигенов, например, иммунофермент-

Table 1. Comparative characteristics of methods of etiological diagnosis of infective endocarditis
Таблица 1. Сравнительная характеристика методов этиологической диагностики ИЭ

Метод	Преимущества	Недостатки
Микробиологические исследования (определение самого возбудителя в исследуемом материале)	• Высокая аналитическая чувствительность (10^2 м.к./мл) и специфичность. • Определение антибиотикочувствительности/резистентности. • Относительно низкая стоимость.	• Высокая зависимость от используемых питательных сред и условий культивирования. • Большая длительность проведения исследования (до 120 ч и более). • Высокие требования к взятию биологического материала. • Высокая частота отрицательных результатов исследования.
Иммунохимические исследования (определение специфических антител к антигенам возбудителя)	• Высокая аналитическая специфичность (приближается к 100%) и чувствительность (варьирует в зависимости от выбранной методики). • Быстрота проведения исследования (до 4 ч)	• Ложноположительные результаты, обусловленные наличием перекрестной реактивности (например, <i>Bartonella spp.</i>, <i>Chlamydia/Chlamydophila spp.</i>, и <i>Bartonella spp.</i> и <i>Coxiella spp.</i>). • Отсутствие возможности получения данных по антибиотикочувствительности/резистентности. • Ложноотрицательные результаты, связанные с наличием интерферирующих веществ и у пациентов с нарушениями иммунной системы.
Молекулярно-биологические методы: ПЦР (определение НК возбудителя)	• Очень высокая аналитическая специфичность и чувствительность (приближается к 100%). • Воспроизводимость результатов. • Идентификация трудно/некультивируемых микроорганизмов. • Быстрота выполнения исследования (от 2 до 6 ч).	• Ограниченный спектр (диапазон) выявляемых мишеней (этиопатогенетических агентов ИЭ), связанный с отсутствием разработанных методик и/или зарегистрированных наборов реагентов для детекции НК возбудителя. • Влияние интерферирующих веществ. • Затруднения при определении антибиотикочувствительности/резистентности, связанные с аналогичными причинами. • В ряде случаев – высокая стоимость оборудования и расходных материалов, необходимость специализированной лаборатории.
Молекулярно-биологические методы: MALDI-TOF MS (определение уникальных белковых спектров возбудителя)	• Высокая аналитическая специфичность (приближается к 100%) и чувствительность (при условии наличия качественной референтной базы). • Актуальная референтная база данных (по состоянию на 2019 г.): 2700 видов микроорганизмов. • Низкая стоимость эксплуатационных расходов.	• Исследование может быть выполнено только после получения первичной гемокультуры. • Спектральные помехи (при исследовании капсульных микроорганизмов, могут быть обусловлены типом питательной среды). • Невозможность дифференцировать сходные или близкородственные организмы (например, <i>Escherichia coli</i> и <i>Shigella spp.</i>, различные виды грибковой инфекции). • Существенные ограничения в идентификации полифлоры (не более двух микроорганизмов). • Трудности определения антибиотикочувствительности/резистентности. • Высокая стоимость оборудования. • Ограничения референтных баз данных.

м.к./мл – микробных клеток в миллилитре, ПЦР – полимеразная цепная реакция, НК – нуклеиновые кислоты (ДНК или РНК), ИЭ – инфекционный эндокардит, MALDI-TOF MS – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетной масс-спектрометрией.

ный анализ (ИФА). Иные представители этой группы исследований [реакция агглютинации (РА), реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) и иммунохроматографический анализ (ИХА)] практически не применяются [12]. Чувствительность методов составляет: РА – 10^8 - 10^9 микробных клеток (м.к.)/мл, РНГА – 10^8 м.к./мл, ИФА – 10^5 - 10^6 м.к./мл, ИХА – 2×10^5 - 2×10^6 м.к./мл, а специфичность ассоциирована с качеством применяемых антител и может достигать 100% [13,14]. Длительность выполнения исследования – от 20 мин (ИХА) до 2-4 ч (ИФА) [12].

Эффективность выявления специфических АТ подтверждена рядом исследований, по результатам которых тестирование сыворотки крови позволило дополнительно установить этиологический агент при ИЭ у 8% (34/425) пациентов [15], по другим данным – у 77% (268/348) [16]. В соответствии с рекомендациями ЕОК 2015 г. определение специфических АТ с использованием иммунохимических исследований показано в случае ИЭ с отрицательными результатами микробиологического исследования крови, когда этиологическим агентом может быть представитель атипичной микрофлоры, в первую очередь: *Coxiella burnetii*,

Bartonella spp., *Brucella spp.*, а также *Tropheryma whippelii*, в некоторых случаях – *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*, *Chlamydia/Chlamydophila spp.* и грибы [17]. Все перечисленные возбудители, кроме *Tropheryma whippelii*, могут выделяться микробиологическими исследованиями, но плохо и длительно растут на питательных средах, что часто приводит к ложноотрицательным результатам. Наиболее достоверные данные идентификации возбудителя ИЭ при обнаружении специфических АТ иммунохимическими методами продемонстрированы для *Coxiella burnetii* (большой критерий ИЭ IgG фазы I >1:800) [6,18]. В то время как для *Bartonella spp.*, которая часто диагностируется при тестировании сыворотки крови, отмечена перекрестная реактивность, в частности с *Chlamydia/Chlamydophila spp.*, что может приводить к ложноположительной диагностике хламидийного ИЭ [17], в связи с чем выполнять данное исследование для выявления крайне редких причин ИЭ (например, *Legionella spp.*, *Chlamydia/Chlamydophila spp.*) рекомендуется с осторожностью. Незначительная перекрестная реактивность при определении специфических АТ имеет место и между *Bartonella spp.* и *Coxiella spp.* Среди ограничений метода также следует отметить возможность выявления специфических АТ к антигенам возбудителей ранее перенесенных заболеваний (анамнестические АТ), не связанных с оцениваемым эпизодом ИЭ, и приводящих к ложноположительным результатам диагностики. Также следует отметить возможность получения ложноотрицательных результатов тестирования, обусловленных присутствием в образце исследуемого материала интерферирующих веществ (например, форменных элементов крови) или у пациентов с нарушениями иммунной системы.

Молекулярно-биологические исследования

В настоящее время молекулярно-биологические исследования включают: методы на основе масс-спектрометрического анализа, методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) и секвенирование.

Методы амплификации нуклеиновых кислот и секвенирование

Полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая обнаружить нуклеиновые кислоты (НК) патогена непосредственно в биологическом материале пациента, получила наиболее широкое распространение среди молекулярно-биологических исследований для диагностики ИЭ в конце XX в. – начале XXI в.

Тот факт, что у всех представителей царства бактерий присутствует ген 16S рРНК [19], а у царства грибов – 18S рРНК [20] позволяет решить целый ряд диагностических задач. Используя данную диагностическую мишень, можно точно определить генетическую при-

надлежность микроорганизмов, проводя расшифровку при помощи секвенирования. Данный подход включает в себя следующие этапы: экстракция НК из образцов биологического материала, постановка реакции амплификации с анализом полученных результатов, определение нуклеотидной последовательности фрагментов генетического материала – проведение секвенирования (наибольшее распространение получило секвенирование по Сенгеру), анализ полученных нуклеотидных последовательностей в сравнении с референтными нуклеотидными последовательностями, представленными в международных базах геномных данных (например: GenBank).

При этиологической диагностике ИЭ помимо ПЦР с видоспецифичными праймерами в формате моноплекс (выявление одной мишени – определенного вида возбудителя) или мультиплекс (две и более разнородных мишеней одновременно – несколько определенных видов возбудителей) используют ПЦР с родоспецифичными праймерами, направленную на выявление возбудителей, принадлежащих к более широкой генетической группе – роду (например: *Streptococcus spp.*) без возможности определения до вида в рамках проводимого исследования, так же в моноплексном или мультиплексном формате. В целом, показано, что использование мультиплексирования позволяет увеличить пропускную способность лаборатории, снизить временные затраты и себестоимость проведения ПЦР-исследования.

Видоспецифическая ПЦР в первую очередь применяется для выявления *C. burnetii*, *Bartonella spp.*, *T. whippelii*, *C. acnes* и *M. hominis*, как наиболее частых представителей труднокультивируемых микроорганизмов, но также и для других возможных возбудителей ИЭ. Родоспецифическая ПЦР, как правило, применяется для прямого поиска НК инфекционного агента в крови больного ИЭ с отрицательными результатами микробиологического исследования крови.

Для диагностики ИЭ на основе МАНК и секвенирования применяют разные типы биологического материала (рис. 1): первичная гемокультура, колонии с плотных питательных сред, цельная кровь пациента (когда культивирование возбудителя исключается полностью) и тканевые образцы иссеченного сердечного клапана [6].

Согласно F. Korber и соавт., выполнившим ретроспективный анализ сравнения ПЦР (SeptiFast) и микробиологических методов идентификации возбудителя в крови у лихорадящих пациентов или пациентов с системными инфекциями, включая ИЭ, положительные результаты ПЦР-исследования определялись в 88/427 (20,6%) случаев, а положительные результаты микробиологического исследования крови – в 60/427 (14,0%), при этом положительный результат ПЦР при

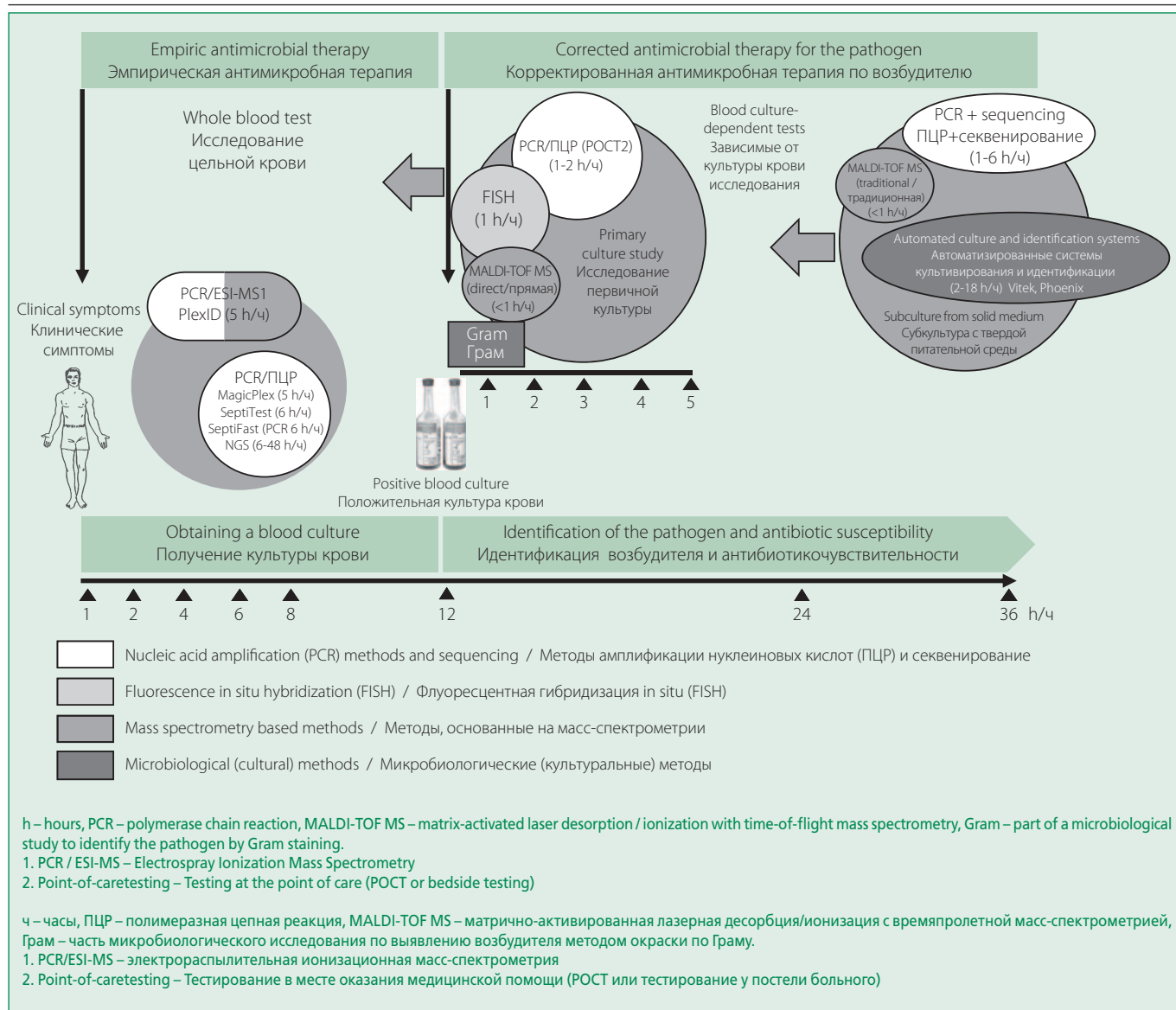


Figure 1. Time possibilities of using laboratory methods of etiological diagnosis of infective endocarditis
Рисунок 1. Временные возможности применения лабораторных методов этиологической диагностики ИЭ

отрицательном результате микробиологического исследования крови отмечался у 44 (10,3%) пациентов [8]. Результаты ПЦР-анализа и исследования культуры крови были сопоставимы в 365/427 (85,5%) случаях. Ложноотрицательные результаты ПЦР имелись у 16/427 (3,7%) и были связаны с отсутствием полученной последовательности НК в базе данных для ПЦР. Таким образом, всего обоими методами идентифицировано 120 этиопатогенетически значимых микроорганизмов, 81,7% – методом ПЦР, а 52,5% – при микробиологическом исследовании крови. Также показано, что у 276/427 (64,6%) пациентов находящихся на АБТ достоверно чаще НК возбудителя была идентифицирована методом ПЦР, что еще раз доказывает большую значимость молекулярно-биологических методов при ИЭ с отрицательными результатами микробиологического исследования крови, ассоциирован-

ными с предшествующей АБТ [8,21-23]. Аналогичные данные получены нами (2016 г.) при проведении параллельного сравнительного анализа результатов микробиологического исследования крови и обнаружения НК возбудителя методом ПЦР с секвенированием для диагностики ИЭ у 53 больных, продемонстрировавшие, что микробиологическим методом удалось выявить возбудителя ИЭ у 28/53 (52,8%), ПЦР – у 34/53 (64,2%), а при совместном применении обоих методов – у 38/53 (71,7%). Совпадение результатов обоих исследований отмечено у 36/53 (67,9%) обследованных, в 7/53 (13,2%) случаях имелись discordantные результаты с положительными результатами микробиологического исследования крови, а у 10 (18,9%) пациентов получены положительные результаты выявления НК при отрицательных результатах микробиологического исследования крови [5]. С другой

стороны, в серии наблюдений было отмечено, что ПЦР при диагностике ИЭ обладает меньшей диагностической эффективностью, чем, например, при сепсисе или пневмонии, что объясняется следующими причинами: невысокая концентрация возбудителя в крови больных ИЭ; некоторые редкие возбудители ИЭ не всегда включены в панель для ПЦР-исследования, в связи с этим приобретает актуальность видоспецифическая ПЦР [1,24].

В настоящее время в лабораторную диагностику ИЭ внедрено множество модификаций метода с различными вариантами регистрации результатов реакции: ПЦР с гибридационно-флуоресцентным учетом полученных результатов по «конечной точке» с возможностью качественного анализа накопленных продуктов ПЦР, автоматической регистрации и интерпретации полученных результатов; ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме «реального времени» Real-time (определение специфической мишени, последовательности НК, в качественном или количественном формате проводится после каждого цикла амплификации) и др. [24,25]. Широко применяемые МАНК и секвенирование отличаются 100 % специфичностью и высокой чувствительностью ($1:10^2$ – $1:10^3$ м.к./мл.), быстротой выполнения анализа (до 2–3 ч) (рис. 1) [9,24,25]. Наряду с перечисленными преимуществами, они характеризуются некоторыми особенностями: возможностью ложноотрицательных результатов [спектр идентифицируемых патогенов часто ограничен отсутствием разработанных методик и/или зарегистрированных наборов реагентов, трудности проведения ПЦР у пациентов на АБТ (низкий уровень бактериемии) и/или влияние интерферирующих веществ (ингибиторы ПЦР, например, гепарин)] и ложноположительных результатов (идентификация НК этиопатогенетически не значимых возбудителей) [26].

Для преодоления получения ложноотрицательных результатов в первую очередь рекомендовано отдавать предпочтение видоспецифической ПЦР. При этом следует отметить, что концентрация возбудителя в ткани клапана значимо выше, чем в крови [13,27,28]. Было показано, что частота выявления *Bartonella spp.* при ПЦР-анализе тканевых образцов сердечного клапана составляет 92%, а в крови и сыворотке 33% и 36%, соответственно [29].

Обнаружение НК этиологически не значимых микроорганизмов является важной проблемой ложноположительных результатов ПЦР. Согласно проведенным исследованиям, в тканевых образцах иссеченных клапанов методом ПЦР были выявлены возбудители грибковой инфекции у 15/117 (13%) прооперированных, при этом у 8/15 (53%) пациентов данные микроорганизмы признаны этиопатогенетически не значи-

мыми в связи с отсутствием каких-либо клинических проявлений инфекции [30]. Аналогично в исследовании F. Korber с соавт. при идентификации возбудителя в крови методами ПЦР 34,7% (52/150) микроорганизмов относились к этиопатогенетически не значимым, в подавляющем большинстве представленные *CoNS*, вероятнее всего обусловленные контаминацией на разных этапах проведения исследования (преимущественно преаналитического) [8]. В ряде других исследований отмечены более низкие показатели встречаемости ложноположительных результатов ПЦР [31,32]. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости поиска алгоритма для решения данной проблемы. Персистенция бактериальной ДНК при ИЭ в клапанах сердца после успешно проведенного полного курса АБТ может длиться нескольких лет. Так было показано, что положительные результаты ПЦР ткани клапана сердца имели место у 7/30 (23%) пациентов с анамнезом ИЭ, при этом гистологических данных за активный ИЭ не получено [33].

Среди новых направлений молекулярно-биологических методов следует отметить развитие секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS, высокопроизводительное секвенирование, массовое параллельное секвенирование) – общее название для ряда различных методов, позволяющих проводить одновременное определение последовательностей НК либо для очень большого количества коротких молекул ДНК (до нескольких миллионов последовательностей молекул около 450–550 пар оснований) – секвенирование второго поколения, либо для относительно небольшого количества очень длинных молекул (до нескольких десятков тысяч молекул длиной до 200 000 пар оснований) – секвенирование третьего поколения. В основу NGS второго поколения заложены два принципа – секвенирование посредством лигирования (SOLiD, Thermo Fisher Scientific; BGISEQ-500, BGI) и секвенирование путем синтеза (MiSeq, HiSeq, Illumina; IonTorrent PGM, Thermo Fisher Scientific и др.). Нанопоровое секвенирование (секвенирование третьего поколения) основано на «протаскивании» интактной молекулы ДНК через нанопоры, расположенные на поверхности липидной мембраны, заключенной в реакционную камеру (MinION, GridIONX5, PromethION и SmidgION), при этом стадии амплификации и химического мечения образца НК не проводятся [34].

В 2018 г. и 2019 г. J. Cheng с соавт. провели серию исследований по изучению возможности применения методов NGS для обнаружения этиопатогенетического возбудителя в тканевых образцах клапанов больных ИЭ. При этом продемонстрировано превосходство результатов исследования NGS по показателям чувствительности по сравнению с микробиологическими исследованиями крови, исследованием культуры клапана

и окрашиванием по Граму (97,6% против 46,2%, 17,1%, 51,4% соответственно) [24, 25]. Также продемонстрированы значимые преимущества NGS для выявления возбудителя ИЭ на фоне применения АБТ [33, 35]. Таким образом NGS могут предоставить клиницистам ценную информацию по этиологии, а также по антибактериальной чувствительности для лечения пациентов с ИЭ, однако требуется оптимизация протоколов обработки образцов, секвенирования и анализа биоинформатики [24,25]. Ограничения по определению антибиотикорезистентности связаны с невозможностью обнаружения аллельных вариантов генов антибиотикорезистентности; по этой же причине невозможно дать представление о механизме генетической устойчивости и даже если будет выявлен ген резистентности, на данный момент не представлены методы, позволяющие дать оценку степени экспрессии этого гена [24,25].

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) позволяет идентифицировать, установить место нахождения и подсчитать единичные микробные клетки, а также их кластеры [36,37]. Метод основан на том, что клетки гибридизуются с флуоресцентно меченными олигонуклеотидными зондами, комплементарными специфическим участкам гена 16S или 18S рПНК, после чего исследуются под микроскопом. Можно выбрать зонды, которые будут гибридизоваться со всеми группами бактерий, что может потребоваться для подсчета количества последних на единицу объема. А можно подбирать зонды таким образом, чтобы они были специфичны для какого-то конкретного таксона. Однако с помощью FISH бактерии не идентифицируют до вида, а определяют их принадлежность к более крупным таксонам (род, семейство) и само исследование проводится только после получения первичной гемокультуры. Для FISH метода определяющее значение имеет тщательный выбор зондов, основанный на качественном анализе геномных баз данных микроорганизмов (в особенности для некультивируемых представителей), позволяющий идентифицировать целевые группы с минимальной вероятностью получения ложноположительных результатов. Следует отметить, что эффективность гибридизации варьирует среди представителей разных родов возбудителей, что также может вызывать трудности диагностики и приводить к систематической ошибке в оценке структуры сообщества. Для увеличения точности и чувствительности исследования используют модификации метода, такие как CARD-FISH или RING-FISH.

Методы, основанные на масс-спектрометрическом анализе

Впервые возможность получения уникальных масс-спектрометрических характеристик белков бактерий,

соответствующих их родовой и видовой принадлежности, продемонстрирована в 1975 г. [38]. В конце 80-х годов XX в. разработана матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (MALDI), основанная на импульсном лазерном облучении исследуемого вещества, смешанного с матрицей (представляющей собой химическое соединение, чаще всего органическую кислоту), модификацией которой является матричная лазерная десорбционно/ионизационно времяпролетная масс-спектрометрия (MALDI-TOF MS), в основе которой лежит анализ рибосомальных белков, являющихся константными в пределах вида микроорганизма и широко применяющаяся в настоящее время в клинической диагностике, позволяя идентифицировать микроорганизмы с точностью до рода и вида [12]. В Российской Федерации (РФ) MALDI-TOF MS в научно-практических и клинко-диагностических лабораториях применяется с начала 2000-х гг., Американское управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило использование MALDI-TOF MS только в 2013 г. [39].

MALDI-TOF MS включает в себя следующие этапы исследования: положительный образец первичной гемокультуры при микробиологическом исследовании крови культивируют на твердой подложке, затем микробные колонии подвергают процессу экстракции с использованием этанола и муравьиной кислоты, переносят на специальный планшет (матрицу) и помещают в камеру устройства, где материал подвергается воздействию лазерного излучения. Матрица (слабая кислота) играет ключевую роль, поглощая энергию лазерного света. Под его влиянием происходит десорбция (неразрушающее испарение) и ионизация микробных белков. Затем ионизированные пептиды ускоряются в сильном электрическом поле и измеряется время их пролета. Основываясь на полученном распределении пептидов по молекулярной массе, заряду и времени пролета, система генерирует спектрометрические спектры («отпечатки пальцев» бактерий) и сравнивает их с эталонными спектрами из референтной базы данных, которая содержит данные нескольких тысяч микроорганизмов. Вся процедура длится 30-40 секунд (при пробоподготовке несколько минут). Однако следует помнить, что время, необходимое для получения биологического материала для исследования, то есть время первоначального культивирования, как указано выше, обычно составляет не менее 24 ч (рис. 1) [40]. Чувствительность метода MALDI-TOF MS составляет 10^3 - 10^6 м.к./мл [12], и зависит от концентрации исследуемого материала, а специфичность видовой идентификации достигает 97,6% [41]. Стоимость исследования MALDI-TOF MS – 17-32% от стоимости идентификации микробиологическими методами [12,41].

Для подтверждения высокой специфичности MALDI-TOF MS проведено множество исследований, при этом в качестве сравнения использовались микробиологические исследования, а в случае расхождения результатов «золотым стандартом» выступало обнаружение НК методом ПЦР. Показано, что для выявления неферментирующих грамотрицательных бактерий родовая чувствительность составила 94,3-100%, а видовая 82,5-97,5%, а для микробиологических исследований 83-93,2% и 75-87,5%, соответственно [42,43]. Аналогичные исследования проведены в отношении определения грамположительных кокков, при этом точность родовой идентификации для MALDI-TOF MS составила 98,8-100%, видовой 73,6-100%, для метода сравнения – 99,2-100% и 63,2-87,9%, соответственно [43]. При идентификации грибов в гемокультуре методом MALDI-TOF MS точность определения до рода составила 96%, до вида 85-97% [30,44]. Трудности лабораторной внутривидовой и внутривидовой дифференциации бактерий методом MALDI-TOF MS связаны с наличием общих биохимических свойств, морфологических, тинкториальных характеристик, присутствием родоспецифических и перекрестно реагирующих антигенов, в связи с чем для масс-спектрометрических методов большое значение имеет качественная база референтных данных масс-спектров. MALDI-TOF MS исследование также позволяет точно идентифицировать и труднокультивируемых возбудителей, в частности род *Brucella spp.* с родовой и видовой точностью до 100% и 99,3%, соответственно [45,46].

Как правило, объектом MALDI-TOF MS является образец чистой культуры микроорганизма, выращенной на твердой питательной среде (традиционная MALDI-TOF MS), однако имеются многочисленные данные, подтверждающие возможность прямого анализа первичной гемокультуры (взвесь микробных клеток, клеток крови и детрита в жидкой питательной среде) – прямая MALDI-TOF MS [47,48]. При сравнении методов прямой и традиционной MALDI-TOF MS с микробиологическими методами у пациентов с сепсисом полное совпадение результатов имелось в 53/62 (85,5%) случаях, в 7/62 (11,1%) референтными методами выявлено более одного вида микроорганизма, а MALDI-TOF MS определен только возбудитель в максимальной концентрации, при этом большинство случаев смешанной флоры были представлены *S. epidermidis* или *S. haemolyticus*, относящимися к нормальной микрофлоре кожи, что не позволяет исключить контаминацию на подготовительном этапе. В двух случаях MALDI-TOF MS идентифицирован возбудитель только до рода. Полученные данные также продемонстрировали очень высокую степень согласия прямой и традиционной MALDI-TOF MS (значение

каппы Коэна составило 0,94; 95% доверительный интервал (ДИ) [0,89-0,98], $p < 0,001$) и высокое качество полученных спектров с надежной видовой идентификацией (средний Score 2,14; 95% ДИ [2,09-2,18]), при этом качество идентификации не зависело от видовой принадлежности бактерий и грибов [49]. В России аналогичные положительные результаты были продемонстрированы Д.А. Поповым и др.: при прямой MALDI-TOF MS корректно определено до вида 153/201 (76,1%) образца, с высоким значением согласованности результатов традиционной и прямой MALDI-TOF MS (каппа Коэна 0,96; $p < 0,001$), при этом отмечено, что доля успешных идентификаций грамотрицательных бактерий была выше, чем грамположительных (85,4 и 69,1% соответственно; $p = 0,01$) [26], что полностью подтверждается N. Wüppenhorst [50], J. Mestas и соавт. [51], J. Monterio и соавт. [52]. Временные затраты на проведение прямой MALDI-TOF MS после получения первичной гемокультуры, включая пробоподготовку, составляют не более 1 ч, что при условии проведения локального микробиологического мониторинга может способствовать существенному повышению эффективности стартовой АБТ. Для сравнения идентификация возбудителя традиционной MALDI-TOF MS обычно занимает 16-18 ч, а микробиологическими методами – до 1-2 сут (рис. 1). Следует также отметить разработки по совместному использованию прямой MALDI-TOF MS и прямого определения чувствительности к антимикробным препаратам путем тестирования фильтрата первичной гемокультуры, что позволяет достичь уровня корректной идентификации в 94% случаев, а определения антибиотикограммы в 93,5% со средним временем получения окончательного результата 11,4 ч по сравнению с 56,3 ч при использовании только микробиологического исследования ($p < 0,001$) [53].

В настоящее время MALDI-TOF MS используется также для анализа отдельных биологических молекул (НК, эндогенных белков, липидов, полисахаридов, жирных кислот), имеющих диагностическое и/или патогенетическое значение [12]. Разработаны методические подходы, созданы и постоянно расширяются базы данных для выявления резистентности, а также факторов вирулентности, например, возможность дифференцирования метициллин-резистентных *S. aureus* (MRSA) и метициллин-чувствительных *S. aureus* (MSSA); определение резистентности к бета-лактамам, основанное на детекции деградации бета-лактаменных антибиотиков [54,55].

В последние годы идет разработка и внедрение в практику метода, который бы объединил вышеописанные исследования – ПЦР с ионизацией путем распыления в электрическом поле и масс-спектрометрию (PCR/ESI-MS – электрораспылительная ионизационная масс-спектрометрия) [56].

Исследование ткани сердечного клапана

Иссеченные ткани клапана сердца должны подвергаться обязательному гистологическому (определяют признаки воспалительного процесса и скопление колоний микроорганизмов при микроскопии) и этиологическому исследованиям (идентификация возбудителя ИЭ аналогичными методами определения микроорганизмов в крови). Сочетание признаков активного воспалительного процесса с выявлением этиопатогенетических агентов свидетельствует об активном ИЭ. Выявление возбудителя в ткани клапана без признаков воспаления характеризуется как перенесенный ИЭ, так как элиминация микроорганизмов из ткани клапана происходит значительно позже [57]. Приоритетным исследованием для выявления возбудителя в ткани клапана является обнаружение НК микроорганизма (в особенности видоспецифическая ПЦР), обладающее высокой чувствительностью и специфичностью, с обязательной критической оценкой полученных результатов в соответствии с клиническими данными больного.

Заключение

В последние годы произошли существенные изменения в эпидемиологии современного ИЭ, связанные в первую очередь с увеличением частоты ИЭ протезированных клапанов, внутрисердечных устройств и нозокомиальных форм, ассоциированных с высокой частотой ИЭ с отрицательными результатами микробиологического исследования крови. Эти перемены привели к необходимости совершенствования и поиска новых возможностей этиологической лабораторной диагностики. Несмотря на доступные современные, высокоточные способы выявления возбудителя ИЭ, диагностические потребности остаются не до конца удовлетворенными и идеального метода пока не разработано. Рассмотренные в статье подходы обладают как преимуществами, так и недостатками, в связи с чем выбор метода исследования напрямую зависит от поставленных диагностических задач.

Иммунохимические методы, применяемые для обнаружения специфических АТ, обладают достаточно высокой диагностической эффективностью, но имеется вероятность получения ложноположительных результатов (перекрестная реактивность для *Bartonella spp.* с *Chlamydia/Chlamydophila spp.*, реже с *Coxiella spp.* или наличие длительно сохраняющихся АТ к ранее перенесенным заболеваниям, не связанным с оцениваемым эпизодом ИЭ), ложноположительных результатов (присутствие интерферирующих веществ, у пациентов с нарушениями иммунитета) и отсутствие возможности исследования на антибиотикочувствительность/резистентность.

Внедрение MALDI-TOF MS революционно изменило подход к рутинной идентификации микроорганизмов.

Этот метод отличают высокая производительность, эффективность и низкая цена. В настоящее время MALDI-TOF MS применяется как экспресс-метод для точного видового определения большинства возбудителей, сокращая сроки идентификации до 24-48 ч. Усовершенствование метода с целью определения резистентности возбудителей к антибиотикам, делает его особенно привлекательным для клинической практики, но эти исследования требуют дальнейшего развития. К ограничениям MALDI-TOF MS относится сложность идентификации ко-патогенов в культурах с более чем одним микроорганизмом, трудности внутривидовой и внутривидовой дифференциации, связанные с наличием общих свойств и перекрестно реагирующих антигенов, в связи с чем принципиальное значение приобретает наличие качественной базы данных референтных масс-спектров, особенности которой связаны с территориальной распространенностью выявляемых штаммов.

«Золотым стандартом» идентификации микроорганизмов являются молекулярно-биологические методы, основанные на МАНК и секвенировании, отличающиеся быстротой получения результата, высокими чувствительностью и специфичностью, приближающимися к 100%. В то же время недостатками метода являются высокая стоимость анализа, многостадийность проведения, строгие требования к оснащению лаборатории и качеству наборов реагентов, отсутствие возможности определения чувствительности к антибиотикам, вероятность получения ложноположительных результатов (ограниченный перечень идентифицируемых патогенов, трудности проведения ПЦР у пациентов на АБТ и/или при наличии ингибиторов ПЦР) и ложноположительных (идентификация этиопатогенетически незначимых микроорганизмов). Для уменьшения частоты ложноположительных результатов рекомендовано в первую очередь отдавать предпочтение видоспецифической ПЦР. Новые направления в развитии молекулярно-биологических методов диагностики (NGS, FISH) могут оказаться весьма перспективными, но требуют дальнейшего изучения по оптимизации протокола проведения.

Краеугольным камнем диагностики ИЭ остается исследование ткани самого пораженного клапана сердца. При этом наибольшее значение приобретает гистологическая оценка изменений, дополненная выявлением этиологического агента из ткани клапана. Наиболее оптимальными исследованиями для выявления возбудителя в ткани клапана являются молекулярно-биологические методы (ПЦР в количественном формате, секвенирование), обладающие высокой чувствительностью и специфичностью, с обязательным согласованием с клиническими данными и результатами гистологических исследований. Способность

обнаружения НК длительно персистирующих микроорганизмов в тканях резецированных клапанов сердца скорее относится к преимуществам молекулярно-биологического метода, позволяя устанавливать факт перенесенного ИЭ ретроспективно. Диагностика ИЭ с отрицательной культурой крови без возможности исследования ткани пораженного клапана, не является оптимальной.

Таким образом, несмотря на все разнообразие диагностических подходов, крайне важными остаются микробиологические исследования, набирают значимость методы, основанные на масс-спектрометрическом анализе. ПЦР, секвенирование и иммунохимические исследования относятся к дополнительным методам и применяются при ИЭ неустановленной этиологии и/или для диагностики сложных случаев ИЭ. Решающее значение в диагностике ИЭ имеет широкое внедрение исследования тканевого материала оперированных клапанов.

С учетом вышеизложенных данных и собственного опыта, основанного на длительном наблюдении большой группы пациентов с ИЭ (n=176) [58,59] современным и прагматичным представляется следующий алгоритм этиологической диагностики ИЭ:

1. Первый этап (после первичного контакта с пациентом с подозрением на ИЭ, до назначения эмпирической АБТ) – проведение качественного микробиологического исследования крови на стерильность, дополненного MALDI-TOF MS (позволяет в короткие сроки и с высокой точностью идентифицировать возбудителей, включая труднокультивируемых, в частности *Brucella spp.*). При идентификации возбудителя и определении антибиотикочувствительности/резистентности – коррекция проводимой АБТ на специфическую.
2. Второй этап необходим в случае получения отрицательных результатов микробиологического исследования крови на стерильность. Целесообразно

проведение дополнительных исследований для установления этиологии: иммунохимических (поиск АТ к антигенам возбудителя), ПЦР и секвенирование (определение НК микроорганизма). При идентификации возбудителя – коррекция проводимой АБТ на специфическую.

3. Третий этап необходим в случае выявления ИЭ с истинно отрицательными результатами исследования культуры крови. Для исключения небактериального тромбэндокардита целесообразно определение АТ к кардиолипину, бета-2-гликопротеину, ДНК, протеину свиньи у пациентов с биологическим протезом клапана сердца.

Таким образом, этиологическая диагностика ИЭ является сложным, постоянно совершенствующимся, многокомпонентным процессом, имеющая значение не только как точная идентификация возбудителя для выбора оптимальной АБТ, но и как определение эпидемиологии заболевания. Критически важным является создание системы микробиологистики (контроль качества выполняемых лабораторных исследований по выявлению этиологического агента ИЭ) и поиск более совершенных алгоритмов диагностики.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю признательность и благодарность доктору биологических наук, профессору, ведущему научному сотруднику ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора М.Г. Твороговой за советы и ценные замечания при работе над данной статьей.

This paper has been supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Habib G., Lancellotti P., Erba P., et al., EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(39):3222-32. DOI:10.1093/eurheartj/ehz620.
2. Murdoch D., Corey G., Hoen B., et. all. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463-73. DOI:10.1001/archinternmed.2008.603.
3. Shevchenko Yu.L., ed. Infective endocarditis, manual. Moscow: Geotar-Media; 2012 (In Russ.) [Шевченко Ю.Л., ред. Инфекционные эндокардиты, руководство. М.: Гэотар-Медиа; 2012].
4. Danilov A.I., Alekseeva I.V., Asner T.V., et al. Real practice of therapy of infective endocarditis in the Russian Federation: intermediate results of the MAESTRO study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2013;15(2); suppl 1:18-9 (In Russ.) [Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и др. Реальная практика терапии инфекционного эндокардита в РФ: промежуточные результаты исследования МАЭСТРО. Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. 2013;15(2); приложение 1:18-9].
5. Kotova E.O., Domonova E.A., Karaulova Yu.L., et al. Infective endocarditis: Importance of molecular biology techniques in the etiological diagnosis. *Ter Arkhiv.* 2016;88(11):62-7 (In Russ.) [Котова Е.О., Домонова Э.А., Караулова Ю.Л., и др. Инфекционный эндокардит: значение молекулярно-биологических методов в этиологической диагностике. Тер. Архив. 2016;88(11):62-7]. DOI:10.17116/terarkh2016881162-67.
6. Habib G., Lancellotti P., Antunes MJ., et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36:3075-128. DOI:10.1093/eurheartj/ehv319.
7. Morpeth S., Murdoch D., Cabell C., et al. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med.* 2007;147:829-35. DOI:10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00002.
8. Korber F., Zeller M., Grünstäudl B., et al. SeptiFast versus blood culture inclinal routine – A report on 3 years experience. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129:427-34. DOI:10.1007/s00508-017-1181-3.

9. Fukuchi T, Iwata K., Ohji G. Failure of early diagnosis of infective endocarditis in Japan - a retrospective descriptive analysis. *Medicine* (Baltimore). 2014;93:237. DOI:10.1097/MD.0000000000000237
10. Habib G., Hoen B., Tornos P., Thuny F., et al. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC), endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30:2369-413. DOI:10.1093/eurheartj/ehp285
11. Liesman R., Pitt B., Maleszewski J., Patel R. Laboratory diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2017;55:259-2608. DOI:10.1128/JCM.00635-17.
12. Spicyn A.N., Utkin D.V., Kuklev V.E., et al. Application of MALDI mass spectrometry in the diagnosis of especially dangerous infectious diseases: current state and prospects. *Problems of Especially Dangerous Infections*. 2014; 3:77-82 (In Russ.) [Спицын А.Н., Уткин Д.В., Куклев В.Е., и др. Применение MALDI масс-спектрометрии в диагностике особо опасных инфекционных болезней: современное состояние и перспективы. *Проблемы Особо Опасных Инфекций*. 2014;3:77-82]. DOI:10.21055/0370-1069-2014-3-77-82.
13. Lim D., Simpson J., Kearns E., Kramer M. Current and Developing technologies for monitoring agents of bioterrorism and bio warfare. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):583-607. DOI:10.1128/CMR.18.4.583-607.2005.
14. Peruski A.H., Peruski L.F.Jr. Immunological Methods for Detection and Identification of Infectious Disease and Biological Warfare Agents. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10(4):506-13. DOI:10.1128/cdli.10.4.506-513.2003.
15. Raoult D., Casalta J., Richet H., et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5238-42. DOI:10.1128/JCM.43.10.5238-5242.2005.
16. Houpihan P., Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine* (Baltimore). 2005;84:162-73. DOI:10.1097/01.md.0000165658.82869.17.
17. Maurin M., Eb F., Etienne J., Raoult D. Serological cross-reactions between Bartonella and Chlamydia species: implications for diagnosis. *J Clin Microbiol*. 1997;35:2283-7. DOI:10.1128/jcm.35.9.2283-2287.1997.
18. Baddour L., Wilson W., Bayer A., et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435-86. DOI:10.1161/CIR.0000000000000296.
19. Jenkins C., Ling L.C., Ciesielczuk H.L., et al. Detection and identification of bacteria in clinical samples by 16S rRNA gene sequencing: comparison of two different approaches in clinical practice. *J Med Microbiol*. 2012;61:483-8. DOI:10.1099/jmm.0.030387-0.
20. Tattevin P., Revet M., Lefort A., Michelet C., Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44:290-4. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2014.07.003.
21. Mongelli G., Romeo M. A., Denaro C., et al. Added value of multi-pathogen probe based real-time PCR SeptiFast in the rapid diagnosis of bloodstream infections in patients with bacteraemia. *J Med Microbiol*. 2015;64(7):670-5. DOI:10.1099/jmm.0.000074.
22. Suberviola B., Márquez-López A., Castellanos-Ortega A., et al. Microbiological diagnosis of sepsis: polymerase chain reaction system versus blood cultures. *Am J Crit Care*. 2016;25(1):68-75. DOI:10.4037/ajcc2016728.
23. Casalta J., Gouriet F., Roux V., et al. Evaluation of the Light Cycler Septi Fast test in the rapid etiologic diagnosis of infectious endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(6):569-73. DOI:10.1007/s10096-008-0672-6.
24. Shrestha N., Ledtke C., Wang H., et al. Heart valve culture and sequencing to identify the infective endocarditis pathogen in surgically treated patients. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:33-7. DOI:10.1016/j.athoracsurg.2014.07.028.
24. Cheng J., Hu H., Kang Y., et al. Identification of pathogens in culture-negative infective endocarditis cases by metagenomic analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;17(1):43. DOI:10.1186/s12941-018-0294-5.
25. Cheng J., Hu H., Fang W., et al. Detection of pathogens from resected heart valves of patients with infective endocarditis by next-generation sequencing. *Int J Infect Dis*. 2019;83:148-53. DOI:10.1016/j.ijid.2019.03.007.
26. Popov D.A., Ovseenko S.T., Vostrikova T.Ju. Express-identification of positive blood cultures using the direct MALDI-TOF mass spectrometry method. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2015;60(5):71-5 (In Russ.) [Попов Д.А., Овсенко С.Т., Вострикова Т.Ю. Экспресс – идентификация положительных гемокультур с помощью метода прямой MALDI-TOF масс-спектрометрии. *Анестезиология и Реаниматология*. 2015;60(5):71-5].
27. Maneg D., Sponsel J., Muller I., et al. Advantages and limitations of direct PCR amplification of bacterial 16S-rDNA from resected heart tissue or swabs followed by direct sequencing for diagnosing infective endocarditis: a retrospective analysis in the routine clinical setting. *BioMed Res Int*. 2016;2016:e7923874. DOI:10.1155/2016/7923874.
28. Harris K., Yam T., Jalili S., et al. Service evaluation to establish the sensitivity, specificity and additional value of broad-range 16S rDNA PCR for the diagnosis of infective endocarditis from resected endocardial material in patients from eight UK and Ireland hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:2061-6. DOI:10.1007/s10096-014-2145-4.
29. Edouard S., Nabet C., Lepidi H., et al. Bartonella, a common cause of endocarditis: a report on 106 cases and review. *J Clin Microbiol*. 2015;53:824-9. DOI:10.1128/JCM.02827-14.
30. Varani S., et al. Diagnosis of bloodstream infections in immunocompromised patients by real-time PCR. *J Infect*. 2009;58(5):346-51. DOI:10.1016/j.jinf.2009.03.001.
31. Tsalik E., Jones D., Nicholson B., et al. Multiplex PCR to diagnose blood stream infections in patients admitted from the emergency department with sepsis. *J Clin Microbiol*. 2010;48(1):26-33. DOI:10.1128/JCM.01447-09.
32. Rovey C., Greub G., Lepidi H., et al. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005;43:163-7. DOI:10.1128/JCM.43.1.163-167.2005.
33. Imai A., Gotoh K., Asano Y., et al. Comprehensive metagenomic approach for detecting causative microorganisms in culture-negative infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2014;172:288-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.12.197.
34. Speranskaya A.S. Sequencing Next Gen. Molecular diagnostics of infectious diseases. In: Pokrovsky V.I., Vorogova M.G., Shipulina G.A., eds. Moscow: RIPOl classic; 2018: 145-71 (In Russ.) [Сперанская А.С. Секвенирование NextGen. Молекулярная диагностика инфекционных болезней. В: Покровский В.И., Творогова М.Г., Шипулин Г.А., ред. Молекулярная диагностика инфекционных болезней М.: РИПОЛ классик; 2018: 145-71].
35. Fukui Y., Aoki K., Okuma S., et al. Metagenomic analysis for detecting pathogens in culture-negative infective endocarditis. *J Infect Chemother*. 2015;21:882-4. DOI:10.1016/j.jiac.2015.08.007.
36. Costabile A., Santarelli S., Claus S.P., et al. Effect of breadmaking process on in vitro gut microbiota parameters in irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2014;9(10):e111225. DOI:10.1371/journal.pone.0111225.
37. Bruzzese E., Callegari M.L., Raia V., et al. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with Lactobacillus GG: a randomised clinical trial. *PLoS One*. 2014;9(2):e87796. DOI:10.1371/journal.pone.0087796.
38. Barancevich E.P., Barancevich N.E. Application of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology. *Translational Medicine*. 2014;(3):23-8 (In Russ.) [Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е. Применение MALDI-TOF масс-спектрометрии в клинической микробиологии. *Трансляционная Медицина*. 2014;(3):23-8]. DOI:10.18705/2311-4495-2014-0-3-23-28.
39. Malek-Elkowska M., Elikowski W., Lisiecka M., Szyska A. Microbiological diagnostics of infective endocarditis in the light of the new guidelines of the European Society of Cardiology with particular focus on the molecular methods. *Przegl Lek*. 2016;73(7):525-9.
40. Croxatto A., Prod'hom G., Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiol Rev*. 2011;36:380-407. DOI:10.1111/j.1574-6976.2011.00298.x
41. Bader O., Weig M., Tavernier-Ghadwal L., et al. Improved clinical laboratory identification of human pathogenic yeasts by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17:1359-65. DOI:10.1111/j.1469-0691.2010.03398.x.
42. Kosikowska U., Stępień-Pysiński D., Pietas-Ozga D., et al. Application of MALDI-TOF MS mass spectrometry in the identification of bacteria isolated from clinical materials from humans and animals. *Diagn Lab*. 2015;51:23-30 (In Polsk.) [Kosikowska U., Stępień-Pysiński D., Pietas-Ozga D., Andrzejczuk S., Juda M. Zastosowanie spektrometrii masowej MALDI-TOF MS w identyfikacji bakterii izolowanych z materiałów klinicznych od ludzi i zwierząt. *Diagn Lab*. 2015;51:23-30].
43. De Carolis E., Vella A., Vaccaro L., et al. Development and Validation of an In-House Database for Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry-Based Yeast Identification Using a Fast Protein Extraction Procedure. *J Clin Microbiol*. 2014;52(5):1453-8. DOI:10.1128/JCM.03355-13.
44. Patel R. MALDI-TOF Mass Spectrometry: Transformative Proteomics for Clinical Microbiology. *Clin Chem*. 2013;59(2): 340-2. DOI:10.1373/clinchem.2012.183558.
45. Ferreira L., Vega Castaño S.V., Sánchez-Juanes F., et al. Identification of Brucella by MALDI-TOF Mass Spectrometry: Fast and Reliable Identification from Agar Plates and Blood Cultures. *PLoS One*. 2010;5(12):14235. DOI:10.1371/journal.pone.0014235.
46. Lista F., Reubsaet F., De Santis R., et al. Reliable identification at the species level of Brucella isolates with MALDI-TOF-MS. *BMC Microbiology*. 2011;11:267. DOI:10.1186/1471-2180-11-267.
47. Prod'hom G., Bizzini A., Durussel C., et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for direct bacterial identification from positive blood culture pellets. *J Clin Microbiol*. 2010;48(4):1481-3. DOI:10.1128/JCM.01780-09.
48. Ferreira L., Sánchez-Juanes F., González-Avila M., et al. Direct identification of urinary tract pathogens from urine samples by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2010;48(6):2110-5. DOI:10.1128/JCM.02215-09.
49. Lominadze G.G., Semenova E.A., Motuzova O.V., et al. Using the MALDI-TOF mass spectrometry method to accelerate the identification of microorganisms in blood cultures of patients with suspected sepsis. *Laboratory LPU*. 2014;4:17-20 (In Russ.) [Ломинадзе Г.Г., Семенова Е.А., Мотузова О.В., и др. Использование метода MALDI-TOF масс-спектрометрии для ускорения идентификации микроорганизмов в гемокультурах пациентов с подозрением на сепсис. *Лаборатория ЛПУ*. 2014;4:17-20].
50. Wüppenhorst N., Consoir C., Lörch D., Schneider C. Direct identification of bacteria from charcoal-containing blood culture bottles using matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry. *Eur J Clin. Microbiol Infect Dis*. 2012;31(10):2843-50. DOI:10.1007/s10096-012-1638-2.
51. Mestas J., Felsenstein S., Bard J.D. Direct identification of bacteria from positive BacT/ALERT blood culture bottles using matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;80(3):193-6. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2014.07.008.
52. Monteiro J., Inoue F.M., Lobo A.P., et al. Fast and reliable bacterial identification direct from positive blood culture using a new TFA sample preparation protocol and the Vitek MS system. *J. Microbiol. Meth*. 2015;109:157-9. DOI:10.1016/j.mimet.2014.12.009.
53. Machen A., Drake T., Wang Y. Same Day Identification and full panel antimicrobial susceptibility testing of bacteria from Positive blood culture bottles made possible by a combined lysis-filtration method with MALDI-TOF VITEK mass spectrometry and the VITEK2 system. *PLoS One*. 2014;9(2):e87870. DOI:10.1371/journal.pone.0087870.
54. Hooff G.P., van Kampen J.J., Meesters R.J., et al. Characterization of β -lactamase enzyme activity in bacterial lysates using MALDI-mass spectrometry. *J Proteome Res*. 2012;11:79-84. DOI:10.1021/pr200858r.

55. Kostrzewa M., Sparbier K., Maier T., Schubert S. MALDI-TOF MS: an upcoming tool for rapid detection of antibiotic resistance in microorganisms. *Proteom Clin.* 2013;7(11-12):767-78. DOI:10.1002/prca.201300042.
56. Wallet F., Herwegh S., Decoene C., Courcol R.J. PCR-electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry: a new tool for the diagnosis of infective endocarditis from heart valves. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76:125-8. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.007.
57. Morris A.J., Drinkovic D., Pottumarthy S., et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2003;36:697-704. DOI:10.1086/367842.
58. Moiseev V.S., Kobalava Z.D., Pisaryuk A.S., et al. Infective Endocarditis in Moscow General Hospital: Clinical Characteristics and Outcomes (Single-Center 7 Years' Experience). *Kardiologiya.* 2018;58(12):62-5 (In Russ.). [Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Мильто А.С., и др. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). *Кардиология.* 2018;58(12):62-5]. DOI:10.18087/cardio.2018.12.10192.
59. Habib G., Lancellotti P., Erba PA. et al., EURO-ENDO Investigators. The ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) registry. *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes* 2019;5(3):202-7. DOI:10.1093/ehjqcco/qcz018.

About the Authors / Информация об авторах

Котова Елизавета Олеговна [Elizaveta O. Kotova]
eLibrary SPIN 6397-6480, ORCID 0000-0002-9643-5089.
Домонова Эльвира Алексеевна [Elvira A. Domonova]
eLibrary SPIN 1781-8807, ORCID 0000-0001-8262-3938
Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]
eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768
Караулова Юлия Леонидовна [Yuliya L. Karaulova]
eLibrary SPIN 8967-1163, ORCID 0000-0003-4799-2740

Писарюк Александра Сергеевна [Alexandra S. Pisaryuk]
eLibrary SPIN 5602-1059, ORCID 0000-0003-4103-4322
Балацкий Александр Владимирович [Alexander V. Balatsky]
eLibrary SPIN 3106-1840, ORCID 0000-0002-6694-2231
Акимкин Василий Геннадьевич [Vasily G. Akimkin]
eLibrary SPIN 4038-7455, ORCID 0000-0003-4228-9044

Дополнительные возможности в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-REDUCED

Резолюция онлайн совещания экспертов Москвы
Москва, 30 октября 2020

Лебедева А.Ю., Котешкова О.М., Джигоева О.Н., Гиляревский С.Р.*, Ускач Т.М., Новикова М.С., Орлова Я.А., Калашников В.Ю., Привалов Д.В., Ананичева Н.А., Гиляров М.Ю., Эрлих А.Д.

На состоявшемся 30 октября 2020 г. онлайн совещании экспертов были рассмотрены итоги международного многоцентрового исследования EMPEROR-REDUCED и был принят ряд предложений и рекомендаций, касающихся дальнейшего изучения сердечно-сосудистых и почечных эффектов эмпаглитфлозина и его применения в клинической практике у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.

Ключевые слова: эмпаглитфлозин, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смертность, хроническая болезнь почек, исследование EMPEROR-REDUCED.

Для цитирования: Лебедева А.Ю., Котешкова О.М., Джигоева О.Н., Гиляревский С.Р., Ускач Т.М., Новикова М.С., Орлова Я.А., Калашников В.Ю., Привалов Д.В., Ананичева Н.А., Гиляров М.Ю., Эрлих А.Д. Дополнительные возможности в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-REDUCED. Резолюция он-лайн совещания экспертов Москвы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):165-168. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-03.

Additional Features in the Treatment of Patients with Chronic Heart Failure. From EMPA-REG OUTCOME Study to EMPEROR-REDUCED Study. Resolution of the On-line Scientific Meeting of Moscow Experts Moscow, 10/30/2020

Lebedeva A.Yu., Koteschkova O.M., Dzhigoeva O.N., Gilyarevsky S.R.*, Uskach T.M., Novikova M.S., Orlova Ya.A., Kalashnikov V.Yu., Privalov D.V., Ananicheva N.A., Gilyarov M.Yu., Erlikh A.D.

The results of the international multicenter study EMPEROR-REDUCED were reviewed the on-line scientific meeting of Moscow experts on October 30, 2020. Some proposals and recommendations for further study of the cardiovascular and renal effects of empagliflozin and its use in clinical practice in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction were accepted.

Key words: empagliflozin, chronic heart failure, cardiovascular mortality, chronic kidney disease, EMPEROR-REDUCED study.

For citation: Lebedeva A.Y., Koteschkova O.M., Dzhigoeva O.N., Gilyarevsky S.R., Uskach T.M., Novikova M.S., Orlova Ya.A., Kalashnikov V.Y., Privalov D.V., Ananicheva N.A., Gilyarov M.Y., Erlikh A.D. Additional Features in the Treatment of Patients with Chronic Heart Failure. From EMPA-REG OUTCOME Study to EMPEROR-REDUCED Study. Resolution of the On-line Scientific Meeting of Moscow Experts. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):165-168. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-03.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sgilarevsky@rambler.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее частой причиной смерти больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и приводит к повторным госпитализациям, что представляет большую нагрузку на систему здравоохранения [1,2]. Несмотря на наличие широкого выбора медикаментов для лечения ХСН, позволяющих улучшить выживаемость пациентов, прогноз заболевания остается неблагоприятным [2]. У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (НГЛТ-2) достоверно снижают риск госпитализации

по причине сердечной недостаточности и замедляют прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), показывая преимущества, которыми не обладает больше ни одна группа противодиабетических препаратов. В исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглитфлозин позволил снизить относительный риск госпитализации по причине сердечной недостаточности на 35%, а относительный риск сердечно-сосудистой смерти снизился на 38% [3]. Кроме того, риск возникновения или обострения нефропатии был на 39% ниже среди пациентов, получавших эмпаглитфлозин в составе современной комбинированной терапии, по сравнению с получавшими плацебо [4]. Эти кардиоренальные преимущества не могут быть объяснены действием ингибиторов НГЛТ-2 на снижение уровня глюкозы в

Received/Поступила: 20.01.2021

Accepted/Принята в печать: 21.01.2021

крови, поскольку аналогичные эффекты не наблюдаются у антидиабетических препаратов, которые обладают более сильным антигипергликемическим действием [5]. В результате этого наблюдения была сформирована гипотеза, что ингибиторы НГЛТ-2 могут оказывать кардиопротективное и нефропротективное действие независимо от причины поражения сердца или почек, а также независимо от наличия или отсутствия СД [5]. 29 августа 2020 г. на виртуальном конгрессе Европейского общества кардиологов впервые были представлены результаты исследования кардиопротективных и нефропротективных эффектов эмпаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) EMPEROR-REDUCED [7].

30 октября 2020 г. состоялось онлайн совещание экспертов Москвы, посвящённое теме: Дополнительные возможности в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-REDUCED.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME, озвученные в 2015 г. на Европейском конгрессе кардиологов, расширили возможности терапии пациентов с СД 2 типа и открыли новые возможности снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине сердечной недостаточности. Эти данные были настолько убедительны, что позволили включить эмпаглифлозин во многие рекомендации как препарат выбора в терапии СД 2 типа у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. При применении любого лекарственного препарата существует настороженность в отношении нежелательных явлений. Эмпаглифлозин обладает благоприятным профилем безопасности, риски развития нежелательных явлений во многом зависят от комплаентности пациента и поддаются коррекции. Экспертами были отмечены преимущества эмпаглифлозина на старте терапии СД 2 типа. Сейчас, благодаря накопленному клиническому опыту, эксперты уверенно говорят о благоприятном профиле безопасности.

Эмпаглифлозин показан пациентам с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности, а также снижения сердечно-сосудистой смертности или частоты госпитализаций по поводу ХСН [8].

Возможность влияния эмпаглифлозина на уровень сердечно-сосудистого риска привела к созданию обширной программы клинических исследований. Ком-

плексная программа клинических исследований эмпаглифлозина по сердечной недостаточности EMPOWER включает исследование EMPEROR-REDUCED. Это исследование продемонстрировало возможности влияния на риск сердечно-сосудистой смертности и частоту госпитализаций по причине ХСН, независимо от исходного статуса СД 2 типа. Включение эмпаглифлозина в базовую терапию СНнФВ позволило на 25 % снизить относительный риск по первичной комбинированной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть и госпитализации по поводу сердечной недостаточности; отношение рисков [ОР] 0,75, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,65-0,86, $p < 0,001$).

Эмпаглифлозин по сравнению с плацебо на 31 % снижал число первых госпитализаций по поводу ХСН в ходе выполнения исследования. Частота госпитализаций составила 13,2% против 18,3%, ОР 0,69 (95%ДИ 0,59-0,81). Выявленная закономерность наблюдалась у всех пациентов независимо от исходной терапии ХСН, включая применение ингибиторов не-прилизина (АПНИ), а также независимо от наличия СД [6]. Общая частота госпитализаций по поводу ХСН (первых или повторных) в группе эмпаглифлозина была также статистически значимо меньше, чем в группе плацебо (ОР 0,70, 95%ДИ 0,58-0,85, $p < 0,001$).

В ходе дискуссии эксперты обсудили включение эмпаглифлозина в базовую терапию СНнФВ при постановке диагноза. Это связано с тем, что кардиопротективное и нефропротективное действие эмпаглифлозина не зависит от наличия или отсутствия СД, нет необходимости титрации дозы, и включение эмпаглифлозина в базовую терапию дает возможность достичь быстрой компенсации пациентов с СНнФВ. Скорость наступления эффекта (на 12-й день отмечено статистически значимое снижение относительного риска комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, госпитализации по поводу ХСН или неотложного обращения по причине сердечной недостаточности, требующего внутривенного лечения); на 28-й день выявлено статистически значимое улучшение функционального класса ХСН в группе эмпаглифлозина [7]). Способность потенцировать действие диуретиков, а также отсутствие значимого снижения артериального давления дают возможность применять эмпаглифлозин на старте терапии СНнФВ.

В настоящее время актуальными являются и вопросы нефропротекции у пациентов с ХСН. Терапия эмпаглифлозином снижала относительный риск развития почечной комбинированной конечной точки (начало заместительной почечной терапии, трансплантация почки или выявление стабильного снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации более чем на 40% от исходной) на 50% (ОР 0,50, 95%ДИ

0,32-0,77). Эксперты отметили, что эмпаглифлозин обладает выраженным нефропротективным эффектом и позитивное влияние эмпаглифлозина не зависит от исходного уровня скорости клубочковой фильтрации.

В ходе состоявшейся дискуссии были обсуждены вопросы, имеющие особое значение для медицинского сообщества:

1. Какие факторы будут определять выбор терапии пациентов с СНнФВ?

Ингибиторы НГЛТ-2 продемонстрировали преимущества на фоне оптимальной базовой терапии СНнФВ (бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II [БРА], антагонисты минералокортикоидных рецепторов [АМКР], АРНИ). Эмпаглифлозин имеет доказанное кардиопротективное и нефропротективное действие. У него отсутствует необходимость титровать дозу, при этом он не вызывает клинически значимой артериальной гипотензии. Было высказано мнение, что риски нежелательных явлений при применении четырехкомпонентной схемы терапии СНнФВ значительно меньше, чем польза от нее, с учетом возможности влиять на прогноз пациентов. Вероятным барьером для применения ингибиторов НГЛТ-2 может стать терапевтическая инертность. Эксперты сошлись во мнении, что схема терапии должна включать все 4 класса препаратов, так как это позволит максимально снизить риски у пациентов с СНнФВ.

2. Как могут в будущем измениться рекомендации по терапии ХСН?

В настоящее время в клинических рекомендациях по сердечной недостаточности пациентам с СНнФВ с сохраняющимися симптомами сердечной недостаточности, несмотря на терапию ингибиторами АПФ/БРА/АРНИ, бета-адреноблокаторами и АМКР, дополнительно рекомендован препарат класса ингибиторов НГЛТ-2 дапаглифлозин для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН. Эксперты считают, что ввиду новых данных исследования EMPEROR-REDUCED появилось обоснование включить эмпаглифлозин в клинические рекомендации и стандарты по лечению ХСН (после получения регистрационного удостоверения по новому

показанию). С учетом имеющихся данных, фармакотерапию ХСН целесообразно рассматривать в виде четырехкомпонентной схемы терапии, включающей все 4 группы основных (снижающих риски сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине ХСН) препаратов – АРНИ/ингибиторы АПФ/БРА, бета-адреноблокаторы, АМКР и ингибиторы НГЛТ-2. В медико-экономических стандартах лечения ХСН должна быть регламентирована частота применения данного класса препаратов.

3. Какой специалист сможет использовать ингибиторы НГЛТ-2 в своей практике?

Эксперты выразили общее мнение, что ингибиторы НГЛТ-2 должны быть назначены в соответствии с показаниями к применению и вышеуказанными рекомендациями любым из специалистов – врачом общей практики, врачом-терапевтом, кардиологом или эндокринологом, с учетом известных ограничений и в интересах пациента.

По результатам проведенных в ходе совещания научных докладов и дискуссий эксперты пришли к следующему мнению:

Ввиду данных, полученных в исследовании EMPEROR-REDUCED, появилось обоснование расширить список препаратов класса ингибиторов НГЛТ-2 для лечения СНнФВ и включить эмпаглифлозин в клинические рекомендации и стандарты по лечению СНнФВ. При этом в примечаниях необходимо указать, что применение эмпаглифлозина у пациентов с ХСН без СД возможно после регистрации данного показания.

Все выводы, использованные в данной резолюции, являются предметом научной дискуссии, поскольку на момент проведения совещания экспертов для эмпаглифлозина не зарегистрировано показание для терапии пациентов с СНнФВ.

Отношения и деятельность. Мероприятие проводилось при поддержке ООО «Берингер Ингельхайм».

Relationships and Activities: The On-line Meeting of Experts was supported by Boehringer Ingelheim.

References / Литература

1. Koudstaal S., Pujades-Rodriguez M., Denaxas S., et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1119-27. DOI:10.1002/ehf.709.
2. Jones N.R., Roalke A.K., Adoki I., et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1306-25. DOI:10.1002/ehf.1594.
3. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720.
4. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-34. DOI:10.1056/NEJMoa1515920.
5. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care* 2020;43:508-11. DOI:10.2337/dci19-0074.
6. Packer M., Anker S.D., Butler J., et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. DOI:10.1056/NEJMoa2022190.
7. Packer M., Anker S.D., Butler J., et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2020 Oct 21. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
8. Instructions for the medical use of Jardins® LP-002735 [cited 10/01/2020]. Available at: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74ca831d-640f-4bcf-ae60-b17253a6d72d&t= \(In Russ.\)](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74ca831d-640f-4bcf-ae60-b17253a6d72d&t= (In Russ.)) [Инструкция по медицинскому применению препарата Джардинс® ЛП-002735 [цитировано 01.10.2020]. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74ca831d-640f-4bcf-ae60-b17253a6d72d&t=].

About the Experts / Сведения об экспертах:

Лебедева Анастасия Юрьевна [Anastasia Yu. Lebedeva]
eLibrary SPIN: 5700-5075. ORCID: 0000-0002-4060-0786
Котешкова Ольга Михайловна [Olga M. Koteschkova]
eLibrary SPIN: 6141-1224. ORCID: 0000-0001-8428-4116
Джиоева Ольга Николаевна [Olga N. Dzhioeva]
eLibrary SPIN: 1803-5454. ORCID: 0000-0002-5384-3795
Гиляревский Сергей Руджерович [Sergey R. Gilyarevsky]
eLibrary SPIN: 1683-2709. ORCID: 0000-0003-1765-875X
Ускач Татьяна Марковна [Tatiana M. Uskach]
eLibrary SPIN: 8752-9657. ORCID: 0000-0003-4318-0315
Новикова Мария Сергеевна [Maria S. Novikova]
eLibrary SPIN: 5227-0554. ORCID: 0000-0003-4922-0533

Орлова Яна Артуровна [Yana A. Orlova]
eLibrary SPIN: 3153-8373. ORCID: 0000-0002-8160-5612
Калашников Виктор Юрьевич [Victor Yu. Kalashnikov]
eLibrary SPIN: 5342-7253. ORCID: 0000-0001-5573-0754
Привалов Дмитрий Валерьевич [Dmitry V. Privalov]
ORCID: 0000-0003-0681-5692
Ананичева Наталия Александровна [Natalia A. Ananicheva]
eLibrary SPIN: 2247-0561. ORCID: 0000-0002-3142-619X
Гиляров Михаил Юрьевич [Mikhail Yu. Gilyarov]
eLibrary SPIN: 7713-6726. ORCID: 0000-0002-2870-3301
Эрлих Алексей Дмитриевич [Alexey D. Erlikh]
eLibrary SPIN: 4697-0822. ORCID: 0000-0003-0607-2673

Существующие проблемы и новые возможности в лечении дислипидемий

Совместное заключение по итогам Экспертного совета
Москва, 11 ноября 2020 г.

Президиум совета экспертов: Ежов М.В.*, Кухарчук В.В., Сергиенко И.В.

Участники: Ахмеджанов Н.М., Воевода М.И., Гуревич В.С., Кашталап В.В., Константинов В.О., Скибицкий В.В., Шапошник И.И.

11 ноября 2020 г. в Москве состоялось заседание Экспертного совета кардиологов-липидологов, организованное при поддержке компании Новартис, посвященное обсуждению существующей системы оказания медицинской помощи пациентам с семейной гиперхолестеринемией/смешанной дислипидемией, современной доказательной базы гиполипидемической терапии и практической ценности стратегии ранней комбинированной гиполипидемической терапии для врачей и указанных категорий пациентов.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, смешанная дислипидемия, гиполипидемическая терапия.

Для цитирования: Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Ахмеджанов Н.М., Воевода М.И., Гуревич В.С., Кашталап В.В., Константинов В.О., Скибицкий В.В., Шапошник И.И. Существующие проблемы и новые возможности в лечении дислипидемий. Совместное заключение по итогам Экспертного совета. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):169-172. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-02.

Existing problems and new possibilities in the treatment of dyslipidemia

Joint Conclusion Based on the Results of the Expert Council

Moscow, November 11, 2020

Expert Council Presidium: Ezhov M.V.*, Kukharchuk V.V., Sergienko I.V.

Participants: Akhmedzhanov N.M., Voevoda M.I., Gurevich V.S., Kashtalap V.V., Konstantinov V.O., Skibitsky V.V., Shaposhnik I.I.

The meeting of the expert council of cardiologists-lipidologists, organized with the support of Novartis and dedicated to the discussion of the existing system of medical care for patients with familial hypercholesterolemia / mixed dyslipidemia, the modern evidence base for lipid-lowering therapy and the practical value of the strategy of early combined lipid-lowering therapy for doctors and these categories of patients was held in Moscow on November 11, 2020.

Key words: familial hypercholesterolemia, mixed dyslipidemia, hypolipidemic therapy.

For citation: Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Akhmedzhanov N.M., Voevoda M.I., Gurevich V.S., Kashtalap V.V., Konstantinov V.O., Skibitsky V.V., Shaposhnik I.I. Existing problems and new possibilities in the treatment of dyslipidemia. Joint Conclusion Based on the Results of the Expert Council. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):169-172. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-02.

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

Резолюция Совета экспертов

Проблема профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основе которой лежит атеросклеротическое поражение магистральных артерий, остается чрезвычайно важной для российского здравоохранения. Несмотря на значительные успехи отечественной медицины, достигнутые в последние годы в этой области, уровень смертности от болезней системы кровообращения в России остается крайне высоким и существенно превышает аналогичные показатели не только для стран Западной Европы, но и для стран Восточной Европы. Так, по данным официальной статистики, в 2018 г. смертность от болезней системы кровообращения (БСК) в Российской Федерации (РФ) составила 583,1 случая на 100 тыс. насе-

ления, смертность от ишемической болезни сердца – 308,7 случаев на 100 тыс. населения, смертность от острого инфаркта миокарда – 38,8 случаев на 100 тыс. населения [1]. Между тем в Великобритании смертность от ССЗ составляет 246 случаев на 100 тыс. населения [2], в Германии – 140 случаев на 100 тыс. населения [3].

Высокий уровень смертности сопряжен, наряду с высокой распространенностью классических факторов риска, с рядом особенностей и проблем организационного характера. Во-первых, это очень большая вариабельность в смертности от ССЗ в регионах за счет социально-демографических различий, включая соотношение городского и сельского населения, возможностей финансирования и доступности специализированной медицинской помощи в сельской местности и поселках городского типа. Во-вторых, значительная разница в смертности между мужчинами и

Received/Поступила: 03.02.2021

Accepted/Принята в печать: 04.02.2021

женщинами (для большинства регионов коэффициент различия равен 1,8), в-третьих, очень высокий уровень смертности мужчин в возрасте 40-59 лет. Также обращает на себя внимание факт, что 67% смертей происходит вне стационаров, главным образом, вследствие недостаточного уровня санитарного просвещения, что является причиной позднего обращения за медицинской помощью при угрожающих жизни состояниях [4]. Уровень внебольничной смертности в России в 3-5 раза превышает таковой в странах Западной Европы и Северной Америки, при этом возраст смерти россиян на 8-12 лет меньше [5].

Нарушения липидного обмена являются важнейшим фактором риска атеросклеротического поражения магистральных артерий. Многочисленные эпидемиологические исследования убедительно показали прямую взаимосвязь между уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и риском развития и прогрессирования клинических осложнений атеросклероза, в первую очередь – инфаркта миокарда и ишемического инсульта [6]. Необходимо отметить, что более половины населения РФ имеет уровень общего холестерина $>5,0$ ммоль/л, при этом примерно треть населения относится к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [7].

В настоящее время в международных и национальных рекомендациях по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии (СГХС)/смешанной дислипидемии первостепенное внимание уделяют достижению и удержанию целевых уровней ХС ЛПНП в зависимости от категории ССР по шкале SCORE [8-10]. Коррекция уровня ХС ЛПНП является первичной целью лечения и профилактики атеросклероза. В 2020 г. изменились значения целевых уровней ХС ЛПНП: если ранее для пациентов категории очень высокого риска целевой уровень составлял 1,8 ммоль/л, то теперь это значение снизилось до 1,4 ммоль/л [7].

Другой важной проблемой является выявление, адекватная диагностика и лечение пациентов с СГХС и сложными нарушениями липидного обмена. Существуют проблемы низкой информированности врачей первичного звена здравоохранения, терапевтов/кардиологов и сердечно-сосудистых хирургов относительно не только СГХС, но и смешанной дислипидемии, низкая приверженность в отношении липид-снижающей терапии как со стороны пациента, так и со стороны врача, недостаточное количество школ для пациентов, а также недостаточно активное включение пациентов в существующие регистры.

Одной из важнейших остается проблема маршрутизации таких пациентов в первичном звене здравоохранения (из медицинской организации, оказывающей первичную специализированную медико-санитарную помощь, в липидный центр/липидный кабинет

и обратно) как на уровне региона, так и страны в целом. Отчасти это может быть обусловлено недостаточным внедрением в субъектах РФ критериев направления пациентов, разработанных в 2016 г. Национальным обществом по атеросклерозу (НОА), в липидные центры [11].

Липидные центры/кабинеты являются организационным элементом для реализации национальных рекомендаций по лечению пациентов с СГХС/смешанной дислипидемией в части достижения и контроля уровня ХС ЛПНП. Основная задача липидных центров/кабинетов состоит в повышении выявляемости пациентов с нарушениями липидного обмена, и улучшение системы оказания медицинской помощи указанным пациентам. Другая важная роль липидных центров/кабинетов заключается в накоплении позитивного опыта применения новых гиполипидемических препаратов. Несмотря на доступные медикаментозные возможности, система липидных центров/кабинетов в РФ до сих пор сталкивается с большим числом нерешенных проблем. Так, например, в настоящее время липидные центры/кабинеты функционируют не во всех субъектах РФ, большая часть их них не имеет официального юридического статуса. Также в настоящее время не определена потребность каждого субъекта РФ в липидных центрах с учетом региональной специфики.

Основные проблемы, которые обуславливают формирование этих нерешенных задач, связаны с невозможностью достижения целевых уровней ХС ЛПНП, изложенных в международных и национальных рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с дислипидемиями, только с помощью терапии статинами. Современные рекомендации по диагностике и лечению больных с нарушениями липидного обмена указывают на то, что назначение статинов является терапией выбора с наивысшим классом/уровнем доказательности (IA), однако добиться положительного результата только с помощью монотерапии не всегда представляется возможным. Так, например, назначение статина в умеренной дозе позволяет снизить уровень холестерина ХС ЛПНП на 30%, интенсивная статинотерапия – на 50%, интенсивная статинотерапия с эзетимибом – на 65% [9].

Максимально широкое назначение терапии статинами, безусловно, улучшит ситуацию по достижению целевых уровней ХС ЛПНП, но не позволит переломить ее в целом – поскольку статины имеют ограниченный потенциал эффективности. Для больных с СГХС, экстремально высоким и очень высоким ССР по шкале SCORE, уровнем общего холестерина $>8,0$ ммоль/л, в связи с недостаточной эффективностью монотерапии статинами целесообразно разработать, апробировать и внедрить в широкую практику более агрессивную

тактику ведения указанных больных, включающую раннее назначение современных гиполипидемических препаратов с инновационным механизмом действия.

Другой проблемой в достижении целевых уровней ХС ЛПНП является приверженность пациентов к терапии статинами. По данным регистра РЕНЕССАНС, несмотря на наличие выраженной гиперхолестеринемии, часть участников не желают принимать статины и подвергать скринингу и обследованию своих родственников, при этом прием статинов и проведение адекватной комбинированной гиполипидемической терапии не превышает 30% [12]. Необходимо продолжать совершенствовать подходы к повышению осведомленности пациентов о заболевании, стратификации ССР, современных возможностях терапии.

В настоящее время имеет место клиническая инерция в достижении целевых уровней ХС ЛПНП. Не все терапевты/кардиологи сразу назначают терапию статинами в максимально переносимой дозе больным с экстремальным/очень высоким ССР, что в последующем не оказывает существенного влияния на прогноз указанных пациентов и не снижает риск развития сердечно-сосудистых катастроф, тогда как известно, что снижение уровня ХС ЛПНП на каждый 1,0 ммоль/л сопровождается снижением риска смерти от ССЗ и нефатального инфаркта миокарда на 20-25% [7]. Важным инструментом для преодоления барьера достижения целевого уровня ХС ЛПНП с помощью комбинированной гиполипидемической терапии является регистр пациентов с СГХС/очень высокого ССР, при этом регистр также является хорошо зарекомендовавшим объективным инструментом оценки организации и качества медицинской помощи указанным больным.

Становится очевидным, что для эффективного улучшения контроля показателей липидного профиля необходим комплекс мер в виде организации системы липидных центров в каждом субъекте РФ, полноцен-

ного встраивания их в региональную систему здравоохранения, разработки и имплементации в первичном звене здравоохранения более агрессивных протоколов ведения для пациентов с экстремальным/очень высоким ССР, предполагающих раннее назначение современных гиполипидемических препаратов с инновационным механизмом действия, проведение образовательных мероприятий для терапевтов/кардиологов и пациентов, с внедрением инструментов по оценке организации и качества медицинской помощи больным с дислипидемиями, а также адекватное обеспечение доступа новых классов гиполипидемических препаратов в первичном звене здравоохранения.

Заключение

Современные отечественные рекомендации по диагностике и лечению больных с нарушениями липидного обмена предполагают подход, основанный на достижении и удержании целевых уровней ХС ЛПНП, в первую очередь, у пациентов экстремального и очень высокого сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. Для преодоления клинической инерции и недостаточной эффективности монотерапии статинами целесообразно разработать и внедрить более агрессивную тактику ведения указанных пациентов, включающую раннее назначение современных гиполипидемических препаратов с инновационным механизмом действия.

Существующая система липидных центров нуждается в дальнейшем развитии, в частности – полноценном встраивании в систему здравоохранения каждого региона РФ.

Отношения и деятельность. Мероприятие проводилось при поддержке компании Новartis.

Relationships and Activities: The On-line Meeting of Experts was supported by Novartis.

References / Литература

1. Healthcare in Russia 2019. Statistical Book Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.) [Здравоохранение в России 2019. Статистический сборник. М.: Росстат; 2019].
2. Heart and Circulatory Disease Statistics 2019. Published by the BHF in collaboration with the Institute of Applied Health Research at the University of Birmingham [cited by Jan 10, 2021]. Available from: www.bhf.org.uk/statistics.
3. State of Health in the EU. Germany. Country Health Profile 2019 [cited by Jan 10, 2021]. Available from: <http://www.oecd.org/publications/germany-country-health-profile-2019-36e21650-en.htm>.
4. Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation and possible mechanisms of its change. Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov. 2018;118(8):98-103 (In Russ.) [Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(8):98-103]. DOI:10.17116/jnevro201811808198.
5. Boytsov S.A., Demkina A.E., Oshchepkova E.V., Dolgusheva Yu.A. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. Kardiologiya. 2019;59(3):53-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., и др. Достижения и проблемы практической кардиологии на современном этапе. Кардиология. 2019;59(3):53-9]. DOI:10.18087/cardio.2019.3.10242.
6. Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Prev Med. 1986;15(3):254-73. DOI:10.1016/0091-7435(86)90045-9.
7. Cardiovascular prevention 2017. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology 2018;23(6):7-122 (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский Кардиологический Журнал 2018;23(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
8. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
9. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2020;1:7-34 (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и Дислипидемии. 2020;1:7-34].
10. 2018/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol; A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73(24):e285-e350. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.003.
11. Methodical recommendations for the organization of medical care for patients with hereditary atherogenic disorders of lipid metabolism in the subjects of the Russian Federation. Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2016; 4: 15-20 (In Russ.) [Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ. Атеросклероз и Дислипидемии. 2016;4:15-20].
12. Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A., et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients with very high cardiovascular risk with insufficient effectiveness of lipid-lowering therapy (RENAISSANCE). Russian Journal of Cardiology. 2019;24(5):7-13 (In Russ.) [Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А., и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью, проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Российский Кардиологический Журнал. 2019;24(5):7-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.

About the Experts/Сведения об Экспертах:

Ежов Марат Владиславович [Marat V. Ezhov]

eLibrary SPIN 7623-2135, ORCID 0000-0002-1518-6552

Кухарчук Валерий Владимирович [Valery V. Kukharchuk]

eLibrary SPIN 6776-1083, ORCID 0000-0002-7028-362X

Сергиенко Игорь Владимирович [Igor V. Sergienko]

eLibrary SPIN 1643-1586, ORCID 0000-0003-1534-3965

Ахмеджанов Надир Мигдатович [Nadir M. Akhmedzhanov]

eLibrary SPIN 2987-9035, ORCID 0000-0003-3417-0895

Воевода Михаил Иванович [Mikhail I. Voevoda]

eLibrary SPIN 6133-1780, ORCID 0000-0001-9425-413X

Гуревич Виктор Савельевич [Viktor S. Gurevich]

eLibrary SPIN 3267-2301, ORCID 0000-0002-6815-444X

Кашталап Василий Васильевич [Vasily V. Kashtalap]

eLibrary SPIN 8816-7409, ORCID 0000-0003-3729-616X

Константинов Владимир Олегович [Vladimir O. Konstantinov]

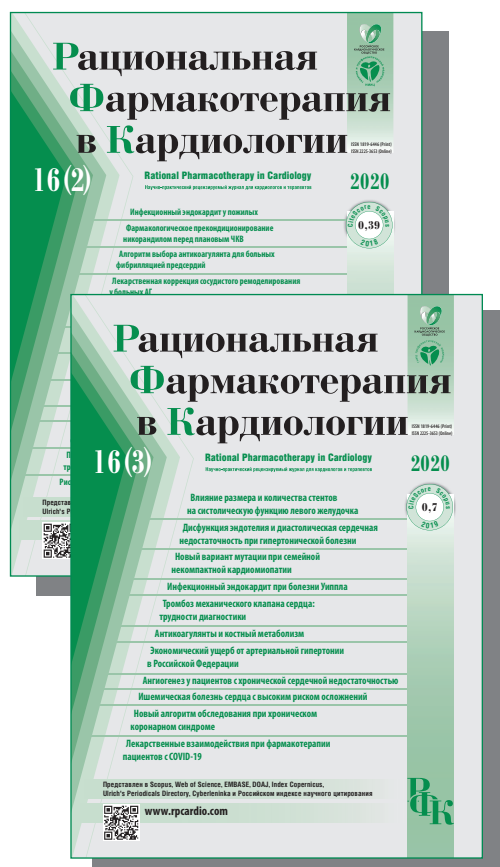
eLibrary SPIN 8720-1582, ORCID 0000-0002-2590-9144

Скибицкий Виталий Викентьевич [Vitaly V. Skibitsky]

eLibrary SPIN 3595-5662, ORCID 0000-0002-7750-7358

Шапошник Игорь Иосифович [Igor I. Shaposhnik]

eLibrary SPIN 3184-5994, ORCID 0000-0002-7731-7730



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
на первое полугодие 2021 г. вы можете не только с помощью:

- объединенного каталога «Пресса России» (индекс 81306)
- интернет-каталога агентства «Книга-Сервис» (индекс 81306)
- каталогов стран СНГ (индекс 81306)

но и через издательство
«Столичная издательская компания»

**Стоимость подписки на первое полугодие 2021 г.
1200 руб.**

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ
включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745

БИК 044525745

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Кассир

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745

БИК 044525745

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Кассир

2021





Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2021 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на первое полугодие 2021 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: 107076 Москва, Стромынка, д. 19, корпус 2, этаж 1, помещение IVБ, комн. 30. ООО «Столичная Издательская Компания»;
 - по электронной почте (сканированные копии документов): rpc@sticom.ru

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: rpc@sticom.ru

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес плательщика»

Анкета читателя

Фамилия

Имя

Отчество

Почтовый индекс

Адрес доставки (подробно)



Контактный телефон с кодом города

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций



Онлайн
28-29 апреля 2021

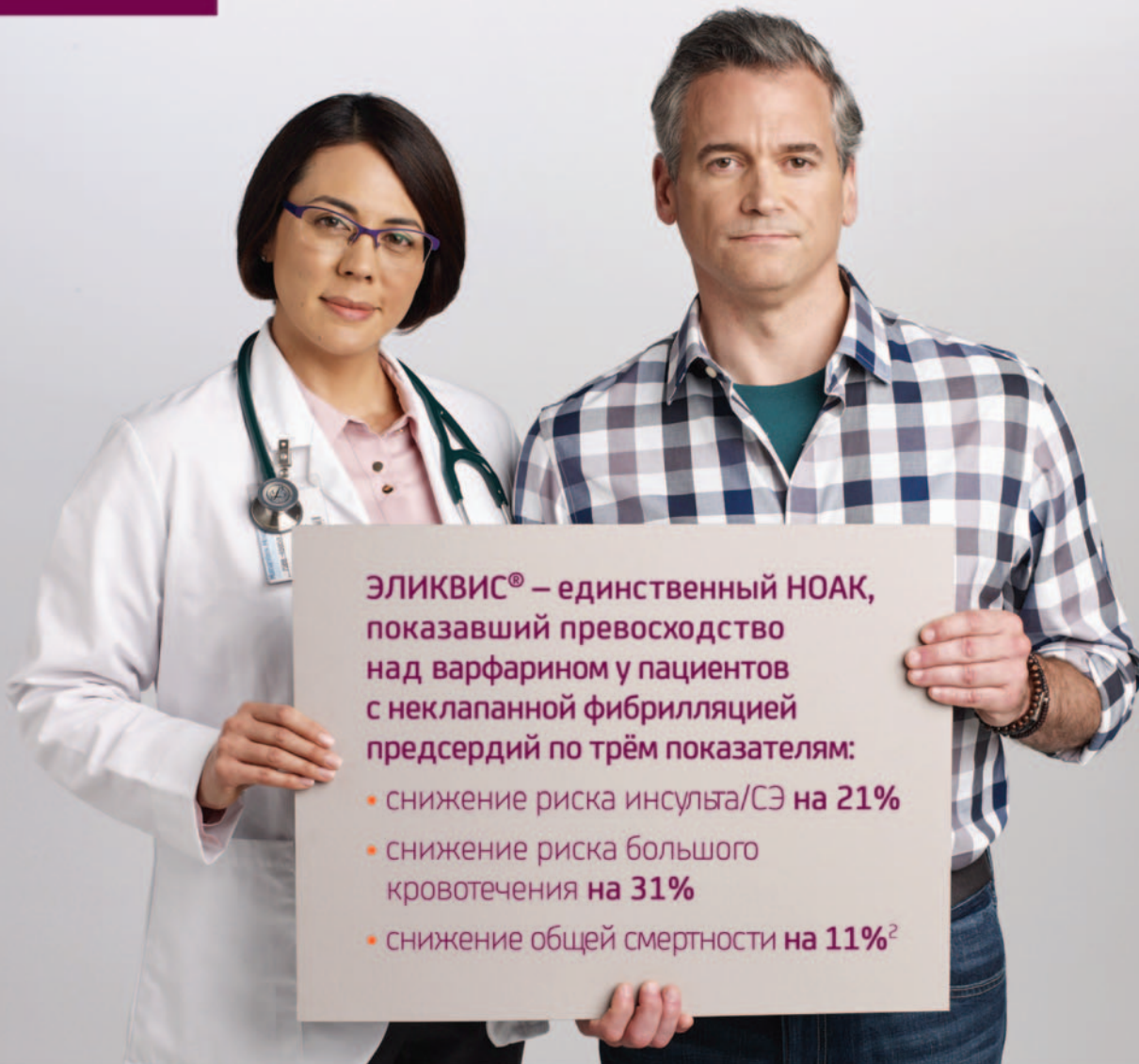
**22-Й КОНГРЕСС
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
И НЕИНВАЗИВНОЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ (РОХМИНЭ)
14-Й ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
"КЛИНИЧЕСКАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОЛОГИЯ"
VII-Я ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ ФМБА РОССИИ**

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

- Клиническая электрокардиография
- Холтеровское мониторирование
- Вариабельность и турбулентность ритма сердца
- Поздние потенциалы желудочков
- Альтернация Т зубца
- QT интервал
- Оценка сегмента ST
- Стресс-тесты
- Тилт-тест
- Суточное мониторирование АД
- Полифункциональное мониторирование
- Нарушения ритма сердца
- ЭКГ при ишемической болезни сердца и остром коронарном синдроме
- Сомнология
- Артериальная гипертензия
- Сердечная недостаточность
- Ишемическая болезнь сердца
- Синкопальные состояния
- Внезапная сердечная смерть
- Имплантируемые антиаритмические устройства
- Инструментальное обеспечение неинвазивной электрокардиологии
- Молекулярно-генетические основы электрокардиологии и сердечных аритмий
- Поверхностное ЭКГ картирование
- Базовая реанимация и автоматический наружный дефибриллятор
- Спортивная кардиология
- Спортивное питание
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Гаджеты для спорта
- Телемониторинг

[HTTP://2021.ROHMINE.ORG](http://2021.ROHMINE.ORG)

ПРОСТОЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ВСЕХ ПОКАЗАНИЯХ¹



**ЭЛИКВИС® – единственный НОАК,
показавший превосходство
над варфарином у пациентов
с неклапанной фибрилляцией
предсердий по трём показателям:**

- снижение риска инсульта/СЭ на **21%**
- снижение риска большого кровотечения на **31%**
- снижение общей смертности на **11%²**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®. МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: – Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; – Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключения составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным вентрикулярным стенозом или искусственными клапанами сердца; – Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация, аневризма сосудов или выраженное внутрисосудистое или внутритканевое изменение сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Частыми нежелательными реакциями были кровотечения: различные локализации (носовые, желудочно-кишечные, ректальное,

кровоотечение из десен, гематурия, гиперморея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровооттек, носовое кровотечение и гематома, anemia, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести в воде, водной дисперзии, яблочном соке или порошковой смеси для приготовления жидкого раствора. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе дисперзии и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной дисперзии, яблочном соке или порошковой смеси до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагулянтного эффекта возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационные удостоверения: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции. Дата версии: 31.05.2019.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®. 2. Granger C.B. et al. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992.



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.ru

Реклама



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет – сайте www.pfizermedinfo.ru

PP-ELI-RUS-0774 19.11.2019

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

СРОЧНО
КУПИРОВАТЬ
КРИЗ

ИЛИ НАЗНАЧИТЬ
ПЛАНОВУЮ
ТЕРАПИЮ



Физиотенз®

для экстренных случаев
и ежедневного контроля АД¹

- КУПИРУЕТ ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ²
- ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АД³
- РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА⁴

ФИЗИОТЕНЗ®

Регистрационный номер: П N015691/01. МНН: моксонидин, 0,2 мг; 0,3 мг; 0,4 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакодинамика:** моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 27% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулин-резистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; ангионевротический отек в анамнезе; синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада; тяжелая печеночная недостаточность; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин); атриовентрикулярная блокада II или III степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы; дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью:** Атриовентрикулярная блокада I степени (риск развития брадикардии); заболевания коронарных артерий (в т.ч. ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, ранний постинфарктный период); заболевания периферического кровообращения (в т.ч. перемежающаяся хромота, синдром Рейно); эпилепсия; болезнь Паркинсона; депрессия; глаукома; умеренная почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин, креатинин сыворотки 105-160 мкмоль/л); печеночная недостаточность; беременность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Беременность: клинические данные о применении лекарственного препарата Физиотенз® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения лекарственного препарата Физиотенз® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы: независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе – 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза

может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине, астения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания:** в постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимавших моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автотранспорта и к управлению механизмами:** имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. Условия отпуска: по рецепту. * Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. С.I.P. от 20.02.2018 на основании И.И.П. от 16.01.2018.

RUFST181540a от 07.02.2019.

ООО «Эбботт Лэбораториз»,
125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81.
www.abbott-russia.ru.



Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. – М., 2013. – 64 с. 2. Руксин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 3. – С. 2-7. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.08.2014 г. 4. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации ВНОК 2013. <http://www.gipertonik.ru/> access on 07.06.2016.

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО для МЕДИЦИНСКИХ и ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО в РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ с ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ и ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ.



СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

Эта болезнь может коснуться каждой семьи.

Каждую минуту в России погибает один пациент с ХСН, и смертность от нее примерно в 10 раз выше смертности от инфаркта миокарда^{1,2}.

Сегодня наиболее эффективный подход, позволяющий взять под контроль ХСН, состоит в сочетании медицинского лечения и активного участия самого пациента в изменении своего образа жизни³.

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



МОЛОДЫСЕРДЦЕМ.РФ

Источники:

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10.18087 / cardio. 2475
2. <http://med-info.ru/content/view/6032>
3. https://www.heartfailurematters.org/ru_RU/Что-можете-сделать-вы%3F/RU-What-can-you-do

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