

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

17(2)

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

2021

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов



Приверженность к фармакотерапии у пожилых пациентов с ИБС

Динамика функции почек у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий, получающих дабигатран

Коморбидные состояния и ЧКВ у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом

Вторичная профилактика у пациентов с мультифокальным артериальным поражением

Клинические исследования по оценке лекарственной терапии

Постковидный синдром и тахикардия

Выбор лечебной стратегии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Назначение лекарственных препаратов не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием

Антигипертензивная и гиполипидемическая терапия после коронавирусной инфекции COVID-19

Лечение вазовагальных обмороков, протекающих с асистолией

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 монокристаллического. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: – профилактика инсульта и системной тромбозомболии у пациентов с фибрillationью предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбозомболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТВ и ТЛА. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутрисердечное 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, внутрисердечное кровоизлияние; диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовеноозные мальформации, аневризмы сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин,dalteparin и др.), производимыми гепаринами (Фондапаринус 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 ($\text{CrCl} < 15 \text{ мл/мин}$) (клинические данные о применении ривароксабана в данной категории пациентов отсутствуют); бронхиальный дефицит, лахтазы, 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 гипертонии, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоктазах или легочном кровотечением в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек ($\text{CrCl} 30-49 \text{ мл/мин}$), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек ($\text{CrCl} < 29 \text{ мл/мин}$). У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (ИПВП), антиагреганты, другие антиритмобиотические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗ) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИНОЗ). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогибридными препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВЧЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек ($\text{CrCl} 15-29 \text{ мл/мин}$), повышенном риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогибридными препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВЧЧ, 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 посттромбоэмболической 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 объяснять 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 ко-энцефалику), выраженное снижение артериального давления, гематомы, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, кожный зуд (включая нечесные случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзема, 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 стеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности печеночно-желчных трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая постоперационную анемию и кровотечения 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: LP-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.

ФП – фибрillation 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/СЭ 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 РКИ 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, ацетилсалicyлатная кислота, глаукло).

Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

PP-XAR-RU-0434-1

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН



БРИЛИНТА® ПРЕДОТВРАЩАЕТ БОЛЬШЕ* СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС

**ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ
ИМ
В АНАМНЕЗЕ¹²⁴⁻⁷**



* Тикагрелор 90 мг в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) vs клопидогрел в составе ДАТ у пациентов с ОКС¹ или тикагрелор 60 мг в составе ДАТ vs монотерапия аспирином у пациентов со стабильной ИБС и высоким ишемическим риском^{4,5,6}

**СПАСАЕМ БОЛЬШЕ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА**



Ссылки для инструкций о применении: 1. Полную редакцию раздела «Состороннему» смотрите в полном варианте инструкции. 2. Полную редакцию раздела «Способ применения и дозы» смотрите в полном варианте инструкции. 3. Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. Перед назначением препарата ознакомьтесь, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дополнительная информация представлена по требованию «ООО „АстраЗенека Фармасьютикалз“».

1. Wallentin L et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинга[®] (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-003779 от 12.08.2016 г. (переформатировано 24.02.2021). 3. Государственный реестр лекарственных средств. Электронный ресурс: <https://rgs.mosrimzdrav.ru/default.aspx> [дата обращения: 23.03.2021]. 4. Bhatt DL, Steg PG et al. N Engl J Med. 2019;381:1791-800. 5. Bhatt DL, Steg PG et al. Lancet. 2015 May;372(9687):1130-6. 6. Bhatt DL, Steg PG et al. Circulation. 2019; Sep 28:e304104[pii];10.1161/CIRCULATIONAHA.119.031180. 7. Инструкция по медицинскому применению нового лекарственного препарата Брилинга[®] (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 27.10.2011 г. (переформатировано 16.08.2020). 8. Правка Минздрава России от 09.01.2011 № 17 «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная аблация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний». Запись ведется в Ministry Россия 4.0 [17.07.2020].N57720.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата 000 «АстраЗенека Фармасьютикалз», Россия 12112 Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astreneca.ru
РН_10002. Дата одобрения: 08.04.2013. Дата изменения: 09.04.2013.

AstraZeneca



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Департамент
здравоохранения
города Москвы



Федеральное государственное бюджетное учреждение
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ
Министерства здравоохранения Российской Федерации



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Национальное Общество
Профилактической кардиологии



РСМОТ



КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2021

Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция
и 61-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России



7-9 сентября 2021 года, Москва

Приглашаем Вас принять участие в работе Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2021» и 61-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

На Конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, в том числе в условиях пандемии COVID - 19. Участниками Конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

Научная программа Конференции будет включать пленарные заседания, научные симпозиумы, научные сессии «Завтрак в Кардиоцентре», сателлитные симпозиумы, встречи с экспертами, круглые столы, телеконференции, мастер-классы, кардиологические «баттлы», постерные доклады, а также Конкурс молодых ученых, Конкурс на лучший постерный доклад, Конкурс на лучшие клинические практики в кардиологии, Конкурс на лучший волонтерский проект для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Победители Конкурсов будут награждены дипломами и ценными призами.

Научная программа Конференции будет размещена на сайтах www.cardioweb.ru, www.cardioprevent.ru и www.scardio.ru.

Регистрация участников Конференции осуществляется бесплатно. Электронная регистрация проводится на сайте www.cardioweb.ru.

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.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2021; т.17, №2 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2021; v.17, N 2

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:

Объединенный каталог «УРАЛ ПРЕСС»,
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
Copernicus, 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 «Издательство Проспект»
121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 51А, стр. 1



Издатель: ООО «Столичная
Издательская Компания»
107076, Москва, Стромынка, 19-2
Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)
**Столичная
Издательская
Компания** E-mail: rpc@sticom.ru
URL: www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам **Marketing and Sales Manager**
Васильева И.В. Vasiljeva I.V.
Дизайн, верстка **Design, desktop publishing**
Меликян Т.Г. Melikyan T.G.
Создание и поддержка сайта **Web site is supported by**
NEICON (лаборатория Elpub) NEICON (Elpub lab)
На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 27 апреля 2021 г. Цена свободная.
© РПК, 2005-2021
© ООО «Столичная Издательская Компания», 2021

Главный редактор

Бойцов С.А.

Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Шальнова С. А.

Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

Научный редактор

Лиштуа А. С.

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)
Дошицин В. Л. (Москва)
Задионченко В. С. (Москва)
Калинина А. М. (Москва)
Кобалава Ж.Д. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)
Кутишеник Н. П. (Москва)
Кухарчук В. Б. (Москва)
Лукьянин М. М. (Москва)
Мартынов А. И. (Москва)
Напалков Д. А. (Москва)
Небиериձե Դ. Բ. (Москва)
Погосова Н. А. (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)

Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)
Вардас П. (Ираклион, Греция)
Виджейрагхаван Г. (Тиранванантапурам, 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)
Латифуллин И.А. (Казань, Россия)
Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)
Матюшин Г.В. (Красноярск, Россия)
Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)
Олейников В.Э. (Пенза, Россия)
Перова Н.В. (Москва, Россия)
Попович М. И. (Кишинев, Молдова)
Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)
Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)
Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)
Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Executive Editor

Butina E.K.

Scientific Editor

Lishuta A. S.

Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Gorbunov 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)

Kutishenka 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)

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)

Latifullin I. A. (Kazan, Russia)

Lopatin Yu. M. (Volgograd, Russia)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk, Russia)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Oleynikov V. E. (Penza, Russia)

Perova N. V. (Moscow)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Tsinamdzgvishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

Shalaev S. V. (Tyumen, Russia)

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 plagiat

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приверженность к фармакотерапии у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях первичного амбулаторного звена
Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкrebнева И.И., Шиндриева Н.Н., Клюев Д.А., Степанян Л.Н., Луценко А.М., Цай А.Т., Данилова А.А. 178

Динамика функции почек у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий, получающих дабигатран
Новикова Н.А., Салпагарова З.К., Чашкина М.И., Быкова А.А., Алимова З.А., Ядыкина А.С., Меситская Д.Ф., Бабакова Н.А., Андреев Д.А. 186

Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования.
Часть 1: методология исследования и оценка эффективности

Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Владзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С., Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.В., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А. 193

Фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии в реальной клинической практике
Мальцева А.С., Цыганкова А.Э., Габитова М.А., Родионов А.В., Фомин В.В. 200

Антикоагулянтная терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике: необоснованное применение сниженных доз
Ионин В.А., Близнюк О.И., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. 206

Основные факторы, взаимосвязанные с выраженностю эффекта «белого халата» у больных с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой
Андреева Г.Ф., Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С., Кошелевская Я.Н. 212

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Коморбидные состояния и выполнение чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста
Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Атабегашвили М.Р., Солнтсева Т.Д., Аничков Д.А., Костина А.Н., Полибин Р.В., Удовиченко А.Е., Свет А.В. 221

Анализ антикоагулянтной терапии у пожилых людей во врачебной клинической практике центров семейной медицины Кыргызской Республики
Маматов С.М., Канат кызы Б., Мусакеев А.О., Киндербаева Н.К., Таагаев Т.Ж. 228

Эффективность тромболитической терапии при нижнем инфаркте миокарда с поражением правого желудочка
Мазур Е.С., Мазур В.В., Кузнецова Н.С., Рабинович Р.М., Миасников К.С. 233

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Особенности вторичной профилактики у пациентов с мультифокальным артериальным поражением.
Часть 2: возможности лечения
Грачев В.Г., Веденская С.С., Смоленская О.Г. 239

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Adherence to Medical Treatment in Elderly Patients with Coronary Artery Disease in the Settings of Primary Outpatient Care

Zyryanov S.K., Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebneva I.I., Shindryaeva N.N., Klyuev D.A., Stepanyan L.N., Lutsenko A.M., Tsai A.T., Danilova A.A. 178

Dynamics of Kidney Function in Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation Who Receive Dabigatran

Novikova N.A., Salpagarova Z.K., Chashkina M.I., Bykova A.A., Alimova Z.A., Yadykina A.S., Mesitskaya D.F., Babakova N.A., Andreev D.A. 186

Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial.

Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness

Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., Vladzyanovskiy V.V., Sokolov S.F., Dzaurova Kh.M., Golitsyn S.P., Shubik Yu.V., Berman M.V., Medvedev M.M., Rivin A.E., Parkhomchuk D.S., Barybin A.E., Balandin D.A., Batalov R.E., Terekhov D.V., Evstifeev I.V., Kildeev I. R., Pyataeva O.V., Zenin S.A. 193

Treatment of Resistant Hypertension

in Real Clinical Settings

Maltseva A.S., Tsygankova A.E., Gabitova M.A., Rodionov A.V., Fomin V.V. 200

Anticoagulant Therapy in Patients with Non-Valvular

Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice:

in Appropriate Dose Reductions

Ionin V.A., Bliznuk O.I., Baranova E.I., Shlyakhto E.V. 206

Main Factors Related with the White Coat Effect Level in Patients with Arterial Hypertension and Bronchial Asthma

Andreeva G.F., Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhan A.S., Koshelevskaya Y.N. 212

NOTES FROM PRACTICE

Comorbidities and Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome

Gilyarov M.Y., Konstantinova E.V., Atabegashvili M.R., Solntseva T.D., Anichkov D.A., Kostina A.N., Polybin R.V., Udvichenko A.E., Svet A.V. 221

Analysis of Anticoagulant Therapy in the Elderly Patients, in Clinical Practice of Family Medicine Centers

in the Kyrgyz Republic
Mamatov S.M., Kanat kyzы Б., Musakeev A.O., Kinderbaeva N.K., Tagaev T.J. 228

The Efficacy of Thrombolytic Therapy in Inferior Myocardial Infarction with Damage to the Right Ventricular

Mazur E.S., Mazur V.V., Kuznetsova N.S., Rabinovich R.M., Myasnikov K.S. 233

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

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

Part 2: Treatment Options

Grachev V.G., Vedenskaya S.S., Smolenskaya O.G. 239

- Контроль артериального давления¹
- Уменьшение гипертрофии левого желудочка¹
- Оптимальный уровень безопасности¹



Зона комфорtnого давления

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА **ДИРОТОН® ПЛЮС**

Регистрационный номер: ЛП-004534 от 13.11.2017.

Торговое наименование: Диротон® Плюс.

Группировочное наименование: индапамид + лизиноприл. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + АПФ ингибитор). Код ATХ: C09BA03. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением, 1,5 мг + 5 мг, 1,5 мг + 10 мг, 1,5 мг + 20 мг. По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4, 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Показания к применению: Эссенциальная артериальная гипертензия (пациенты, которым требуется комбинированная терапия).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к лизинприлу или другим ингибиторам АПФ, повышенная чувствительность к индапамиду или другим производным сульфонамида, повышенная чувствительность к вспомогательным веществам препарата, ангионевротический отёк в анамнезе, включая отёк Квинке, связанный с применением ингибиторов АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отёк, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени, гипокалиемия, одновременное применение препарата Диротон® Плюс и препаратов, содержащих алискирен, пациентами с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²), беременность или грудное вскармливание, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), непереносимость лактозы, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы.

Способ применения и дозы: Внутрь. Препарат Диротон® Плюс можно принимать независимо от приема пищи. Препарат Диротон® Плюс назначается взрослым пациентам, у которых достигнут адекватный контроль артериальной гипертензии на фоне приема лизинприла и индапамида, которые пациент принимает одновременно в тех же дозах, что и в комбинированном препарате. Рекомендованная доза составляет 1 капсулу в сутки, предпочтительно утром, в одно и то же время каждый день. Максимальная суточная доза – 1 капсулы.

Побочные действия, ожидающиеся при одновременном применении индапамида и лизинприла: макулопапулёзная сыпь; геморрагический васкулит; головокружение, головная боль, утомляемость, диарея, сухой кашель и тошнота; выраженное снижение АД; нарушение функции почек. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в инструкции по применению препарата.

Условия хранения: хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по препарату Диротон® Плюс. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Диротон® Плюс.



АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

**1 капсула 1 раз в день
УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквамер® – фиксированная комбинация с розувастатином для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией^{1,2}



ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- Суточный контроль артериального давления и холестерина²⁻⁴
- Благоприятный профиль безопасности⁴
- Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему⁵

АГ – артериальная гипертензия; ДЛП – дислипидемия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; МС – метаболический синдром; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ОХС – общий холестерин

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>, дата доступа 23.05.2020
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эквамер®, Рег. номер: ЛП-003094 от 07.05.2020
3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10-15
4. Карпов Ю.А. РМЖ. 2015; 27: 1581-83
5. Mancia G. et.al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрининский пер., д.8
Тел.: +7(495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Для медицинских и фармацевтических работников

На правах рекламы



ГЕДЕОН РИХТЕР



РАЕНОМ®

ивабрадин

КОНТРОЛИРУЙ ПУЛЬС, УПРАВЛЯЙ СВОЕЙ ЖИЗНЬЮ



9 из 10 пациентов живут без приступов стенокардии и не нуждаются в нитратах короткого действия¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РАЕНОМ®

Торговое наименование: Раеном® **Международное не-патентованное название:** Ивабрадин. **Фармакотерапевтическая группа:** антиангиальный препарат.

ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки 5 мг или 7,5 мг, покрытые пленочной оболочкой. По 14 таблеток в блистере.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

● Для уменьшения приступов стенокардии у пациентов с нормальным синусовым ритмом:

- 1) В случае непереносимости или при наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов;
- 2) В комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле симптомов стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокаторов.

● Для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с ухудшением заболевания) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, с синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений не менее 70 уд/мин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к ивабрадину; редкий пульс (до начала лечения частота сердечных сокращений в покое менее 60 уд/мин); острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (sistолическое АД менее 90 мм рт.ст., диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая почечная недостаточность; тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, урежающими пульс; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; непереносимость лактозы.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Раеном® следует принимать внутрь 2 раза в сутки во время приема пищи, утром и вечером. Начальная доза составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте менее 75 лет. Через 2-4 недели применения суточная доза может быть увеличена до максимальной 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: Брадикардия (редкий пульс) и фотопсия (изменение световосприятия) имеют дозозависимый характер и обусловлены механизмом действия препарата; головокружение. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в полной версии инструкции по применению препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: В защищенном от влаги месте при температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке. Срок годности: 2 года.



РЕКЛАМА

1. Swedberg K. et al. Lancet 2010;376:875-885

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Раеном®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Перед применением препарата обязательно ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению. Рег. уд. 003071 от 03.07.2020



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

Россия, 119049, Москва, 4-й Добрининский пер., д. 8

Тел.: +7(495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- Клинические исследования по оценке лекарственной терапии: виды, достоверность результатов, место в современной доказательной медицине**
Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В.,
Лукьянов М.М., Драпкина О.М. 249

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

- Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения**
Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Васильева Л.В.,
Батракова Е.П., Лобова Н.В., Быкова Е.Е., Хачуроева М.М. 256

- Возможности оценки динамики перфузии и сократимости миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после имплантации модулятора сердечной сократимости методом перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии**

- Аманатова В.А., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Аншелес А.А.,
Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н. 263

Роторные механизмы в индукции и поддержании фибрилляции предсердий

- Куликов А.А., Сапельников О.В., Ускач Т.М., Черкашин Д.И.,
Гришин И.Р., Акчурин Р.С. 270

Принципы выбора лечебной стратегии у пациентов с неоперабельной формой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

- Марусян Н.В., Симакова М.А., Зубарев Д.Д., Моисеева О.М. 278

Назначение лекарственных препаратов не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label), клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи и правовое регулирование в Российской Федерации. Часть 2

- Навасардян А.Р., Марцевич С.Ю., Габай П.Г. 286

Место ривароксабана в стратегии комплексной защиты пациентов с фибрилляцией предсердий

- Золотовская И.А., Сабанова В.Д., Давыдкин И.Л. 294

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием

- Герасименко А.С., Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Петров В.И. 303

Значение антигипертензивной и гиполипидемической терапии в лечении пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19

- Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. 310

Лечение вазовагальных обмороков, протекающих с асистолией: обзор литературы и клинический пример длительного наблюдения

- Певзнер А.В., Кучинская Е.А., Киктев В.Г., Хеймец Г.И. 315

Современные рекомендации по лечению артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек

- Демидова Т.Ю., Кисляк О.А. 323

Лабораторные предикторы клинических исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий

- Соколова А.А., Гончарова И.В., Ведерников А.А.,
Морозова Н.С., Напалков Д.А. 332

Особенности ведения больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом

- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Голухов Г.Н. 341

ЮБИЛЕИ

- К 85-летию Николая Алексеевича Мазура** 351

- К 75-летию Рената Сулеймановича Акчурин** 353

- К 70-летию Владимира Валентиновича Якусевича** 355

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Clinical Trials Evaluating Drug Therapy: Types, Reliability of Results, Place in Modern Evidence-Based Medicine

- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Lukina Y.V.,
Lukyanov M.M., Drapkina O.M. 249

POINT OF VIEW

Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience

- Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Vasil'eva L.V.,
Batrakova E.P., Lobova N.V., Bykova E.E., Khachuroeva M.M. 256

Possibilities of Evaluating the Dynamics of Left Ventricular Perfusion and Contractility in Patients with Chronic Heart Failure after Implantation of a Heart Contractility Modulator Using Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography

- Amanatova V.A., Saifiullina A.A., Uskach T.M., Ansheles A.A.,
Sergienko V.B., Tereshchenko S.N. 263

Rotor Drivers in Induction and Maintenance of Atrial Fibrillation

- Kulikov, A.A., Sapelnikov O.V., Uskach T.M., Cherkashin D.I.,
Grishin I.R., Akchurin R.S. 270

Treatment Strategy Options in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients

- Marukyan N.V., Simakova M.A., Zubarev D.D., Moiseeva O.M. 278

Prescribing Drugs not in Accordance with the Official Instructions for Medical Use (Off-label), Clinical Guidelines, Standards of Medical Care and Legal Regulation in the Russian Federation. Part 2.

- Navasardyan A.R., Martsevich S.Y., Gabay P.G. 286

The Role of Rivaroxaban in a Comprehensive Protection Strategy for Patients with Atrial Fibrillation

- Zolotovskaya I.A., Sabanova V.D., Davydkin I.L. 294

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation after Intracranial Hemorrhage

- Gerasimenko A.S., Gorbatenko V.S., Shatalova O.V., Petrov V.I. 303

The Importance of Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy in the Treatment of Patients with a New Coronavirus Infection COVID-19

- Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. 310

Treatment of Vasovagal Syncope Associated with Asystole: Literature Review and Case Report of Long-term Follow-up

- Pevzner A.V., Kuchinskaya E.A., Kiktev V.G., Kheiment G.I. 315

Current Guidelines for the Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease

- Demidova T.Yu., Kislyak O.A. 323

Laboratory Predictors of Clinical Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation

- Sokolova A.A., Goncharova I.V., Vedernikov A.A.,
Morozova N.S., Napalkov D.A. 332

Management of Patients with Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus

- Reznik E.V., Nguyen T.L., Golukhov G.N. 341

ANNIVERSARIES

- On the 85th Anniversary of Nikolay A. Mazur** 351

- On the 75th Anniversary of Renat S. Akchurin** 353

- On the 70th Anniversary of Vladimir V. Yakusevich** 355

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приверженность к фармакотерапии у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях первичного амбулаторного звена

Зырянов С.К.¹, Фитилев С.Б.¹, Возжаев А.В.^{1*}, Шкrebнева И.И.¹, Шиндряева Н.Н.², Клюев Д.А.¹, Степанян Л.Н.¹, Луценко А.М.¹, Цай А.Т.¹, Данилова А.А.¹

¹Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия

²Городская поликлиника №2, Москва, Россия

Цель. Изучить приверженность к фармакотерапии у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях амбулаторно-поликлинической практики.

Материал и методы. Исследование проводилось в амбулаторном лечебно-профилактическом учреждении г. Москвы. Включено 293 пожилых (≥ 65 лет) пациента с установленным диагнозом ИБС. С помощью Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) регистрировали демографические и анамнестические характеристики пациентов, информацию о модифицируемых факторах риска и рекомендованную фармакотерапию. Уровень приверженности оценен с помощью шкалы Мориски (8-вопросная версия) посредством телефонного опроса.

Результаты. По результатам шкалы Мориски высокий уровень приверженности установлен у 146 (49,8%) пожилых пациентов, средний – у 99 (33,8%), низкий – у 48 (16,4%). При анализе ответов неприверженных больных на отдельные вопросы шкалы выявлены как признаки непреднамеренной неприверженности по причине забывчивости (45,9%), так и признаки намеренной неприверженности по причине ухудшения (35,8%) или улучшения самочувствия (28,4%). Посредством дихотомической интерпретации результатов шкалы Мориски изучаемая популяция была разделена на две группы: 147 (50,2%) пациентов не привержены фармакотерапии, 146 (49,8%) – абсолютно привержены. Данные группы оказались сопоставимы по полу (женщин 71,2% и 68,0%; $p>0,05$) и возрасту (медиана 73,5 и 73,0 лет; $p>0,05$), а также по наличию сопутствующих заболеваний: инфаркт миокарда в анамнезе (39,0% и 38,8%), фибрилляция предсердий (37,0% и 41,5%), хроническая сердечная недостаточность (90,4% и 91,2%), сахарный диабет (26,7% и 24,5%). Среди приверженных больных было меньше курящих (0,7% против 6,5%; $p<0,05$). Приверженным и неприверженным пациентам в качестве антиангинальной фармакотерапии наиболее часто и в равной степени назначались бета-адреноблокаторы (75,3% и 75,5%; $p>0,05$). Препараты, снижающие риск сердечно-сосудистых осложнений, также были рекомендованы с сопоставимой частотой: антиагреганты (66,4% и 61,9%; $p>0,05$), антикоагулянты (36,3% и 44,9%; $p>0,05$), статины (82,2% и 79,6%; $p>0,05$), блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (89,0% и 87,8%; $p>0,05$). В группе приверженных больных выявлены более низкие средние значения основных параметров липидного спектра: общий холестерин (OХС $4,7\pm 1,2$ против $5,2\pm 1,4$ ммоль/л; $p<0,05$) и холестерин липопroteинов низкой плотности (ХС ЛПНП $2,4\pm 0,9$ против $2,8\pm 1,2$ ммоль/л; $p<0,05$). Неприверженные пожилые пациенты чаще обращались к врачу общей практики (медиана 5 против 3 визитов; $p<0,05$). Доля больных, получающих препараты в рамках дополнительного лекарственного обеспечения, была сопоставимой в обеих группах (53,7 и 50,7%; $p>0,05$).

Заключение. В условиях первичного амбулаторного звена половина пожилых пациентов с ИБС не привержена фармакотерапии. Основные сопутствующие заболевания и структура лекарственных назначений в рамках фармакотерапии ИБС не оказывают значимого влияния на приверженность в изучаемой популяции. Среди приверженных лечению меньше курящих и ниже средние значения ОХС и ХС ЛПНП. Неприверженность пожилых пациентов оказывала большую нагрузку на врача общей практики, а дополнительное лекарственное обеспечение не способствовало более высокой приверженности таких больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, приверженность фармакотерапии, пожилые пациенты.

Для цитирования: Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкrebнева И.И., Шиндряева Н.Н., Клюев Д.А., Степанян Л.Н., Луценко А.М., Цай А.Т., Данилова А.А. Приверженность к фармакотерапии у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях первичного амбулаторного звена. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(2):178-185. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-03.

Adherence to Medical Treatment in Elderly Patients with Coronary Artery Disease in the Settings of Primary Outpatient Care

Zyryanov S.K.¹, Fitilev S.B.¹, Vozzhaev A.V.^{1*}, Shkrebneva I.I.¹, Shindryeva N.N.², Klyuev D.A.¹, Stepanyan L.N.¹, Lutsenko A.M.¹, Tsai A.T.¹, Danilova A.A.¹

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

²City polyclinic №2, Moscow, Russia

Aim. To study medication adherence in elderly patients with coronary artery disease (CAD) in primary care practice.

Material and methods. The study conducted in out-patient clinic of Moscow city. 293 elderly (≥ 65 years) patients with established CAD included. The following patient data obtained via electronic medical record system: demography, medical history, modifiable risk factors and prescribed pharmacotherapy. Level of medication adherence measured by Morisky scale (MMAS-8) via telephone survey.

Results. According to Morisky scale high adherence was identified in 146 (49.8%) elderly patients, moderate adherence – in 99 (33.8%) patients, low adherence – in 48 (16.4%) patients. Analysis of specific questions of the scale done in non-adherent patients revealed signs of unintentional non-adherence due to forgetfulness (45.9%) and signs of intentional non-adherence due to patients feeling worse (35.8%) or better (28.4%). By means of dichotomic interpretation of Morisky scale results the population under research was divided into two groups: 147 (50.2%) non-adherent patients and 146 (49.8%) – totally adherent patients. These groups were comparable in terms of sex (female 71.2 vs 68.0%; $p>0.05$) and age (median 73.5 vs 73.0 years; $p>0.05$) distribution, and medical history: myocardial infarction (39.0% vs 38.8%), atrial fibrillation (37.0 and 41.5%), chronic heart failure (90.4% vs 91.2%), diabetes (26.7% vs 24.5%). There were fewer smokers in adherent group (0.7% vs 6.5%; $p<0.05$). As primary antianginal pharmacotherapy adherent and non-adherent patients were equally prescribed beta-blockers (75.3% vs 75.5%; $p>0.05$). Drugs that improve prognosis were also prescribed comparably: antiplatelets (66.4% vs 61.9%; $p>0.05$), anticoagulants (36.3% vs 44.9%; $p>0.05$), statins (82.2% vs 79.6%; $p>0.05$), renin-angiotensin system inhibitors (89.0 and 87.8%; $p>0.05$). Adherent patients had lower mean values of

lipids: total cholesterol (4.7 ± 1.2 vs 5.2 ± 1.4 mmol/l; $p < 0.05$) and low density cholesterol (2.4 ± 0.9 vs 2.8 ± 1.2 mmol/l; $p < 0.05$). Non-adherent elderly patients made more visits to general practitioner (median 5 vs 3 visits; $p < 0.05$). Share of patients receiving drugs within supplementary pharmaceutical provision program was comparable in both groups (53.7% vs 50.7%; $p > 0.05$).

Conclusion. Half of elderly patients with CAD are non-adherent to treatment in primary care setting. Medical history and structure of pharmacotherapy do not influence level of adherence in this population. Among adherent patients fewer individuals smoke and mean values of lipids are lower. Non-adherent elderly patients cause higher load on general practitioner, supplementary pharmaceutical provision program provided no better adherence in the population under research.

Keywords: ischemic heart disease, medication adherence, elderly patients.

For citation: Zyryanov S.K., Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebneva I.I., Shindryaeva N.N., Klyuev D.A., Stepanyan L.N., Lutsenko A.M., Tsai A.T., Danilova A.A. Adherence to Medical Treatment in Elderly Patients with Coronary Artery Disease in the Settings of Primary Outpatient Care. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):178-185. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-03.

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

Received/Поступила: 15.03.2020

Accepted/Принята в печать: 10.04.2020

Введение

Несмотря на значительный прогресс в изучении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), показатели смертности от болезней системы кровообращения в Российской Федерации (РФ) продолжают быть одними из самых высоких в Европе. Смертность от ССЗ в США и Европе в 2017 г. составила 150 случаев на 100 тыс. населения, а в России – 550 случаев, при этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) была наиболее частой причиной [1,2].

Еще во второй половине XX века вместе с ростом продолжительности жизни было отмечено увеличение доли населения пожилого и старческого возраста. С постарением населения прогрессивно увеличивается распространенность ССЗ, в связи с чем проблема ведения пожилых пациентов с кардиоваскулярной патологией становится особенно актуальной [3]. На пациентов в возрасте 65 лет и старше приходится больше половины всех случаев госпитализации по поводу ССЗ, которые также являются основной причиной потери самостоятельности и ухудшения качества жизни у данной категории больных [4].

Большинство рекомендаций по лечению стабильной ИБС у пациентов пожилого и, особенно старческого возраста, базируется на данных, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях с участием более молодых пациентов, однако польза фармакотерапии, а также важность достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и артериального давления (АД) у пожилых больных не вызывает сомнений у экспертов [5].

Говоря об эффективности фармакотерапии, нельзя забывать о такой важной ее детерминанте, как приверженность пациентов. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения в развитых странах приверженность пациентов к длительной фармакотерапии составляет примерно 50%, в развивающихся – существенно ниже [6]. Многочисленные зарубежные

исследований показали, что приверженность пожилых пациентов с ИБС составляет в среднем 30-50% [7-11]. Возраст как самостоятельный фактор, как правило, не является предиктором низкой приверженности, однако пожилые пациенты имеют по определению больше факторов риска к ее формированию: мультиморбидность, большее количество лекарственных препаратов (ЛП) и сложность режима их приема, нежелательные реакции, когнитивно-мнестические и депрессивные расстройства, неадекватная социальная поддержка и другие факторы [10-13]. При этом низкая приверженность к назначенному фармакотерапии тесно связана с неблагоприятными клиническими исходами и более высокими затратами на лечение пожилых больных ИБС [10,14-16].

Приверженность пациентов с ССЗ к терапии находится ниже желаемых уровней, и данной проблеме в целом уделяется недостаточно внимания [17]. Проявляется явный дефицит фактических данных об уровне приверженности пациентов пожилого и старческого возраста, а без такой информации разработка и внедрение эффективных мер по улучшению сложившейся в стране ситуации представляются крайне проблематичными.

Столицей отметить, что проблема приверженности уже привлекла внимание ведущих отечественных экспертов. Так, согласно методическим руководствам Минздрава РФ, посвященным фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста, предложен алгоритм «7 шагов», который рекомендует обязательную оценку риска низкой приверженности больных данной популяции [18]. Необходимость выявления пациентов с низкой приверженностью в амбулаторной практике также подчеркивается в других отечественных руководствах [19,20].

Таким образом, оценка реальной распространенности явления низкой приверженности к лечению среди пожилых больных, а также выявление факторов, влияющих на приверженность, имеет большую акту-

альность. Целью настоящего исследования стало изучение приверженности к фармакотерапии у пожилых пациентов с ИБС в условиях амбулаторно-поликлинической практики.

Материал и методы

Исследование проводилось в крупном амбулаторном лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) г. Москвы и являлось частью ретроспективно-проспективной программы фармакоэпидемиологических исследований, направленной на разработку клинико-фармакологических подходов к улучшению качества фармакотерапии ИБС, включая повышение приверженности пациентов, на уровне первичного звена.

На первом этапе настоящего исследования был осуществлен ретроспективный сбор данных из предварительно случайным образом отобранных амбулаторных карт, размещенных в электронном виде в ЕМИАС, пациентов с диагнозом ИБС, находящихся на диспансерном наблюдении у врача-кардиолога ЛПУ (головное учреждение и четыре филиала).

Критерии включения: возраст ≥ 65 лет [21], верифицированная стабильная ИБС. Критерии невключения: острый коронарный синдром и/или реваскуляризации за последние 6 мес, участие в другом клиническом исследовании. С учетом данных критериев было отобрано 580 амбулаторных карт пожилых пациентов с ИБС.

На первом этапе проводилось изучение анамнеза пациентов и доступных клинических данных, лабораторных тестов (липидный спектр, гликемический статус), сопутствующих ССЗ (дислипидемии, сахарный диабет, хронической болезни почек), а также реваскуляризации в анамнезе. Фиксировали поведенческие факторы риска (ФР) ССЗ, если они были отражены в документации (статус курения, физическая активность и особенности питания). Регистрировали фармакотерапию, которая была назначена пожилым пациентам врачами-кардиологами ЛПУ, а также получение ЛП по программе дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО).

На втором этапе проводилась оценка приверженности пациентов к назначенному фармакотерапии (не позднее 3-х мес с момента включения в исследование). В качестве инструмента для оценки приверженности пациентов использовался валидизированный опросник – шкала приверженности Мориски-Грина (8-вопросная версия). Опрос пациентов проводился по телефону. Следует отметить, что метод оценки приверженности больных ССЗ посредством различных опросников (шкал) широко распространен за рубежом как один из наиболее предпочтительных в силу своей простоты, удобства и достаточно высокой достоверности [22,23]. К таким опросникам, в частности, относится широко

применяемая шкала Мориски-Грина (4-х и 8-ми вопросная версии – 4-item & 8-item Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-4 и MMAS-8), которая была изначально разработана и валидизирована для больных АГ. При этом 8-ми вопросная версия шкалы Мориски характеризуется более высокими показателями валидации по сравнению с 4-х вопросной: надежность (англ. *internal consistency reliability*, описываемая коэффициентом альфа Кронбаха) $\alpha=0,83$ против 0,61, чувствительность 0,93 против 0,81, специфичность 0,53 против 0,44, а также сохраняет высокую корреляцию с критериями валидации [24,25]. Результаты целого ряда исследований продемонстрировали сохранение универсальности при значительном повышении чувствительности 8-ми вопросной шкалы Мориски [26].

По результатам второго этапа было отобрано 293 пациента, которые полностью ответили на все вопросы шкалы. Оценка и интерпретация ответов пациентов на опросник осуществлялась общепринятым способом: каждый вопрос шкалы подразумевает ответ в формате «ДА» (0 баллов) или «НЕТ» (1 балл), кроме 5-го вопроса, который оценивается наоборот, и 8-го вопроса, который представлен в виде шкалы Ликерта и оценивается в 1 балл только при ответе «НИКОГДА». Баллы суммируются, и оценивается уровень приверженности пациента фармакотерапии: низкий (<6 баллов), средний (6-7 баллов) и высокий (8 баллов). Также использовалась упрощенная интерпретация шкалы Мориски – привержен (8 баллов) или не привержен (<8 баллов) [27].

Информацию из медицинской документации и опросников переносили в индивидуальные регистрационные карты, в целях обезличивания персональных данных каждому пациенту присваивали трехзначный номер, после чего заносили в электронную базу данных. Статистическую обработку данных осуществляли с ис-

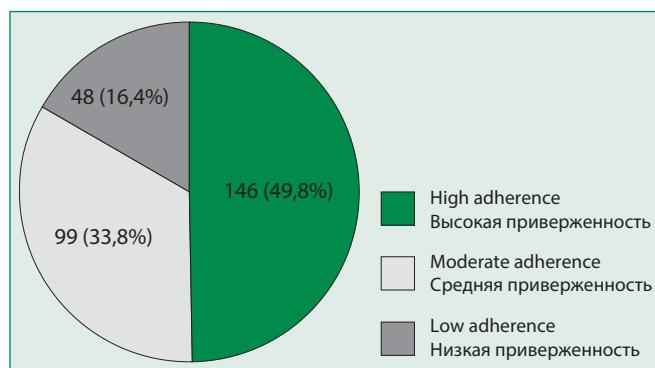


Figure 1. Levels of adherence to pharmacotherapy in interviewed elderly patients with ischemic heart disease

Рисунок 1. Уровни приверженности к фармакотерапии среди опрошенных пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца

пользованием статистических библиотек SciPy 0.13.3 и NumPy 1.8.2 для Python 3.4 (Python Software Foundation, Delaware, USA). Для каждой из непрерывных величин приведены: среднее (M) и стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) и межквартильный диапазон (25%; 75%) в зависимости от типа распределения. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Вилка. Статистическая значимость отличий между двумя группами проверялась с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия U-критерий Манна-Уитни. Для проверки гипотезы о равенстве средних значений исследуемых показателей в нескольких группах применялся H-критерий Краскела-Уоллиса. Оценка качественных показателей между группами осуществлялась с помощью χ^2 Пирсона и расчетом p-уровня значимости. Различия результатов между обеими группами принимали статистически значимыми при значении уровня p<0,05.

Результаты и обсуждение

В окончательный анализ было включено 293 пожилых пациента с верифицированной стабильной ИБС, ответивших на все вопросы шкалы оценки приверженности Мориски-Грина (8-ми вопросная версия). Результаты опроса представлены на рис. 1. По данным Ю.В. Лукиной и соавт. при опросе больных ССЗ из амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ» (n=130) с использованием 8-ми вопросной версии шкалы Мориски-Грина высоко приверженными оказались 40,8%,

средне приверженными – 36,9% и низко приверженными – 22,3% больных [28]. Конечно, следует отметить, что по ряду характеристик популяции, прежде всего возрасту и анамнезу, данная популяция отличалась от изучаемой нами.

Детальный анализ ответов на отдельные вопросы шкалы MMAS-8 выявил признаки непреднамеренной неприверженности по причине забывчивости, что неудивительно с учетом рассматриваемой популяции (рис. 2). Однако у достаточно большой доли пациентов также выявлены признаки намеренной неприверженности: так, склонны к самостоятельной отмене или изменению назначеннной дозы препарата при ухудшении или улучшении самочувствия 35,8% и 28,4% респондентов соответственно. Неудовлетворенность режимом дозирования высказали 36,5% пациентов. В исследовании в рамках регистра «ПРОФИЛЬ» авторы отмечали, что к нарушению режима приема при ухудшении или улучшении самочувствия склонны 23,5% и 23,6% человек соответственно [28].

Для дальнейшего анализа использовалась дихотомическая версия интерпретации результатов шкалы Мориски с объединением пациентов со средним и низким уровнем приверженности в одну группу – неприверженных фармакотерапии больных. Таким образом, согласно дихотомической шкале 147 (50,2%) человек оказались не привержены фармакотерапии, а 146 (49,8%) пациента – абсолютно привержены. Наши результаты отчасти согласуются с данными Т.В. Фофановой и соавт. [29], показавшими, что среди

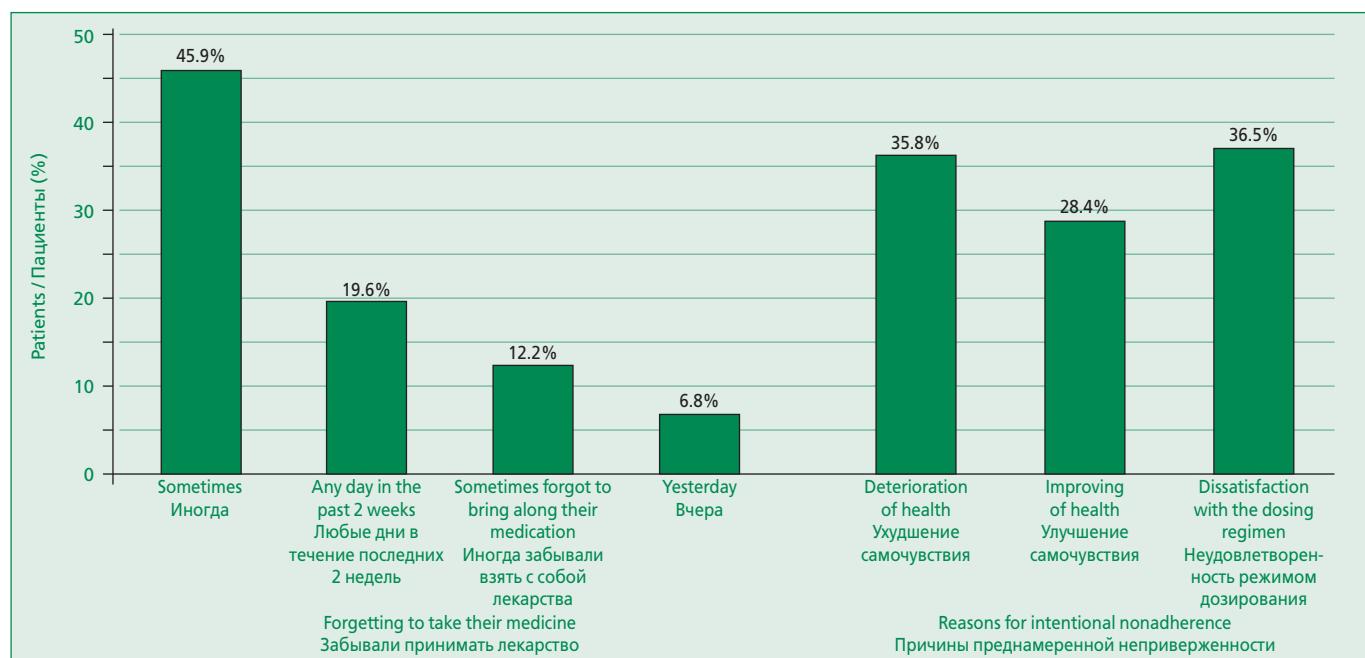


Figure 2. The proportion of patients' negative responses to the questions of the Morisky scale about forgetfulness and intentional nonadherence (n=293)

Рисунок 2. Доли отрицательных ответов пациентов на вопросы шкалы Мориски о забывчивости и преднамеренной неприверженности (n=293)

Medication Adherence in Elderly Patients with CAD
Приверженность к фармакотерапии у пожилых пациентов с ИБС

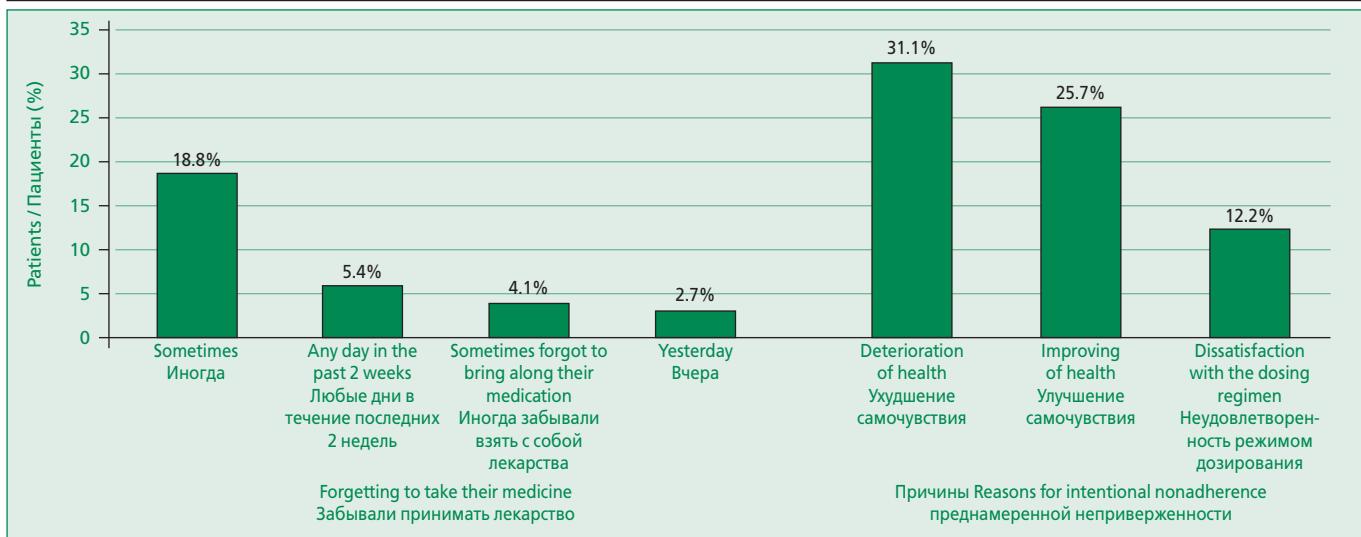


Figure 3. The proportion of negative responses from patients with 7 points for the Morisky-Green scale (n=74)

Рисунок 3. Доля отрицательных ответов пациентов, набравших 7 баллов по шкале Мориски-Грина (n=74)

амбулаторных больных артериальной гипертензией и ИБС, обследованных в поликлиниках г. Москва, 61,1% имели низкую приверженность (<3 балла по 4-вопросной версии шкалы Мориски) к приему назначенных препаратов. Однако в данном исследовании популяция пациентов была моложе, а ИБС отмечалась только у половины больных [29].

При изучении распределения ответов на вопросы шкалы среди неприверженных пациентов нами был выявлен интересный факт – 50% больных в данной группе набрали 7 баллов, то есть, остановились «в шаге» от высокой приверженности. Было интересно интересным проанализировать, что же мешает пациентам сделать этот шаг, и, как показали данные, представленные на рис. 3, в большей степени «вини» лежит на преднамеренной неприверженности. По мнению авторов, на это следует обратить особое внимание, так как становится очевидна первоочередная направленность возможных мер по повышению приверженности. Многие зарубежные исследователи подчеркивают важность изучения первостепенных причин формирования низкой приверженности в популяции пациентов пожилого и старческого возраста, чтобы более прицельно и обоснованно выбирать оптимальные стратегии вмешательств, например, образовательные и ориентированные на врача для коррекции преднамеренной неприверженности или поведенческие, направленные на непреднамеренную неприверженность [10].

В зарубежной литературе группа факторов, связанных с пациентами, является наиболее изученной, но единобразие данных по этому вопросу отсутствует. Среди факторов низкой приверженности лечению авторы выделяют молодой возраст, мужской пол, низкий уровень доходов, проживание в одиночестве, курение, депрессию и др. [30].

В нашем исследовании группы приверженных и неприверженных пациентов были сопоставлены по основным демографическим и анамнестическим характеристикам (табл. 1). Доля пациентов мужского пола незначительно преобладала в группе неприверженных больных (32,0% против 28,8%, $p>0,05$), средний возраст пациентов в обеих группах практически не отличался, как не отличалась в них и доля пациентов старческого возраста (75 лет и старше).

Отсутствие статистически значимых различий по основным сопутствующим патологиям позволяет сделать вывод о сопоставимости двух данных популяций пожилых больных с ИБС с точки зрения их медицинского анамнеза.

К сожалению, оказалось затруднительным проанализировать наличие поведенческих факторов риска среди приверженных и неприверженных пациентов ввиду практически полного отсутствия данной информации в медицинской документации. Исключением можно назвать статус курения, который время от времени отмечался в картах, что позволило выявить практически в 10 раз большую долю курящих пациентов среди неприверженных к лечению пожилых больных (6,5% против 0,7%; $p=0,006$).

Одним из немаловажных аспектов приверженности также является качество назначаемого медикаментозного лечения. Некоторые отечественные исследователи решение данной проблемы предлагают вести именно в таком направлении [31], в связи с этим следующим шагом нашего исследования стал анализ фармакотерапии, проводимой у пожилых пациентов с ИБС. Было осуществлено сравнение приверженных и неприверженных больных по частоте назначения препаратов, применяемых для лечения ИБС. В табл. 2 основное внимание уделено фармакологическим группам первой линии, обладающим антиангинальным и антииш-

Table 1. Main demographic and anamnestic characteristics of adherent and non-adherent to pharmacotherapy in elderly patients with coronary artery disease
Таблица 1. Основные демографические и анамнестические характеристики приверженных и неприверженных к фармакотерапии пожилых пациентов с ИБС

Параметр	Группа приверженных (n=146)	Группа неприверженных (n=147)
Мужчины, n (%)	42 (28,8)	47 (32,0)
Возраст, лет	73,5 (70; 79)	73 (70; 81)
Возраст ≥75 лет, n (%)	66 (45,2)	68 (46,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	138 (94,5)	139 (94,6)
Инфаркт миокарда, n (%)	57 (39,0)	57 (38,8)
Стабильная стенокардия, n (%)	110 (75,0)	112 (76,2)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	132 (90,4)	134 (91,2)
Сахарный диабет, n (%)	39 (26,7)	36 (24,5)
Дислипидемия, n (%)	23 (15,8)	23 (15,7)
Хроническая болезнь почек, n (%)	35 (24,0)	25 (17,0)
Фибрилляция предсердий, n (%)	54 (37,0)	61 (41,5)
Бронхиальная астма/ХОБЛ, n (%)	12 (4,1)	10 (3,4)
Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное		
p>0,05 для всех межгрупповых сравнений		
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких		

Table 2. Frequency of prescription of the main groups of cardiovascular drugs in in adherent and non-adherent elderly patients with coronary artery disease

Таблица 2. Частота назначения основных групп сердечно-сосудистых препаратов в группах приверженных и неприверженных к терапии пожилых пациентов с ИБС

Параметр	Группа приверженных (n=146)	Группа неприверженных (n=147)
Антитромбоцитарные препараты, n (%)	97 (66,4)	91 (61,9)
Антикоагулянты, n (%)	53 (36,3)	66 (44,9)
Статины, n (%)	120 (82,2)	117 (79,6)
иАПФ/БРА, n (%) в т.ч.	130 (89,0)	129 (87,8)
иАПФ, n (%)	67 (45,9)	59 (40,1)
БРА, n (%)	63 (43,2)	70 (47,6)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	110 (75,3)	111 (75,5)
Анtagонисты кальция недигидропиридиновые, n (%)	5 (3,4)	3 (2,0)
Анtagонисты кальция дигидропиридиновые, n (%)	65 (44,5)	69 (46,9)
Прием фиксированных комбинаций, n (%)	19 (13,0)	12 (8,2)
ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II		
p>0,05 для всех межгрупповых сравнений		

мическим действием (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция), а также группам, предупреждающим сердечно-сосудистые события (антитромбоцитарные препараты и антикоагулянты, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)). Кроме того, проанализирована частота назначений фиксированных комбинаций.

В качестве положительного факта необходимо отметить, что практически всем пациентам врачи назначали препараты, влияющие на систему гемостаза. Частота назначений антикоагулянтов коррелировала с количеством пациентов, имеющих фибрилляцию предсердий. В остальных случаях больным были рекомендованы антиагреганты. Гиполипидемическая терапия (статины) была назначена только 80,9% пациентов (n=237), статистически значимых отличий по частоте назначения в группах приверженных и неприверженных пациентов не выявлено. В 88,4% врачебных рекомендаций фигурировали ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (n=259): доля иАПФ составила 43,0% (n=126), доля БРА – 45,4% (n=133), хотя уверенной доказательной базы в отношении прогноза ИБС сартаны до сих пор не имеют. Частота назначений обеих групп препаратов в исследуемых популяциях не отличалась.

В структуре антиангинальной фармакотерапии вполне обоснованно первое место принадлежало препаратам первой линии – бета-адреноблокаторам (75,4%, n=221), а брадикардитические антагонисты кальция были назначены в 2,7% (n=8) случаев. В свою очередь дигидропиридины были рекомендованы 45,7% больных (n=134). Соотношение назначаемых групп ЛП сохранялось в практически равнозначных пропорциях у приверженных и неприверженных пациентов.

Особенностью фармакотерапии пожилых пациентов, позволяющей усилить приверженность к лечению, является повышение доли фиксированных комбинаций ЛС. К сожалению, частота подобных назначений в изучаемой популяции составила лишь 10,6% (n=31). При этом в группе неприверженных она была статистически незначимо меньше, чем в группе приверженных к фармакотерапии больных.

Примечательно, что среди приверженных пациентов было больше больных, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования – 8,2% против 2,7% (p=0,019), а по чрескожному коронарному вмешательству таких различий не отмечено (30,8% против 32,0%; p=0,416). Возможно, данная находка объясняется большей тяжестью операции аортокоронарного шунтирования, после которой пациенты внимательнее относятся к лечению.

Таким образом, представленные в сравнении данные по демографическим характеристикам и медицинскому

Table 3. Modifiable risk factors in adherent and non-adherent elderly patients with coronary artery disease

Таблица 3. Модифицируемые факторы риска у приверженных и неприверженных терапии пожилых пациентов с ИБС

Параметр	Группа приверженных (n=146)	Группа неприверженных (n=147)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,6±4,9	29,2±4,7
САД, мм рт.ст.	136,1±16,7	135,4±19,2
ДАД, мм рт.ст.	79,1±8,9	77,9±10,1
ОХС, ммоль/л	4,7±1,2	5,2±1,4*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4±0,9	2,8±1,2*
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,9	1,5±0,8
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,3	1,4±0,3
Гликированный гемоглобин, %	6,9±1,3	6,8±0,9
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	6,4±2,6	6,1±1,6
Данные представлены в виде M±SD		
*p<0,05 по сравнению с группой приверженных		
ИБС – ишемическая болезнь сердца, САД – sistолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности		

Table 4. Use of resources of the health care system in primary outpatient care in in adherent and non-adherent elderly patients with coronary artery disease

Таблица 4. Использование ресурсов системы здравоохранения на уровне первичного амбулаторного звена среди приверженных и неприверженных терапии пожилых пациентов с ИБС

Параметр	Группа приверженных (n=146)	Группа неприверженных (n=147)
Визиты к кардиологу, п	3 (2; 6,75)	3 (2; 6)
Визиты к врачу общей практики, п	3 (1; 8)	5 (2; 9)*
ДЛО, п (%)	74 (50,7)	79 (53,7%)
Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное		
*p<0,05 по сравнению с группой приверженных		
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ДЛО – дополнительное лекарственное обеспечение		

анамнезу, а также по структуре фармакотерапии ИБС у приверженных и неприверженных пожилых пациентов свидетельствуют о сопоставимости данных групп, что позволяет в качестве следующего шага исследования дать обоснованную оценку результатам курации больных. В связи с этим с целью анализа модифицируемых физиологических и биохимических факторов риска

нами были изучены результаты ряда инструментальных и лабораторных обследований приверженных и неприверженных пациентов (табл. 3).

В целом изучаемая популяция имела избыточную массу тела как в группе приверженных, так и неприверженных к лечению пациентов. Средние значения sistолического и диастолического АД также не имели статистически значимых различий, хотя этот факт может объясняться тем, что накануне визита к кардиологу пациенты более тщательно выполняют данные им рекомендации, что, безусловно, сказывается на этих показателях [32].

Среди биохимических факторов риска изучаемая популяция была однородной по уровню гликозилированного гемоглобина, глюкозы плазмы крови натощак и некоторых показателей липидного спектра (триглицериды, липопротеины высокой плотности), но в группе неприверженных больных уровни общего холестерина и ХС ЛПНП оказались статистически значимо выше, чем в группе приверженных пациентов.

Заключительным этапом нашей работы явилась оценка количества посещений пожилыми пациентами кардиолога и врача общей практики в течение 12 мес, а также принадлежности к категории ДЛО (табл. 4).

Установлено, что пациенты обеих групп одинаково часто посещали кардиолога, что, вероятно, объясняется сопоставимой тяжестью кардиологического анамнеза больных. По результатам исследования Т.В. Фофановой и соавт. также было установлено, что ДЛО не являлось фактором приверженности у больных артериальной гипертензией с сопутствующей ИБС в условиях амбулаторного наблюдения [29].

Заключение

В условиях амбулаторно-поликлинической практики 50,2% пожилых пациентов с ИБС не привержены фармакотерапии. Основные сопутствующие заболевания и структура лекарственных назначений в рамках фармакотерапии ИБС не влияют на приверженность пожилых пациентов в амбулаторных условиях. Среди неприверженных лечению пожилых больных ИБС статистически значимо чаще встречаются курильщики и пациенты с более высокими уровнями общего холестерина и ХС ЛПНП. Такие пациенты в меньшей степени подвергались операции аортокоронарного шунтирования. Неприверенные лечению пожилые пациенты вынуждены чаще посещать врача общей практики. Наличие рекомендованных препаратов в списке дополнительного лекарственного обеспечения не способствовало более высокой приверженности в изучаемой популяции больных.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):1-25. DOI:10.1016/j.jacc.2017.04.052.
2. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation.* 2014;129(14):1483-92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004042.
3. Tkacheva ON, Belenkov YN, Karlov YA, Zyryanov SK. Gerontology Issues in Cardiology Practice. *Kardiologiya.* 2019;59(12):54-63 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Беленков Ю.Н., Карлов Ю.А., Зырянов С.К. Проблемы гериатрии в кардиологической практике. *Кардиология.* 2019;59(12):54-63]. DOI:10.18087/cardio.2019.12.n876.
4. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Duplyakov DV. Problems of providing cardiac care for later-life patients: status and prospects. Part 1. Ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2017;3(14):15-21 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Дупляков Д.В. Проблемы оказания кардиологической помощи пациентам старческого возраста: статус и перспективы. Часть 1. Ишемическая болезнь сердца. *Кардиология.* 2017;3(14):15-21]. DOI:10.24411/2309-1908-2017-00001.
5. Knutti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/euroheartj/ehz425.
6. Chaudri NA. Adherence to Long-term Therapies Evidence for Action. *Ann Saudi Med.* 2004;24(3):221-2. DOI:10.5144/0256-4947.2004.221.
7. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2940-8. DOI:10.1093/euroheartj/ehz295.
8. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs.* 2013;73(6):545-62. DOI:10.1007/s40265-013-0041-3.
9. Chen HY, Saczynski JS, Lapane KL, et al. Adherence to evidence-based secondary prevention pharmacotherapy in patients after an acute coronary syndrome: A systematic review. *Heart Lung.* 2015;44(4):299-308. DOI:10.1016/j.hrtlng.2015.02.004.
10. George J, Elliott RA, Stewart DC. A systematic review of interventions to improve medication taking in elderly patients prescribed multiple medications. *Drugs Aging.* 2008;25(4):307-24. DOI:10.2165/00002512-200825040-00004.
11. Topinkova E, Baeyens JP, Michel JP, Lang PO. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging.* 2012;29(6):477-94. DOI:10.2165/11632400-000000000-00000.
12. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9(1):11-23. DOI:10.1016/j.amjpharm.2011.02.004.
13. Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther.* 1998;20(4):764-71. DOI:10.1016/s0149-2918(98)80139-2.
14. Lenzi J, Rucci P, Castaldini I, et al. Does age modify the relationship between adherence to secondary prevention medications and mortality after acute myocardial infarction? A nested case-control study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):243-50. DOI:10.1007/s00228-014-1793-8.
15. Zullig LL, Ramos K, Bosworth HB. Improving Medication Adherence in Coronary Heart Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(11):113. DOI:10.1007/s11886-017-0918-y.
16. Du L, Cheng Z, Zhang Y, et al. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(9):962-70. DOI:10.1177/2047487317695628.
17. Bochkareva EV, Butina EK, Kim IV, et al. Adherence to antihypertensive medication in Russia: a scoping review of studies on levels, determinants and intervention strategies published between 2000 and 2017. *Arch Public Health.* 2019;77(1):43. DOI:10.1186/s13690-019-0366-9.
18. Tkacheva ON, Kotovskaja JuV, Runihina NK, et al. Pharmacotherapy in the elderly and senile age. Moscow: Prometej; 2019 (In Russ.) [Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Руничина Н. К. и др. Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. М.: Прометей; 2019].
19. Bojcov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(6):7-122 (In Russ.) [Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2018;(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
20. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. 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., Бакулина Н.В., и др. 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.
21. Orimo H. Reviewing the definition of elderly. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 2006;43(1):27-34. DOI:10.3143/geriatrics.43.27.
22. Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(3):427-45. DOI:10.1111/bcpt.12194.
23. Culig J, Leppé M. From Morisky to Hill-bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Coll Antropol.* 2014;38(1):55-62.
24. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74. DOI:10.1097/00005650-198601000-00007.
25. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(5):348-54. DOI:10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
26. Lukina YV, Martsevich SY, Kutishenko NP. The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(1):63-5 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишено Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(1):63-5]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-5.
27. Tan X, Patel I, Chang J, et al. Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Innov Pharm.* 2014;5(165):1-8.
28. Lukina YV, Dmitrieva NA, Kutishenko NP, et al. The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry "PROFILE"). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(5):72-8 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Кутишено Н.П., и др. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ"). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(5):72-8]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-5-72-78.
29. Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, Deev AD. Adherence to Therapy in the Outpatient Setting: the Ability to Identify and Assess the Effectiveness of Therapy. *Kardiologija.* 2017;57(7):35-42 (In Russ.) [Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Деев А.Д. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. Кardiologija. 2017;57(7):35-42]. DOI:10.18087/cardio.2017.7.10004.
30. Warren JR, Falster MO, Fox D, Jorm L. Factors influencing adherence in long-term use of statins. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(12):1298-307. DOI:10.1002/pds.3526.
31. Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY. Treatment adherence: modern view on a well known issue. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(1):91-5 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишено Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(1):91-5]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-1-91-95.
32. Feinstein AR. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Arch Intern Med.* 1990;150(7):1377-8.

About the Authors / Информация об авторах

- Зырянов Сергей Константинович** [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
- Шкrebнева Ирина Ивановна** [Irina I. Shkrebinova]
eLibrary SPIN: 1105-5760, ORCID: 0000-0002-0070-3115
- Шиндрияева Наталья Николаевна** [Natalia N. Shindryaeva]
eLibrary SPIN: 1105-5760, ORCID: 0000-0001-6560-2756

Ключев Дмитрий Алексеевич [Dmitry A. Kliuev]

eLibrary SPIN: 8960-7798, ORCID: 0000-0003-2400-3938

Степанян Люсинэ Наираевна [Liusine N. Stepanyan]

eLibrary SPIN: 9275-2479, ORCID: 0000-0002-6012-8917

Луценко Артем Михайлович [Artem M. Lutsenko]

eLibrary SPIN: 6680-2398, ORCID: 0000-0002-9289-6849

Цай Александра Трофимовна [Aleksandra T. Tsay]

eLibrary SPIN: 7456-5859, ORCID: 0000-0002-0231-3719

Данилова Арина Александровна [Arina A. Danilova]

eLibrary SPIN: 5526-1622, ORCID: 0000-0001-9569-7258

Динамика функции почек у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий, получающих дабигатран

Новикова Н.А., Салпагарова З.К.* , Чашкина М.И., Быкова А.А., Алимова З.А., Ядыкина А.С., Меситская Д.Ф., Бабакова Н.А., Андреев Д.А.

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

Для профилактики тромботических событий при фибрилляции предсердий (ФП) рекомендуется назначение антикоагулянтов. По данным randomized clinical trials высокая эффективность антикоагулянтов не всегда может быть реализована в реальной клинической практике. В настоящее время в нашей стране недостаточно исследований по применению прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек.

Цель. Изучить динамику скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек (СКФ <45 мл/мин/1,73²) у пациентов, принимающих дабигатран.

Материал и методы. Проведен субанализ одноцентрового проспективного исследования по оптимизации антикоагулянтной терапии в амбулаторной практике. Исходно включено 133 пациента, принимающих дабигатран, в окончательный анализ включено 79 пациентов. Конечные точки – изменение СКФ по формуле CKD-EPI на момент включения и через 6, 12, 24 и 60 мес наблюдения. Под изменением функции почек принимали уменьшение или увеличение СКФ на ≥5 мл/мин.

Результаты. Средний срок наблюдения за пациентами составил 1785±218 дней. У 116 (87,2%) пациентов СКФ составила >45 мл/мин/1,73². СКФ<45 мл/мин/1,73² отмечалась у 17 (12,8%) пациентов. Средний балл по шкале HAS-BLED составил 1,8, по шкале CHA₂DS₂VASC – 3,8. За время наблюдения у пациентов отмечено 3 больших и 133 малых кровотечения. Большие ($p=0,025$) и малые ($p=0,012$) кровотечения отмечались статистически значимо чаще среди пациентов с СКФ<45 мл/мин. У 66 (49,6%) пациентов в течение 5 лет наблюдения СКФ снизилась в среднем на 3,32 мл/мин/1,73² в год. Среди пациентов с исходно сниженной СКФ (<45 мл/мин) статистически значимого изменения СКФ на фоне приема дабигатрана не выявлено. Смертность в этой группе за время наблюдения составила 61,5%.

Заключение. У 49,6% пациентов в течение 5 лет наблюдения СКФ снизилась в среднем на 3,32 мл/мин/1,73² в год, что не превышает показатели, характерные для пациентов с сердечно-сосудистыми событиями и ХБП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, хроническая болезнь почек, кровотечения, скорость клубочковой фильтрации.

Для цитирования: Новикова Н.А., Салпагарова З.К., Чашкина М.И., Быкова А.А., Алимова З.А., Ядыкина А.С., Меситская Д.Ф., Бабакова Н.А., Андреев Д.А. Динамика функции почек у пациентов с ХБП и ФП, получающих дабигатран. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):186-192. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-04.

Dynamics of Kidney Function in Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation Who Receive Dabigatran

Novikova N.A., Salpagarova Z.K.* , Chashkina M.I., Bykova A.A., Alimova Z.A., Yadykina A.S., Mesitskaya D.F., Babakova N.A., Andreev D.A. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent type of supraventricular arrhythmias. The anticoagulant therapy should be prescribed to prevent thromboembolic events. According to randomized clinical trials, anticoagulants do not always prove their high efficiency in the real clinical practice. It is a complicated issue for any doctor to prescribe the anticoagulant therapy for patients with AF and CKD. 30 % of patients with atrial fibrillation are known to have chronic kidney disease, while 10–15 % of patients with chronic kidney disease are diagnosed with atrial fibrillation. Currently, there are scarce studies into the use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease (in case of Glomerular Filtration Rate (GFR) below 45 ml/min/1.73 m²).

Aim. To determine the dynamics of GFR in patients with AF and CKD (in case of GFR below 45 ml/min/1.73 m²).

Material and Methods. The sub-analysis was carried out to examine a single-centre prospective study into the optimization of the anticoagulant therapy in the outpatient practice. Initially, 133 dabigatran taking patients were enrolled in the study, and 79 patients were included in the final analysis. Endpoints were changes in Glomerular Filtration Rate (CKD-EPI) formulae as of the inclusion date, in 6, 12, 24 and 60 months after the inclusion. Changes in the renal function shall mean a decrease or increase in GFR by ≥5 ml/min.

Results. The average follow-up period for patients was 1785 ± 218 days. A GFR>45 ml/min/1.73 m² occurred in 116 (87.2%) patients, and a GFR <45 ml/min/1.73 m² was found in 17 (12.8%) patients. The average HAS-BLED score was 1.8, and CHA₂DS₂VASC score – 3.8. During the observation period, there were 3 cases of major bleeding and 133 cases of minor bleeding. Both major ($p=0.025$) and minor ($p=0.012$) bleeding were statistically significant more frequent in patients with GFR below 45 ml/min. During 5 years of follow-up, 66 (49.6%) patients had an average decrease in GFR of 3.32 ml/min/1.73 m² per year. Patients with the initially declined GFR (below 45 ml/min) did not demonstrate a significant dynamic of the renal function during the dabigatran therapy. The mortality rate in this group during the observation period was 61.5%.

Conclusion. In 49.6% of patients during 5 years of follow-up, GFR decreased by an average of 3.32 ml/min/1.73 m² per year, which does not exceed the indicators typical for patients with cardiovascular events and CKD.

Key words: atrial fibrillation, chronic kidney disease, anticoagulants, warfarin, bleeding.

For citation: Novikova N.A., Salpagarova Z.K.* , Chashkina M.I., Bykova A.A., Alimova Z.A., Yadykina A.S., Mesitskaya D.F., Babakova N.A., Andreev D.A. Dynamics of Kidney Function in Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation Who Receive Dabigatran. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):186-192. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-04.

Received/Поступила: 25.03.2021

Accepted/Принята в печать: 29.03.2021

* Corresponding author (Автор, ответственный за переписку):
salpagarova_z_k@staff.sechenov.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная разновидность наджелудочковых нарушений ритма сердца – 1-2% в общей популяции [1,2]. По данным отечественных регистров частота ФП составляет 2,3% наблюдений при анализе данных региональной поликлиники [2], 4,2% от всех случаев госпитализации за год в многопрофильный стационар [3] и 21-31% от всех госпитализированных за год в кардиологическое отделение [4,7]. ФП является одним из основных патогенетических факторов развития ишемического инсульта, который в настоящее время становится одной из ведущих причин смертности и инвалидизации взрослого населения в развитых странах [1,6].

Для профилактики тромботических событий рекомендуется поведение антикоагулянтной терапии (АКТ). По данным рандомизированных клинических исследований высокая эффективность антикоагулянты препаратов не всегда может быть реализована в реальной клинической практике, при этом данные о приверженности пациентов к АКТ после выписки из стационара ограничены. По данным выборки пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и ФП из регистра РЕКОРД-3 [7] после выписки из стационара АКТ назначается 1/3 больных, а приверженность к лечению через 6-12 мес снижается с 28% до 18%. Для улучшения данных показателей в настоящее время широко распространены кабинеты контроля антитромботической терапии.

В практике врача сложной клинической задачей является назначение АКТ пациентам с ФП и сопутствующими заболеваниями. Высокий риск тромботических осложнений, исходно характерный для пациентов с ФП, возрастает при сочетании с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями и хронической болезнью почек (ХБП) [5,8]. Одной из сложных задач для врача является назначение АКТ пациентам с ФП и ХБП. Известно, что у 30% населения с ФП диагностируется ХБП, и у 10-15% пациентов с ХБП встречается ФП [9]. Сочетание у пациентов ХБП и ФП заставляет задуматься об изменениях фармакокинетики и фармакодинамики назначаемых лекарственных препаратов, а значит – и об эффективности и безопасности проводимой терапии. Для кардиолога это имеет особое значение при назначении АКТ в качестве тромбопрофилактики у пациентов с ФП и ХБП [9,10]. В настоящее время у пациентов с ФП рекомендуется использовать прямые оральные антикоагулянты (ПОАК: апиксабан, ривароксабан и дабигатран) [11,12]. Отметим, что назначение дабигатрана ограничено пациентам со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)<30 мл/мин/1,73m², а применение ингибито-

ров фактора Xa (апиксабана и ривароксабана) противопоказано лицам с СКФ<15 мл/мин/1,73m² [13,14].

В настоящее время в нашей стране недостаточно исследований по применению ПОАК у пациентов с ФП и ХБП (при СКФ<45 мл/мин/1,73m²). Имеется несколько исследований по применению апиксабана и ривароксабана у пациентов с поздними стадиями ХБП, однако нет результатов использования дабигатрана у пациентов с СКФ<45 мл/мин/1,73m².

Цель исследования: изучить динамику СКФ у пациентов с ФП и ХБП (СКФ<45 мл/мин/1,73m²), принимающих дабигатран.

Материал и методы

Проведен субанализ одноцентрового проспективного исследования по оптимизации АКТ в амбулаторной практике. В основное исследование включались пациенты старше 18 лет с ФП и показаниями для назначения АКТ, наблюдавшиеся в кабинете контроля антикоагулянтной терапии на базе кардиологического отделения УКБ №1 Сеченовского Университета с 2013 по 2015 гг. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике. Все пациенты подписали информированное согласие.

Критерии включения в субанализ: СКФ при включении в исследование <90 мл/мин/1,73 m², прием дабигатрана.

Информация собиралась в течение первой и последующих консультаций. Всем больным оценивался риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂VASc, риск кровотечений по шкале HAS-BLED.

Конечные точки – изменение СКФ CKD-EPI на момент включения, через 6, 12, 24 и 60 мес после включения. Под изменением функции почек принималось уменьшение или увеличение СКФ на ≥5 мл/мин/1,73 m². Всем пациентам, включенным в исследование, оценивались риски сердечно-сосудистых осложнений по шкале MACE, количество больших и малых кровотечений по шкале TIMI, системных тромбоэмболий, смертность. Также оценивались сывороточный креатинин и СКФ через 3-5 лет.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 23.0. Для оценки нормальности распределения данных был проведен тест Колмогорова-Смирнова. Для переменных с нормальным распределением данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), для переменных с непараметрическим распределением – в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (25%; 75%). Основные характеристики групп сравнивались с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера для порядковых переменных, критерия Крускала-Уоллиса для независимых выборок для непрерывных переменных с рас-

пределением отличным, от нормального. Динамика показателей оценивалась с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок. Анализ выживаемости проводился с помощью регрессионного анализа Кокса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

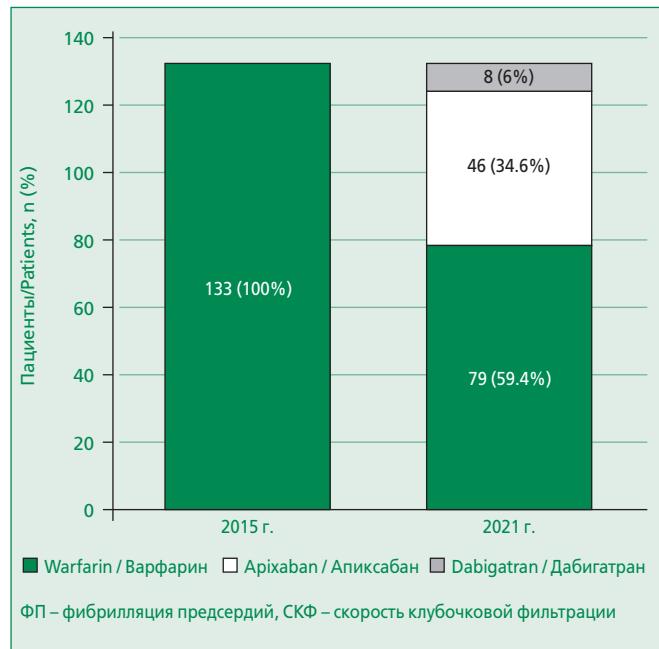


Figure 1. Anticoagulants prescribed by the doctor for patients with atrial fibrillation and decreased glomerular filtration rate at the beginning of the study and after 5 years of follow-up (n=133)

Рисунок 1. Антикоагулянты, назначенные пациентам с ФП и снижением СКФ по решению лечащего врача, в начале исследования и через 5 лет наблюдения (n=133)

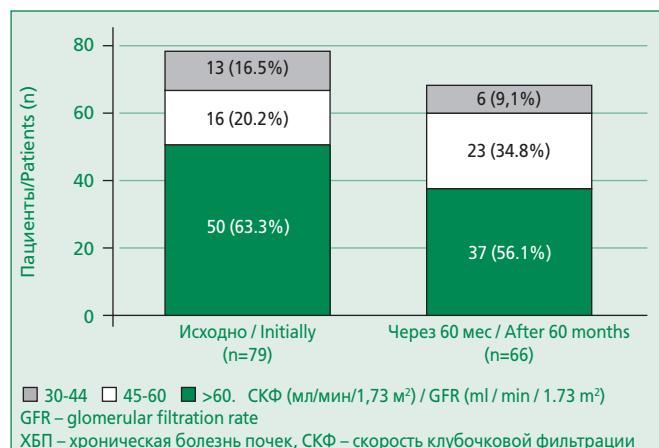


Figure 2. Distribution of stages of chronic kidney disease at baseline and after 60 months of follow-up in patients included in the subanalysis

Рисунок 2. Распределение стадий ХБП исходно и через 60 мес наблюдения у пациентов, включенных в субанализ

Результаты

Из 782 пациентов с ФП и показаниями к АКТ 137 больных принимали дабигатран. Критериям включения в субанализ в начале исследования соответствовало 133 пациента, часть из которых в течение времени наблюдения сменили антикоагулянт по различным причинам (рис. 1). Если конечная точка наступала у пациента раньше 2021 г., и он продолжал прием дабигатрана, то этот пациент включался в окончательный анализ, если проводилась замена препарата, то больной исключался из исследования. В окончательный анализ включено 79 пациентов (59,4%), принимавших дабигатран, с СКФ при включении в исследование <90 мл/мин/1,73 м². Клинико-демографическая характеристика представлена в табл. 1.

У 66 пациентов (83,5%) пациентов СКФ составила ≥ 45 мл/мин/1,73 м², СКФ <45 мл/мин/1,73 м² отмечалась у 13 (16,5%) пациентов (рис. 2).

Риск кровотечений и тромбоэмбологических событий представлен на рис. 3. Средний балл по шкале HAS-BLED составил 1,8, по шкале CHA₂DS₂VASc – 3,8.

Средний срок наблюдения за пациентами составил 1785 ± 218 дней (минимально 679 дней, максимально 1849 дней).

Функция почек у пациентов с ФП с СКФ <90 мл/мин/1,73 м² статистически значимо снизилась

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients included in the analysis (n=79)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в анализ (n=79)

Параметр	Значение
Возраст, лет	64±11
Мужчины, n (%)	29 (36,7)
Сопутствующие заболевания	
Гипертоническая болезнь, n (%)	51 (64,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	21 (26,6)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	14 (17,7)
Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	49 (62)
Сахарный диабет, n (%)	15 (19)
СКФ, мл/мин/1,73m ²	68 (54; 78)
CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы	3,8±1,6
HAS-BLED, баллы	1,8±0,8
Фармакотерапия	
Бета-адреноблокаторы, n (%)	79 (100)
иАПФ, n (%)	53 (67,1)
Диуретики, n (%)	31 (39,2)
Дигоксин, n (%)	13 (16,5)
ACK, n (%)	20 (25,3)
Статины, n (%)	64 (81)
Данные представлены в виде M±SD или Me (25%; 75%), если не указано иное	
ТИА – транзиторная ишемическая атака, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ACK – ацетилсалациловая кислота	

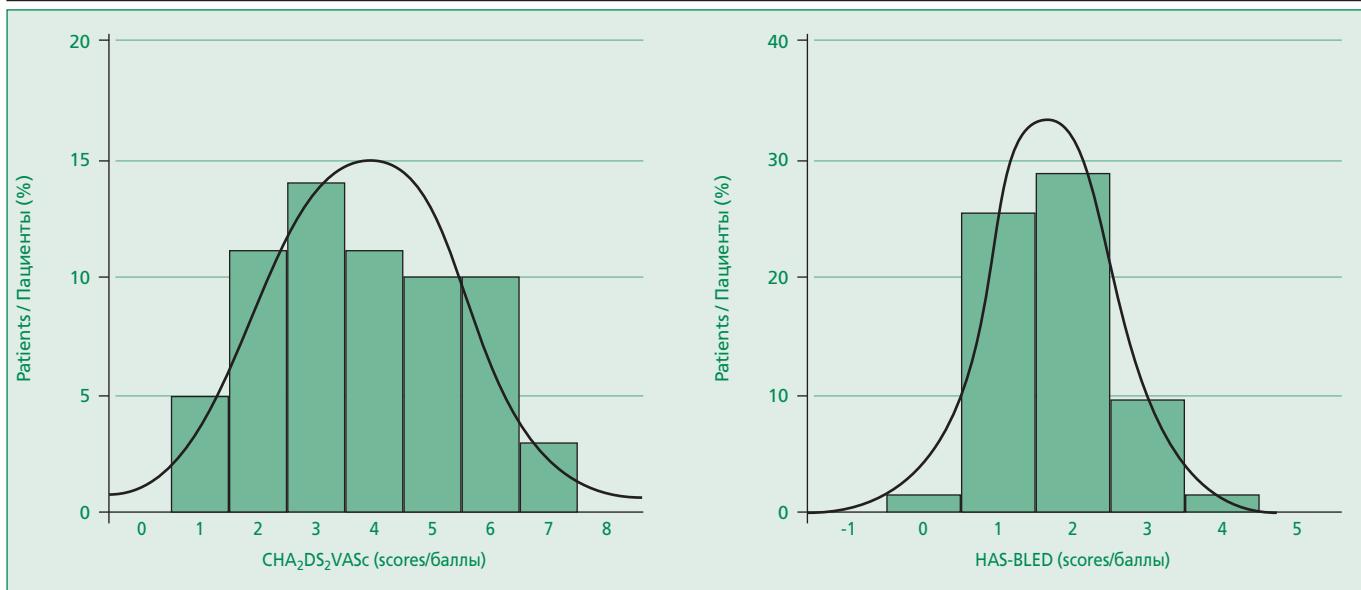


Figure 3. Risks of thromboembolic events (CHA₂DS₂-VASc) and bleeding (HAS-BLED) in patients included in the subanalysis
Рисунок 3. Риски тромбоэмбологических событий (по шкале CHA₂DS₂-VASc) и кровотечений (по шкале HAS-BLED)
у пациентов, включенных в субанализ

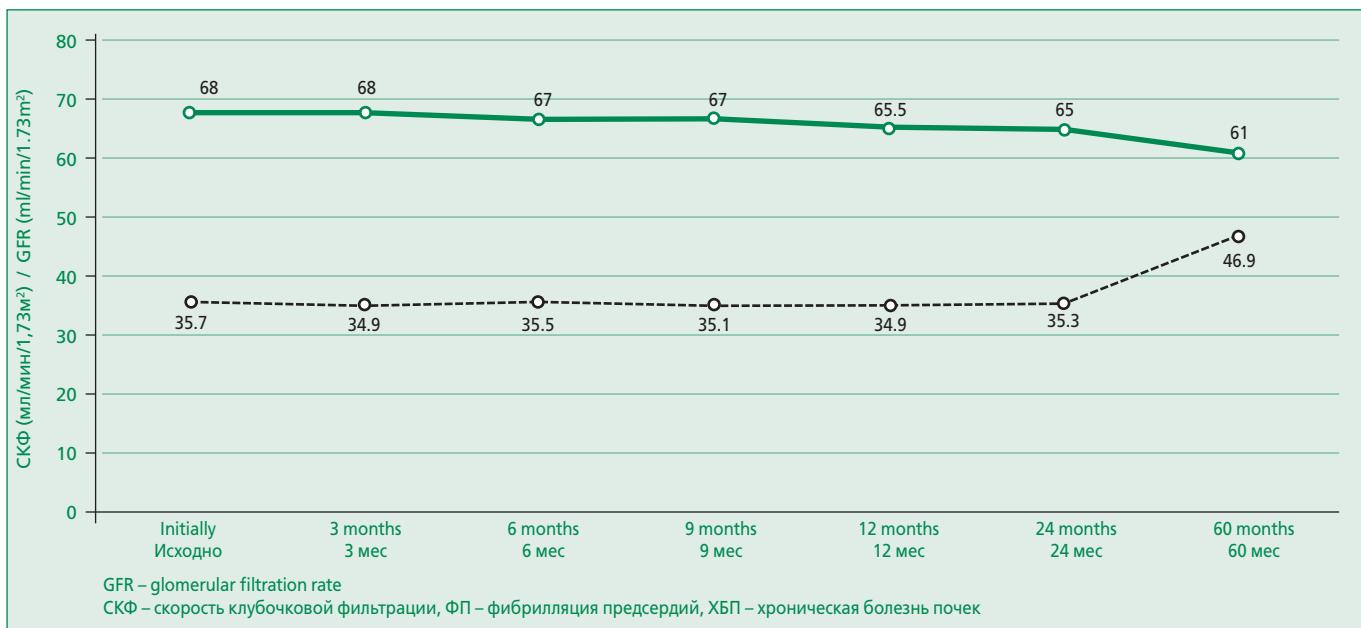


Figure 4. Changes in glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease included in the study

Рисунок 4. Динамика СКФ у пациентов с ФП и ХБП, включенных в исследование

с 68 (54; 78) мл/мин до 61 (54,8; 74,4) мл/мин в течение 5 лет наблюдения ($p<0,0001$; рис 4). В среднем снижение СКФ составило 4,9 мл/мин/1,73 м². В течение времени наблюдения у 50% ($n=33$) пациентов СКФ снизилась более чем на 5 мл/мин/1,73 м². У 24,2% ($n=16$) СКФ повысилось более чем на 5 мл/мин/1,73 м², и у 25,8% ($n=17$) СКФ не изменилась.

При сравнении пациентов с ухудшившейся СКФ в течение времени наблюдения с остальными больными (СКФ стабильна или повысилась) статистически значи-

мых различий по клинико-демографическим характеристикам не выявлено.

Изменение СКФ среди пациентов, у которых зафиксировано снижение почечной функции, составило $16,6 \pm 7,4$ мл/мин/1,73 м² (-3,32 мл/мин/1,73 м²/год). Все пациенты, у которых зарегистрировано снижение почечной функции, были среди больных с исходной СКФ ≥ 45 мл/мин (рис. 5).

Следует отметить, что среди пациентов с исходно сниженной СКФ (<45 мл/мин) статистически значимого снижения функции почек не выявлено (рис. 4).

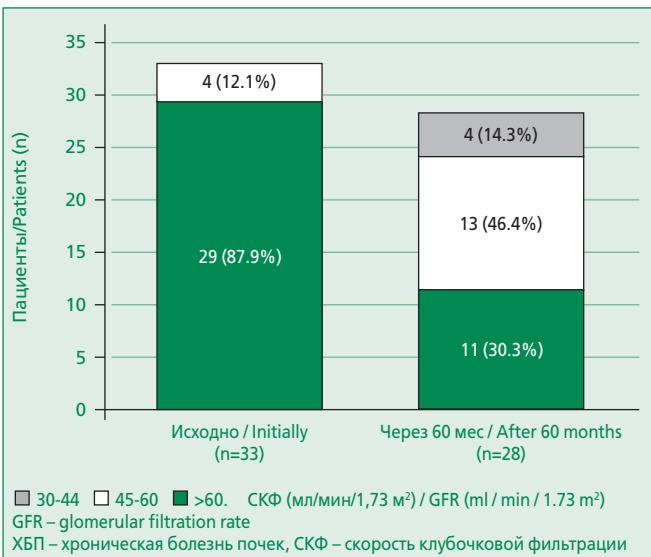


Figure 5. Distribution of stages of chronic kidney disease in patients with a decrease in glomerular filtration rate during the observation period

Рисунок 5. Распределение стадий ХБП у пациентов со снижением СКФ за время наблюдения

Обращает на себя внимание факт повышения средней СКФ с 35,7 до 46,9 мл/мин/1,73 м² у данной группы пациентов через 5 лет наблюдения. Это связано с тем, что из 13 пациентов с СКФ<45 мл/мин/1,73 м², включенных в исследование, за время наблюдения 8 человек умерли от разных причин. Оставшиеся 5 пациентов были с исходно более высокой СКФ, у которых за время наблюдения СКФ не снизилась.

За время наблюдения у пациентов случилось 3 больших и 133 малых кровотечения. И большие ($p=0,025$), и малые ($p=0,012$) кровотечения наблю-

Table 2. Causes of death among patients included in the study

Таблица 2. Причины смерти среди пациентов, включенных в исследование

Причина смерти	Количество
Ишемические события, n (%) из них	7 (8,9)
• ОНМК	3 (3,8)
• ИМ	2 (2,5)
• ТЭЛА	2 (2,5)
Онкологическое заболевание, n (%)	2 (2,5)
Грипп, n (%)	1 (1,3)
COVID-19, n (%)	1 (1,3)
ДТП, n (%)	1 (1,3)
Причина неизвестна, n (%)	1 (1,3)
Общая смертность – 3,3% в год	
Смертность от сердечно-сосудистых причин – 1,8% в год	
Смертность от инфаркта миокарда – 0,5% в год	
Смертность от тромбоэмбolicких событий (ОНМК и ТЭЛА) – 1,01% в год	
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ – инфаркт миокарда, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ДТП – дорожно-транспортное происшествие	

дались статистически значимо чаще среди пациентов с СКФ<45 мл/мин.

В течение 5 лет наблюдения скончались 13 пациентов (табл. 2).

При выполнении регрессионного анализа Кокса выявлено, что риск смерти больше у пациентов с более выраженным снижением СКФ при включении (рис. 6).

Учитывая небольшой характер выборки, оценить, является ли снижение СКФ независимым предиктором плохого прогноза у пациентов с ФП и ХБП, оказалось невозможным.

Обсуждение

Эффективность и безопасность дабигатрана для профилактики тромботических осложнений при ФП доказана в крупном многоцентровом слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании RE-LY [16], в которое было включено 18113 пациентов с неклапанной ФП и показаниями к приему АКТ. 20% пациентов, включенных в исследование, имели клиренс креатинина 30-49 мл/мин, пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин не включали в исследование. Несмотря на то, что 80% дабигатрана выводится из организма с помощью почечной экскреции, профиль эффективности обеих доз сохранялся независимо от функции почек, а относительный риск больших кровотечений был ниже или сопоставим с варфарином в зависимости от функции почек в исследовании [16].

В проспективном исследовании IDEA [17] у пациентов, принимавших дабигатран, оценивалась частота нефропатии и изучалась возможная корреляция

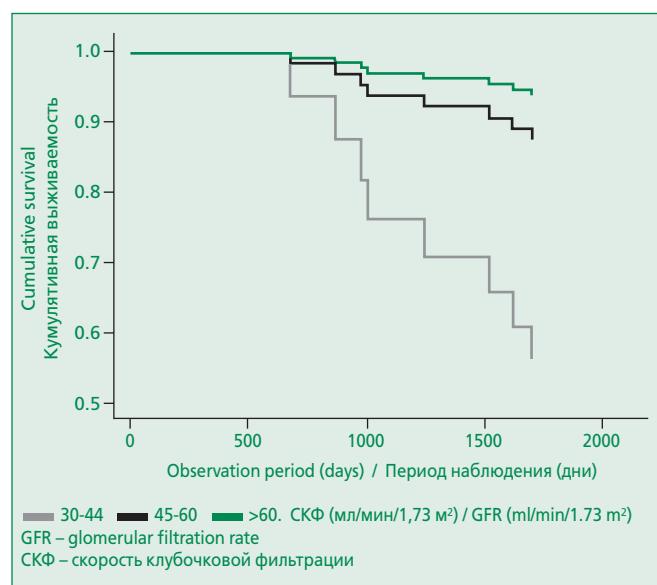


Figure 6. Survival of patients included in the study (n=79)

Рисунок 6. Выживаемость пациентов, включенных в исследование (n=79)

между концентрацией дабигатрана в плазме и ухудшением функции почек. Исследователи пришли к выводу, что отсутствует какое-либо стойкое негативное воздействие дабигатрана этексилата на функцию почек, а также связь между его высокой концентрацией и повреждением почек.

Также известно, что СКФ снижается с возрастом, в среднем на 0,4 мл/мин в год [18]. У пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями снижение СКФ более выраженное и составляет, по данным некоторых авторов, 1,83 мл/мин/1,73 м² в год [19]. У пациентов с ХБП 3а-5 стадиями снижение СКФ составляет 2,65 мл/мин/1,73 м² в год [19].

В исследование Y. Xiaoxi и соавт. [20] было включено 9769 пациентов с неклапанной ФП, которым были впервые назначены антикоагулянты (апикабан, дабигатран, ривароксабан или варфарин). Авторы анализировали частоту наступления почечных конечных точек ($\geq 30\%$ снижения СКФ, удвоение уровня креатинина, острая почечная недостаточность, наступление ХБП). Суммарный двухлетний риск этих событий для дабигатрана составил 4%. По сравнению с варфарином прием дабигатрана был ассоциирован со снижением риска удвоения креатинина и острой почечной недостаточности.

Особенностью нашего исследования было включение в анализ только пациентов со сниженной СКФ (<90 мл/мин/1,73 м²) и длительный срок наблюдения (5 лет). У 50% пациентов в течение 5 лет наблюдения СКФ снизилась в среднем на 3,32 мл/мин/1,73 м² в год, что не превышает показатели, характерные для пациентов с сердечно-сосудистыми событиями и ХБП. Также к особенностям исследования сле-

дует отнести отсутствие динамики СКФ среди пациентов с исходно сниженной СКФ (<45 мл/мин/1,73 м²), что, вероятно, связано с небольшой выборкой пациентов.

В исследовании также подтверждены данные об увеличении частоты кровотечений и смертности среди пациентов с ХБП (<45 мл/мин/1,73 м²). При анализе смертности получены данные, сопоставимые с большими исследованиями RE-LY и RELY-ABLE.

Основным ограничением исследования является малый объем выборки, что может оказать влияние на точность полученных результатов.

Заключение.

У 50% пациентов в течение 5 лет наблюдения СКФ снижалась в среднем на 3,32 мл/мин/1,73 м² в год, что не превышает показатели, характерные для пациентов с сердечно-сосудистыми событиями и ХБП. Через 5 лет наблюдения у пациентов с исходной СКФ <45 мл/мин/1,73 м² отмечено повышение средней СКФ с 35,7 до 46,9 мл/мин/1,73 м². Это связано с тем, что из 13 пациентов с СКФ <45 мл/мин/1,73 м², включенных в исследование, за время наблюдения 8 умерло от разных причин, у остальных пациентов снижения СКФ не отмечалось.

Отношения и Деятельность: публикация статьи поддержана компанией Берингер Ингельхайм, что никаким 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.

References / Литература

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014;129(8):837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. Yakusevich VV, Pozdnyakova EM, Yakusevich VV, et al. Atrial fibrillation outpatient: basic characteristics. The first data of the register REKVAZA FP-YAROSLAVL. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(2):149-52 (In Russ.) [Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Якусевич В.В., и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП-ЯРОСЛАВЛЬ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2):149-52]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-2-149-152.
3. Valiakhmetov MN, Gomova TA, Lukyanov MM, et al. Patients with atrial fibrillation in a multidisciplinary hospital: hospitalization structure, concomitant cardiovascular diseases and drug therapy (data from the REKVAZA FP-TULA register). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(4):495-505 (In Russ.) [Валиахметов М.Н., Гомова Т.А., Лукьянов М.М., и др. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-ТУЛА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(4):495-505]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-495-505.
4. Tuchkov AA, Gogolashvili NG, Yaskevich RA. Assessment of the dynamics of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation during 2015-2017. According to the register of the clinic of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):43-8 (In Russ.) [Тучков А.А., Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. Оценка динамики антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение 2015-2017 гг. по данным регистра клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера г. Красноярска. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(1):43-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-43-48.
5. Chashkina MI, Kozlovskaya NL, Andreev DA, et al. Prevalence of Advanced Chronic Kidney Disease in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Hospitalized in Cardiology Departments. Kardiologiya. 2020;60(2):41-6 (In Russ.) [Чашкина М.И., Козловская Н.Л., Андреев Д.А., и др. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. Кардиология. 2020;60(2):41-6]. DOI:10.18087/cardio.2020.2.n823.
6. Patino MI, Kraus P, Bishop MA. Implementation of patient education software in an anticoagulation clinic to decrease visit times for new patient appointments. Patient Educ Couns. 2019;102(5):961-7. DOI:10.1016/j.pec.2018.12.023.
7. Haut ER, Aboagye JK, Shaffer DL, et al. Effect of Real-time Patient-Centered Education Bundle on Administration of Venous Thromboembolism Prevention in Hospitalized Patients. JAMA Netw Open. 2018;1(7):e184741. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2018.4741.
8. Reinecke H, nabauer M, Gerth A, et al. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. Kidney International. 2015;87(1):200-9. DOI:10.1038/ki.2014.195.
9. Albrecht D, Turakhia M, Ries D, et al. Pharmacokinetics of Ticardipine and Warfarin in Patients with Severe Chronic Kidney Disease. Thrombosis and Haemostasis. 2017;117(11):2026-33. DOI:10.1160/TH16-10-0815.
10. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, et al. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2018;13(7):1085-95. DOI:10.2215/CJN.00340118.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.

Dabigatran Treatment in Patients with AF and CKD
Лечение дабигатраном при ФП и ХБП

-
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/ NEJMoa0905561.
14. Hohnloser SH, 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. *European Heart Journal*. 2012;33(22):2821-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehs274.
15. 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;39:1330-93. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
16. Molteni M, Crippa M, Orenti A, et al. Investigation on Dabigatran Etxilate and Worsening of Renal Function in Patients with Atrial fibrillation: The IDEA Study. *Clin Drug Investig*. 2019;39(4):355-362. DOI:10.1007/s40261-018-0742-1.
17. Keller C, Katz R, Sarnak MJ, et al. Inflammatory biomarkers and decline in kidney function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:119-24. DOI:10.1093/ndt/gfp429.
18. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-S115. DOI:10.1016/j.kint.2020.06.019.
19. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal Outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *JACC*. 2017;70:2621-32. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.

About the Authors / Сведения об авторах:

Новикова Нина Александровна [Nina A. Novikova]
eLibrary SPIN 7876-8609 ORCID 0000-0002-1645-781X.
Салпагарова Зухра Казбековна [Zukhra K. Salpagarova]
eLibrary SPIN 7769-9637 ORCID 0000-0002-3279-7566.
Чашкина Мария Игоревна [Maria I. Chashkina]
eLibrary SPIN 3318-4979 ORCID 0000-0002-9593-6148.
Быкова Александра Александровна [Aleksandra A. Bykova]
eLibrary SPIN 8234-0523 ORCID 0000-0002-2035-2340.
Алимова Зульфия Амраховна [Zulfiya A. Alimova]
eLibrary SPIN 7188-8274 ORCID 0000-0003-3735-6281.

Ядыкина Анастасия Сергеевна [Anastasia S. Yadykina]
eLibrary SPIN 2758-3152 ORCID 0000-0003-3541-6041.

Меситская Динара Фератовна [Dinara F. Mesitskaya]
eLibrary SPIN 2758-3152 ORCID 0000-0003-3541-6041

Бабакова Надежда Алексеевна [Nadezhda A. Babakova]
ORCID 0000-0002-5874-4008

Андреев Денис Анатольевич [Denis A. Andreev]
eLibrary SPIN 8790-8834 ORCID 0000-0002-0276-7374.

Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности

Миронов Н.Ю.*¹, Юричева Ю.А.¹, Влодзяновский В.В.¹, Соколов С.Ф.¹, Дзаурова Х.М.¹, Голицын С.П.¹, Шубик Ю.В.¹, Берман М.В.¹, Медведев М.М.¹, Ривин А.Е.¹, Пархомчук Д.С.¹, Барыбин А.Е.¹, Баландин Д.А.¹, Баталов Р.Е.¹, Терехов Д.С.¹, Евстифеев И.В.¹, Кильдеев И.Р.¹, Пятаева О.В.¹, Зенин С.А.¹

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Цель. Анализ пострегистрационного применения отечественного антиаритмического препарата III класса Рефракона в лечении фибрилляции (ФП) и трепетания предсердий (ТП) в реальной клинической практике. Сравнение результатов использования препарата первичным клиническим центром, обладающим наибольшим опытом его клинического применения (Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии), с результатами других медицинских центров.

Материал и методы. Ретроспективное многоцентровое когортное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата в дозе до 30 мкг/кг для купирования ФП и ТП в период 24.06.2014 г. по 24.06.2019 г. В исследование включены 727 больных: 451 пациентов первичного центра и 276 больных других медицинских центров.

Первичные конечные точки: восстановление синусового ритма (СР) в течение 24 ч после начала введения препарата в суммарной дозе до 30 мкг/кг; регистрация СР на электрокардиограмме (ЭКГ) через 24 ч от начала введения препарата. Вторичные конечные точки: восстановление СР после введения препарата в дозе 10 мкг/кг; восстановление СР после введения препарата в суммарной дозе до 20 мкг/кг; отсутствие рецидивов ФП/ТП после восстановления СР в течение 24 ч наблюдения после начала введения препарата.

Результаты. Восстановление СР было достигнуто в 53,6% случаев (391 из 727) после введения препарата в дозе 10 мкг/кг, в 73% (531 из 727 больных) – после увеличения дозы до 20 мкг/кг и в 91,6% (666 из 727) – при наращивании дозы до максимальной разрешенной 30 мкг/кг. СР был восстановлен у 89% (402 из 451) больных первичного центра, и у 96% (264 из 276) пациентов других медицинских центров; 95% доверительный интервал (ДИ): (-0,1;-0,03). Сохранение СР через 24 ч от начала введения препарата отмечено у 98% больных (650 из 666 больных с восстановленным СР). Среди больных первичного центра сохранение СР отмечено у 390 из 402 больных (97%). Среди пациентов других медицинских центров – у 260 из 264 больных (98,5%); 95% ДИ (-0,09; 0,06).

Заключение. Антиаритмический препарат Рефракон демонстрирует высокую эффективность в купировании ФП и ТП в реальной клинической практике. Показатели эффективности при использовании в других медицинских центрах не уступают результатам первичного клинического центра, обладающего наибольшим опытом использования препарата.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, лечение, кардиоверсия, восстановление ритма, контроль ритма, лекарственные препараты, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С., Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.С., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(2):193-199. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-05.

Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness

Mironov N.Yu.*¹, Yuricheva Yu.A.¹, Vlodzyanovskiy V.V.¹, Sokolov S.F.¹, Dzaurova Kh.M.¹, Golitsyn S.P.¹, Shubik Yu.V.¹, Berman M.V.¹, Medvedev M.M.¹, Rivin A.E., Parkhomchuk D.S., Barybin A.E., Balandin D.A., Batalov R.E., Terekhov D.S., Evstifeev I.V., Kildeev I. R., Pyataeva O.V., Zenin S.A.
National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. We aimed to assess safety and effectiveness of class III antiarrhythmic drug Refralon for conversion of atrial fibrillation (AFib) and flutter (AFl) in post-registration trial and to compare data of primary center (National medical research center in cardiology) with data of other hospitals.

Material and Methods. We performed retrospective cohort study in 727 patients (451 enrolled in primary center and 276 enrolled in other hospitals) admitted between June 24, 2014 and June 24, 2019. Refralon was administered for conversion of AFib and AFl in intense care units in escalating doses (10-30 mcg/kg) intravenously. Primary endpoints: restoration of sinus rhythm (SR) within 24 hours after the start of infusion of the study drug in a total dose of up to 30 µg / kg; registration of SR on an electrocardiogram (ECG) 24 hours after the start of the study drug infusion. Secondary endpoints: restoration of SR after infusion of the study drug at a dose of 10 µg / kg; restoration of SR after infusion of the studied drug in a total dose of up to 20 µg / kg; no recurrence of AFib/AFl after restoration of AFl within 24 hours of observation after the start of the study drug infusion.

Results. Conversion to SR was achieved in 53,6% (391 of 727) after administration of 10 mcg/kg dose, in 73% (531 of 727) after administration of 20 mcg/kg dose and in 91,6% (666 of 727) after administration in dose up to 30 mcg/kg. SR was restored in 89% (402 of 451) of patients in primary center, and in 96% (264 of 276) of patients in other hospitals; 95% confidence interval (CI): (-0,1;-0,03). SR preserved 24 hours after conversion in 98% (650 of 666) successfully converted patients. In primary center SR preserved in 97% (390 of 402) successfully converted patients. In other hospitals – in 98,5% (260 of 264) successfully converted patients. 95 CI: (-0,09;0,06).

Conclusion: In post-registration multicenter trial Refralon demonstrated high effectiveness in conversion of AFib and AFl to SR. In other hospitals Refralon did not demonstrate lower effectiveness than in primary medical center.

Key words: atrial fibrillation, atrial flutter, management, cardioversion, restoration of sinus rhythm, rhythm control, antiarrhythmic drugs, safety, effectiveness.

For citation: Mironov N.Y., Yuricheva Y.A., Vlodzyanovskiy V.V., Sokolov S.F., Dzaurova K.M., Golitsyn S.P., Shubik Y.V., Berman M.V., Medvedev M.M., Riven A.E., Parkhomchuk D.S., Barybin A.E., Balandin D.A., Batalov R.E., Terekhov D.S., Evstifeev I.V., Kildeev I. R., Pyataeva O.V., Zenin S.A. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):193-199. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-05.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nikmir.7ko@gmail.com

Received/Поступила: 11.05.2020

Accepted/Принята в печать: 16.06.2020

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой аритмией, на долю которой приходится 40% всех госпитализаций в связи с нарушением ритма сердца [1-3], и служит независимым фактором повышения риска смерти у различных категорий пациентов [4-6]. Распространенность ФП в общемировой популяции достигает 1,5-2%, и сохраняющийся рост численности таких больных позволяет прогнозировать удвоение этого показателя в ближайшие 50 лет [7-8].

Восстановление и удержание синусового ритма (СР) является основополагающим компонентом в лечении фибрилляции и трепетания предсердий (ТП) [9-10]. Эффективность доступных на сегодняшний день методов предупреждения рецидивов ФП, включающих как медикаментозную терапию, так и интервенционные методы лечения (прежде всего, катетерную абляцию), а также модификацию факторов риска, относительно невысока. В течение 12 мес наблюдения рецидивы отмечаются примерно у 50% больных [11-13], следовательно, разработка и внедрение новых антиаритмических препаратов (ААП) являются актуальными задачами здравоохранения.

В 2014 г. для купирования ФП и ТП в Российской Федерации (РФ) был зарегистрирован препарат ААП III класса 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорид (торговое название Рефраклон). В ходе клинических испытаний его эффективность у больных персистирующей формой ФП/ТП составила 88%, что полностью сопоставимо с известными возможностями электрической кардиоверсии (ЭКВ), считавшейся ранее безальтернативным методом восстановления СР у больных с длительно сохраняющейся аритмией. Частота возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes (TdP) – нежелательного эффекта, свойственного всем антиаритмическим препаратам III класса – не превышала 2% [14-15]. Препарат включен в Клинические рекомендации по

диагностике и лечению ФП Российского кардиологического общества и Всероссийского научного общества аритмологов [16], а также Евразийской ассоциации кардиологов [17]. Сопоставимые эффективность и безопасность двух методов восстановления СР – ЭКВ и лекарственной кардиоверсии с применением нового ААП у больных персистирующей формой ФП подтверждены и в ходе рандомизированного сравнительного исследования [18-19].

Большинство данных по использованию препарата было получено в одном специализированном научном центре (Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии), они могут отличаться от результатов его применения в других лечебно-диагностических учреждениях. В настоящее время накоплен многоцентровой опыт использования препарата в течение пяти лет. Целью нашей работы стало проведение анализа пострегистрационного применения нового ААП, отражающего его эффективность и безопасность в реальной клинической практике.

Материал и методы

Дизайн исследования

Ретроспективное многоцентровое когортное исследование. В исследовании принимали участие центры (табл. 1), имевшие опыт применения препарата не менее чем 10 больным в течение не менее 12 мес, где сохранялся доступ к первичной медицинской документации больного, позволявший получить необходимую для исследования информацию (см. ниже), а все поступавшие в стационар пациенты подписывали информированное согласие на госпитализацию и ведение первичной медицинской документации, формы которого утверждены локальными этическими комитетами медицинских центров.

В качестве критерия включения больного в исследование принято осуществленное внутривенное введение Рефраклона с целью купирования ФП или ТП в период действия регистрационного удостоверения (с 24.06.2014 г. по 24.06.2019 г.). В качестве критерия

Table 1. Information about medical centers participating in the study

Таблица 1. Информация о медицинских центрах, принимавших участие в исследовании

Наименование медицинского центра	Период, в течение которого осуществлялось применение препарата	Количество включенных пациентов
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (первичный центр)	2014-2019 гг.	451
Другие медицинские центры	2014-2019 гг.	276
Городская клиническая больница №13 г. Тула	2016-2019 гг.	74
Санкт-Петербургский многопрофильный центр	2014-2017 гг.	70
Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет». Многопрофильная клиника «Семейный доктор»	2019 г.	29
Луганский республиканский Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф	2016-2018 гг.	34
Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»	2008-2019 гг.	33
Саратовский областной клинический кардиологический диспансер	2018-2019 гг.	21
Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер	2018-2019 гг.	15
Все центры	2014-2019 гг.	727

невключение принять применение препарата в другие сроки (т.е., в ходе клинических испытаний или после истечения срока действия регистрационного удостоверения).

В том случае, если одному и тому же пациенту в ходе повторной госпитализации производилась повторная медикаментозная кардиоверсия с использованием изучаемого препарата, он мог быть включен в исследование как новый пациент. Среди включенных в исследование пациентов изучаемый препарат использовался дважды у 14 больных, трижды – у 6 больных.

В качестве критериев исключения расценивались любые нарушения инструкции по медицинскому применению Рефракона, а также невозможность получить необходимую для исследователя информацию (см. ниже) из первичной документации пациента.

Для получения необходимых данных в центры, где использовался антиаритмический препарат, по электронной почте были направлены запросы информации о количестве пациентов, которые могут быть включены в исследование, их клинической характеристике, результатах применения Рефракона на основании использованных конечных точек эффективности и безопасности (см. ниже). Запросы не содержали информацию о личных данных пациентов. Доступ к первичной медицинской документации в ходе исследования имели только лечащие врачи пациентов.

Во всех случаях изучаемый препарат был использован для купирования ФП/ТП у госпитализированных в стационар пациентов в условиях блоков интенсивной терапии. Препарат использовался в виде последовательных (от одного до трех) внутривенных ведений в дозе 10 мкг/кг с 15 минутным интервалом. После пер-

вого введения при необходимости (сохранении ФП/ТП через 15 мин после начала введения препарата) осуществлялись второе (суммарная доза 20 мкг/кг) и третье (максимальная суммарная доза 30 мкг/кг) введение препарата. Последующие введения не производились в случае восстановления СР, либо развития нежелательных эффектов (снижения ЧСС<50 уд/мин на фоне ФП/ТП, увеличения длительности QTc>500 мс, регистрации полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP), а также в случаях, если осуществлявший введение врач по каким-либо обстоятельствам принимал решение воздержаться от дальнейшего увеличения дозы.

Отдельным разделом работы явился анализ сопоставимости результатов использования Рефракона в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии как центре, обладающем наибольшим опытом его клинического применения (первичный клинический центр), и данных, полученных в других центрах. Для этого было проведено сравнение клинической характеристики включенных больных и результатов использования препарата по первичным и вторичным конечным точкам эффективности и безопасности.

Оценка эффективности проводившегося лечения

В качестве первичных конечных точек эффективности были приняты:

1. Восстановление СР в течение 24 ч после начала введения изучаемого препарата в суммарной дозе до 30 мкг/кг.
2. Регистрация СР на ЭКГ через 24 ч от начала введения изучаемого препарата.

В качестве вторичных конечных точек эффективности были приняты:

1. Восстановление СР после введения изучаемого препарата в дозе 10 мкг/кг.
2. Восстановление СР после введения изучаемого препарата в суммарной дозе до 20 мкг/кг.
3. Отсутствие рецидивов ФП/ТП (пароксизмы ФП/ТП, продолжительностью более 1 мин) после восстановления СР в течение 24 ч наблюдения после начала введения изучаемого препарата.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных выполняли с использованием статистического пакета GraphPad Prism v5.5. Нормальность распределения количественных переменных проверяли посредством критерия Колмогорова-Смирнова. Значимость различий между величинами с нормальным распределением оценивали критерием Стьюдента (Student's t-test), между величинами с ненормальным распределением – U-критерием Манна-Уитни (Mann-Whitney). Значимость различий между качественными показателями были оценены методом Хи-квадрат (Chi square), либо (если в одной из групп сравнения количество было равно 0) точным тестом Фишера (Fisher's exact test). Критерием статистической достоверности считали значение $p < 0,05$.

Для подтверждения сопоставимой эффективности и безопасности использования Рефраклона в первичном клиническом центре и других клинических центрах были сформулированы нулевые гипотезы о том, что при использовании препарата в других центрах значимо реже отмечаются первичные и вторичные конечные точки эффективности. Вероятность достижения конечных точек эффективности оценивалась в обеих исследуемых группах, после чего производился расчет

95% доверительных интервалов (ДИ) по каждому из исследуемых критериев. Включение нуля в значения 95% ДИ указывало на отсутствие статистически достоверных различий между группами. В этом случае формулировалось заключение о сопоставимой эффективности клинического применения изучаемого препарата.

Правовые аспекты

Поскольку в рамках данного ретроспективного исследования изучался уже зарегистрированный в РФ лекарственный препарат, который использовали в полном соответствии с утвержденной инструкцией по его медицинскому применению, разрешения Национального центра экспертизы средств медицинского применения и Национального этического комитета для проведения исследования не требовалось.

Результаты

Включение больных в исследование

В соответствии с использованными критериями в исследование были включены 738 пациентов. Критерии исключения были выявлены у 11 больных (невозможность получения необходимой информации из первичной медицинской документации – у 7 больных, нарушение инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата – у 4 больных). Таким образом, оценка эффективности проведена у 727 больных. Из первичного клинического центра в исследование включен 451 пациент, из других медицинских центров – 276 больных (табл. 1).

Клиническая характеристика больных

Характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 2. Следует отметить, что ста-

Table 2. Clinical characteristics of the patients included in the study

Таблица 2. Клиническая характеристика включенных в исследование больных

Характеристика	Все пациенты (n=727)	Пациенты первичного клинического центра (n = 451)	Пациенты других центров (n = 276)	p
Мужчины, n (%)	485 (66,7)	293 (64,9)	192 (69,6)	0,2‡
Женщины, n (%)	242 (33,3)	158 (35,1)	84 (30,4)	0,2‡
Возраст, лет	59,8±12,6	61,4±9,8	56,9±11,4	0,07*
Пароксизмальная ФП/ТП, n (%)	34 (4,7)	20 (4,4)	14 (5,1)	0,16‡
Длительность пароксизма ФП/ТП, ч	69,5±45,7	75,7±48,9	60,6±40,7	0,18*
Персистирующая ФП/ТП, n (%)	693 (95,3)	431 (95,6)	262 (94,9)	0,16‡
Длительность текущего эпизода ФП/ТП, дни	94 (31; 184)	106 (33; 202)	91 (28; 181)	0,08†
Давность анамнеза ФП/ТП, мес	10 (4; 81)	12 (4,5; 96)	9 (2; 54)	0,1†
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ Vasc, n	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,29†
Передне-задний размер левого предсердия по данным ЭХО-КГ, см	4,34±0,39	4,38±0,36	4,28±0,43	0,24*

Данные с нормальным распределением представлены как M±SD; данные с непараметрическим распределением представлены как Me (25%;75%)

*по данным t-теста Стьюдента; †по данным U-критерия Манна-Уитни; ‡по данным теста Хи-квадрат

ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ЭХО-КГ – эхокардиография

Table 3. Analysis of the effectiveness of treatment

Таблица 3. Анализ эффективности лечения

Показатель эффективности	Все пациенты	Первичный клинический центр	Другие центры	ДИ
Первичные конечные точки эффективности				
Восстановление СР в течение 24 ч после введения Рефракона в суммарной дозе до 30 мкг/кг	91,6% (666 из 727)	89,1% (402 из 451)	95,7% (264 из 276)	(-0,1; -0,03)
Сохранение СР через 24 ч от начала введения Рефракона	97,6% (650 из 666)	97% (390 из 402)	98,5% (260 из 264)	(-0,09; 0,06)
Вторичные конечные точки эффективности				
Восстановление СР после введения Рефракона в дозе 10 мкг/кг	53,8% (391 из 727)	49,5% (223 из 451)	65,9% (168 из 276)	(-0,19; -0,04)
Восстановление СР после введения Рефракона в суммарной дозе до 20 мкг/кг	73% (531 из 727)	65,6% (296 из 451)	85,1% (235 из 276)	(-0,39; 0,01)
Отсутствие рецидивов ФП/ТП (пароксизмов ФП/ТП, продолжительностью более 1 мин) в течение 24 ч от начала введения Рефракона	94,3% (628 из 666)	92,8% (373 из 402)	96,6% (255 из 264)	(-0,02; 0,06)
ДИ – доверительный интервал; СР – синусовый ритм; ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий				

тистически значимые различия по основным анализируемым параметрам больных, включенных в исследование в первичном клиническом центре и в других медицинских центрах, отсутствовали.

Анализ эффективности лечения

Основные результаты анализа эффективности препарата представлены в табл. 3.

Восстановление СР после первого введения Рефракона в дозе 10 мкг/кг (первая из вторичных точек эффективности) было отмечено у 53,8% больных. После второго введения препарата СР был восстановлен еще у 140 пациентов (вторая из вторичных точек эффективности), эффективность суммарной дозы 20 мкг/кг составила 73%. Еще у 135 больных СР был восстановлен после третьего введения препарата, таким образом, первичная конечная точка эффективности – восстановление СР в течение 24 ч после введения препарата в дозе до 30 мкг/кг – была достигнута в 91,6% случаев.

Эффективность препарата в дозах 10 мкг/кг, 20 мкг/кг и 30 мкг/кг у пациентов первичного клинического центра составила 49,5%, 65,6% и 89,1% соответственно. У пациентов других медицинских центров показатели эффективности оказались выше – 65,9%, 85,1% и 95,7% соответственно. Важно подчеркнуть, что различия в эффективности изучаемого препарата в дозе 10 мкг/кг и суммарной эффективности 30 мкг/кг были статистически значимыми (табл. 3).

Следует особо отметить, что после введения изучаемого препарата достигнуто восстановление СР у 18 из 23 больных (78,3%), у которых предшествующая попытка восстановления ритма посредством ЭКВ была неэффективной.

Рецидивы ФП/ТП в течение 24 ч после успешного восстановления СР отмечались у 38 из 666 больных

(5,7%). Среди пациентов первичного клинического центра рецидивы ФП/ТП отмечены у 29 из 402 больных (7,2%), среди пациентов других медицинских центров – у 9 из 264 больных (3,4%). Следует отметить, что 95% ДИ для данного вторичного критерия эффективности (отсутствие рецидивов ФП) составил (-0,02; 0,06). Подавляющее большинство рецидивов ФП/ТП носило характер самостоятельно купировавшихся пароксизмов.

Устойчивые рецидивы ФП/ТП, не купировавшиеся в течение 24 ч после начала введения Рефракона, были зарегистрированы у 16 из 666 больных (2,4%). Устойчивые рецидивы ФП/ТП отмечены у 12 из 402 (3%) больных первичного клинического центра и у 4 из 264 (1,5%) больных других медицинских центров; 95% ДИ (-0,08; 0,07).

При регистрации ЭКГ через 24 ч от начала введения изучаемого препарата СР был зарегистрирован у 650 из 666 больных с восстановленным СР (97,6%). Среди больных первичного клинического центра эта первичная конечная точка эффективности была достигнута у 390 из 402 больных (97%). Среди пациентов других медицинских центров – у 260 из 264 больных (98,5%). Для этой первичной конечной точки эффективности 95% ДИ составил (-0,09; 0,06).

Обсуждение

Результаты проведенного многоцентрового исследования, включившего данные 727 пациентов, свидетельствуют о высокой эффективности препарата Рефракон у больных ФП и ТП, что подтверждается высокой частотой достижения принятых в исследовании первичных и вторичных конечных точек эффективности. В частности, при использовании Рефракона синусовый ритм был восстановлен у 91,6% больных. Эти результаты сопоставимы с опубликованными ранее

данными клинических испытаний и не уступают результатам ЭКВ [14–15].

Рецидивы ФП или ТП в течение 24 ч после успешного восстановления СР Рефралоном отмечаются нечасто (у 5,7% больных), и в большинстве случаев носят характер непродолжительных пароксизмов. Вместе с тем наличие устойчивых рецидивов ФП и ТП, не купировавшихся в течение 24 ч наблюдения у 2,4% больных, указывает на целесообразность клинических исследований более раннего назначения противорецидивной терапии с использованием пероральных антиаритмических препаратов.

Применение Рефралона в других медицинских центрах по сравнению с результатами первичного клинического центра статистически значимо более часто сопровождалось достижением первичной конечной точки (восстановление СР) и одной из вторичных конечных точек (восстановление СР после введения Рефралона в минимальной дозе 10 мкг/кг), характеризующих эффективность препарата. Данные результаты опровергают сформулированные нулевые гипотезы и указывают на то, что показатели эффективности применения Рефралона в реальной клинической практике не уступают результатам его использования в медицинском центре, который проводил клинические ис-

пытания и имеет на сегодняшний день наибольший опыт применения данного препарата.

Заключение

Антиаритмический препарат Рефралон демонстрирует высокую эффективность в купировании ФП и ТП в реальной клинической практике. Показатели эффективности при его использовании в других медицинских центрах не уступают результатам первичного клинического центра, обладающего наибольшим опытом использования препарата.

Отношения и Деятельность: Производителем лекарственного препарата Рефралон является подразделение ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Последнее не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов. Сотрудники ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, являющиеся авторами, финансового вознаграждения за подготовку статьи не получали.

Relationships and Activities: The National Medical Research Center of Cardiology is the manufacturer of the Refralon. This did not affect the results of the study and the authors' own opinions. The authors did not receive financial remuneration for the preparation of the article.

References / Литература

- January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):247-78. DOI:10.1161/CIR.0000000000000040.
- Valiakhmetov M.N., Gomova T.A., Loukianov M.M., et al. Patients with atrial fibrillation in multidisciplinary hospital: structure of hospitalization, concomitant cardiovascular diseases and drug treatment (Data of RECVASA AF-Tula Registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(4):495-505 (In Russ.) [Валиахметов М.Н., Гомова Т.А., Лукьянов М.М., и др. Больные с фибрillationей предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-ТУЛА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(4):495-505. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-495-505.]
- Shkolnikova M.A., Zhdanov D.A., Ildarov A.R.G., et al. Atrial fibrillation among russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *Journal of Geriatric Cardiology.* 2020;17(2):74-84. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.
- Kirchhof P., Benussi S., Koteka 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/europace/euw295.
- Boytssov S.A., Demkina A.E., Oshchepkova E.V., et al. Progress and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. *Kardiologiiia.* 2019;59(3):53-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., и др. Достижения и проблемы практической кардиологии в россии на современном этапе. *Кардиология.* 2019;59(3):53-9. DOI:10.18087/cardio.2019.3.10242.]
- Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Zenin S.A. Arterial hypertension in combination with atrial fibrillation and extracardiac diseases. *Kazan Medical Journal.* 2018;99(6):894-9 (In Russ.) [Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А. Гипертоническая болезнь в сочетании с фибрillationей предсердий и экстракардиальными заболеваниями. *Казанский Медицинский Журнал.* 2018;99(6):894-9. DOI:10.17816/KMJ2018-894.]
- Hedna V.S., Favilla C.G., Guerrero W.R., et al. Trends in the management of atrial fibrillation: A neurologist's perspective. *J Cardiovasc Dis Res.* 2012;3(4):255-64. DOI:10.4103/0975-3583.102690.
- Bulanova N.A., Stazhadze L.L., Alekseeva L.A., et al. Prevalence of atrial fibrillations among patients under observation by an outpatient clinic. *Kardiologiiia.* 2011;51(12):29-35 (In Russ.) [Буланова Н.А., Стажадзе Л.Л., Алексеева Л.А., и др. Распространенность фибрillationи предсердий у больных, наблюдавшихся в условиях поликлиники. *Кардиология.* 2011;51(12):29-35.]
- Steinberg B.A., Holmes N.D., Ezekowitz M.D., et al. Rate versus rhythm control for management of atrial fibrillation in clinical practice: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J.* 2013;165(4):622-9. DOI:10.1016/j.ahj.2012.12.019.
- Goto S., Bhatt D.L., Röther J., et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherosclerosis. *Am Heart J.* 2008;156(5):855-63. DOI:10.1016/j.ahj.2008.06.029.
- Camm A.J. Hopes and disappointments with antiarrhythmic drugs. *Int J Cardiol.* 2017;237:71-4. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.03.056.
- Piccini J.P., Baloch K.N., Monahan K.H., et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(13):1275-85. DOI:10.1001/jama.2019.0692.
- Mironova E.S., Mironov N.Y., Mironova N.A., et al. Electrophysiological Cardiac Parameters and Results of Antiarrhythmic Treatment in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation (Lone and Associated with Arterial Hypertension). *Kardiologiiia.* 2019;59(8):39-46 (In Russ.) [Миронова Е.С., Миронов Н.Ю., Миронова Н.А., и др. Электрофизиологические параметры сердца и результаты противоаритмического лечения у больных с пароксизмальной формой фибрillationи предсердий, идиопатической и в сочетании с гипертонической болезнью. *Кардиология.* 2019;59(8):39-46]. DOI:10.18087/cardio.2019.8.n644.
- Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., et al. A novel III class antiarrhythmic, nifedipine, as an effective medication for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation. *J Arrhythmol.* 2012;70:32-43 (In Russ.) [Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., и др. Новый антиаритмический препарат III класса нифедипин как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник Аритмологии.* 2012;70:32-43].
- Maykov E.B., Yuricheva Yu.A., Mironov N.Yu., et al. Refralon (nifedipine) is a new class III antiarrhythmic agent for pharmacological cardioversion for persistent atrial fibrillation and atrial flutter. *Ter Arkh.* 2015;87(1):38-48 (In Russ.) [Майков Е.Б., Юричева Ю.А., Миронов Н.Ю. и соавт. Рефралон (ниферидил) - новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрillationи и трепетания предсердий. *Терапевтический Архив.* 2015;87(1):38-48 DOI:10.17116/terarkh201587138-48.]
- Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Sulimov V.A., et al. Atrial fibrillation: diagnosis and management. Clinical practice guidelines. Moscow: Russian clinical electrophysiology, arrhythmology and cardiac pacing society: 2017 (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А., и др. Диагностика и лечение фибрillationи предсердий. Клинические рекомендации. М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; 2017].
- Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., et al. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian Journal of Cardiology.* 2019;4:4-85 (In Russ.) [Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., и др. Диагностика и лечение фибрillationи предсердий. Евразийский Кардиологический Журнал. 2019;4:4-85].

Experience in Pharmacological Cardioversion of Atrial Fibrillation
Опыт медикаментозной кардиоверсии фибрillationи предсердий

18. Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part I: study rationale, design and assessment of effectiveness. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(5):664-9 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрillationи предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):664-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669.
19. Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part 2: assessment of safety. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(6):826-30 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрillationи предсердий. Часть 2: оценка безопасности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):826-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830.

About the Authors/Информация об авторах

Миронов Николай Юрьевич [Nikolay Yu. Mironov]

eLibrary SPIN 3542-5572, ORCID 0000-0002-6086-6784

Юричева Юлия Александровна [Yulia A. Yuriceva]

eLibrary SPIN 8329-3595, ORCID 0000-0002-5532-6345

Влодзяновский Владислав Владимирович

[Vladislav V. Vlodzyanovskiy] ORCID 0000-0002-8976-8539

Соколов Сергей Федорович [Sergey F. Sokolov]

eLibrary SPIN 5551-8391, ORCID 0000-0001-5418-7796

Дзаурова Хава Муссаевна [Khava M. Dzaurova]

eLibrary SPIN отсутствует, ORCID 0000-0003-4291-1040

Голицын Сергей Павлович [Sergey P. Golitsyn]

ORCID 0000-0001-9913-9974

Шубик Юрий Викторович [Yuriy V. Shubik]

eLibrary SPIN 6541-4328, ORCID 0000-0002-8736-1575

Берман Михаил Валерьевич [Mikhail V. Berman]

ORCID 0000-0001-9554-5553

Медведев Михаил Маркович [Mikhail M. Medvedev]

eLibrary SPIN 4404-5907, ORCID 0000-0003-4903-5127

Ривин Алексей Евгеньевич [Alexey E. Rivin]

eLibrary SPIN 5218-7967, ORCID 0000-0001-5940-6492

Пархомчук Демьян Степанович [Demyan S. Parkhomchuk]

eLibrary SPIN 4636-1536, ORCID 0000-0003-2892-0047

Барыбин Артем Евгеньевич [Artyom E. Barybin]

ORCID 0000-0003-4480-437X

Баландин Дмитрий Андреевич [Dmitry A. Balandin]

ORCID 0000-0003-0083-1675

Баталов Роман Ефимович [Roman E. Batalov]

eLibrary SPIN 1371-4429, ORCID 0000-0003-1415-3932

Терехов Денис Сергеевич [Denis S. Terekhov]

eLibrary SPIN 1638-6136, ORCID 0000-0003-3625-0266

Евстифеев Иван Владимирович [Ivan V. Evstifeev]

ORCID 0000-0003-4080-7987

Кильдеев Ильгам Раисович [Ilham R. Kildeev]

ORCID 0000-0002-6132-0361

Пятаева Ольга Владимировна [Olga V. Pyataeva]

eLibrary SPIN 8357-9625, ORCID 0000-0001-8638-0937

Зенин Сергей Анатольевич [Sergey A. Zenin]

eLibrary SPIN 4546-3790, ORCID 0000-0002-1250-8799

Фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии в реальной клинической практике

Мальцева А.С., Цыганкова А.Э., Габитова М.А., Родионов А.В.* , Фомин В.В.

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

Современные клинические рекомендации достаточно подробно описывают подходы к ведению пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ), тем не менее, в реальной клинической практике количество используемых нерациональных и неэффективных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) остается высоким.

Цель. Изучить частоту назначения различных комбинаций АГП у больных РАГ, определить долю назначения нерациональных комбинаций и их особенности.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 117 амбулаторных пациентов с РАГ, которую определяли как недостигание целевого артериального давления (АД) на фоне приема трех и более АГП. Критерием исключения был установленный диагноз вторичной артериальной гипертензии.

В качестве рациональной комбинации АГП рассматривали сочетание препаратов первого ряда (блокатор ренин-ангиотензиновой системы [PAC]+антагонист кальция [АК]+диуретик) с одной из групп препаратов резерва (антагонист минералокортикоидных рецепторов [AMP], бета-блокатор, альфа-блокатор, agonist имидазолиновых рецепторов [AIR]). Нерациональными считали комбинации, в которых препараты резерва использовали до назначения тройной комбинации препаратов первого ряда. При этом в подгруппе нерациональной терапии выделяли ситуации, когда такое сочетание было обосновано.

Результаты. Доля пациентов, получавших рациональную комбинацию АГП составила 58,9%, обоснованно нерациональную – 15,5%, необоснованно нерациональную – 25,6%. Необоснованно нерациональные комбинации распределены следующим образом: не назначение АК – 12%, не назначение блокатора PAC – 8%, не назначение диуретиков – 6%, применение блокаторов PAC при гиперкалиемии – 6%, назначение AMP без не-калийсберегающих диуретиков – 5%, двойная блокада PAC – 3%, другие комбинации – 7%. В назначениях, помимо препаратов первого ряда, превалируют бета-адреноблокаторы (93,2%), петлевые диуретики (22,2%), AIR (21,4), тогда как доля AMP составляет лишь 15,4% от всей выборки.

Заключение. В назначениях у пациентов с РАГ отмечается большая доля нерациональных комбинаций АГП. Среди препаратов резерва обращает внимание частое назначение бета-адреноблокаторов и моксонидина и недостаточное назначение спиронолактона. Необходима актуализация темы лечения РАГ для врачей первичного звена.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, артериальная гипертензия, фармакотерапия, лечение.

Для цитирования: Мальцева А.С., Цыганкова А.Э., Габитова М.А., Родионов А.В., Фомин В.В. Фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии в реальной клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):200-205. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-03.

Treatment of Resistant Hypertension in Real Clinical Settings

Maltseva A.S., Tsygankova A.E., Gabitova M.A., Rodionov A.V.* , Fomin V.V.

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

Background. Current guidelines describe in detail the approaches to the management of patients with resistant hypertension, however, in real clinical settings the number of non-rational and ineffective combinations of antihypertensive drugs used remains high.

Aim. To analyze the distribution of different combinations of antihypertensive drugs for the treatment of resistant hypertension and to estimate the proportion of non-rational combinations.

Methods. The retrospective analysis includes 117 outpatients with resistant hypertension. Resistant hypertension was defined as blood pressure that remains above goal despite concurrent use of three antihypertensive agents of different classes. Exclusion criteria was secondary hypertension. We defined rational combination as the standard combination (renin-angiotensin system [RAS] blocker + calcium-channel blocker [CCB] + diuretic) plus one of the group of reserve drugs (mineralocorticoid receptors antagonist [MRA], beta-blocker, alpha-blocker, agonist of imidazoline receptors [AIR]). Non-rational were considered combinations in which reserve drugs were used before the appointment of a triple combination of first-line drugs. Moreover, in a subgroup of non-rational therapy, situations were identified where such a combination was justified.

Results. The proportion of rational combinations was 58.9%, reasonably non-rational - 15.5%, unreasonably non-rational – 25.6%. Unreasonably non-rational combinations are distributed as follows: non-appointment of CCB – 12%, non-appointment of RAS-blockers – 8%, non-appointment of diuretics – 6%, use of RAS-blockers for hyperkalemia – 6%, administration of MRA without non-potassium-sparing diuretics – 5%, double blockade of RAS – 3%, other combinations – 7%. In addition to first-line drugs, beta-blockers (93.2%), loop diuretics (22.2%), AIR (21.4) were the most prescribable, while the proportion of MRA is only 15.4% of the entire sample.

Limitation: some patient's characteristics could be missed in case histories and some of the combinations could be falsely recognized as malpractice since the analysis was conducted retrospectively.

Conclusion. The proportion of the non-rational combinations for the treatment of resistant hypertension is high. Among the drugs of the reserve, the frequent use of beta-blockers and moxonidine and the inadequate administration of spironolactone are noteworthy. The problem of treatment strategy choice remains relevant in real clinical practice.

Key words: resistant arterial hypertension, hypertension, pharmacotherapy, treatment.

For citation: Maltseva A.S., Tsygankova A.E., Gabitova M.A., Rodionov A.V., Fomin V.V.. Treatment of Resistant Hypertension in Real Clinical Settings. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):200-205. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-03.

Received/Поступила: 29.05.2020

Accepted/Принята в печать: 11.06.2020

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

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой один из самых распространенных и самых значимых модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на наличие огромного арсенала препаратов для фармакотерапии АГ, доля пациентов, достигающих целевого артериального давления (АД), весьма невелика. Согласно данным исследования ЭССЕ-РФ в Российской Федерации частота удовлетворительного контроля АД составляет около 23% [1]. Среди тех, кто по разным причинам не достигает целевого АД, выделяют подгруппу пациентов с резистентной АГ (РАГ), формализованное определение которой звучит как недостижение целевого АД, несмотря на одновременный прием трех и более антигипертензивных препаратов, один из которых – диуретик [2]. Большой интерес к проблеме РАГ возник в 2007-2010 гг., когда была внедрена и стала активно изучаться методика ренальной денервации (РДН), на которую возлагали большие надежды. Воодушевляющие результаты исследований SYMPLICITY HTN-1 и 2 сменились разочарованием от данных SYMPLICITY HTN-3. В дальнейшем появление новых мультиполлярных катетеров позволило доказать эффективность РДН в исследованиях SPYRAL HTN-ON MED, SPYRAL HTN-OFF MED и RADIANCE-HTN SOLO. Однако эффективность методики оказалась довольно скромной: в недавно завершенном исследовании SPYRAL HTN-OFF MED снижение офисного систолического АД в группе РДН составило -9,6 мм рт.ст. по сравнению с -3,5 мм рт.ст. в группе фальш-процедуры [3]. Таким образом, можно считать, что эффективность РДН в среднем эквивалентна назначению одного антигипертензивного препарата (АГП). Высокая стоимость современных катетеров для РДН еще больше ограничивает применение этой процедуры.

Параллельно продолжается изучение оптимальных схем фармакотерапии РАГ. Важную роль в понимании этапности лечения пациентов, у которых стандартная схема, состоящая из блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РАС: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента [ИАПФ] или блокатор рецепторов ангиотензина [БРА]), antagonista кальция (АК) и тиазидного диуретика (ТД) оказалась неэффективна, сыграли исследования PHARES, ASPIRANT, PATNWAY-2 и ReHOT [4-7]. Так, в исследовании PATNWAY-2 показано, что добавление antagonista минералокортикоидных рецепторов (АМР) спиронолактона 25-50 мг/сут к стандартной 3-компонентной терапии АГ пре-восходит по эффективности добавление бисопролола или доксазозина, особенно у пациентов с низкой активностью ренина плазмы [6]. В исследовании ReHOT в качестве препарата резерва сравнивали спиронолактон 12,5-50 мг и клонидин 0,1-0,3 мг, при этом

оба препарата продемонстрировали сопоставимую эффективность.

Итогом этих работ стали согласительный документ Американской Ассоциации сердца 2018 г. [8] и клинические рекомендации Европейского общества кардиологов 2018 г. [2], в которых декларируются общие подходы к ведению этих пациентов: в дополнение к стандартной комбинации, состоящей из блокатора РАС, АК и ТД, следует назначать АМР (спиронолактон или эплеренон), а затем усиливать терапию добавлением β- и/или α-адреноблокаторов, петлевых диуретиков и вазодилататоров (в американских рекомендациях – гидralазин и миноксидил).

Мы провели работу, основной задачей которой было выяснить, насколько реальная клиническая практика соответствует позициям, декларируемым в клинических рекомендациях профессиональных сообществ.

Цель исследования: изучить частоту назначения различных комбинаций антигипертензивных препаратов у больных РАГ, определить долю назначения нерациональных комбинаций и их особенности.

Материал и методы

После обработки 1200 амбулаторных карт и историй болезни пациентов с диагнозом АГ, обратившихся в Университетскую клиническую больницу №1 Сеченовского Университета в период 2017-2018 гг., для включения в исследование отобраны клинические наблюдения с РАГ ($n=117$). Критериями включения были недостижение целевого АД на фоне приема трех и более АГП, либо достижение целевого АД на фоне терапии, включающей 4 и более АГП. Критерием исключения был установленный диагноз вторичной артериальной гипертензии.

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 117 пациентов с РАГ. Степень АГ определяли как исходное значение АД до лечения согласно медицинским документам.

В качестве рациональных комбинаций АГП рассматривали сочетание препаратов первого ряда (блокатор РАС+АК+ТД) с одной или несколькими группами препаратов резерва (АМР, β-адреноблокатор, α-адреноблокатор,agonist имидазолиновых рецепторов). Нерациональными считали комбинации, в которых препараты резерва использовали до назначения тройной комбинации препаратов первого ряда. При этом в подгруппе нерациональной терапии выделяли ситуации, когда такое сочетание могло быть обосновано (наличие ишемической болезни сердца [ИБС], сердечной недостаточности [СН] или нарушений ритма сердца как преимущественных показаний к назначению β-адреноблокаторов, а также наличие противопоказаний к назначению отдельных групп препаратов).

Отдельно проанализирована частота назначения каждой группы препаратов.

При анализе медицинских документов выделяли сопутствующие заболевания и другие факторы (аллергологический анамнез, непереносимость препаратов, уровень электролитов), которые можно рассматривать как обоснованную причину отклонения от стандартной схемы антигипертензивной терапии.

Статистическую обработку материала проводили с использованием электронных таблиц Microsoft Excel методами описательной статистики. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Результаты

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлено в табл. 1.

Частота использования различных групп антигипертензивных препаратов представлена в табл. 2. Среди принимаемых препаратов в назначениях доминировали β -адреноблокаторы (среди которых 91% назначений пришелся на долю бисопролола, тогда как карведилол, метопролол и небиволол суммарно назначены лишь в 9% случаев), блокаторы РАС по частоте назначений находились на второй позиции (66,6% от общего числа пациентов получали ИАПФ). Третье место занимали антагонисты кальция, а наименьшее число назначений пришлось на тиазидные

Table 1. General characteristics of patients (n=117)

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=117)

Параметр	Значение
Возраст, лет	66,0±12,3
Мужчины, n (%)	38 (32,5)
Женщины, n (%)	79 (67,5)
Масса тела, кг	85±18
ИМТ, кг/м ²	32±14
Курение, n (%)	6 (5,1)
Степень повышения АД, n (%)	
1	1 (0,9)
2	13 (11,1)
3	103 (88)
Сопутствующие заболевания и состояния, n (%)	
• Нарушения ритма и проводимости	53 (45,2)
• Ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²)	53 (45,2)
• Сахарный диабет 2 типа	33 (28,2)
• ИБС: хронические коронарные синдромы	27 (23,1)
• Сердечная недостаточность	21 (17,9)
• СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²	20 (17,1)
• СКФ<30 мл/мин/1,73 м ²	15 (12,8)
• Хроническая обструктивная болезнь легких	3 (2,6)
Среднее количество антигипертензивных препаратов	4,2±0,7
ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации	

диуретики. Однако, учитывая довольно высокую частоту назначения петлевых диуретиков, общая частота применения мочегонных составила уже 96,6%, что в сумме выводит эти препараты в лидеры. Далее по частоте применения следовали агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин) и АМР (из них только один пациент получал эплеренон). Не зарегистрировано ни одного назначения α -адреноблокаторов.

При анализе схем комбинированной терапии 58,9% сочетаний АГП были расценены как рациональные, то есть, перед назначением препарата резерва пациенту была назначена схема, состоящая из блокатора РАС, АК и ТД. У 15,5% больных отклонение от стандартной схемы нашло обоснование в медицинских документах (например, подагра как противопоказание к ТД, плохая переносимость АК, наличие нарушений ритма, СН и ИБС как преимущественное показание к применению β -адреноблокаторов). Таким образом, общая частота рациональных и обоснованно нерациональных назначений АГП у пациентов с РАГ составила 74,4%.

Четверть назначений не соответствовала общепринятой схеме лечения РАГ (рис. 1). При анализе необоснованно нерациональных комбинаций самым частым было неназначение АК (рис. 1). Кроме того, вариантами необоснованно нерациональных комбинаций были: отсутствие в схеме лечения блокаторов РАС и диуретиков (ТД и петлевых), назначение блокаторов РАС при наличии относительных противопоказаний (гиперкалиемия), назначение АМР при отсутствии в базовой схеме не-калийсберегающих диуретиков, двойная блокада РАС (комбинация ИАПФ и БРА), сочетанное назначение ТД и петлевых диуретиков. Несмотря на то, что последняя комбинация

Table 2. Frequency of taking different groups of antihypertensive drugs

Таблица 2. Частота применения различных групп антигипертензивных препаратов

Группа препаратов	n (%)
Бета-адреноблокаторы	109 (93,2)
Блокаторы РАС, в т.ч.:	108 (92,3)
• ИАПФ (монотерапия)	75 (64,1)
• БРА (монотерапия)	29 (24,8)
• Комбинация ИАПФ и БРА	4 (3,4)
Антагонисты кальция	103 (88,0)
Тиазидные диуретики	87 (74,4)
Петлевые диуретики	26 (22,2)
Антагонисты имидазолиновых рецепторов	25 (21,4)
АМР	18 (15,4)

ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину, АМР – антагонист минералокортикоидных рецепторов

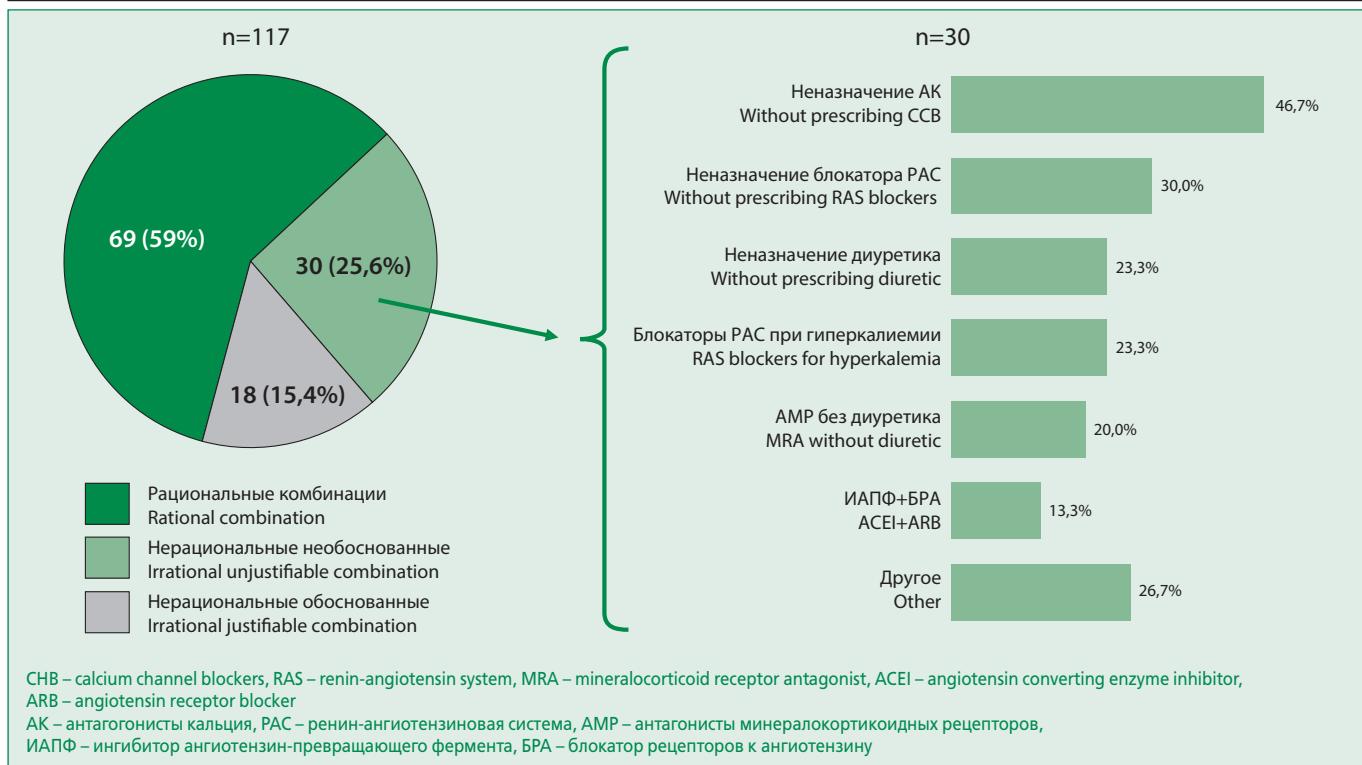


Figure 1. Distribution of various combinations and variants of irrational unjustifiable combinations in patients with resistant arterial hypertension

Рисунок 1. Распределение различных комбинаций и варианты необоснованно нерациональных комбинаций у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

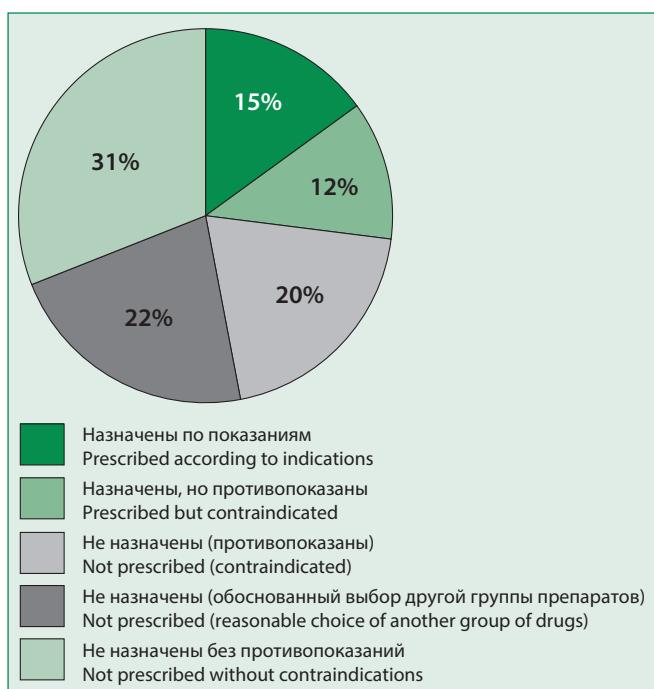


Figure 2. Frequency of use of mineralocorticoid receptor antagonists in resistant arterial hypertension (n=18)

Рисунок 2. Частота использования антагонистов минералокортикоидных рецепторов при резистентной артериальной гипертензии (n=18)

в клинической практике используется редко, мы не рассматривали ее как ошибочную, поскольку она была изучена в исследовании PHARES в группе «стратегия блокады нефрона» и продемонстрировала высокую эффективность [4].

Как было отмечено выше, в большинстве клинических рекомендаций AMP рассматриваются как предпочтительную группу препаратов 4 линии для лечения РАГ, в связи с чем мы отдельно рассмотрели вопрос назначения этой группы препаратов (рис. 2). Были выделены следующие варианты: назначение в строгом соответствии с рекомендациями; обоснованное назначение – из-за противопоказаний (гиперкалиемия, выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации) или необходимости первоочередного назначения препарата резерва из другой группы; назначение в ситуации, когда от их применения целесообразно было воздержаться (гиперкалиемия, снижение скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²); отсутствие назначения, хотя к этому не было препятствий.

Обсуждение

В лечении АГ издавна существуют две парадигмы. Первая, более старая, гласит, что снижение АД само по себе является настолько важным фактором снижения сердечно-сосудистого риска, что не имеет значе-

ния, как оно достигается. Более современная парадигма, основанная на ключевых исследованиях в гипертензиологии (ALLHAT, ASCOT, ACCOMPLISH и др.), декларирует необходимость выбора препаратов, обладающих максимальным влиянием на твердые конечные точки сердечно-сосудистых исходов. Именно поэтому нам представляется важным построение схемы многокомпонентной антигипертензивной терапии с использованием препаратов, обладающих максимальной доказательной базой в отношении прогноза.

Совершенно очевидно, что лечение конкретного пациента далеко не всегда можно и нужно укладывать в «прокрустово ложе» клинических рекомендаций, и в реальной клинической практике вполне допустимы мотивированные отступления от общепринятых схем. В то же время уместно вспомнить крылатое выражение – «клинические рекомендации – это защита пациента от гениальности врача». В нашем исследовании мы обнаружили, что лишь три четверти пациентов получали терапию согласно общепринятым рекомендациям, у четверти больных схема лечения имела погрешности, которые нельзя объяснить клиническими показаниями.

Прежде всего, обращает на себя внимание редкое использование спиронолактона в качестве препарата четвертой линии, несмотря на то, что этот препарат у пациентов с РАГ имеет хорошую доказательную базу в виде исследований PHARES, ASPIRANT, PATHWAY-2 и ReHOT, причем в PATHWAY-2 показано преимущество низких доз спиронолактона перед β - и α -адреноблокаторами [6]. В рекомендациях подчеркивается целесообразность применения именно спиронолактона, а не любого представителя класса АМР, поскольку доказательная база для эплеренона у пациентов с РАГ гораздо скромнее, а сам препарат обладает менее выраженным антигипертензивным эффектом [9]. К определенным ограничениям можно также отнести более высокую стоимость эплеренона в сопоставимых дозах, а также отсутствие формального показания «артериальная гипертензия» в России.

Вполне ожидаемым результатом работы стала высокая распространенность назначения β -адреноблокаторов в исследуемой группе пациентов (93,2%), поскольку до 2018 г. в России и в Европе их относили к препаратам первого ряда для лечения неосложненной АГ. До сих пор β -блокаторы широко распространены в нашей стране именно как антигипертензивные средства, несмотря на то, что в мире еще с 2005 г., после публикации результатов ASCOT, наблюдается их постепенное вытеснение из АГП первой линии [10]. Убедительные данные, свидетельствующие о необходимости ограничения использования β -адреноблокаторов в антигипертензивной терапии, получены

в мета-анализе 2016 г. J. Sundström с соавт., где показано, что с точки зрения влияния на прогноз они уступают блокаторам РАС, АК и диуретикам [11].

Напротив, мы не встретили ни одного назначения α -адреноблокаторов пациентам с РАГ, что, конечно, вызывает удивление. С одной стороны, доксазозин был скомпрометирован в исследовании ALLHAT, где при сравнении с амлодипином, лизиноприлом и хлорталидоном показана более высокая частота развития СН в группе доксазозина [12], с другой стороны, препарат обладает выраженным антигипертензивным действием и имеет большие возможности титрования доз, что успешно применяется в ходе предоперационной подготовки больных с феохромоцитомой.

Одним из самых серьезных дефектов лечения можно считать немотивированное отсутствие в схеме лечения диуретиков, поскольку не назначение мочегонных само по себе рассматривается как одна из причин резистентности [8], более того, присутствие диуретика в комбинированной терапии считается обязательным условием для формального определения РАГ [2]. Формулируя критерии включения в исследование, мы сознательно отступили от классического определения РАГ именно для того, чтобы не исключать из анализа пациентов, находящихся на многокомпонентной антигипертензивной терапии, не принимающих диуретики. Низкодозовая терапия ТД и петлевыми диуретиками у большинства пациентов переносится хорошо, а противопоказаний к их назначению достаточно немного. В нашей работе без мотивированных оснований диуретики не были назначены 6% больным.

Следующей ожидаемой особенностью фармакотерапии РАГ в реальной практике была высокая частота назначения агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (21% среди препаратов резерва). Этим российская практика в принципе сильно отличается от общемировой. Единственное клиническое исследование моксонидина по твердым конечным точкам – MOXCON, в котором показано, что препарат в высоких дозах (до 1,5 мг/сут) увеличивает смертность больных с СН [13]. Разумеется, эти данные нельзя экстраполировать на пациентов с АГ, однако ни одного исследования по влиянию моксонидина и релминидина на прогноз у пациентов с АГ до настоящего времени не существует. Доказательная база агонистов имидазолиновых рецепторов ограничена рядом небольших исследований влияния препарата на суррогатные конечные точки метаболических показателей, однако активная промоция препарата в России обеспечивает высокую частоту его назначения, нередко еще до применения всех препаратов первого ряда. Что касается применения моксонидина при резистентной АГ, то существует лишь одна работа (анализ серии

случаев из 14 пациентов), в которой описаны результаты такого подхода [14].

Самой серьезной ошибкой ведения больных с РАГ следует считать двойную блокаду РАС. В исследованиях ONTARGET и VA NEPHRON-D убедительно показано, что сочетание ингибиторов АПФ и БРА приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, следовательно, такую комбинацию нельзя оправдать ни с гипотензивной, ни с органопротективной точек зрения [15, 16]. В нашем наблюдении такая терапия назначена 3% пациентов.

Ограничение исследования

Поскольку работа носила ретроспективный характер, а ее авторы работали только с медицинской документацией, то, возможно, из-за отсутствия данных в документах мы недооценивали некоторые противопоказания и ограничения к применению отдельных классов препаратов, в связи с чем могли ошибочно отнести ряд назначений к «необоснованно нерациональным» комбинациям. Также дизайн исследования

не позволял изучить антигипертензивную эффективность различных комбинаций АГП.

Заключение

Проблема РАГ остается одним из актуальных вопросов современной кардиологии. Имеющиеся клинические рекомендации и согласительные документы предлагают алгоритмы лечения этих пациентов как минимум до этапа 4-компонентной терапии. Тем не менее, в реальной клинической практике около четверти пациентов получают не вполне адекватную терапию, прежде всего, это касается неназначения диуретиков и АМР, а также высокой частоты применения β-адреноблокаторов и агонистов имидазолиновых рецепторов. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выработку тактики лечения этих пациентов, а также образовательные программы с целью повышения информированности врачей в области терапии РАГ.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11 (In Russ.) [Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):4-11]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/euroheartj/ehy339.
3. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. Lancet. 2020;395(10234):1444-51. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30554-7.
4. Bobrie G, Frank M, Azizi M, et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. J Hypertens. 2012;30(8):1656-64. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283551e98.
5. Václavík J, Sedlák R, Jarkovský J, et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). Medicine (Baltimore). 2014;93(27):e162. DOI:10.1097/MD.0000000000000162.
6. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015;386(10008):2059-68. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
7. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. ReHOT Investigators. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). Hypertension. 2018;71(4):681-90. DOI:10.1161/HYPERTENSION-AHA.117.10662.
8. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2018;72(5):e53-e90. DOI:10.1161/HYP.0000000000000084.
9. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Eplerenone Versus Spironolactone in Resistant Hypertension: an Efficacy and/or Cost or Just a Men's Issue? Curr Hypertens Rep. 2019;21(3):22. DOI:10.1007/s11906-019-0924-0.
10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
11. Sundström J, Arima H, Woodward M, et al. for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2014;384:591-8. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61212-5.
12. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288(23):2981-97. DOI:10.1001/jama.288.23.2981.
13. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al.; MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail. 2003;5(5):659-67. DOI:10.1016/S1388-9842(03)00163-6.
14. Martin U, Hill C, O'Mahony D. Use of moxonidine in elderly patients with resistant hypertension. J Clin Pharm Ther. 2005;30(5):433-7. DOI:10.1111/j.1365-2710.2005.00672.x.
15. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547-59. DOI:10.1056/NEJMoa0801317.
16. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. N Engl J Med. 2013;369:1892-1903. DOI:10.1056/NEJMoa1303154.

About the Authors/Сведения об авторах:

Мальцева Александра Сергеевна [Alexandra S. Maltseva]

ORCID 0000-0002-1215-132X

Цыганкова Анна Эдуардовна [Anna E. Tsygankova]

eLibrary SPIN 6583-0476, ORCID 0000-0003-3766-1868

Габитова Мария Александровна [Mariia A. Gabitova]

eLibrary SPIN 4536-4690, ORCID 0000-0003-3299-4743

Родионов Антон Владимирович [Anton V. Rodionov]

eLibrary SPIN 5063-0847, ORCID 0000-0003-1565-5440

Фомин Виктор Викторович [Victor V. Fomin]

eLibrary 8465-2747. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Антикоагулянтная терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике: необоснованное применение сниженных доз

Ионин В.А.^{1,2*}, Близнюк О.И.², Баранова Е.И.^{1,2}, Шляхто Е.В.^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Цель. Изучить частоту применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в реальной амбулаторной клинической практике в дозах, рекомендованных и не рекомендованных инструкциями препаратов.

Материал и методы. Из 10663 историй болезней пациентов, госпитализированных за 5 лет (2014-2018 гг.) в терапевтическую клинику ПСПБГМУ, проанализировано 1307 (12,3%) историй болезней пациентов с ФП, у которых оценен риск инсульта и кровотечений, обоснованность антикоагулянтной терапии (АКТ) на амбулаторном этапе.

Результаты. У 1261 (96,5%) пациентов выявлена неклапанная форма ФП, риск инсульта и системных эмболий – $4,7 \pm 1,5$ баллов (CHA₂DS₂-VASc), и 97,5% этих пациентов имели показания к АКТ. АКТ получали 54,1% (665/1229) пациентов при госпитализации в стационаре. Варфарин получали 42,3% (281/665) пациентов. Международное нормализованное отношение на момент госпитализации в целевом диапазоне (2,0-3,0) было у 111 (39,5%) пациентов, принимающих варфарин. ПОАК на амбулаторном этапе получали 57,7% (384/665) больных ФП: ривароксабан – 180 (46,9%), дабигатран – 110 (28,6%) больных, апиксабан – 94 (24,5%). Выявлено частое применения необоснованно сниженных доз антикоагулянтов у пациентов, получавших ПОАК – 17,7% (68/384), в том числе, 22 (23,4%) для апиксабана, 18 (16,4%) для дабигатрана и 28 (15,6%) для ривароксабана ($p > 0,05$).

Заключение. У 42,3% больных с неклапанной ФП в реальной клинической практике используется варфарин, целевые значения МНО определены у 39,5% этих больных. ПОАК в амбулаторной практике применяются у 57,7% больных ФП, в том числе, у 17,7% пациентов в необоснованно сниженных дозах.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, апиксабан, дабигатран, ривароксабан, необоснованно низкие дозы антикоагулянтов.

Для цитирования: Ионин В.А., Близнюк О.И., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. Антикоагулянтная терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике: необоснованное применение сниженных доз. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(2):206-211. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-04.

Anticoagulant Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice: in Appropriate Dose Reductions

Ionin V.A.^{1,2*}, Bliznuk O.I.², Baranova E.I.^{1,2}, Shlyakhto E.V.^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

²Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

Aim. To study the frequency of administration of direct oral anticoagulant (DOACs) in doses recommended and not recommended by the instructions of the drugs in non-valve atrial fibrillation (AF) patients.

Material and methods. 10663 case histories of patients hospitalized for 5 years (2014-2018) were studied, 1307/10663 (12,3%) case histories of patients with AF were selected. In patients with AF, the risk of stroke and systemic embolism, the risk of bleeding, the anticoagulant therapy (ACT) recommended at the prehospital stage and its adequacy was evaluated.

Results. 1261/1307 (96,5%) patients had a non-valve AF. The risk of stroke and systemic embolism was $4,7 \pm 1,5$ (CHA₂DS₂-VASc), 97,5% of patients with non-valve AF (1229/1261) needed ACT. Only 665/1229 (54,1%) patients with AF received ACT at the time of hospitalization and 578/1229 (47,0%) of patients did not receive ACT. Before hospitalization 281/665 (42,3%) patients received vitamin K antagonist (warfarin). The international normalized ratio in the target range (2,0-3,0) was in 111/281 (39,5%) patients. 57,7% (384/665) outpatients with AF received NOAC: rivaroxaban - 180/384 (46,9%) patients, dabigatran etexilate – 110/384 (28,6%) patients, apixaban – 94/384 (24,5%) patients. Inappropriate reduced doses of DOAC were revealed in 68/384 (17,7%) patients: apixaban – 23,4%, dabigatran – 16,4% and rivaroxaban – 15,6% ($p > 0,05$).

Conclusion. In real clinical practice 42,3% AF patients used warfarin, only 39,5% of them had INR in target values. DOAC in inappropriate reduced doses used 17,7% patients.

Keywords: atrial fibrillation, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, inappropriate dose reduction.

For citation: Ionin V.A., Bliznuk O.I., Baranova E.I., Shlyakhto E.V. Anticoagulant Therapy in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice: in Appropriate Dose Reductions. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2021;17(2):206-211. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-04.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ionin.v.a@gmail.com

Received/Поступила: 13.07.2020

Accepted/Принята в печать: 12.08.2020

Введение

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в мире увеличивается, а осложнения этой аритмии и смертность, обусловленная ФП, представляют большую проблему для здравоохранения [1]. У пациентов с ФП риск развития инсульта в 5 раз выше, чем в популяции, а профилактика инсульта и системных эмболий – одно из основных направлений терапии пациентов с ФП [2]. Антикоагулянтная терапия (АКТ) снижает риск тромбоэмболий и смерти у пациентов с ФП [2]. При неклапанной ФП АКТ показана при высоком риске инсульта – при наличии ≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин по шкале CHA₂DS₂-VASc. Пациентам с 1 баллом (мужчины) или 2 баллами (женщины) рекомендуется рассмотреть АКТ, а при низком риске инсульта (0 баллов у мужчин и 1 балл у женщин) антитромботическая терапия не показана [2]. Антагонисты витамина K (АВК), в том числе, варфарин, эффективно снижают риск тромбоэмбологических событий у пациентов с ФП, однако применение АВК ассоциировано с увеличением риска больших кровотечений [3]. Кроме того, применение варфарина сопряжено с рядом сложностей: трудности подбора дозы и поддержание целевого уровня гипокоагуляции в течение длительного времени, необходимость лабораторного контроля, взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами [3]. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) сопоставлена с варфарином в крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ), включавших более 150 тыс. пациентов. Эти РКИ продемонстрировали, что ПОАК, как минимум, не менее эффективны, чем варфарин в предупреждении инсульта у больных ФП и при лечении венозных тромбоэмболий, но применение ПОАК более безопасно, так как ассоциируется с меньшим числом больших кровотечений, в том числе, внутричерепных [4]. ПОАК удобны в применении, так как назначаются в фиксированных дозах без рутинного мониторирования лабораторных показателей, характеризующих коагуляцию. Вместе с тем следует модифицировать дозы ПОАК с учетом некоторых клинических ситуаций: сниженной функции почек, старческого возраста, низкого веса пациентов и применения ряда лекарственных препаратов. Клинические рекомендации по ФП и инструкции к лекарственным препаратам, применявшимся до 2020 г., предписывали применение сниженных доз ПОАК при следующих условиях: ривароксабан (15 мг/д) при клиренсе креатинина 15-50 мл/мин; апиксабан (2,5 мг 2 р/сут) – при наличии, как минимум, двух из следующих трех критериев: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг и концентрация креатинина в плазме крови ≥ 133 мкмоль/л, дабигатран (110 мг 2 р/сут) – у больных 80 лет и старше [2]. В соответствии

с инструкцией по применению дабигатрана от 2017 г., принятой в России, у больных с ФП с целью предупреждения инсульта и системных эмболий по усмотрению врача доза препарата может быть снижена до 220 мг/д при наличии одного или нескольких условий: возраст пациента 75-80 лет, клиренс креатинина 30-50 мл/мин, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, применение совместно с антиагрегантами и с ингибиторами Р-гликопротеина (верапамил, амиодарон, кетоконазол и др.). Выбор дозы дабигатрана в этом случае определяется соотношением риска инсульта и кровотечений. Использование сниженных доз ПОАК обосновано результатами РКИ или данными по фармакокинетике/фармакодинамике препаратов. Однако в реальной клинической практике ПОАК нередко используются в необоснованно низких дозах, что клиницисты оправдывают заповедью «не навреди» [5]. Ранее регуляторные органы выражали озабоченность частым применением необоснованно низких доз ПОАК и последствиями этого неадекватного лечения больных ФП [5]. В настоящее время применение ПОАК в мире и в России прогрессивно увеличивается [6, 7], вместе с тем частота назначения сниженных доз ПОАК и их обоснованность у больных с неклапанной ФП в России изучена недостаточно вследствие отсутствия единых регистров и популяционных наблюдений.

Цель исследования – изучить частоту применения ПОАК у больных с неклапанной ФП в реальной амбулаторной клинической практике в дозах, рекомендованных и не рекомендованных инструкциями для препаратов.

Материал и методы

Проанализировано 10663 историй болезней пациентов, госпитализированных за 5 лет (2014-2018 гг.) в клинику факультетской терапии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, из которых отобрано 1307 (12,3%) историй болезней пациентов с ФП. У больных ФП оценен риск инсульта и системных эмболий, риск кровотечений, рекомендованная АКТ и ее адекватность, которая оценивалась в соответствии с инструкцией к этим препаратам.

Показатели распространенности признаков представлены в виде абсолютных и относительных величин. Сравнение частотных величин проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения StatPlus: macPro 7.0 (Analyst Soft Inc.).

Результаты

При анализе историй болезней установлено, что из 1307 пациентов с ФП клапанный генез (механиче-

ского протеза клапана, митральный стеноз умеренной или тяжелой степени) имел место у 46 (3,5%) больных, а неклапанный – у 1261 (96,5%). Риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc у больных с неклапанной ФП составил 4,7±1,5 баллов. Терапия антикоагулянтами была показана у 1127 из 1261 (89,4%) больных с неклапанной ФП, так как эти пациенты имели высокий риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc (≥ 2 баллов у мужчин, ≥ 3 баллов у женщин). Следовало рассмотреть АКТ у 102 из 1261 (8,1%) больных с неклапанной ФП и умеренным риском инсульта (1 балл у мужчин, 2 балла у женщин). Доля пациентов с низким риском инсульта (0 баллов у мужчин, 1 балл у женщин), составила 2,5% (n=32). Таким образом, назначить или рассмотреть АКТ при отсутствии противопоказаний нужно было у 1229 (97,5%) пациентов с неклапанной ФП. Однако из этих 1229 пациентов АКТ на момент госпитализации в стационар получали лишь 665 (54,1%) пациентов. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED у больных с неклапанной ФП составил 1,6±1,1 балл. 1058 (83,9%) пациентов с неклапанной ФП имели невысокий риск кровотечений (<3 баллов), 203 (16,1%) – высокий риск (≥ 3 баллов), который нередко был обусловлен модифицируемыми факторами.

Распределение пациентов по получаемой АКТ представлено в табл. 1.

Ривароксабан в дозе 20 мг/д принимали 134 из 180 (74,5%) пациентов, в сниженной дозе – 46 (25,5%). Дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут рекомендован 66 из 110 (60,0%) пациентов, в сниженной дозе (110 мг 2 р/сут) – у 44 (40,0%). Апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут рекомендован 66 из 94 (70,2%) пациентов, в сниженной дозе 2,5 мг 2 р/сут – 28 (29,8%). Необоснованно сниженные дозы антикоагулянтов получали 68 из 384 (17,7%) пациентов, принимающих ПОАК (табл. 2): апиксабан – 22 (23,4%), дабигатран – 18 (16,4%), ривароксабан – 28 (15,6%).

Table 1. Distribution of patients according to the received anticoagulant therapy (n = 665)

Таблица 1. Распределение пациентов по получаемой АКТ (n=665)

АКТ	Частота
Варфарин, n (%) из них:	
МНО 2-3	281 (42,3)
МНО<2,0	111 (39,5)
МНО>3,0	126 (44,8)
МНО не определялось	39 (13,9)
	5 (1,8)
ПОАК, n (%) из них:	
Ривароксабан	384 (57,7)
Дабигатрана этексилат	180 (46,9)
Апиксабан	110 (28,6)
	94 (24,5)

АКТ – антикоагулянтная терапия, МНО – международное нормализованное отношение, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

Обсуждение

Одно из основных направлений в лечении больных с ФП – предупреждение инсультов и системных эмболий с помощью применения антикоагулянтов [2]. Хорошо контролируемая терапия варфарином высокоэффективна и ассоциирована со снижением риска инсульта на 64%, а смертности – на 26% в сравнении с плацебо, но сочетается с повышением риска больших кровотечений [8]. При лечении варфарином требуется регулярный лабораторный контроль, необходимо учитывать его взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами. Существуют значительные сложности поддержания целевого уровня гипокоагуляции (МНО 2,0-3,0), а время терапевтического диапазона должно составлять более 70% [3]. В нашем исследовании 42,3% больных, которым на амбулаторном этапе лечения были назначены антикоагулянты, получали варфарин. В РКИ, сопоставлявших эффективность и безопасность ПОАК с варфарином, время терапевтического диапазона для варфарина составило 55-66% [9-11]. В реальной клинической практике время терапевтического диапазона на фоне лечения варфарином, как правило, ниже. По данным анализа антикоагулянтной терапии у больных ФП в нескольких городах России, достижение целевого МНО на фоне лечения варфарином не превышает 40% [12]. Эти данные полностью согласуются с результатами нашего исследования, в котором целевой уровень МНО на момент госпитализации в стационар был зарегистрирован у 39,5% пациентов с ФП, и демонстрируют большие сложности, возникающие при терапии АВК в реальной клинической практике. Исходя из этого, у пациентов с неклапанной ФП все чаще используются ПОАК, о чем свидетельствуют данные регистра GLORIA-AF [6]. ПОАК в реальной клинической практике и в РКИ по сравнению с АВК продемонстрировали не меньшую эффективность, а нередко – и более высокую, и, несомненно, более высокую безопасность [13-17]. При этом частота геморрагических инсультов и внутричерепных кровоизлияний при применении ПОАК значительно ниже в сравнении с варфарином, а терапия дабигатрана этексилатом характеризуется снижением риска ишемического инсульта на 24% [13-17].

В нашем исследовании ПОАК получали 57,7% больных пациентов с неклапанной ФП, выявлено частое применение необоснованных доз ПОАК на амбулаторном этапе лечения, причем, большинству пациентов (57,6%) назначали неоправданно сниженные дозы ПОАК, и небольшому числу больных (23,1%) была рекомендована стандартная доза ПОАК при наличии показаний для снижения дозы.

Использование необоснованно сниженных доз ПОАК – актуальная проблема современной кардио-

Table 2. Direct oral anticoagulants used at the outpatient stage of treatment of patients with nonvalvular atrial fibrillation admitted to the hospital (n=665)

Таблица 2. Прямые оральные антикоагулянты, применяющиеся на амбулаторном этапе лечения пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в стационар (n=665)

Параметр	Ривароксабан (n=180)	Апиксабан (n=94)	Дабигатран (n=110)
Полная доза, n (%)	134 (74,5)*	66 (70,2)	66 (60,0)
Назначение полной дозы при наличии показаний к снижению дозы, n (%)	20 (14,9)	8 (12,1)	10 (15,2)
Назначение полной дозы при показании к снижению дозы по усмотрению врача, n (%)	0	0	18 (27,3)
Сниженная доза, n (%)	46 (25,5)*	28 (29,8)	44 (40,0)
Наличие показаний для снижения дозы, n (%)	18 (39,1)*	6 (21,4)	7 (15,9)
Назначение сниженной дозы при показании к снижению по усмотрению врача, n (%)	0	0	19 (43,2)
Необоснованное снижение доз, n (%)	28 (60,9)	22 (78,6)**	18 (40,9)
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты			

*p<0,05, **p<0,01 – по сравнению с группой дабигатрана

логии [18]. Врачи различных стран нередко назначают пациентам с ФП необоснованно низкие дозы ПОАК без достаточных оснований, опасаясь нежелательных явлений – кровотечений. Результаты исследований, касающиеся применения необоснованно сниженных доз ПОАК, во многом схожи, несмотря на то, что исходные характеристики пациентов западных стран и стран Востока различаются [5]. Согласно данным исследования, выполненного в Ирландии и посвященного анализу обоснованности назначения доз антикоагулянтов у больных с ФП, у 20,4% пациентов доза ПОАК была выбрана неверно, причем, наиболее распространенной ошибкой (92,9%) являлось назначение неоправданно низкой дозы ПОАК [19]. По данным проспективного регистра ORBIT-AFII (США) низкие дозы ПОАК назначались одному из 7 пациентов с ФП, и у 57% из них назначение редуцированных доз было необоснованным [20]. В Нидерландах по данным M.S. Jacobs и соавт. низкие дозы ПОАК применялись у 14,8% пациентов с ФП [21], в Датском национальном когортном исследовании, включавшем 24489 пациентов с ФП, сниженные дозы ПОАК получали 12,2% больных [18]. По данным когортного исследования, проведенного в Японии, необоснованно сниженная доза применялась у 14,4% пациентов с ФП [22]. В 2020 г. опубликованы данные Национальной системы здравоохранения Кореи (National Health Insurance Service), продемонстрировавшие, что 51,9% пациентов с ФП, которым показано применение стандартных доз ПОАК, получали неоправданно низкие дозы этих препаратов [23].

Какие факторы ассоциированы наиболее часто с применением неоправданно сниженных доз ПОАК? По нашим данным к таким факторам относится применение апиксабана, так как среди больных, получавших сниженные дозы ПОАК, необоснованное применение низких доз апиксабана было наиболее частым

(78,6%), хотя при сравнении долей необоснованного применения антикоагулянтов среди всех когорт пациентов, получавших ПОАК, статистическая значимость этого различия исчезает (апиксабан – 23,4%; дабигатран – 16,4% и ривароксабан – 15,6%). По данным литературы неоправданно сниженные дозы чаще использовались у пациентов, которым рекомендовали апиксабан (41,4%) и ривароксабан (35,0%), значительно реже необоснованно редуцированные дозы применялись у пациентов, которые получали дабигатран (10,4%) [21]. По данным японских исследователей также реже всего в необоснованно сниженных дозах применялся дабигатран (4,4%), значительно чаще в низких дозах без достаточных оснований использовались ривароксабан, эдоксабан и апиксабан (12,8%, 17,0% и 19,6% соответственно) [22]. При использовании сниженных доз ПОАК следует принимать во внимание также то, что эффективность и безопасность низких доз этих препаратов изучена в разной степени. В РКИ сниженную дозу дабигатрана получали 6015 больных ФП в соответствии с рандомизацией в исследовании RE-LY,енную дозу ривароксабана получали 1474 пациента с ФП (ROCKET-AF), а сниженную дозу апиксабана – лишь 428 больных с ФП (ARISTOTLE) в соответствии с критериями для снижения дозы [13-17]. Терапия больных ФП сниженной дозой дабигатрана (110 мг 2 р/сут) была столь же эффективна в профилактике инсульта и системных эмболий, что и варфарином, но была более безопасна, так как сопровождалась меньшим числом больших кровотечений [14]. Анализ эффективности и безопасности низких доз апиксабана и ривароксабана в РКИ у больных ФП не проводился.

Наиболее частая причина необоснованного применения сниженных доз ПОАК – боязнь кровотечений. Вместе с тем современные рекомендации подчеркивают, что высокий риск кровотечений не является ос-

нованием для неназначения антикоагулянтов пациентам с ФП и высоким риском инсульта, так как польза от терапии антикоагулянтами (особенно ПОАК) превышает негативные последствия кровотечений [24]. Следует подчеркнуть, что терапия ПОАК, назначенная в соответствии с действующими инструкциями к препаратам, значительно более безопасна, чем терапия варфарином, с которым проводилось сопоставление в РКИ. В частности, риск внутричерепных кровоизлияний на фоне дабигатрана был на 72% ниже, чем на фоне применения варфарина, на фоне апиксабана – на 58% ниже, а при использовании ривароксабана – на 33% ниже [13-17]. Кроме этого, в нашем исследовании все пациенты, у которых дозы ПОАК были необоснованно снижены, имели модифицируемые факторы риска кровотечений (АГ, применение нестероидных противовоспалительных средств), и после их коррекции риск геморрагий у них мог бы стать невысоким. Применение необоснованно сниженных доз ПОАК у больных ФП нередко снижает эффективность применения антикоагулянтов. Наблюдение в течение 6 мес в рамках Датского регистра показало, что использование сниженных доз коррелировало с развитием инфаркта миокарда, хронической болезни почек, внутричерепных кровоизлияний и кровотечений [18]. Применение в регистре ORBIT-AFII необоснованно сниженных доз ривароксабана и апиксабана ассоциировалось с неблагоприятными тромбоэмболическими исходами, включая смерть пациентов [20]. У больных с почечной дисфункцией применение неоправданно низких доз ПОАК ассоциировалось с увеличением риска инсульта, особенно у пациентов, которые получали терапию апиксабаном [25]. Мета-анализ, проведенный I.S. Kim с соавт., продемонстрировал, что у пациентов с ФП высокого риска, которым впервые назначались стандартные дозы ПОАК, эти препараты были более эффективны и безопасны, чем варфарин, и на фоне их применения смертность была ниже, чем на фоне варфарина [26]. Назначение сниженных доз ПОАК сопровождалось утратой этих преимуществ в сравнении с варфарином [26], эти данные об утрате преимуществ в эффективности апиксабана в сниженных дозах в сравнении с варфарином подтвердили M.S. Cho с соавт. [23]. Такие результаты в какой-то степени можно объяснить данными по фармакокинетике апиксабана, которые демонстрируют, что концентрация апиксабана в плазме при режиме применения 2,5 мг 2 р/сут со-

ставляет менее, чем половина концентрации при режиме использования 5 мг 2 р/сут [27].

Таким образом, по мнению J.W. Eikelboom и J.I. Weitz, применение сниженных доз некоторых ПОАК может нанести вред пациентам [28]. Без проведения РКИ, доказывающих эффективность и безопасность редуцированных доз отдельных антикоагулянтов (ривароксабана, апиксабана), необоснованное внедрение в клиническую практику низких доз этих препаратов не может быть оправдано [28]. При назначении ПОАК больным с неклапанной ФП целесообразно следовать официальным инструкциям к этим препаратам.

Заключение

Таким образом, проблема назначения необоснованно низких доз ПОАК в реальной клинической практике существует. Необоснованно сниженные дозы прямых оральных антикоагулянтов применялись у 17,7% больных с неклапанной ФП: в том числе апиксабан – у 23,4% пациентов, дабигатрана этексилат – у 16,4% и ривароксабан – у 15,6% больных. Для верного выбора дозы антикоагулянта необходимо учитывать возраст пациента, массу тела, сопутствующую патологию, функцию почек и сопутствующую терапию. Врачи нередко назначают сниженные дозы без оснований, так как их волнует риск кровотечений на фоне терапии ПОАК. При этом следует учитывать тот факт, что пациенты опасаются инсультов в большей степени, чем кровотечений. При назначении ПОАК больным с неклапанной ФП целесообразно следовать официальным инструкциям к этим препаратам.

Благодарность: Авторы статьи выражают благодарность Петрищевой Е.Ю., Ма И., Борисову Г.И., Скуридину Д.С. за помощь в создании базы пациентов с ФП.

Acknowledgments: The authors are grateful to Petrishcheva E.Yu., Ma I., Borisov G.I., Skuridin D.S. for helping to create a database of patients with atrial fibrillation.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №17-75-30052.

Funding: The study was funded by a grant of the Russian Scientific Foundation №17-75-30052.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 (Executive Summary). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6:7-9. DOI:10.1093/ehtjccq/qcz065.
2. Kirchhof P, Benussi S, Koteka D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):e1-e88. DOI:10.1093/ejcts/ezw313.
3. de Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III): Position paper of the ESC working group on thrombosis - Task force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost*. 2013;110:1087-107. DOI:10.1160/TH13-06-0443.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
5. 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.
6. Mazurek M, Halperin JL, Huisman MV, et al. Antithrombotic treatment for newly diagnosed atrial fibrillation in relation to patient age: the GLORIA-AF registry programme. *Europace*. 2020;22:47-57. DOI:10.1093/europace/euz278.
7. Ionin VA, Barashkova EI, Filatova AG, et al. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. *Arterial Hypertension*. 2020;26:192-201 (In Russ.) [Ионин В.А., Барашкова Е.И., Филатова А.Г., и др. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических осложнений. Артериальная гипертензия]. 2020;26(2):192-201. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-2018.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67. DOI:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
9. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: An analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975-83. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61194-4.
10. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for Stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127:2166-76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.142158.
11. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2013;2. DOI:10.1161/JAHA.112.000067.
12. Loukianov MM, Martsevich SY, Yakushin SS, et al. The control of international normalised ratio in patients with atrial fibrillation treated with warfarin in outpatient and hospital settings: Data from RECVASA registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14:40-6 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., и др. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии]. 2018;14(1):40-6]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875-6. DOI:10.1056/NEJMc1007378.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
17. Lip GH, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran: A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost*. 2014;111:933-42. DOI:10.1160/TH13-09-0734.
18. Xing LY, Barcella CA, Sindet-Pedersen C, et al. Dose reduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A Danish nationwide cohort study. *Thromb Res*. 2019;178:101-9. DOI:10.1016/j.thromres.2019.04.007.
19. Phariti RB, Ranganathan D, O'Brien J, et al. Is the prescription right? A review of non-vitamin K antagonist anticoagulant (NOAC) prescriptions in patients with non-valvular atrial fibrillation. Safe prescribing in atrial fibrillation and evaluation of non-vitamin K oral anticoagulants in stroke prevention (SAFE-NOACS) group. *Ir J Med Sci*. 2019;188:101-8. DOI:10.1007/s11845-018-1837-7.
20. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Frequency and outcomes of reduced dose Non-Vitamin K antagonist anticoagulants: Results from ORBIT-AF II (The outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation II). *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(4):e007633. DOI:10.1161/JAHA.117.007633.
21. Jacobs MS, van Hulst M, Campmans Z, et al. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions. *Neth Heart J*. 2019;27:371-7. DOI:10.1007/s12471-019-1267-9.
22. Ono T, Ikemura N, Kimura T, et al. Contemporary trend of reduced-dose non-vitamin K anticoagulants in Japanese patients with atrial fibrillation: A cross-sectional analysis of a multicenter outpatient registry. *J Cardiol*. 2019;73:14-21. DOI:10.1016/j.jcc.2018.09.003.
23. Cho MS, Yun JE, Park JJ, et al. Pattern and Impact of Off-label Underdosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation Who are Indicated for Standard Dosing. *Am J Cardiol*. 2020;125:1332-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.01.044.
24. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, 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;39(16):1330-93. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
25. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779-90. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.600.
26. Kim IS, Kim HJ, Kim TH, et al. Appropriate doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in high-risk subgroups with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *J Cardiol*. 2018;72:284-91. DOI:10.1016/j.jcc.2018.03.009.
27. Frost C, Nepal S, Wang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:776-86. DOI:10.1111/bcp.12106.
28. Eikelboom JW, Weitz JI. "Real world" use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): Lessons from the dresden NOAC registry. *Thromb Haemost*. 2015;113:1159-61. DOI:10.1160/TH15-02-0158.

About the Authors / Информация об авторах

Ионин Валерий Александрович [Valery A. Ionin]

eLibrary SPIN 4882-7962, ORCID 0000-0001-7293-1144

Близнюк Ольга Игоревна [Olga I. Bliznyuk]

eLibrary SPIN 9444-2993, ORCID 0000-0002-1017-4966

Баранова Елена Ивановна [Elena I. Baranova]

eLibrary SPIN 2569-0316, ORCID 0000-0002-8788-0076

Шляхто Евгений Владимирович [Evgeniy V. Shlyakhto]

eLibrary SPIN 6679-7621, ORCID 0000-0003-2929-0980

Основные факторы, взаимосвязанные с выраженностью эффекта «белого халата» у больных с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой

Андреева Г.Ф.* Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С., Кошеляевская Я.Н.

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

Цель. Изучить основные взаимосвязи показателей, характеризующих эффект «белого халата» (ЭБХ) у больных с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с бронхиальной астмой (БА), которые получали препараты для лечения АГ и БА в условиях рутинной клинической практики.

Материал и методы. Были проанализированы данные проспективного когортного исследования больных с АГ, часть из которых имели БА вне обострения. Были сформированы две группы больных: в первую, контрольную группу были включены пациенты с АГ без БА, во вторую – с АГ+БА. Исследование состояло из трех визитов (исходный визит, через 6 и через 12 мес) и периода сбора данных об исходах ($30,1 \pm 7,6$ мес наблюдения). На 1 и 3 визитах проводили клинические измерения АД (сидя и стоя), суточное мониторирование (СМАД), спирометрию, клинический и биохимический анализы крови, анкетирование опросниками, оценивающими контроль над БА (ACQ) и КЖ больных (опросник GWBQ), на 2 визите выполнялось клиническое измерение АД и при необходимости – коррекция доз принимаемых препаратов.

Результаты. В исследование было включено 125 больных, 28 мужчин, 97 женщин. В первую группу пациентов было включено 85 человек, во вторую – 40. У больных 1 группы наличие таких признаков, как ишемическая болезнь сердца, реваскуляризации артерий в анамнезе, регулярный прием алкоголя, курение было связано с меньшей выраженностью ЭБХ. У пациентов 2 группы наличие сахарного диабета, заболеваний желудочно-кишечного тракта, высшего образования сопровождалось меньшим проявлением ЭБХ по сравнению с остальными. В исследуемых группах были выявлены корреляции между выраженностью ЭБХ и следующими параметрическими показателями: в 1 группе больных были обнаружены обратные взаимосвязи между уровнями ЭБХ и показателями функции внешнего дыхания, степенью ночных снижения АД и ЧСС, разностью между АД стоя и АД сидя, и прямые корреляции с переменными эхокардиографии, характеризующими выраженную гипертрофию левого желудочка, с возрастом, продолжительностью АГ и индексом массы тела. У пациентов 2 группы были выявлены обратные корреляции между выраженностью ЭБХ и показателями эхокардиографии, отражающими функциональное состояние левого желудочка, разностью между уровнем АД стоя и АД сидя, а также прямые корреляционные связи с массой тела, индексом массы тела.

Заключение. Таким образом, для больных с АГ без БА наличие ИБС, реваскуляризации в анамнезе, регулярный прием алкоголя, курение было связано с меньшим проявлением ЭБХ, а уровень ЭБХ зависел от роста, функции внешнего дыхания, степени ночного снижения АД, от разности между показателями АД стоя и сидя (обратные связи), гипертрофии левого желудочка, возраста, продолжительности АГ, индекса массы тела (прямые взаимосвязи). У пациентов из группы АГ+БА присутствие таких факторов, как СД, заболевания желудочно-кишечного тракта, высшее образование характеризовалось меньшей выраженностью ЭБХ. У этих больных уровень ЭБХ был связан с функциональным состоянием ЛЖ, с разностью между АД стоя и АД сидя (обратные связи), с весом и индексом массы тела (прямые корреляции).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бронхиальная астма, суточное мониторирование артериального давления, эффект «белого халата», ортостаз.

Для цитирования: Андреева Г.Ф., Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С., Кошеляевская Я.Н. Основные факторы, взаимосвязанные с выраженнойностью эффекта «белого халата» у больных с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(2):212-220. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-11.

Main Factors Related with the White Coat Effect Level in Patients with Arterial Hypertension and Bronchial Asthma

Andreeva G.F.* Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhan A.S., Koshelyaevskaya Y.N.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To study the main relationships of the white coat effect (WCE) levels in patients with arterial hypertension (AH) with bronchial asthma (BA) who treated with AH and BA drugs in routine clinical practice.

Material and Methods. We analyzed the prospective cohort study data of AH patients, some of them had BA without exacerbation. We have formed two groups of patients: 1 - control group, patients with AH without BA, the second - with AH + BA. The study consisted of three visits (first visit, 6 months and 12 months visits) and data collection period (30.1 ± 7.6 months of follow-up). The following procedures were performed at the first and 12 month visits: clinical blood pressure (BP) measurements (sitting and standing), 24-hour monitoring ambulatory (ABPM), spirometry, clinical and biochemical blood tests, BA control questionnaires (ACQ) and quality of life (QL) questionnaire (GWBQ), at the second visit clinical BP measurement was performed and, if necessary, the drug dose was corrected.

Results. The study included 125 patients, 28 men, 97 women. The first group of AH patients without BA included 85 people, the second (AH + BA) - 40. In AH patients without BA with ischemic heart disease, arterial revascularization, regular alcohol intake and smoking we identified the association with the lower WCE levels. In AH+BA patients with diabetes mellitus, gastrointestinal diseases, higher education was identified WCE decrease. In AH patients without asthma we found inverse relationships WCE levels with respiratory function parameters, the nighttime BP decrease, heart rate and the difference between standing and sitting BP levels, and correlations with the EchoCG variables (the left ventricular hypertrophy (LVH) indices), with age, AH duration and body mass index (BMI). In patients with AH + BA we found inverse correlations between WCE levels and some EchoCG variables, the difference between standing and sitting BP levels, and correlations with body weight, BMI.

Conclusion. Thereby, in AH patients without BA with ischemic heart disease, revascularization, regular alcohol intake, smoking we identified the association with the lower WCE levels. This patients WCE indices had inverse correlations with height, respiratory function parameters, the BP nighttime decrease, the difference between standing and sitting BP levels and direct relationships with EchoCG variables of LVH, age, AH duration and BMI. In AH + BA patients with diabetes, gastrointestinal diseases, higher education we found relationships with lesser WCE manifestation. WCE levels in this group had inverse correlations with some EchoCG indicators, the standing and sitting BP difference and direct relations with weight and BMI.

Key words: arterial hypertension, bronchial asthma, 24-hour blood pressure monitoring, white coat effect, orthostasis.

For citation: Andreeva G.F., Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhyan A.S., Koshelyaevskaya Y.N. Main Factors Related with the White Coat Effect Level in Patients with Arterial Hypertension and Bronchial Asthma. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):212-220. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-11.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): gandreeva@gnicpm.ru

Received/Поступила: 03.12.2020

Accepted/Принята в печать: 25.02.2021

Введение

Общеизвестно, что гипертоническая болезнь (ГБ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний в экономически развитых странах, в том числе, и в России [1,2]. Существует много способов оценки уровня артериального давления (АД) у больных с артериальной гипертензией (АГ). Условно эти методы можно разделить на две большие группы: 1) клиническое измерение АД, которое осуществляется на приеме у врача; 2) амбулаторная оценка АД, которая в последнее время чаще проводится при помощи автоматических и полуавтоматических приборов. По данным многочисленных исследований у больных с АГ чаще выявляются более высокие уровни клинического АД по сравнению с амбулаторными показателями АД [3]. В большей степени это связано с тревожной реакцией пациентов на измерения АД врачом и симпатическим прессорным ответом сердечно-сосудистой системы [4-6]. Существует большое количество методов, оценивающих эффект повышения АД на приеме у врача, однако чаще этот феномен оценивают, как разность между клиническим и амбулаторным АД, и при превышении первого над вторым называют его эффектом «белого халата» (ЭБХ) [7-9]. При оценке уровня клинического АД и при назначении антигипертензивных препаратов необходимо учитывать наличие ЭБХ у больного с АГ.

Вместе с тем практически нет работ, оценивающих взаимосвязь, выраженность, основные закономерности ЭБХ у пациентов с АГ в сочетании с БА. Важность этой проблемы обусловлена несколькими причинами: во-первых, пациентам с АГ и БА необходим регулярный прием препаратов для лечения бронхиальной астмы, в частности, глюкокортикоидов, которые повышают АД за счет различных механизмов (воздействуя на гладкомышечную ткань и на эндотелий сосудов, на дистальный отдел нефона и др.) и β_2 -агонистов, влияющих на тонус симпатической нервной системы. Эти препараты могут повлиять на оба компонента ЭБХ (и на клинический, и на амбулаторный уровень АД) и в различной степени изменить выраженность и свойства ЭБХ. Во-вторых, сочетание АГ с болезнями нижних дыхательных путей и, особенно,

бронхиальной астмой (БА) является наиболее частым [10,11].

Соответственно, целью представленного исследования было оценить в проспективном наблюдении основные взаимосвязи показателей, характеризующих ЭБХ у больных с АГ в сочетании с БА, которые получали препараты для лечения АГ и БА в условиях рутинной клинической практики.

Материал и методы

Исследование было сравнительным, проспективным, когортным. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПМ. Исследование состояло из двух частей: длительное наблюдение, состоящее из трех визитов (исходный визит, через 6 и 12 мес) и периода сбора данных об исходах (30,1±7,6 мес наблюдения). Предполагалось скринирование и отбор в исследование пациентов с АГ из рутинной амбулаторной практики кардиолога государственного бюджетного учреждения здравоохранения. Впоследствии для проспективного исследования из этих пациентов было сформировано две группы: 1 группа пациентов с АГ без БА, 2 группа – АГ в сочетании с БА.

Исходно у всех включенных в это исследование проводился сбор анамнеза, физикальный осмотр, антропометрия, спирометрия, клинические и амбулаторные измерения АД, оценивались показатели качества жизни (КЖ). Перед включением в исследование больные получали препараты, входящие в отечественные и международные рекомендации по лечению АГ, БА, длительность терапии была 2 и более нед. На протяжении всего исследования терапия могла корректироваться так, как это происходит в рутинной практике. Затем были сформированы две группы больных: 1 группа включала в себя пациентов с АГ без БА ($n=85$), 2 группа – с АГ в сочетании с БА ($n=40$). Исследование длилось год и состояло из трех визитов: исходный визит, через 6 и через 12 мес. На 1 и 3 визите проводили клинические измерения АД, суточное мониторирование АД (СМАД), клинический и биохимический анализ крови, спирометрию, анкетирование опросниками, оценивающими КЖ (GWQ – General Well-Being

Questionnaire) [12,13] и контроль над БА (ACQ – Asthma Control Questionnaire) [14], на 2 визите выполнялось клиническое измерение АД и коррекция доз принимаемых препаратов.

Критерии включения: 1) информированное согласие больного на участие в исследовании; 2) возраст от 30 до 79 лет; 3) ГБ I-III стадии, АГ 1-2 степени, риск 1-3; 4) стабильная АГ и регулярная антигипертензивная терапия в течение не менее 2 нед перед включением в исследование; 5) документированная БА.

Критерии исключения: 1) состояния, препятствующие проведению СМАД (например, плохая переносимость СМАД, выраженные нарушения ритма сердца и др.); 2) ночной режим работы; 3) разовые значения САД ≥ 180 мм рт. ст. или ДАД ≥ 115 мм рт. ст. при клиническом измерении АД, проведении СМАД или самоконтроле АД; 4) обострение или декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний; 5) беременность.

Клиническое АД измерялось трижды в положении пациента сидя после 15-минутного отдыха и один раз – стоя через одну минуту. СМАД осуществлялось при помощи прибора Microlife Wath BP 03 (Швейцария). Измерение АД в дневное время (07.00-23.00) проводилось каждые 15 мин, в ночное время (23.00-07.00) – каждые 30 мин. Результаты проведения СМАД считались валидными в случае: 1) если продолжительность мониторирования была не менее 23 ч; 2) наличия 56 успешных измерений; 3) отсутствия «пробелов» в записи результатов СМАД длительностью более 1 часа.

Индекс массы тела (ИМТ) оценивался по следующей формуле: ИМТ=масса тела (кг)/рост (м)². Регулярность приема алкоголя оценивалась следующим образом: 1) не употребляет; 2) употребляет редко (меньше 1 раза в нед), причем, суточное количество этанола <2 стандартных доз алкоголя (18 мл этанола) для мужчин и ≤ 1 стандартной дозы для женщин; 3) 1 и больше раз в нед, причем, суточное количество этанола >2 стандартных доз алкоголя (18 мл этанола) для мужчин и >1 стандартной дозы для женщин.

Оценивались следующие шкалы опросника КЖ (GWBQ): I – физическое самочувствие (жалобы), II – работоспособность, III – положительное психологическое самочувствие, IV – отрицательное психологическое самочувствие, V – психологические способности, VI – социальное самочувствие, VII – социальные способности. При применении опросника ACQ оценивались ответы на 5 вопросов, касающихся симптомов астмы ночью и утром, ограничения активности, одышки и затруднения дыхания по 7-балльной шкале (0 – хороший контроль, 6 баллов – плохой контроль) за последнюю неделю. По результатам анкетирования опросником ACQ астма считалась контролируемой при по-

казателях <0,75 балла, неконтролируемой – при показателях >1,50 балла, в пределах 0,75-1,5 балла – частично контролируемой [14]. На втором визите проводился только осмотр больного и клиническое измерение АД.

Изучалась взаимосвязь показателей ЭБХ и событий, отнесенных к комбинированной конечной точке. С этой целью за пациентами, участвовавшими в исследовании, осуществлялось проспективное наблюдение в течение 2,5 лет после заключительного 3 визита к врачу поликлиники. Необходимо напомнить, что запланированная продолжительность исследования должна составить 3,5 года, из них в течение 1 года больной должен будет наблюдаваться в поликлинике у врача (три визита), и 2,5 года составит период сбора данных об исходах. К комбинированной конечной точке отнесены следующие состояния: смерть по любой причине, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторная ишемическая атака, реваскуляризация артерий, развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), развитие фибрилляции предсердий.

Статистический анализ

Обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 21 (IBM Inc., США). В представленной работе использовалась описательная статистика: анализ средних величин, стандартных отклонений и ошибок, оценка частот изучаемых показателей. Для количественных переменных проводился анализ соответствия распределения нормальному закону. Для анализа взаимосвязей использовалась логистическая регрессия. При расчетах статистической значимости различий количественных переменных использовался дисперсионный анализ (ANOVA). Данные представлены в виде средних величин (M) и ошибки средней (m). Для параметрических и непараметрических переменных проводился корреляционный анализ (корреляции Пирсона, определение критерия Фишера). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При сравнении показателей двух групп (АГ без БА и АГ+БА) проводилась поправка на пол, возраст.

Результаты

Исходные характеристики пациентов

Для участия в исследовании было отобрано 125 больных, 28 мужчин (22%), 97 женщин (78%). Средний возраст участников составил $62,6 \pm 8,8$ лет, продолжительность АГ $11,6 \pm 8,6$, продолжительность БА $9,3 \pm 11,9$ лет, рост $163,1 \pm 7,5$ см, масса тела $82,6 \pm 15,7$ кг. В 1 группу (больные с АГ без БА) было включено 85 пациентов, во 2 (больные с АГ в сочетании с БА) – 40 человек. Все больные получали антигипертензивную терапию в соответствии с отечествен-

The Effect of the White Coat in Hypertension with Bronchial Asthma
Эффект белого халата при артериальной гипертензии с бронхиальной астмой

Table 1. Baseline Patient Data at Inclusion Visit

Таблица 1. Исходные данные пациентов на визите включения

Параметр	1 группа (n=85)	2 группа (n=40)
Женщины, n (%)	62 (72,9)	35 (87,5)
Возраст, лет	62,2±0,9	63,4±1,4
Длительность АГ, лет	11,3±0,9	12,2±1,4
Длительность БА, лет	0	9,3±0,5
Курение, в т.ч. в прошлом, n (%)	47 (55,3)	26 (65)
Рост, см	164,3±0,8	161,9±1,1
Масса тела, кг	83,9±1,6	81,3±2,5
ИМТ, кг/м ²	30,9±0,5	30,9±0,9
Прием двух или более антигипертензивных препаратов, n (%)	65 (76,5)	24 (60)*
Прием двух или более препаратов для лечения сопутствующих заболеваний, n (%)	26 (30,6)	6 (15)***
ОФВ ₁ , л	2,5±0,09	1,8±0,1***
ОНМК, n (%)	14 (16,5)	3 (7,5)
ИБС, %	6	5

Данные представлены в виде M±m, если не указано иное

*p<0,05, ***p<0,001 по сравнению с 1 группой

АГ – артериальная гипертония, БА – бронхиальная астма, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ными и международными рекомендациями по лечению АГ. При сопоставлении групп АГ без БА и АГ+БА не было выявлено статистически значимых различий в количестве пациентов, принимавших антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, блокаторы рецепторов к ангиотензину II. Вместе с тем бета-адреноблокаторы в группе АГ принимало 60% пациентов, в группе АГ+БА – лишь 20%, в этой же группе реже использовалась комбинированная антигипертензивная терапия (табл. 1).

В группе больных с АГ+БА у 34 пациентов (86%) была выявлена аллергическая, у 6 больных (14%) – неаллергическая форма бронхиальной астмы. Большинство пациентов с БА (85%) применяли ту или иную ингаляционную терапию: ингаляционные глюкокортикоиды использовали 20 человек (50%), длительно действующие β_2 -агонисты – 22 (55%), коротко действующие β_2 -агонисты – 12 (30%), коротко действующие м-холинолитики – 7 (17,5%), длительно действующие м-холинолитики – 2 (5%), пероральные препараты аминофиллина – 3 пациента (7,5%) и антилейкотриеновые препараты – 1 (2,5%).

По результатам анкетирования опросником ACQ были получены следующие исходные данные: у 27,5% больных суммарное количество баллов было <0,75

Table 2. Main blood pressure levels at the inclusion visit

Таблица 2. Основные показатели АД на визите включения

Параметр	1 группа (n=85)	2 группа (n=40)
Клиническое АД, мм рт.ст.		
САД сидя	142,5±1,8	139,8±2,3
ДАД сидя	86,5±1,0	88,3±1,4
ЧСС сидя	72,7±1,1	76,7±1,9
САД стоя	142,5±2,0	141,8±2,6
ДАД стоя	90,3±0,93	90,1±1,4
ЧСС стоя	76,6±1,3	80,3±2,1
Амбулаторное АД по результатам СМАД, мм рт.ст.		
САД24	121,2±1,1	123,8±1,5
ДАД24	72,9±0,8	73,6±1,0
САД день	124,2±1,1	126,5±1,6
САД ночь	109,5±1,2	111,8±1,9
Уровни ЭБХ		
ЭБХ для САД	15,5±1,4	13,1±2,0
ЭБХ для ДАД	10,0±0,7	12,0±1,1

Данные представлены в виде M±m

p>0,05 для всех межгрупповых сравнений

САД –sistолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СМАД – суточное мониторирование АД, 24 – среднесуточный показатель АД, АД день – средний дневной уровень АД, АД ночь – средний ночной уровень АД, ЭБХ – эффект «белого халата»

(контролируемая БА), у 49 % – >1,50 балла (неконтролируемая БА), у остальных – в пределах 0,75-1,5 балла (частично контролируемая БА) [14].

Пациенты двух групп статистически значимо не отличались по полу, возрасту, давности АГ, курению, количеству лиц с сопутствующими заболеваниями, ишемической болезнью сердца, острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (табл. 1). Кроме того, у больных в этих группах не выявлено статистически значимых различий как в клинических, так и в амбулаторных усредненных уровнях АД. ЭБХ в обеих группах также был сопоставим (табл. 2). Исходные показатели КЖ у больных с АГ+БА были хуже, чем у пациентов с АГ по шкалам I и V (физическое самочувствие и психологические способности, соответственно, p<0,05) (табл. 3).

Оценка взаимосвязей (определение критерия Фишера) между выраженностю ЭБХ и непараметрическими показателями (пол, образование, семейный статус и др.)

У больных 1 группы наличие ИБС, реваскуляризации артерий в анамнезе, регулярный прием алкоголя, курение было связано с меньшим проявлением ЭБХ по сравнению с другими пациентами (табл. 3).

The Effect of the White Coat in Hypertension with Bronchial Asthma
Эффект белого халата при артериальной гипертензии с бронхиальной астмой

**Table 3. Key indicators of quality of life
(GWBQ questionnaire) at the inclusion visit**
**Таблица 3. Основные показатели КЖ (опросник GWBQ)
на визите включения**

Шкала GWBQ (баллы)	1 группа (n=85)	2 группа (n=40)
I	8,62±0,5	12,52±0,9***
II	15,11±0,3	14,31±0,4
III	7,76±0,2	6,96±0,5
IV	8,67±0,6	9,26±0,7
V	16,16±0,4	14,47±0,6*
VI	6,96±0,2	6,28±0,3
VII	14,65±0,4	13,5±0,5

Данные представлены в виде M±m
* $p<0,05$, *** $p<0,001$ по сравнению с 1 группой

Шкалы опросника КЖ (GWBQ): I – физическое самочувствие (жалобы); II – работоспособность; III – положительное психологическое самочувствие; IV – отрицательное психологическое самочувствие; V – психологические способности; VI – социальное самочувствие, VII – социальные способности

У больных 2 группы присутствие таких факторов, как сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта, высшее образование характеризовалось менее выраженным проявлением ЭБХ. У больных обеих групп не отмечалось корреляций с комбинированной первичной конечной точкой ($n=20$) (табл. 4).

Не было выявлено корреляций ЭБХ (в обеих группах) с другими факторами (пол, семейный статус, количество сопутствующих заболеваний, нарушения ритма сердца, эндокринные заболевания, острая недостаточность мозгового кровообращения+транзиторная ишемическая атака, количество принимаемых антигипертензивных препаратов и лекарственных средств для лечения сопутствующих заболеваний,

прием антиагрегантов, антикоагулянтов, антиаритмических препаратов, гормонов щитовидной железы, статинов, наличие группы инвалидности). Период сбора данных об исходах после 3 визита пациента к врачу в поликлинику составил $30,1\pm7,6$ мес.

Оценка взаимосвязей между выраженностью ЭБХ и параметрическими показателями (определение коэффициента корреляции по Пирсону)

Необходимо отметить, что для статистического анализа использовались показатели, рассчитанные из общего количества наблюдений, проведенных за 12 мес. Таким образом, количество наблюдений в первой группе составило 161, во второй – 78.

У пациентов 1 группы увеличение таких показателей, как рост, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) было сопряжено с меньшим проявлением ЭБХ. С другой стороны, более высокие эхокардиографические показатели, такие как толщина задней стенки левого желудочка и толщина межжелудочковой перегородки, возраст, продолжительность АГ, ИМТ, уровень ионов калия в крови сопровождалось более выраженным ЭБХ (табл. 5). Гемодинамические показатели также коррелировали с уровнем ЭБХ у больных этой группы. У пациентов 1 группы при большей степени ночных снижения САД, ДАД, ЧСС показателя разности между уровнями АД стоя и АД сидя отмечалось снижение показателей ЭБХ.

У пациентов 2 группы увеличение таких показателей, как масса тела, ИМТ было сопряжено с усилением проявления ЭБХ. С другой стороны, более высокие эхокардиографические показатели – фракция выброса ЛЖ, конечный диастолический и конечный систолический размер левого желудочка, размер левого

Table 4. Factors (nonparametric indicators) associated with the severity of the white coat effect in patients of the study groups

Таблица 4. Факторы (непараметрические показатели), взаимосвязанные с выраженной ЭБХ у больных исследуемых групп

Непараметрические показатели	1 группа (n=85)		2 группа (n=40)	
	ЭБХ для ДАД	ЭБХ для САД	ЭБХ для ДАД	ЭБХ для САД
Образование	НЗ	НЗ	НЗ	F=3,2 (p<0,03)
Прием алкоголя	F=3,4 (p<0,01)	F=3,5 (p<0,01)	НЗ	НЗ
Курение	F=4,0 (p<0,01)		НЗ	НЗ
Наличие ИБС	НЗ	F=5,5 (p<0,02)	НЗ	НЗ
Реваскуляризация в анамнезе	НЗ	F=5,9 (p<0,02)	НЗ	НЗ
СД	НЗ	НЗ	F=8,0 (p<0,008)	
Заболевания ЖКТ	НЗ	НЗ	F=4,5 (p<0,04)	НЗ
Прием препаратов для СД	НЗ	НЗ	F=9,1 (p<0,005)	НЗ
Комбинированная первичная конечная точка (n=20)	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ

НЗ – нет статистически значимых взаимосвязей, АГ – артериальная гипертензия, БА – бронхиальная астма, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЭБХ – эффект «белого халата», ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, СД – сахарный диабет

Table 5. Factors (parametric indicators) associated with the severity of the white coat effect in patients of the study groups

Таблица 5. Факторы (параметрические показатели), взаимосвязанные с выраженностью ЭБХ у больных исследуемых групп

Параметрические показатели	1 группа (n=161)		2 группа (n=78)	
	ЭБХ для ДАД	ЭБХ для САД	ЭБХ для ДАД	ЭБХ для САД
Возраст	НЗ	r=0,27 (p<0,0004)	НЗ	НЗ
Рост	r=-0,27 (p<0,012)	НЗ	НЗ	НЗ
Масса тела	НЗ	НЗ	r=0,23 (p<0,04)	НЗ
ИМТ	r=0,17 (p<0,03)	НЗ	r=0,25 (p<0,03)	НЗ
Продолжительность АГ	НЗ	r=0,22 (p<0,004)	НЗ	НЗ
Разность между САД стоя и САД сидя	НЗ	r=-0,25 (p<0,002)	НЗ	r=-0,27 (p<0,002)
Разность между ДАД стоя и ДАД сидя	r=-0,33 (p<0,00002)	r=-0,18 (p<0,02)	r=-0,38 (p<0,001)	НЗ
КДР ЛЖ	НЗ	НЗ	r=-0,293 (p<0,01)	
КСР ЛЖ	НЗ	НЗ	r=-0,297 (p<0,01)	
ФВ ЛЖ	НЗ	НЗ	r=-0,299 (p<0,01)	
ТЗС ЛЖ	r=0,17 (p<0,03)	r=0,20 (p<0,01)	r=-0,263 (p<0,01)	
ТМЖП	НЗ	r=0,18 (p<0,02)	НЗ	НЗ
ФЖЕЛ	r=-0,19 (p<0,02)	r=-0,29 (p<0,0004)	НЗ	НЗ
ОФВ ₁	НЗ	r=-0,25 (p<0,03)	НЗ	НЗ
Уровень K ⁺ в плазме	НЗ	r=0,27 (p<0,01)	НЗ	НЗ
Степень ночных снижений для САД	r=-0,368 (p<0,000002)	r=-0,337 (p<0,00001)	НЗ	НЗ
Степень ночных снижений для ДАД	r=-0,41 (p<0,0000001)	r=-0,196 (p<0,013)	НЗ	НЗ
Степень ночных снижений для ЧСС	r=-0,174 (p<0,02)	НЗ	НЗ	НЗ
Показатели КЖ и ACQ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ

г – коэффициент корреляции по Пирсону, НЗ – нет статистически значимых различий, АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ – фракция выброса, КДД – конечный диастолический размер, КСД – конечный систолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ТЛ – размер левого предсердия, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – межжелудочковая перегородка, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, КЖ – качество жизни, ACQ – Asthma Control Questionnaire

предсердия, ФЖЕЛ, уровень калия характеризовались менее выраженным проявлением ЭБХ (табл. 4). Таким образом, у пациентов с АГ без БА уровни ЭБХ были взаимосвязаны с переменными, отражающими гипертрофию ЛЖ, а в группе АГ+БА показатели ЭБХ коррелировали с данными, характеризующими систолическую и диастолическую функцию ЛЖ. Не было выявлено взаимосвязей с показателями опросников КЖ и ACQ, другими биохимическими показателями и ЭБХ.

Обобщая сказанное выше, необходимо отметить, что универсального маркера степени выраженности ЭБХ в группах сравнения нет, за исключением такого показателя, как разность между уровнями АД стоя и АД сидя (чем больше этот показатель, тем меньше выраженность ЭБХ) и ИМТ.

В практической деятельности врача в условиях рутинной медицинской деятельности можно использовать оба этих коэффициента, но показатель разности АД стоя и АД сидя более информативен для определения уровня вероятного ЭБХ. В клинической практике можно использовать таблицу соответствия уровней ЭБХ и показателей разности АД стоя и АД сидя (табл. 3): зная разность между АД стоя и АД сидя

можно определить ориентировочные уровни ЭБХ на приема у врача и решить вопрос дальнейшего применения СМАД. Для удобства весь полученный в этом исследовании ряд показателей ЭБХ был разделен на квинтили, затем для каждой квинтили ЭБХ был определен средний показатель разности между АД стоя и АД сидя (табл. 6).

Обсуждение

Больные АГ чаще характеризуются более высокими уровнями клинического АД по сравнению с амбулаторными показателями АД [3]. В большей степени это связано с тревожной реакцией этой группы пациентов на измерения АД врачом и, как следствие, прессорным ответом сердечно-сосудистой системы [4-6]. Напомним, что пациенты с АГ+БА, в отличие от группы АГ без БА, вынуждены принимать препараты, которые повышают АД за счет различных механизмов, воздействуют на тонус симпатической нервной системы, и у них логично было бы ожидать более выраженного проявления ЭБХ. Однако в нашем исследовании было показано, что исходные показатели ЭБХ были сопоставимы при одинаковых уровнях клинического и амбулаторного АД в обеих группах. Вместе с тем группа

The Effect of the White Coat in Hypertension with Bronchial Asthma
Эффект белого халата при артериальной гипертензии с бронхиальной астмой

Table 6. The most probable correspondences between the levels of the white coat effect and the difference between standing and sitting blood pressure levels

Таблица 6. Наиболее вероятные соответствия уровней ЭБХ и показателей разности АД стоя и АД сидя

Уровни ЭБХ для ДАД (мм рт.ст.)	Соответствующие показатели разности ДАД стоя и ДАД сидя (мм рт.ст.)	Уровни ЭБХ для САД (мм рт.ст.)	Соответствующие показатели разности САД стоя и САД сидя (мм рт.ст.)
Для пациентов 1 группы			
Менее -1,956 (n=10)	8,601±1,83	Менее -8,212 (n=4)	5,833±4,17
От -1,956 до 8,107 (n=54)	5,711±0,70	От -8,212 до 10,015 (n=50)	4,00±1,17
От 8,108 до 18,171 (n=63)	3,572±0,84	От 10,016 до 28,243 (n=63)	1,344±1,30
От 18,172 по 28,236 (n=26)	1,615±1,29	От 28,244 по 46,47 (n=35)	0,981±1,70
Более 28,236 (n=9)	0,210±2,3	Более 46,47 (n=9)	-7,298±5,06
Средние			
11,39±0,73 (n=161)	4,11±0,50	18,38±0,80 (n=161)	1,71±0,80
Для пациентов 2 группы			
Менее 1,106 (n=10)	7,901±1,86	Менее -13,344 (n=2)	7,515±4,18
От 1,107 до 7,292 (n=19)	5,086±1,23	От -13,344 до 4,661 (n=20)	5,884±2,07
От 7,293 до 13,478 (n=17)	2,658±1,38	От 4,662 до 22,667 (n=36)	4,350±1,59
От 13,479 по 19,664 (n=19)	1,492±1,30	От 22,668 по 40,674 (n=14)	3,169±4,15
Более 19,664 (n=12)	-0,973±1,65	Более 40,674 (n=6)	-8,112±3,68
Средние			
10,93±0,85 (n=77)	3,09±0,69 (n=77)	13,97±1,89 (n=78)	3,64±1,25 (n=78)
Данные представлены в виде $M \pm m$			
АГ – артериальная гипертензия, САД – системическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЭБХ – эффект «белого халата»			

пациентов с АГ+БА отличается от больных с АГ без БА, так как не имеет общих факторов, взаимосвязанных с выраженностью ЭБХ, за исключением двух.

В представленном нами исследовании было показано, что ЭБХ у больных с АГ без БА взаимосвязаны с переменными, характеризующими выраженность гипертрофии ЛЖ, такими, как толщина задней стенки левого желудочка и толщина межжелудочковой перегородки. В исследованиях других авторов также были выявлены взаимосвязи показателей, характеризующих выраженность ЭБХ и гипертрофии левого желудочка [15]. Вместе с тем, у пациентов с АГ+БА подобных корреляций выявлено не было.

Кроме того, нами было показано, что показатели смертности у больных обеих групп исследования не зависели от уровня ЭБХ. В предшествующих более ранних работах были получены сходные результаты. Verdecchia P и соавт. также не выявили взаимосвязей между параметрами, характеризующими ЭБХ у больных с АГ и показателями сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Сходные результаты были получены и в недавних исследованиях [16, 17].

Необходимо напомнить, что ЭБХ является лишь частным случаем более широкого понятия и феномена «различие между клиническими и амбулаторными показателями АД» [18]. ЭБХ называют те состояния, когда разность между клиническими и амбулаторными по-

казателями положительна, обратный или инвертированный ЭБХ (Reverse White-Coat Effects) характеризуется тем, что эта разность отрицательна, нередко эти два феномена рассматривают в совокупности как непрерывное, а не дискретное проявление одного процесса [19, 20]. Чаще в комплексе рассматривают частные случаи этих двух феноменов: гипертонию «белого халата» и маскированную артериальную гипертонию (МАГ) [21-23].

В представленной работе мы обсуждаем полученные нами данные с точки зрения более обобщенного подхода к ЭБХ, и ниже будем рассматривать это состояние как частный случай феномена «различия между клиническим и амбулаторным артериальным давлением». Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что переменные, взаимосвязанные с уровнями МАГ, будут иметь обратные корреляционные связи с показателями ЭБХ. В работе T. Gijón-Conde и соавт. было показано, что у больных с МАГ чаще, чем у пациентов с нормальными цифрами АД и больных с ЭБХ отмечалось отсутствие снижения ночного давления [23]. В другом исследовании фактор недостаточного снижения ночного АД также был статистически значим для уровня МАГ [24]. Вероятно, что большее снижение ночного АД будет сопровождаться меньшей выраженностью МАД, и, соответственно, большим проявлением ЭБХ. В представленном нами исследовании

также было показано, что в группе больных с АГ без БА степень ночного АД характеризовалось обратными корреляционными связями с уровнем ЭБХ.

В исследовании J.P. Sheppard и соавт. был проведен мета-анализ данных 70 работ, и выявлено, что МАГ зависела от таких показателей, как пол, ИМТ, курение и уровень клинического САД [18]. В работе M.R. Hänninen и соавт. [25] было показано, что пожилой возраст, ИМТ, курение, чрезмерное употребление алкоголя, сахарный диабет были независимыми детерминантами МАГ. В представленном нами исследовании некоторые из вышеперечисленных факторов были взаимосвязаны с ЭБХ, но характеризовались обратными корреляциями: показатели, характеризующие курение, прием алкоголя были значимы для пациентов с АГ без БА, сахарный диабет – для группы АГ+БА.

Hänninen M. R. и соавт. [26] выявили, что МАГ коррелировала с данными, информирующими о заболеваниях периферических артерий в анамнезе. В нашем исследовании были выявлены обратные взаимосвязи со случаями реваскуляризации артерий в анамнезе и наличием ИБС у пациентов в группе АГ без БА, т. е. наличие этих состояний было связано с менее выраженным проявлением ЭБХ. Все эти данные укладываются в общую картину атеросклеротического поражения сосудов и взаимосвязи этого процесса с таким явлением, как «различия между клиническим и амбулаторным артериальным давлением». В представленной работе были выявлены взаимосвязи между возрастом и уровнем ЭБХ. В некоторых исследованиях также было показано, что выраженность ЭБХ нарастает с возрастом [26].

Также было показано, что уровни МАГ имели корреляции с выраженнойостью ортостатической гипертензии [27, 28]. Напомним, что ортостатическая гипертензия – это состояние, при котором уровень АД стоя больше АД сидя ≥ 5 мм рт.ст. [27], иными словами, это частный случай такого явления, как различия

между показателями АД стоя и АД сидя. В представленной нами работе было также показано, что в обеих группах исследования разность между уровнями АД стоя (ортостаз) и АД сидя характеризовалась корреляционными связями (отрицательными) с показателем ЭБХ, иными словами, чем больше эта разность, тем меньше проявляется ЭБХ и более выражена МАГ.

Таким образом, у больных с АГ без БА и с АГ+БА практически нет универсальных маркеров, характеризующего степень выраженности ЭБХ, за исключением такого показателя, как разность между уровнем АД стоя и АД сидя, которую достаточно легко измерить в условиях поликлинической практики: чем больше эта разность, тем менее выражен ЭБХ.

Заключение

Для больных с АГ без БА наличие ИБС, реваскуляризации в анамнезе, регулярный прием алкоголя, курение было связано с меньшим проявлением ЭБХ. Кроме того, у пациентов этой группы уровень ЭБХ зависел от роста больного, функции внешнего дыхания, степени ночных снижений АД, от разности между показателями АД стоя и сидя (обратные связи), от некоторых показателей ЭхоКГ, которые оценивают выраженную гипертрофию левого желудочка, возраста, продолжительности АГ, ИМТ (прямые корреляции).

У пациентов из группы АГ+БА присутствие таких признаков, как СД, заболевания желудочно-кишечного тракта, высшее образование характеризовалось меньшей выраженностью ЭБХ. У этих больных уровень ЭБХ был взаимосвязан с некоторыми показателями ЭхоКГ, характеризующими функциональное состояние ЛЖ, с разностью между АД стоя и АД сидя (обратные связи), с весом и ИМТ (прямые корреляции).

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSER-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450-66 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
2. Boitsov SA, Balanova YA, Shal'nov SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;4(14):4-14 (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;4(14):4-14]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
3. Verberk WJ, Kroon AA, Thien T, et al. Prevalence of the white-coat effect at multiple visits before and during treatment. J Hypertens. 2006;24(12):2357-63. DOI:10.1097/01.hjh.0000251894.17132.54.
4. Hong D, Su H, Li J, et al. The effect of physician presence on blood pressure. Blood Press Monit. 2012;17(4):145-8. DOI:10.1097/bmp.0b013e328355fe14.
5. Andreadis EA, Angelopoulos ET, Agaliotis GD, et al. Why use automated office blood pressure measurements in clinical practice? High Blood Press Cardiovasc Prev. 2011;18(3):89-91. DOI:10.2165/11593510-00000000-00000.
6. Myers MG, Godwin M. Automated office blood pressure. Can J Cardiol. 2012;28(3):341-6. DOI:10.1016/j.cjca.2011.09.004.
7. Parati G, Ulian L, Sampieri L, et al. Attenuation of the "white-coat effect" by antihypertensive treatment and regression of target organ damage. Hypertension. 2000;35(2):614-20. DOI:10.1161/01.HYP.35.2.614.
8. Mancia G. White coat effect. Innocuous or adverse phenomenon? Eur Heart J. 2000;21:1647-8. DOI:10.1053/euhj.2000.2337.
9. Zakopoulos NA, Kotsis VT, Pitiriga VCh, et al. White-coat effect in normotension and hypertension. Blood Press Monit. 2002;7(5):271-6. DOI:10.1097/00126097-200210000-00004.
10. Chesnikova AI, Batyushin MM, Terentyev VP. Arterial hypertension and comorbidity: state of the art. Arterial Hypertension. 2016;22(5):432-40 (In Russ.) [Чесникова А. И., Батюшин М. М., Терентьев В. П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. Артериальная Гипертензия. 2016;22(5):432-40]. DOI:10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440.
11. Berdnikova LV, Dobrotina IS, Borovkov NN. The effect of arterial hypertension on the quality of life of patients with bronchial asthma. Arhiv Vnutennej Mediciny. 2012;2(4):71-5 (In Russ.) [Бердникова Л.В., Добротина И.С., Боровков Н.Н. Влияние артериальной гипертензии на качество жизни больных бронхиальной астмой. Архив Внутренней Медицины. 2012;2(4):71-5]. DOI:10.20514/2226-6704-2016-6-1-28-33.
12. Siegrist J, Junge A. Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine. Soc Sci Med. 1989;29(3):463-8. DOI:10.1016/0277-9536(89)90295-5.
13. Metelitsa VI, Douda SG, Ostrovskaya TP, et al. Long-term monotherapy with antihypertensives and quality of life in patients with mild to moderate arterial hypertension: a multicentre study. J Drug Dev Clin Pract. 1996;8(2):61-76.
14. Avdeev SN. The ACQ Questionnaire is a new tool for assessing control of asthma. Pulmonologiya. 2011;2:93-99 (In Russ.) [Авдеев С.Н. Опросник ACQ – новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой. Пульмонология. 2011;2:93-9]. DOI:10.18093/0869-0189-2011-0-2-276-287.
15. Mulè G, Nardi E, Cottone S, et al. Relationships between ambulatory white coat effect and left ventricular mass in arterial hypertension. Am J Hypertens. 2003;16(6):498-501. DOI:10.1016/s0895-7061(03)00843-4.
16. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of the white-coat effect. Hypertension. 1997;29(6):1218-24. DOI:10.1161/01.hyp.29.6.1218.
17. Spannella F, Filipponi A, Giulietti F, et al. Prognostic role of masked and white-coat hypertension: 10-Year mortality in treated elderly hypertensives. J Hum Hypertens. 2019;33(10):741-7. DOI:10.1038/s41371-018-0140-4.
18. Sheppard JP, Fletcher B, Gill P, et al. Predictors of the Home-Clinic Blood Pressure Difference: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Hypertens. 2016;29(5):614-25. DOI:10.1093/ajh/hpv157.
19. Fujita H, Matsuoka S, Awazu M. White-Coat and Reverse White-Coat Effects Correlate with 24-h Pulse Pressure and Systolic Blood Pressure Variability in Children and Young Adults. Pediatr Cardiol. 2016;37(2):345-52. DOI:10.1007/s00246-015-1283-5.
20. Filipovský J. White-coat hypertension and masked hypertension. Vnitr Lek. 2015;61(5):401-5. PMID:26075847.
21. Kang YY, Li Y, Huang QF. Accuracy of home versus ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of white-coat and masked hypertension. J Hypertens. 2015;33(8):1580-7. DOI:10.1097/JHH.0000000000000596.
22. Tocci G, Presta V, Figliuzzi I, et al. Prevalence and clinical outcomes of white-coat and masked hypertension: Analysis of a large ambulatory blood pressure database. Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(2):297-305. DOI:10.1111/jch.13181.
23. Gijón-Conde T, Graciani A, López-García E, et al. Short-term variability and nocturnal decline in ambulatory blood pressure in normotension, white-coat hypertension, masked hypertension and sustained hypertension: a population-based study of older individuals in Spain. Hypertens Res. 2017;40(6):613-9. DOI:10.1038/hr.2017.9.
24. Matsuoka H. Masked hypertension. Nihon Rinsho. 2014;72(8):1415-8. PMID: 25167745.
25. Hänninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, et al. Determinants of masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. Am J Hypertens. 2011;29(10):1880-8. DOI:10.1097/HJH.0b013e32834a98ba.
26. Conen D, Aeschbacher S, Thijss L, et al. Age-specific differences between conventional and ambulatory daytime blood pressure values. Hypertension. 2014;64(5):1073-9. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03957.
27. Barochiner J, Cuffaro PE, Aparicio LS. Predictors of masked hypertension among treated hypertensive patients: an interesting association with orthostatic hypertension. Am J Hypertens. 2013;26(7):872-8. DOI:10.1093/ajh/hpt036.
28. Tabara Y, Igase M, Miki T, et al. Orthostatic hypertension as a predisposing factor for masked hypertension: the J-SHIPP study. Hypertens Res. 2016;39(9):664-9. DOI:10.1038/hr.2016.43

About the Authors / Информация об авторах

Андреева Галия Фатиховна [Galiya F. Andreeva]

eLibrary SPIN 5401-4631, ORCID 0000-0001-6104-0135

Смирнова Марина Игоревна [Marina I. Smirnova]

ORCID 0000-0002-6208-3038

Горбунов Владимир Михайлович [Vladimir M. Gorbunov]

eLibrary SPIN 5111-1303, ORCID 0000-0001-5195-8997

Курехян Армине Сарифековна [Kurekhyan Armine Saribekovna]

ORCID 0000-0001-8498-7030

Кошелевская Яна Николаевна [Yana N. Koshelyaevskaya]

ORCID 0000-0001-5187-6190

Коморбидные состояния и выполнение чрескожного коронарного вмешательства у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом

Гиляров М.Ю.^{1,2,3}, Константинова Е.В.^{1,2*}, Аatabegashvili M.R.¹, Солнцева Т.Д.⁴,
Аничков Д.А.², Костина А.Н.³, Полибин Р.В.³, Удовиченко А.Е.^{1,2,3}, Свет А.В.^{1,3}

¹Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

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

⁴Научно-исследовательский институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Цель. Изучить выраженность коморбидных состояний у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом (ОКС) и провести анализ подгрупп, выделенных в зависимости от стратегии ведения пациентов, в повседневной работе регионального сосудистого центра (РСЦ).

Материал и методы. В проспективное исследование было включено 205 пациентов в возрасте 75 лет и старше при наличии подтвержденного диагноза ОКС и подписания информированного согласия. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $81,6 \pm 4,9$ лет, среди них мужчин было 65 (32%), женщин 140 (68%). У 46 пациентов (22,4%) был диагностирован ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), у 159 (77,6%) – ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Рассчитывали индекс коморбидности (CCI). Ближайшие результаты лечения оценивались в период госпитализации, отдаленные – через 6 мес после выписки больного из стационара путем телефонного опроса и/или амбулаторного визита пациента.

Результаты. Интервенционное лечение было проведено в 42% случаев (n=86). Среди пациентов с ОКСпST чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) было выполнено в 69,6% случаев, а в группе больных с ОКСбпST – в 32%. Среднее значение CCI составило 7,9 баллов, у мужчин – 7,6 балла, у женщин – 8,04 балла. В группе пациентов с ОКСбпST отмечался более высокий CCI, составивший 8,1 балл в сравнении с группой ОКСпST, где среднее значение показателя в группе составило 7,1 балл ($p < 0,01$). В группе пациентов с инвазивной стратегией отмечался более низкий CCI, составивший 7,2, в сравнении с пациентами без проведения ЧКВ, где средний CCI составил 8,2 ($p < 0,05$), у пациентов с ОКСбпST в этих же группах также отмечена статистически значимая разница значений CCI, составивших, соответственно, 7,4 и 8,4 ($p < 0,05$). Среднее значение CCI среди пациентов, умерших в стационаре составило 8,5, тогда как у выписанных пациентов – 7,6 баллов ($p < 0,01$). Через 6 мес от начала заболевания умерли 13 пациентов (6,3%), их средний возраст составил 84,9 лет, среднее значение CCI в данной группе было 9 баллов, ЧКВ было выполнено у 3 (23%) пациентов.

Заключение. Пациенты с ОКС старческого возраста имеют значительную выраженную коморбидную патологию, оцененную с помощью CCI. Значение CCI взаимосвязано с невыполнением ЧКВ у пациентов ОКС старческого возраста в реальной клинической практике. Пациенты старческого возраста с ОКСбпST имеют большее значение CCI в сравнении с пациентами с ОКСпST, что значимо коррелирует с невыполнением им ЧКВ. У пациентов, умерших в стационаре и через 6 мес от развития ОКС, отмечаются более высокие значения CCI в сравнении с остальными пациентами с ОКС старческого возраста.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, старческий возраст, коморбидные состояния, чрескожное коронарное вмешательство, индекс коморбидности.

Для цитирования: Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Аatabegashvili M.R., Солнцева Т.Д., Аничков Д.А., Костина А.Н., Полибин Р.В., Удовиченко А.Е., Свет А.В. Коморбидные состояния и выполнение чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):221-227. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-10.

Comorbidities and Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome

Gilyarov M.Yu.^{1,2,3}, Konstantinova E.V.^{1,2*}, Atabegashvili M.R.¹, Solntseva T.D.⁴, Anichkov D.A.², Kostina A.N.³, Polybin R.V.³, Udvichenko A.E.^{1,2,3}, Svet A.V.^{1,3}

¹City Clinical Hospital №1 n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

⁴Research Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. To assess comorbidities in elderly patients with acute coronary syndrome (ACS) and to analyze patient subgroups with different treatment strategies in the Regional Vascular Center (RVC).

Material and methods. The prospective study included 205 patients with confirmed ACS 75 years and older, the mean age was 81 ± 4.9 years, and 68% were women. ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) was diagnosed in 46 (22.4 %) patients, non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) was diagnosed in 159 (77,6 %) patients. The Charlson Comorbidity Index (CCI) was calculated in every patient. Early outcomes were defined as those assessed during hospital stay. Late outcomes were assessed at 6 months after the discharge using phone calls and/or clinic visits. All patients provided written informed consent.

Results. Percutaneous coronary intervention (PCI) was performed in 42% of patients. In patients with STEMI and NSTEMI PCI was performed in 73% and 32%, respectively. Mean CCI score was 7.9 points: 7.6 points in men and 8.04 in women. Patients with STEMI had higher CCI score than NSTEMI patients ($p < 0.01$): 8.1 points and 7.1 points, respectively. Patients who underwent PCI had lower CCI score (7.2 points) than patients in non-PCI

group (8.2 points; $p < 0.05$). Patients with STEMI in PCI and non-PCI groups had significant difference in CCI score ($p < 0.05$): 7.4 and 8.4 points, respectively. Mean CCI score in patients who died in hospital was 8.5 while discharged patients had 7.6 points ($p < 0.01$). In 6 months 13 patients (6.3%) died, their mean age was 84.9 years, mean CCI was 9 points, PCI was performed in 3 (23%) patients.

Conclusions. Elderly patients with ACS had high comorbidity level assessed by CCI score. Higher CCI score was associated with PCI non-performance in elderly patients. Elderly patients with STEMI had higher CCI score than patients with NSTEMI which was significantly associated with PCI non-performance. Patients who died in hospital or in 6 months after the ACS onset had higher CCI score than other elderly patients with ACS.

Key words: acute coronary syndrome, elderly, comorbidity, percutaneous coronary intervention, Charlson Comorbidity Index.

For citation: Gilyarov M.Y., Konstantinova E.V., Atabegashvili M.R., Soltseva T.D., Anichkov D.A., Kostina A.N., Polybin R.V., Udovichenko A.E., Svet A.V. Comorbidities and Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;11(1):221-227. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-10.

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

Received/Поступила: 17.12.2020

Accepted/Принята в печать: 15.01.2021

Введение

Наблюдающиеся в последние годы демографические процессы сопровождаются увеличением количества пациентов пожилого и старческого возраста, в том числе, среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [1]. С возрастом закономерно возрастает значимость коморбидной патологии, которая может влиять на течение заболевания и тактику лечения [2,3]. Необходимы инструменты оценки коморбидной патологии и ее влияния на течение заболевания [4]. Индекс коморбидности M. Charlson (CCI – Charlson Comorbidity Index) – многократно проверенная и валидированная в клинических исследованиях с разными популяциями пациентов шкала с балльной оценкой [5-7].

Инвазивная стратегия предпочтительна для пациентов с ОКС, независимо от возраста, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, в основе которых лежат данные рандомизированных исследований [8-10]. Примером клинического исследования пациентов с ОКС старческого возраста, подтвердившего преимущества инвазивной стратегии, является исследование After Eighty study (все включенные пациенты 80 лет и старше), но в котором почти 90% больных после скрининга так и не были включены в исследование (рандомизированы) по разным причинам, включая наличие сопутствующей патологии [11].

Цель настоящего исследования: изучить выраженность коморбидных состояний у пациентов старческого возраста с ОКС и провести анализ подгрупп, выделенных в зависимости от стратегии ведения пациентов, в повседневной работе регионального сосудистого центра (РСЦ).

Материал и методы

В проспективное исследование включены 205 пациентов в возрасте 75 лет и старше, последовательно госпитализированных в РСЦ Городской клинической

больницы №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы за период с марта по сентябрь 2018 г.

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) выполнялись с помощью ангиографического аппарата Toshiba Infinix CC. Решение о выполнении ЧКВ принимали врачи (кардиологи, реаниматологи и сосудистые хирурги) в рабочем порядке ежедневной клинической практики.

Пациенты включались в исследование последовательно при наличии подтвержденного диагноза ОКС и подписания информированного согласия на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Данные о коморбидных состояниях были получены на основе анамнеза, физикального обследования и анализа медицинской документации.

Индекс коморбидности (CCI) был выбран в качестве инструмента оценки сопутствующих заболеваний, охватывающий широкий и разнообразный спектр соматических заболеваний. При его расчете суммировались баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавлялся 1 балл на каждые 10 лет жизни [5].

Ближайшие результаты лечения оценивали в период госпитализации, отдаленные – через 6 мес после выписки больного из стационара путем телефонного опроса и/или амбулаторного визита пациента по развитию таких событий как летальный исход от сердечно-сосудистых заболеваний, повторное поступление в стационар по поводу ОКС, стабильное состояние больного (отсутствие повторных госпитализаций и/или обращений к врачу в связи с ухудшением течения заболевания).

Статистическую обработку данных проводили с применением программ IBM SPSS Statistics 22 и EpilInfo 7.2. Средние величины представлены как

Table 1. Main characteristics of patients included in the study (n=205)

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов (n=205)

Параметр	Значение
Возраст, лет	81,6±4,9
Женский пол, n (%)	140 (68,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	179 (87,3)
Сахарный диабет, n (%)	74 (36,1)
Фибрилляция предсердий, n (%)	72 (35,1)
ИМ в анамнезе, n (%)	114 (55,6)
ОНМК в анамнезе, n (%)	64 (31,2)
ХБП стадия С3а и более, n (%)	114 (55,6)
Анемия, n (%)	78 (38)
OKCпST, n (%)	46 (22,4)
OKCбпST, n (%)	159 (77,6)

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное
 ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП – хроническая болезнь почек, OKCпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, OKCбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

M±SD. Доверительные интервалы с 95% уровнем доверия (95%ДИ) для долей рассчитаны точным методом Клоппера-Пирсона. Для выявления ассоциации между качественными характеристиками использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера, для количественной оценки ассоциации связи – отношение шансов (ОШ). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена использовали для оценки взаимосвязи между количественными показателями. Для оценки взаимосвязи между невыполнением ЧКВ и осложнениями со стороны нервной системы использовалась логистическая регрессия. Результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Выполнение КАГ/ЧКВ

Среди включенных в исследование 205 пациентов старческого возраста интервенционное лечение было проведено в 42% случаев (n=86). Пациентам с OKCпST реваскуляризация проводилась чаще в сравнении с группой OKCбпST (32 [69,6%] против 54 [34%]; p<0,01).

Индекс коморбидности

Среднее значение CCI у включенных в исследование 205 пациентов с OKC было 7,9 баллов (у мужчин – 7,6 балла, у женщин – 8,04 балла), при OKCпST у мужчин – 6,6 балла, у женщин – 7,3 (p>0,05), у пациентов с OKCбпST 7,6 и 8,1 (p>0,05) соответственно.

Пациенты с OKCбпST имели более высокий CCI в сравнении с группой OKCпST (8,1 против 7,1; p<0,01). Среди пациентов с OKCбпST в 28 (51,9%) случаях индекс коморбидности составил ≥11 при максимально возможном значении 14.

Выраженность коморбидности по значению CCI оказалась статистически значимо меньшей у пациентов с выполненным ЧКВ как в общей когорте обследованных пациентов с OKC старческого возраста, так и в подгруппе OKCбпST (рис. 1). Среди пациентов с OKCбпST у больных с более высоким CCI реваскуляризация проводилась реже (95%ДИ 1,04-1,35, p<0,05).

При оценке ассоциации невыполнения ЧКВ с различными факторами с использованием логистической регрессии установлена связь только с наличием у пациента цереброваскулярной патологии, в частности, перенесенного в анамнезе инсульта (ОШ 2,483, 95%ДИ 1,31-4,7, p<0,01) и наличием когнитивных нарушений (ОШ 2,036, 95%ДИ 1,13-3,63, p<0,01). Не было получено значимых взаимосвязей с фактом выполнения ЧКВ для остальных заболеваний, выделенных по отдельности, а самым часто встречавшимся среди них оказалась язвенная болезнь – 66% пациентов с не проведенным ЧКВ.

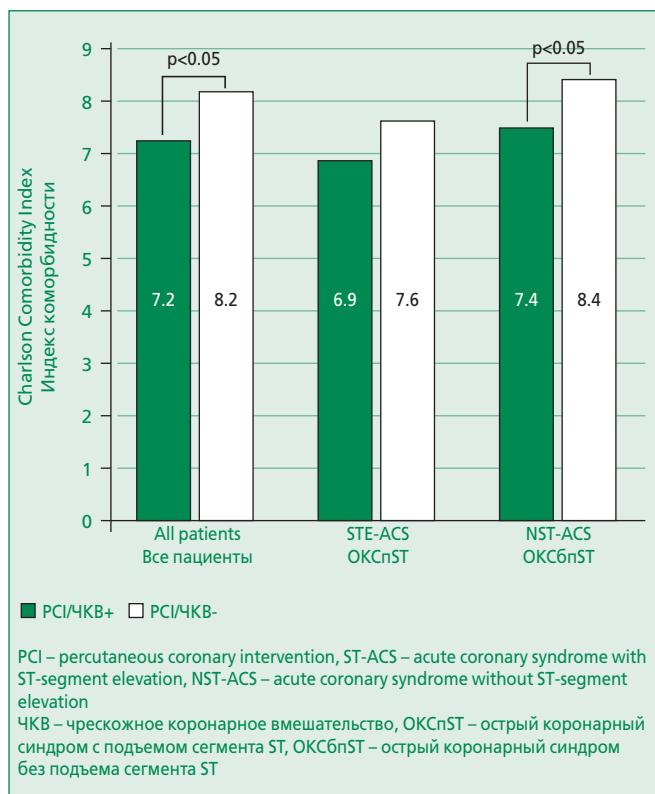


Figure 1. Charlson Comorbidity Index in ST-ACS and NST-ACS groups depending on the PCI strategy

Рисунок 1. Коэффициент коморбидности в группах OKCпST и OKCбпST в зависимости от тактики выполнения ЧКВ

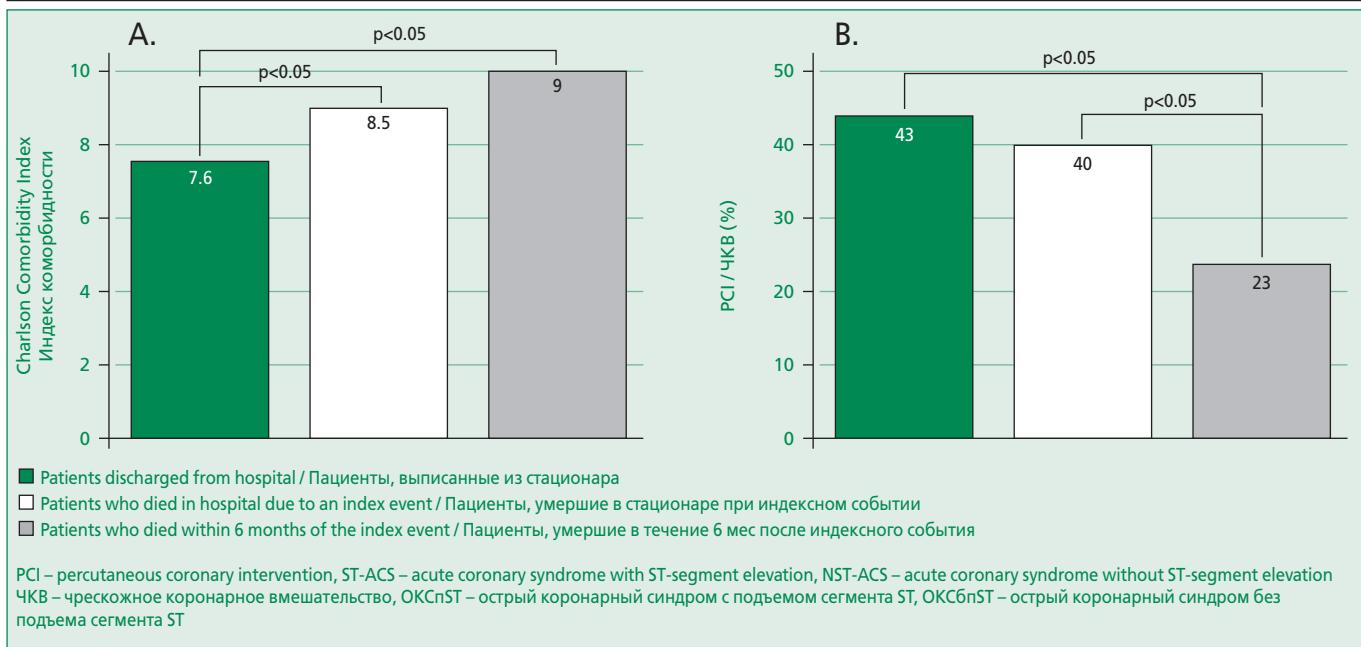


Figure 2. Charlson Comorbidity Index (A) and frequency of percutaneous coronary intervention (B) in elderly patients with ACS, depending on outcomes

Рисунок 2. Индекс коморбидности (А) и частота выполнения ЧКВ (Б) у пациентов с ОКС старческого возраста в зависимости от исходов

Исход заболевания, выполнение ЧКВ и значение индекса коморбидности в разных подгруппах

Среди включенных в исследование пациентов смерть в стационаре наступила у 20 пациентов (9,8%). Средний возраст умерших пациентов составил 84,6 лет, что было значимо больше, чем в среднем у всех больных, выпущенных из стационара при данной госпитализации (81,4 года; p<0,05).

Среднее значение CCI среди пациентов, умерших в стационаре, было выше, чем у выпущенных пациентов (рис. 2А). Среди пациентов, умерших в течение 6-ти мес от индексного события, ЧКВ выполнялось реже в сравнении со всеми остальными включенными в исследование пациентами (рис. 2Б). Частота выполнения ЧКВ среди пациентов, умерших в стационаре во время госпитализации, была сопоставима с таковой у выпущенных из стационара, (рис. 2Б) и в целом среди всех включенных в исследование (43%).

Среди пациентов старческого возраста с ОКСпСТ, выпущенных из стационара при индексном событии, реваскуляризация выполнялась в 7,3 раз чаще (p<0,01) в сравнении с пациентами с ОКСбпСТ, умершими в стационаре в данную госпитализацию. Среди пациентов, умерших в стационаре в данную госпитализацию как при ОКСбпСТ, так и при ОКСпСТ отсутствовала зависимость между проведением реваскуляризации и величиной CCI.

В группе пациентов, выпущенных из стационара, выполнение реваскуляризации обратно коррелиро-

вало со значением CCI (ОШ 0,805, 95%ДИ 0,671-0,966, p<0,05), что было статистически значимо для пациентов с ОКСбпСТ (ОШ 0,857, 95%ДИ 0,763-0,963, p<0,01), но не значимо в группе с ОКСпСТ.

Через 6 мес от начала заболевания умерли 13 пациентов (6,3%), их средний возраст составил 84,9 лет, среднее значение CCI в данной группе было 9 баллов, ЧКВ было выполнено у 3 (23%) пациентов.

Обсуждение

В последние годы увеличивается число людей пожилого и старческого возраста, в том числе, среди пациентов с ОКС, для которых возраст – ведущий фактор неблагоприятного исхода [1,2,8-10]. Популяции пациентов старческого возраста присущи выраженные в разной степени гериартрические синдромы, включая коморбидность.

Стратегия интервенционного лечения ОКС является оптимальной в популяции пациентов с ОКСпСТ и занимает все более значимое место в лечении пациентов с ОКСбпСТ [8-10]. Однако в отношении пожилых пациентов и пациентов старческого возраста, особенно при наличии у них гериатрических синдромов, однозначных рекомендаций не существует [8,12].

Согласно литературным данным частота выполнения ЧКВ пациентам с ОКС старческого возраста значительно ниже, чем в целом в популяции пациентов с ОКС не только в реальной клинической практике, но и в специально организованных рандомизированных

исследованиях [11,13-15]. Так, например, в уже упоминавшемся исследовании N. Tegn с соавт. [11] были показаны преимущества инвазивной стратегии ведения пациентов 80 лет и старше с ОКСблST по сравнению с консервативной стратегией, но можно предполагать, что эти данные невозможна интерполировать на всю данную возрастную популяцию. Так, в этом исследовании скрининг проводился 4187 пациентам с ОКС, а рандомизированы были всего 457 пациента; не включены в исследование оказались 3730 пациентов, по разным причинам, включая различную коморбидную патологию [11].

В нашем исследовании у пациентов 75 лет и старше с ОКС, госпитализированных в РСЦ г. Москвы, интервенционное лечение выполнено в 42% случаев, что меньше, чем частота выполнения реваскуляризации в Российском регистре Рекорд-3 (47%), при среднем возрасте пациентов в данном регистре 62 года [16]. Доля пациентов 75 лет и старше в регистре Рекорд-3 составила 24% [17]. На момент написания статьи данные по субанализу ведения пациентов пожилого и старческого возраста опубликованы не были, поэтому провести соответствующие сопоставления было невозможно.

В пожилом и старческом возрасте существенное влияние на тактику ведения пациента может оказывать выраженность коморбидной патологии, инструментами оценки которой являются индексы коморбидности, однако многие из них трудоемки и избыточны, что затрудняет их применение в условиях реальной клинической практики [4]. В настоящее время индекс CCI является наиболее широко используемым, так как был валидизирован во многих исследованиях на разных популяциях пациентов, включая пациентов с ОКС [6,7].

В представленном нами исследовании среди включенных пациентов с ОКС старческого возраста среднее значение CCI составило 7,9, что превышает аналогичные показатели в недавно опубликованных зарубежных исследованиях [6,18]. Полученные нами значения CCI свидетельствуют о значительно выраженной коморбидности у пациентов с ОКС старческого возраста в повседневной работе московского РСЦ, что, вероятно, отражается не только на выборе тактике лечения, но и на исходе заболевания.

Известно, что в популяции пациентов с ОКС любого возраста женщины в сравнении с мужчинами, как правило, старше, сравнительно чаще поступают с атипичной клинической картиной заболевания и большей коморбидностью [19,20]. В нашем исследовании отмечались незначимо более высокие значения CCI у женщин в сравнении с мужчинами независимо от типа ОКС. По-видимому, у лиц старческого возраста гендерные различия по наличию коморбидности станов-

ятся не столь выражены независимо от типа ОКС, однако для подтверждения этих результатов необходимо выполнение дальнейших исследований.

В нашем исследовании значение CCI оказалось значимо выше у пациентов старческого возраста с ОКСблST в сравнении с ОКСплST. Если рассматривать популяцию пациентов с ОКС любого возраста, то установлено, что у пациентов с ОКСблST чаще наблюдаются фоновые и сопутствующие заболевания, как это, например, было продемонстрировано в крупном итальянском исследовании «BLITZ 4 Qualita», включавшего 5854 пациентов с ОКСплST и 5852 пациента с ОИМблST [21]. Полученные нами данные перекликаются с данными испанского регистра пациентов с острым инфарктом миокарда, проведенного J.E. Nunez и соавт. [22]. Авторы продемонстрировали, что, чем выше было значение CCI, тем ниже среди них было количество пациентов с ОКСплST. Средний возраст обследованных больных в этом регистре составил 68 лет, при этом у пациентов 65 лет и старше значение CCI было самым высоким.

По нашим данным более высокий CCI отмечался у пациентов с ОКС старческого возраста с неинвазивной стратегией. Статистическая значимость различий отмечалась при ОКСблST, что, вероятно, отражает более жесткие рекомендации по реваскуляризации с пациентов с ОКСплST, особенно – в условиях возможностей РСЦ [10]. В австралийском исследовании A.M. Chuang и соавт. ЧКВ выполнялось тем реже, чем выше значение CCI было у пациентов с ОКСблST [18]. В нашем исследовании фактором, наиболее выражено ассоциированным с непроведением ЧКВ, оказалось наличие у пациента цереброваскулярной патологии, в частности, перенесенного в анамнезе инсульта и наличие когнитивных нарушений.

В группе выписанных из стационара больных с ОКС старческого возраста выполнение реваскуляризации обратно коррелировало со значением CCI. При этом частота выполнения реваскуляризации оказалась наименьшей, а величина CCI – наибольшей у пациентов, умерших за 6 мес после развития индексного события.

Sanchis J. с соавт. провели рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивались результаты инвазивного подхода и консервативной стратегии у коморбидных пожилых пациентов с ОКСблST [23]. Инвазивная стратегия показала свое преимущество в краткосрочной перспективе – в течение 3-х мес после события, однако в долговременном периоде наблюдения (2,5 года) в группе пожилых пациентов с инвазивной стратегией не наблюдалось снижения смертности и повторных ишемических событий по сравнению с группой консервативного лечения.

По-видимому, можно предполагать, что выраженная коморбидная патология не только влияет на не-

выполнение ЧКВ в улучшении краткосрочного прогноза, но и сама по себе играет большую роль в до-житии пациента с ОКС до старческого возраста.

Пожилой возраст пациентов и выраженная коморбидная патология – самые частые критерии исключения для включения пациентов в рандомизированные клинические исследования, на которых базируется доказательная медицина. По-видимому, пациенты старческого возраста будут все чаще вызывать пристальный интерес исследователей, так как нет полной ясности, можно ли на эту категорию пациентов безоговорочно экстраполировать действующие рекомендации.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования была сравнительно небольшая когорта включенных в него пациентов, исследование носило пилотный характер.

Проведение исследования позволило выделить важные моменты в ведении данной категории больных, однако результаты требуют подтверждения в дальнейших исследованиях. Так, показано значительное влияние на выполнимость ЧКВ у пациентов с ОКС старческого возраста в реальной клинической практике наличия коморбидности в целом, перенесенного в

анамнезе инсульта и наличия когнитивных нарушений, что, по-видимому, может повлиять на разработку специальных протоколов для ведения таких пациентов.

Заключение

Пациенты с ОКС старческого возраста, поступающие с диагнозом ОКС в РСЦ г. Москвы, имеют значительную выраженную коморбидную патологию, оцененную с помощью CCI, в сравнении с пациентами, включенными в опубликованные аналогичные зарубежные исследования, что, по-видимому, влияет на показатели исходов лечения пациентов.

Пациенты старческого возраста с ОКСпST имеют большее значение CCI в сравнении с пациентами с ОКСпST, что значимо коррелирует с невыполнением им ЧКВ.

Ведение пациентов с ОКС старческого возраста требует дальнейшего изучения и разработки специализированных протоколов, а особенного внимания требуют пациенты с когнитивными нарушениями и/или перенесенным инсультом.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The world report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. Lancet. 2016;387(10033):2145-54. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
2. Petrosyan Y, Kuluski K, Barnsley J, Liu B, Wodchis W. Evaluating quality of overall care among older adults with diabetes with comorbidities in Ontario, Canada: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2020;10(2):e033291. DOI:10.1136/bmjopen-2019-033291.
3. Bourgeois FT, Orenstein L, Ballakur S, et al. Exclusion of elderly people from randomized clinical trials of drugs for ischemic heart disease. J Am Geriatr Soc. 2017;65(11):2354-61. DOI:10.1111/jgs.14833.
4. Huntley AL. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: A Systematic review and guide. Ann Fam Med. 2012;10:134-41. DOI:10.1370/afm.1363.
5. Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, et al. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. J Clin Epidemiol. 2008;61(12):1234-40. DOI:10.1016/j.jclinepi.2008.
6. Sanchis J, Soler M, Núñez J, et al. Comorbidity assessment for mortality risk stratification in elderly patients with acute coronary syndrome. Eur J Intern Med. 2019;62:48-53. DOI:10.1016/j.ejim.2019.01.018.
7. Skvortsova NV, Kovynev IB, Khalzov KV, et al. Comorbidity and Personalized Treatment of Multiple Myeloma in Real Clinical Practice. Clinical Oncohematology. 2020;13(3):322-34 (In Russ.) [Сквортцова Н.В., Ковынев И.Б., Хальзов К.В., и др. Коморбидность и персонализированная терапия множественной миеломы в реальной клинической практике. Клиническая Онкогематология. 2020;13(3):322-34. DOI:10.21320/2500-2139-2020-13-3-322-334].
8. Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. Russian clinical guidelines (2020). Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf (In Russ.) [Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Российские клинические рекомендации (2020). Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf].
9. Ibanez B, James S, Agewall S, 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;39:119-177. DOI:10.1093/euroheartj/ehx393.
10. Staroverov II, Shakhnovich RM, Gilyarov MYu, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation (STEMI). Eurasian Heart Journal. 2020;1:4-77 (In Russ.) [Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;(1):4-77. DOI:10.24411/2076-4766-2020-10001.
11. Togn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10023):1057-65. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01166-6.
12. Collet JP, Thiele H., Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-1367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.
13. Kim JY, Jeong MH, Choi YW, et al. Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Temporal trends and in-hospital outcomes of primary percutaneous coronary intervention in nonagenarians with ST-segment elevation myocardial infarction. Korean J Intern Med. 2015;30:821-8. DOI:10.3904/kjim.2015.30.6.821.
14. Schoenenberger AW, Radovanovic D, Windecker S, et al. AMIS Plus Investigators. Temporal trends in the treatment and outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome. Eur Heart J. 2016;37:1304-11. DOI:10.1093/eurheartj/ehv698.
15. Numasawa Y, Inohara T, Ishii H et al. Comparison of Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients, Including 10 628 Nonagenarians: Insights From a Japanese Nationwide Registry (J-PCI Registry). J Am Heart Assoc. 2019;8:e011017. DOI:10.1161/JAHA.118.011017.
16. Barbarash OL, Kashtalap VV, Kochergina AM, et al. Management of patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome in interventional cardiology units: RECORD-3 registry data. Fundamental and Clinical Medicine. 2016;1(3):6-13 (In Russ.) [Барбаш О.Л., Кащалап В.В., Кочергина А.М., и др. Ведение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в инвазивных стационарах. Результаты регистрового исследования рекорд-3. Фундаментальная и Клиническая Медицина. 2016;1(3):6-13].
17. Erlikh A, Gratsiansky N. 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;4:16-24]. DOI:10.18565/cardio.2016.4.16-24.
18. Chuang AM, Hancock DG, Halabi A, et al. Invasive management of acute coronary syndrome: interaction with competing risks. Int J Cardiol. 2018;269:13-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.07.078.
19. Barbarash OL, Kashtalap VV, Bykova IS, et al. Gender specifics of clinical course and in-patient stage of management in ST elevation acute coronary syndrome patients (by the Russian registry of acute coronary syndrome "RECORD-3"). Russian Journal of Cardiology. 2017;6:122-31 (In Russ.) [Барбаш О.Л., Кащалап В.В., Быкова И. С., и др. Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола (по данным российского регистра острого коронарного синдрома «Рекорд-3»). Российский Кардиологический Журнал. 2017;(6):122-31. DOI:10.15829/1560-4071-2017-6-122-131].

Comorbidities and PCI in Old Age
Коморбидные состояния и ЧКВ в старческом возрасте

20. Stahli BE, Gebhard C, Yonekawa K, et al. Gender-Related Differences in Patients Presenting with Suspected Acute Coronary Syndromes: Clinical Presentation, Biomarkers and Diagnosis. *Cardiology*. 2015;132:189-98. DOI:10.1159/000435908.
21. Olivari Z, Steffennino G, Savonitto S, et al. The management of acute myocardial infarction in the cardiological intensive care units in Italy: the 'BLITZ 4 Qualità' campaign for performance measurement and quality improvement. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(2):143-52. DOI:10.1177/2048872612450520.
22. Nunez J, Nunez E, Facila L, et al. Prognostic value of Charlson Comorbidity Index at 30 days and 1 year after acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(9):842-9. DOI:10.1016/s1885-5857(06)60649-x.
23. Sanchis J, Nunez E, Barrabés JA, et al. Randomized comparison between the invasive and conservative strategies in comorbid elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Eur J Intern Med*. 2016;35:89-94. DOI:10.1016/j.ejim.2016.07.003.

About the Authors/Сведения об авторах:

Гиляров Михаил Юрьевич [Mikhail Yu. Gilyarov]

eLibrary SPIN 7713-6726, ORCID 0000-0002-2870-3301

Константинова Екатерина Владимировна

[Ekaterina V. Konstantinova]

eLibrary SPIN 3156-9983, ORCID 0000-0003-4918-3795

Аatabegashvili Мария Рубеновна [Maria R. Atabegashvili]

eLibrary SPIN 4975-1866, ORCID 0000-0002-2420-6543

Солнцева Татьяна Дмитриевна [Tatiana D. Solnceva]

eLibrary SPIN 6073-1072, ORCID 0000-0002-7381-7818

Аничков Дмитрий Александрович [Dmitrii A. Anichkov]

eLibrary SPIN 2891-6763, ORCID 0000-0001-5610-4819

Полибин Роман Владимирович [Roman V. Polibin]

eLibrary SPIN 1831-0444, ORCID 0000-0003-4146-4787

Костина Анна Николаевна [Anna N. Kostina]

eLibrary SPIN 4064-5691, ORCID 0000-0002-7625-5697

Удовиченко Анна Евгеньевна [Anna E. Udovichenko]

eLibrary SPIN 5135-0453, ORCID 0000-0002-4627-3499

Свет Алексей Викторович [Alexey V. Svet]

eLibrary SPIN 3401-5653, ORCID 0000-0002-2278-7292

Анализ антикоагулянтной терапии у пожилых людей во врачебной клинической практике центров семейной медицины Кыргызской Республики

Маматов С.М.* , Канат кызы Б., Мусакеев А.О., Киндербаева Н.К., Тагаев Т.Ж.

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек,
Кыргызская Республика

Цель. Изучить ситуацию с назначением антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий (ФП) во врачебной клинической практике центров семейной медицины южных регионов Кыргызской Республики.

Материал и методы. Из 1974 амбулаторных карт медицинского наблюдения отобрано 470 пациентов с ФП неклапанной этиологии (87 [18,5%] мужчин и 383 [81,5%] женщины; 212 [45,1%] – городские жители и 258 [54,9%] – сельские жители). Средний возраст пациентов составил $66,9 \pm 10,2$ лет. В анализ включены данные 387 пациентов, которым проводилась антикоагулянтная терапия. Изучались частота назначения антитромботической терапии.

Результаты. Из 387 пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, 167 (43,2%) принимали антикоагулянты, 196 (50,6%) – антиагреганты, 24 (6,2%) не имели терапии. 153 больным был назначен варфарин, адекватная антикоагуляция к концу года составила всего 11,8%. Ривароксабан был назначен 14 (8,4%) пациентам. 50% больным при необходимости применения антикоагулянтов была назначена антиагрегантная терапия, которая, в основном, прописывалась терапевтами центров семейной медицины сельской местности.

Заключение. В южных регионах республики наблюдается неблагоприятная ситуация с назначением антикоагулянтной терапии пациентам пожилого и старческого возраста. Необходимо продолжить исследования по всей стране с целью получения полноценной и реальной картины по данной проблеме для выработки единой и соответствующей рекомендациям стратегии назначения антитромботической терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пожилые люди, антикоагулянтная терапия, варфарин, ривароксабан, приверженность.

Для цитирования: Маматов С.М., Канат кызы Б., Мусакеев А.О., Киндербаева Н.К., Тагаев Т.Ж. Анализ антикоагулянтной терапии у пожилых людей во врачебной клинической практике центров семейной медицины Кыргызской Республики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):228-232. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-06.

Analysis of Anticoagulant Therapy in the Elderly Patients, in Clinical Practice of Family Medicine Centers in the Kyrgyz Republic

Mamatov S.M.* , Kanat kyzы B., Musakeev A.O., Kinderbaeva N.K., Tagaev T.J.

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

Aim. To study the current state of the anticoagulant's prescription in elderly and senile patients with atrial fibrillation in the clinical practice of family medicine center, in the southern regions of the Kyrgyz Republic.

Material and methods. Of the 1974 ambulatory medical observation cards, 470 patients with atrial fibrillation were selected who had indications for prescribing antithrombotic therapy (87 [18.5%] men and 383 [81.5%] women; 212 [45.1%] urban residents and 258 [54.9%] rural residents). The average age was 66.9 ± 10.2 years. The analysis included data from 387 patients who received anticoagulant therapy. The frequency of prescribing antithrombotic therapy has been studied.

Results. There were indications for anticoagulant therapy in 387 patients. Anticoagulants were taken by 167 (43.2%) patients, antiplatelet agents – 196 (50.6%), no therapy – 24 (6.2%). Anticoagulant therapy in 153 patients included warfarin, while only 11.8% had adequate INR control after one year of follow-up. Rivaroxaban was prescribed in 14 (8.4%) patients. 50% of patients had antiplatelet agents instead of anticoagulants, which were mainly prescribed by therapists of rural family medicine centers.

Conclusion. In the southern regions of the republic, an unfavorable situation is observed with the prescription and management of elderly and senile patients on anticoagulant therapy. It is necessary to continue the research across the country in order to obtain a complete and real picture of the problem, and to develop a unified and relevant recommendation.

Key words: atrial fibrillation, elderly people, anticoagulant therapy, anticoagulants, warfarin, rivaroxaban, commitment.

For citation: Mamatov S.M., Kanat kyzы B., Musakeev A.O., Kinderbaeva N.K., Tagaev T.J. Analysis of Anticoagulant Therapy in the Elderly Patients, in Clinical Practice of Family Medicine Centers in the Kyrgyz Republic. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):228-232. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): s.480077@mail.ru

Введение

Постарение населения является одной из актуальных проблем современного общества. В настоящее время наблюдаются негативные медико-демографические процессы, характеризующиеся увеличением количества лиц старших возрастных групп в общей

структуре населения большинства стран. Доля пожилых людей в возрасте ≥ 65 лет превысила 9%, а к 2025 г. в мире их будет насчитываться более 800 млн., что составит около 10% населения, а к 2050 г. доля пожилых может достичь 16% [1].

Для Кыргызстана рост удельного веса пожилых людей – явление новое. Согласно исследованиям Национального статистического комитета Кыргызской Республики [2] население старших возрастов страдает

Received/Поступила: 15.05.2020

Accepted/Принята в печать: 13.08.2020

несколькими тяжелыми хроническими заболеваниями, протекающими на фоне сниженных компенсаторных возможностей. Более 70% этой категории лиц имеют одновременно 4-5 хронических заболеваний разных систем организма, а основной причиной инвалидизации и смертности пожилых людей являются заболевания, связанные с артериальными и венозными тромбозами.

По показателям смертности от цереброваскулярных заболеваний республика занимает первое место среди стран Европейского региона, превышая показатели по Казахстану, России, Молдове и Содружеству Независимых Государств в более чем 10 раз [3]. Высокой сохраняется общая летальность при инсульте, которая в 2007-2011 гг. составила 41,8% (39% у мужчин, 44% у женщин).

Инсульт случается ежегодно у 15 млн людей, и является причиной смерти 10% населения в мире, что составляет 5,7 млн человек. При этом 50% всех кардиоэмболических инсультов ассоциировано с неклапанной фибрилляцией предсердия (ФП) [4]. Независимо от того, какая тактика лечения выбирается, всем пациентам с ФП при высоком риске развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) показана терапия антикоагулянтами, требующая особого подхода у больных старших возрастных групп [5].

Цель исследования: изучить текущую ситуацию с назначением антикоагулянтной терапии у лиц пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий во врачебной клинической деятельности центров семейной медицины южных регионов Кыргызской Республики.

Материал и методы

Дизайн исследования

При центрах семейной медицины (бывшие поликлиники) южных регионов Республики с января 2017 г. до декабря 2019 г. проведено неконтролируемое исследование адекватной антикоагулянтной терапии у пожилых амбулаторных пациентов.

Критерии включения: в данное исследование включали пациентов с неклапанной ФП, которые на момент назначения антикоагулянтной терапии достигли возраста 65 лет и старше.

Критерии исключения: отсутствие сведений о приеме лекарственных препаратов.

На первом этапе сплошным методом проанализировано 1974 медицинских амбулаторных карт наблюдения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Из этого количества отобрано 470 пациентов с ФП неклапанной этиологии (средний возраст $66,9 \pm 10,2$ лет). Характеристика пациентов и их распределение по возрасту и месту проживания представлена в табл. 1.

В медицинской документации оценивались показания к назначению антикоагулянтной терапии, ее наличие или отсутствие, название антикоагулянта, причины неназначения, риск развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, риск развития кровотечений по шкале HAS-BLED, данные лабораторных исследований, наличие сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 1 и 2 типа, транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе). У пациентов, принимающих варфарин, определяли время нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом окне (2,0-3,0).

На втором этапе пациенты, принимающие варфарин, были приглашены в центры семейной медицины для определения МНО и коррекции дозы препарата. На этапе коррекции пациентам выполнялось определение МНО 1 р/4 дня, затем – не менее двух определений МНО в месяц. За время наблюдения (12 мес) рассчитывался процент визитов, во время которых МНО находилось в целевом диапазоне. Так, если из 100% визитов всех больных, прошедших за это время, 60 попадают в диапазон МНО, а 40 – нет, показатель составляет 60%.

Среди пациентов с плохим контролем МНО нами проведен опрос с целью выяснения причины их нерегулярного посещения врача и контроля показателей МНО. Также проведен анкетный опрос врачей ($n=49$) центров семейной медицины на предмет знания об антикоагулянтах и использовании шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED на практике.

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Для оценки

Table 1. Characterization and distribution of patients included in the study

Таблица 1. Характеристика и распределение пациентов, включенных в исследование

Пол	Доля	Возраст		Место проживания	
		65-74 года	75-90 лет	жители города	жители села
Всего, <i>n</i>	470 (100)	422 (89,8)	48 (10,2)	212 (45,1)	258 (54,9)
Мужчины, <i>n</i> (%)	87 (18,5)	71 (16,8)	16 (33,3)	39 (18,4)	48 (18,6)
Женщины, <i>n</i> (%)	383 (81,5)	351 (83,1)	32 (66,7)	173 (81,6)	210 (81,4)

Table 2. Patient distribution according to the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores
Таблица 2. Распределение пациентов согласно оценке по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED

Шкала	Жители города (n=212)	Жители села (n=258)	Всего (n=470)
CHA ₂ DS ₂ -Vasc (баллы), n (%)			
0	5 (83,3)	1 (16,7)*	6 (1,3)
1	42 (54,5)	35 (45,5)*	77 (16,4)
≥2	164 (42,4)	223 (57,6)*	387 (82,3)
HAS-BLED (баллы), n (%)			
≥3	22 (34,9)	41 (65,1)*	63 (13,4)
<3	190 (46,7)	217 (53,3)*	407 (86,6)

*p<0,05 – по сравнению с аналогичным показателем у городских жителей

значимости различий между группами использовали критерии Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты

Причинные факторы и распределение по шкалам риска

Среди 470 пациентов 67% имели артериальную гипертензию, 41% – ишемическую болезнь сердца (15% – инфаркт миокарда в анамнезе), 19% – сахарный диабет 1 и 2 типов, 11% – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, 9% – хроническую сердечную недостаточность, 5% – хроническую болезнь почек 3 стадии и выше.

Распределение пациентов согласно оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc проводили в сравнении между городскими и сельскими жителями. Как видно из табл. 2, пациенты, проживающие в селах, имели более

высокий риск развития ТЭО по сравнению с жителями городов (p<0,05). При стратификации риска развития геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED число пациентов с высоким риском также оказалось статистически значимо больше среди сельских жителей (p<0,05).

Среди 470 пациентов 82,3% (n=387) имели высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc и нуждались в приеме антикоагулянтной терапии. Умеренный риск ТЭО имели 77 (16,4%) пациентов, им была показана антиагрегантная терапия. Не имели показаний в какой-либо терапии 6 (1,3%) человек. В исследовании детальный анализ проводился только в группе антикоагулянтной терапии (n=387).

Анализ показателей эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии

Из 387 пациентов, нуждающихся в проведении антикоагулянтной терапии, ее получали 167 (43,2%) больных. Антиагрегантная терапия аспирином проводилась у 196 (50,6%) пациентов, а в остальных 24 (6,2%) случаях антитромботической терапии не проводилось.

Из 167 пациентов, получающих антикоагулянты, 153 (91,6%) принимали варфарин, 14 (8,4%) – ривароксабан. Нами подробно изучена подгруппа приема варфарина, имеющая проблемы с контролем эффективности лечения. Уже к концу первого месяца наблюдения число больных, принимающих варфарин, с показателями МНО в терапевтическом диапазоне (2,0-3,0) сократилось почти вдвое, а к концу первого года их осталось только 11,8% (рис. 1).

Изучение времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (TTR – time in therapeutic range) по-

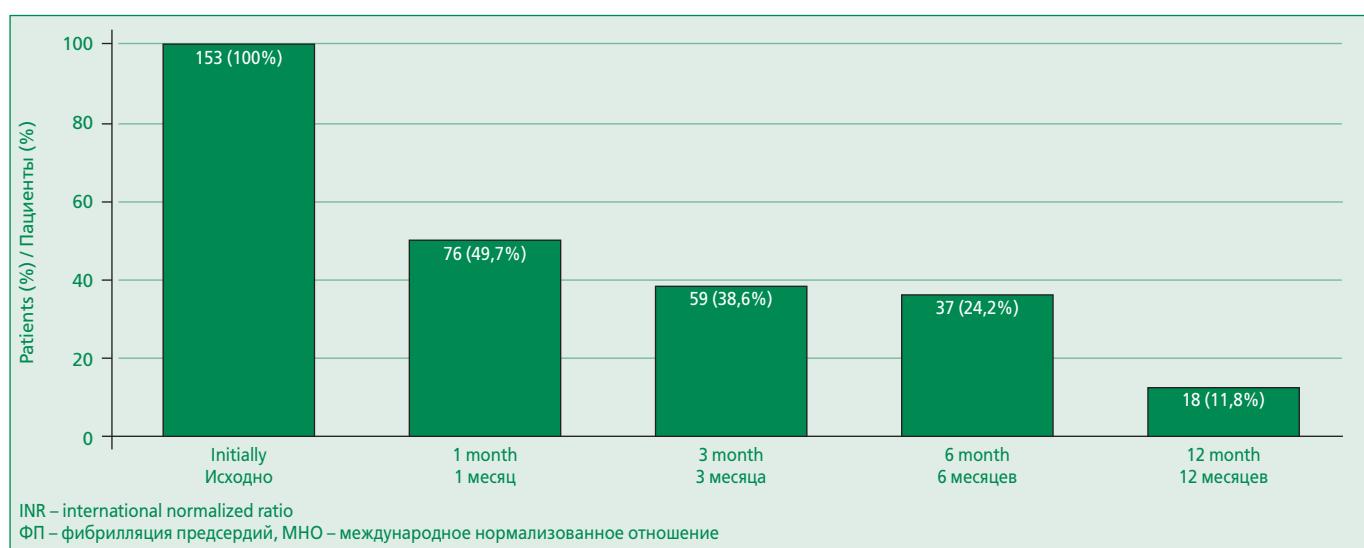


Figure 1. Change in the number of patients with atrial fibrillation taking warfarin with adequate INR control
Рисунок 1. Динамика числа пациентов с ФП, принимающих варфарин, с адекватным контролем МНО

казало, что из 2317 измерений МНО, которое проводилось 153 пациентам в течение 6 мес наблюдения, в пределах целевого значения оказалось только 321 (13,8%). Геморрагические осложнения в виде подкожных гематом и кровотечений (десневые, носовые, микрогематурия) разной степени отмечены в 10,1% случаев.

Подавляющее большинство пациентов отказалось от терапии варфарином в связи с невозможностью контроля МНО, причем, их число было статистически значимо выше среди сельских жителей по сравнению с городскими (53 против 25; $p < 0,05$). Среди причин отсутствия приема препарата имелись также противопоказания медицинского характера ($n=17$: анемии, нарушение функции почек, обострение язвенной болезни желудка, непереносимость препарата и т.д.), злоупотребление алкогольными напитками ($n=9$).

Среди причин нерегулярного посещения врача и контроля показателей МНО городские жители отмечали большие очереди в центрах семейной медицины. Сельские жители, кроме больших очередей, отметили отсутствие финансовых средств на дорогу, так как для контроля МНО необходимо было преодолевать расстояния до 10-25 км, чтобы доехать до районного центра, где имеется лаборатория.

Ривароксабан был назначен 14 (8,4%) пациентам. Анализ назначения показал, что данный препарат был прописан врачами специализированных кардиологических отделений области во время их госпитализации. После выписки больные продолжили прием препарата, период их приема варьировал от 1 до 5 мес, поэтому не проводилось рассмотрение его эффективности на данном этапе.

Другой половине пациентов ($n=196$; 50,6%), которые также имели высокий риск развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, вместо антикоагулянтов была назначена антиагрегантная терапия аспирином. В 80% случаев антиагреганты были прописаны терапевтами в сельской местности.

Результаты анкетирования врачей показали, что в 29 из 49 (59,2%) случаев основным препаратом антитромботической терапии в анкете указывался варфарин, в 13 (26,5%) – антиагреганты, в 7 (14,3%) – прямые оральные антикоагулянты. На вопрос об использовании шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED на практике положительно ответили 9 (18,4 %) врачей.

Обсуждение

В нашем неконтролируемом исследовании антикоагулянтная терапия назначена 167 из 387 больных, из них в 91,6% случаев предпочтение отдано варфарину. При сопоставлении с данными литературы наибольшая распространенность приема оральных антикоагулянтов отмечалась в Европе (90,1%), при этом

варфарин принимали 37,8% пациентов, а прямые оральные антикоагулянты – 52,3%. Наименьшее число пациентов было в Азии, где частота антикоагулянтной терапии не превышала 55,2% (варфарин – 27,5%, прямые оральные антикоагулянты – 27,7%). В то же время отмечена тенденция к замене антикоагулянтов антиагрегантами, доля которых составила 25,1% [6]. Чрезмерная активность в отношении назначения антиагрегантов вместо антикоагулянтов наблюдалась и в нашей работе, что имело место у 50,6% пациентов, хотя антиагрегантная терапия не может быть использована для профилактики инсульта у пациентов с ФП [7].

Во многих исследованиях, посвященных антикоагулянтной терапии, поднимается вопрос приверженности. В исследовании S.I. Patel и соавт., который проводился в 2011-2013 гг., приверженными к терапии антикоагулянтами были только 34% больных [8]. Несвоевременный контроль МНО у 40% больных в последующие 12 мес приема варфарина отмечался в работе V. Barrios и соавт. [9]. В нашем исследовании к концу одного года приема препарата адекватную приверженность к лечению варфарином сохранили только 11,8% пациентов.

Анализ геморрагических осложнений у наших пациентов при приеме варфарина составил 10%, что близко сопоставимо с данными В.А. Сулимова и соавт., где геморрагические осложнения развились у 8,45% пациентов, получавших антагонисты витамина К [10].

В последнее время проблема недостаточного охвата пациентов с ФП антикоагулянтной терапией стала выходить на первый план. Так, по данным регистра РЕКВАЗА, включавшего 3690 больных с ФП из амбулаторной практики г. Рязань, неназначение антикоагулянтов происходит в 95,9% (!) случаев (только 3,6% пациентов получали варфарин, и 0,6% – дабигатран). В исследовании Е.А. Дроздовой и соавт. неизменение антикоагулянтов у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения на фоне ФП в Нижнем Новгороде составило 75% (56,8% – не назначено врачом, 18,2% – игнорирование пациентами рекомендаций врачей) [12]. Несколько низкий уровень использования антикоагулянтов отмечен в Саратове: 28,6% – назначен варфарин, 71,4% пациентов остались без антикоагулянтов [13]. Среди наших пациентов, которые имели абсолютные показания для назначения антикоагулянтной терапии, неохваченными остались 87% больных (57% – не назначено врачом, 30% – игнорирование самими пациентами).

Заключение

В результате нашего исследования мы столкнулись с неблагоприятной ситуацией с назначением и приемом антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого

и старческого возраста в южных регионах республики. Для получения полноценной и реальной картины по проблеме такого рода исследования должны быть проведены в масштабе всей республики. Это даст возможность выработать определенные рекомендации

для кардинального улучшения ситуации по применению антикоагулянтной терапии в стране.

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

References / Литература

1. Shcherbakova EM. World population as estimated by the UN revision 2019. Demoscope Weekly. 2019;821-822. Available from: <http://demoscope.ru/weekly/2019/0821/barom01.php> (In Russ.) [Щербакова Е.М. Население мира по оценкам ООН пересмотра 2019 года. Демоскоп Weekly. 2019;821-822. Доступно на: [http://demoscope.ru/weekly/2019/0821/barom01.php">http://demoscope.ru/weekly/2019/0821/barom01.php"\]](http://demoscope.ru/weekly/2019/0821/barom01.php)
2. Older people in the Kyrgyz Republic. National Statistical Committee of the Kyrgyz Republic. Statistical study report. Bishkek; 2017. Available from: <http://www.stat.kg/media/publicationarchive/f008a6e0-09e4-4e0f-b8b1-b1462869ba73.pdf> (In Russ.) [Пожилые люди в Кыргызской Республике. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики. Отчет статистического исследования. Бишкек, 2017 [цитировано 15.03.2020]. Доступно на: [http://www.stat.kg/media/publicationarchive/f008a6e0-09e4-4e0f-b8b1-b1462869ba73.pdf"\]\]](http://www.stat.kg/media/publicationarchive/f008a6e0-09e4-4e0f-b8b1-b1462869ba73.pdf)
3. Turgunbaev DD, Artykbaev AS, Kadyrova N, et al. Policy research document "Analysis of the verification of the diagnosis of stroke in people who died at home". Central Health Policy. Bishkek, 2014. Available from: http://hpac.kg/wp-content/uploads/2016/02/Stroke_RUS_UPDATED.pdf (In Russ.) [Тургунбаев Д., Артыкбаев А.Ш., Кадырова Н., и др. Документ исследования политики «Анализ верифицированности диагноза «инсульт» у лиц, умерших на дому». Центр анализа политики здравоохранения. Бишкек, 2014 [цитировано 15.03.2020]. Доступно на: [http://hpac.kg/wp-content/uploads/2016/02/Stroke_RUS_UPDATED.pdf"\]\]](http://hpac.kg/wp-content/uploads/2016/02/Stroke_RUS_UPDATED.pdf)
4. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J. 2006;27:949-53. DOI:10.1093/eurheartj/eh825.
5. Belenkov YN, Shakaryants GA, Khabarova NV, An GV. Anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation. Kardiologija. 2018;58(10):45-52 (In Russ.) [Беленков Ю.Н., Шакарянц Г.А., Хабарова Н.В., Ан Г.В. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2018;58(10):45-52]. DOI:10.18087/cardio.2018.10.10177.
6. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. Circulation. Heart Failure. 2013;6(3):451-60. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143.
7. Kirchhof P, Benussi S, Koteka D, et al. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
8. Patel SI, Cherington C, Scherber R, et al. Assessment of Patient Adherence to Direct Oral Anticoagulant vs Warfarin Therapy. Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes. 2017;117(1):7-15. DOI:10.7556/jaoa.2017.002.
9. Barrios V, Escobar C, Prieto L, et al. Anticoagulation Control in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Attended at Primary Care Centers in Spain: The PAULA Study. Revista Española de Cardiología (English ed.). 2015;68(9):769-76. DOI: 10.1016/j.rec.2015.04.017.
10. Sulimov VA, Napalkov DA, Sokolova AA, et al. Anticoagulant therapy in real clinical practice: data from a retrospective simultaneous study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(1):116-23 (In Russ.) [Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А., и др. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одновременного исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1):116-123]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-2-116-123.
11. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, cardiovascular pathology and concomitant diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in outpatient practice settings (in accordance to the Registry of Cardiovascular Diseases - RECVASA). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(4):366-77 (In Russ.) [Лукьянин М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика, лечение, сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра КардиоВАскуллярных Заболеваний, РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366-77]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
12. Drozdova EA. Secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation from the point of view of a clinician. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(2):179-83 (In Russ.) [Дроздова Е.А. Вторичная профилактика инсульта у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с точки зрения клинициста. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2):179-83]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-2-179-183.
13. Graifer IV, Kuvshinova LE, Dolotovskaya PV, et al. Thromboembolic complications risk and antithrombotic therapy in hospitalized patients with permanent or recurrent atrial fibrillation in real clinical practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(5):675-80 (In Russ.) [Грайфер И.В., Кувшинова Л.Е., Долотовская П.В., и др. Риск тромбоэмболических осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(5):675-80]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-5-675-680.

About the Authors / Информация об авторах

Маматов Сагынали Мурзаевич [Sagynali M. Mamatov]

ORCID 0000-0001-8540-3252

Канат кызы Базира [Kanat kizy Bazira]

ORCID 0000-0002-1424-4052

Мусакеев Адилет Омурбекович [Adilet O. Musakeev]

ORCID 0000-0002-0702-2785

Киндербаева Назгуль Кажибековна [Nazgul K. Kinderbaeva]

ORCID 0000-0002-9747-0775

Тагаев Туголбай Жолдошбекович [Tygolbai J. Tagaev]

ORCID 0000-0002-3102-6524

Эффективность тромболитической терапии при нижнем инфаркте миокарда с поражением правого желудочка

Мазур Е.С.¹, Мазур В.В.¹, Кузнецова Н.С.¹, Рабинович Р.М.^{2*}, Мясников К.С.²

¹ Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

² Областная клиническая больница, Тверь, Россия

Цель. Изучить результаты тромболитической терапии (ТЛТ) и адекватность электрокардиографической оценки ее эффективности при нижнем инфаркте миокарда с поражением и без поражения правого желудочка.

Материал и методы. В исследование включено 118 больных нижним инфарктом миокарда, которым в первые 12 ч заболевания была проведена ТЛТ. Анализировалась динамика сегмента ST через 90 мин после начала ТЛТ и результаты коронарной ангиографии.

Результаты. По данным эхокардиографического исследования инфаркт миокарда правого желудочка (ИМПЖ) был диагностирован у 49 (41,5%) из 118 больных. Больные с ИМПЖ и без такового были сопоставимы по возрасту, полу и распространенности сопутствующих заболеваний, однако на момент первого медицинского контакта у больных с ИМПЖ чаще отмечались артериальная гипотензия, нарушения атриовентрикулярной проводимости и фибрилляция предсердий. У всех больных с ИМПЖ выявлена окклюзия правой коронарной артерии (ПКА) в проксимальном (34,7%) или медиальном сегменте (65,3%). У 20 (29,0%) больных без ИМПЖ имела место окклюзия огибающей ветви левой коронарной артерии, у остальных – окклюзия ПКА, чаще всего, в дистальном сегменте. Восстановление кровотока по инфаркт-связанной артерии до уровня TIMI 2-3 констатировано у 17 (34,7%) больных с ИМПЖ и у 46 (66,7%) больных без поражения правого желудочка ($p < 0,005$). Снижение сегмента ST на 50% и более от исходного уровня через 90 мин после начала ТЛТ отмечалось у 35 (71,4%) больных с ИМПЖ и у 49 (71,0%) больных без такового ($p > 0,05$). При этом ложноположительная оценка эффективности ТЛТ у больных с ИМПЖ и без такового отмечалась, соответственно, в 21 (42,9%) и 11 (15,9%) случаях ($p < 0,005$). При использовании в качестве критерия эффективности ТЛТ снижения сегмента ST до изолинии ложноположительных оценок у больных с ИМПЖ не отмечалось.

Заключение. У больных нижним инфарктом миокарда с поражением правого желудочка ТЛТ следует считать эффективной, если через 90 мин после ее начала сегмент ST снижается до изолинии.

Ключевые слова: нижний инфаркт миокарда, инфаркт миокарда правого желудочка, тромболитическая терапия, электрокардиограмма

Для цитирования: Мазур Е.С., Мазур В.В., Кузнецова Н.С., Рабинович Р.М., Мясников К.С. Эффективность тромболитической терапии при нижнем инфаркте миокарда с поражением правого желудочка. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):233-238. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-12.

The Efficacy of Thrombolytic Therapy in Inferior Myocardial Infarction with Damage to the Right Ventricular

Mazur E.S.¹, Mazur V.V.¹, Kuznetsova N.S.¹, Rabinovich R.M.^{2*}, Myasnikov K.S.²

¹ Tver State Medical University, Tver, Russia

² Tver Regional Hospital, Tver, Russia

Aim. To study the results of thrombolytic therapy and accuracy of electrocardiographic assessment of thrombolysis efficiency in inferior myocardial infarction with and without right ventricular lesion.

Material and methods. The 118 patients with inferior myocardial infarction were included in this study. They received TLT in the first 12 hours of the disease. The dynamics of ST-segment in 90 minutes from the TLT start and coronary angiography data were analyzed.

Results. Right ventricular myocardial infarction (RVMI) was diagnosed in 49 (41.5%) of 118 patients by echocardiography. Patients with and without RVMI did not differ in age, gender and comorbidities, but patients with RVMI were more likely to have arterial hypotension, atrioventricular block, and atrial fibrillation. All patients with RVMI had occlusion of the right coronary artery (RCA) in the proximal (34.7%) or medial segment (65.3%). Occlusion of the circumflex coronary artery was found in 20 (29.0%) patients without RVMI, and RCA occlusion – in other patients. The infarction-associated artery blood flow equal TIMI 2-3 was found in 17 (34.7%) patients with RVMI and in 46 (66.7%) patients without RVMI ($p < 0.005$). ST-segment decrease by 50% or more in 90 minutes from the TLT was found in 35 (71.4%) patients with RVMI and in 49 (71.0%) patients without RVMI ($p > 0.05$). The false-positive assessment of thrombolysis efficiency was noted in patients with and without RVMI in 21 (42.9%) and 11 (15.9%) cases ($p < 0.005$), respectively. There were no false-positive assessments in patients with RVMI when using ST-segment decrease to the isoline.

Conclusion. TLT should be considered effective in patients with inferior myocardial infarction with the right ventricle lesion, if ST-segment decreases to isoline in 90 minutes from the TLT start.

Key words: inferior myocardial infarction, right ventricular myocardial infarction, thrombolytic therapy, electrocardiogram

For citation: Mazur E.S., Mazur V.V., Kuznetsova N.S., Rabinovich R.M., Myasnikov K.S. The Efficacy of Thrombolytic Therapy in Inferior Myocardial Infarction with Damage to the Right Ventricular. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):233-238. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-12.

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

Received/Поступила: 18.03.2021

Accepted/Принята в печать: 11.04.2021

Введение

Современная стратегия лечения инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST предусматривает восстановление кровотока по инфаркт-связанной артерии в течение первых 12 ч заболевания [1, 2]. Предпочтительным является первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), однако при невозможности его проведения в течение 120 мин от момента постановки диагноза проводится тромболитическая терапия (ТЛТ), которая может быть изолированной, либо выполняться в рамках фармакоинвазивного подхода [3]. Такой подход предполагает немедленное проведение спасительного ЧКВ в случае неэффективного тромболизиса, а в случае успешного лизиса тромба – выполнение в течение первых суток заболевания коронарной ангиографии (КАГ) для оценки степени восстановления кровотока и решения вопроса о необходимости ЧКВ [4, 5]. Очевидно, что эффективность фармакоинвазивного подхода в целом зависит от эффективности тромболизиса и адекватности ее оценки по клиническим и/или электрокардиографическим критериям.

По данным литературы эффективность ТЛТ варьирует от 42,8% [6] до 100% [7], но в среднем восстановлению кровотока по инфаркт-связанной артерии отмечается не более чем у 2/3 пациентов [8-10]. Можно полагать, что столь выраженные различия обусловлены особенностями включаемых в исследование пациентов, в частности, наличием поражения правого желудочка (ПЖ) у больных нижним ИМ. Основанием для такого предположения могут служить результаты исследования U. Zeymer и соавт. [11], согласно которым через 90 мин после начала ТЛТ стрептокиназой коронарный кровоток по инфаркт-связанной артерии восстановился у 60% больных нижним ИМ без поражения ПЖ, и лишь у 48% ($p>0,05$) больных с ИМПЖ. Представленные данные были получены более 20 лет назад, но с тех пор не были ни подтверждены, ни опровергнуты результатами других исследований.

Клиническими критериями эффективности тромболизиса служит купирование ангинозных болей, электрокардиографическими – появление реперfusionных аритмий и снижение сегмента ST на 50% и более от исходного уровня через 90 мин после начала ТЛТ [1, 2]. Однако имеются данные, согласно которым снижение ST на 50% от исходного уровня является достаточным основанием для констатации эффективности тромболизиса только у больных с передним ИМ, в то время как при нижнем ИМ оптимальным критерием эффективности ТЛТ служит снижение сегмента ST не менее чем на 70% [12, 13]. Если это так, то использование у больных нижним ИМ «мягкого», то есть, первого из указанных критериев критерия эффективности ТЛТ приводит к увеличению числа ложноположительных результатов и необоснованной за-

держке реваскуляризации пациентам, нуждающимся в спасительном ЧКВ.

Учитывая, что в 30-50% случаев нижний ИМ сочетается с ИМПЖ [14, 15], представляется актуальным сравнить эффективность ТЛТ и прогностическое значение электрокардиографических критериев оценки ее эффективности у больных ИМ с поражением ПЖ и без такового. Такое исследование особенно актуально для отечественной клинической практики, в которой фармакоинвазивный подход играет важную роль в лечении больных ИМ [2].

Цель работы – изучить результаты ТЛТ и адекватность электрокардиографической оценки ее эффективности при нижнем ИМ с поражением и без поражения ПЖ.

Материал и методы

Источником информации для настоящего исследования стала медицинская документация пациентов с нижним ИМ с подъемом ST, которые были госпитализированы в Региональный сосудистый центр Тверской области после проведения ТЛТ на догоспитальном этапе или в первичных сосудистых центрах ($n=118$). Критериями включения в исследование были наличие ЭКГ с признаками нижнего ИМ, зарегистрированного при первом медицинском контакте с пациентом и через 90 мин после начала ТЛТ, а также протоколов КАГ и эхокардиографического исследования, выполненного в первые 12 ч заболевания. Критерием диагностики нижнего ИМ было наличие подъема сегмента ST на 1 мм или более как минимум в двух из трех отведений: II, III, aVF.

При анализе результатов коронарной ангиографии учитывалась локализация тромботической окклюзии, приведшей к развитию ИМ, и степень восстановления кровотока по инфаркт-связанной артерии после тромболизиса. Окклюзия правой коронарной артерии (ПКА) считалась проксимальной, если она была расположена до отхождения первой правожелудочной ветви. Окклюзия, расположенная после отхождения первой, но до отхождения последней правожелудочной ветви, считалась медиальной, а после отхождения последней правожелудочной ветви – дистальной [16]. Место локализации окклюзии в огибающей ветви левой коронарной артерии (ОВ ЛКА) не учитывалось. Степень восстановления кровотока по инфаркт-связанной артерии после тромболизиса оценивалась по шкале TIMI [17]. Тромболизис признавался эффективным при восстановлении кровотока по инфаркт-связанной артерии до уровня TIMI 2-3.

Для оценки эффективности ТЛТ по данным ЭКГ использовались два критерия: 1) снижение ST через 90 мин после начала ТЛТ не менее, чем на 50% [1, 2], который далее именуется «мягким критерием», 2) снижение ST до изолинии, который далее именуется «жестким критерием».

ИМПЖ диагностировался при подъеме сегмента ST \geqslant 1 мм в отведениях V3R и V4R в соответствии с рекомендациями Минздрава России «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» [2], однако, учитывая более высокую чувствительность и специфичность эхокардиографического исследования [18], всем пациентам, включенным в исследование, проводилась обязательная верификация этого диагноза с помощью эхокардиографии. ИМПЖ был диагностирован у 49 (41,5) из 118 включенных в исследование больных нижним инфарктом миокарда.

При статистической обработке исходных данных рассчитывались средние величины и стандартные отклонения количественных признаков ($M\pm SD$). Статистическая значимость межгрупповых различий в случае нормального распределения признака оценивалась по t-критерию Стьюдента, при выраженному отклонении распределения признака от нормального – по критерию Манна-Уитни. При проведении частотного анализа использовался критерий χ^2 . Межгрупповые различия признавались статистически значимым при вероятности альфа-ошибки менее 5% ($p<0,05$).

Результаты

Больные нижним ИМ с поражением и без поражения ПЖ не различались по возрасту, полу, распространенности артериальной гипертензии, сахарного диабета и стенокардии напряжения в анамнезе (табл. 1). Состояние больных с ИМПЖ на момент первого врачебного контакта было более тяжелым, чем у больных без поражения правого желудочка. У больных с ИМПЖ чаще отмечалась артериальная гипотензия, нарушения атриовентрикулярной проводимости и фибрилляция предсердий. Указанные осложнения встречались у 28 (57,1%) больных с ИМПЖ, и лишь у 12 (17,4%) больных без поражения ПЖ ($p<0,001$).

У всех больных с ИМПЖ имела место окклюзия ПКА, у больных без поражения ПЖ поражение ПКА отмечалось в 49 (71,0%) случаях, а поражение ОВ ЛКА – в 20 (29,0%) случаях. В обеих группах окклюзия ПКА чаще всего локализовалась в среднем сегменте (64,1 и 51,6%). Все случаи ИМПЖ были связаны с окклюзией проксимального (34,7%) или медиального (65,3%) сегментов ПКА, в то время как у больных без поражения правого желудочка окклюзия ПКА в большинстве случаев локализовалась в медиальном (40,8%) или дистальном (51,0%) сегменте.

Время от появления первых симптомов заболевания до начала ТЛТ у больных с ИМПЖ и без такового статистически значимо не различалось (табл. 1), не различался и спектр используемых тромболитических препаратов: чаще всего использовались алтеплаза (39,8%) и тенектеплаза (35,6%), несколько реже –

фортелизин (24,6%).

Восстановление кровотока по инфаркт-связанной артерии до уровня TIMI 2-3 (эффективный тромболизис) отмечено в 63 (53,4%) из 118 случаев. При использовании тенектеплазы эффективность тромболизиса (61,9%) была несколько выше, чем при использовании фортелизина (51,7%) и алтеплазы (46,8%), однако эти различия не достигали уровня статистической значимости.

При поражении ОВ ЛКА восстановление кровотока до уровня TIMI 2-3 было констатировано в 50,0% случаев, а при поражении ПКА – в 54,1% случаев ($p>0,05$). Эффективность тромболизиса при поражении ПКА на проксимальном, медиальном и дистальном уровнях составила, соответственно, 57,1%, 42,3% и 76,0%. При этом эффективность ТЛТ при окклюзии на дистальном уровне ПКА была статистически значимо выше, чем на проксимальном или медиальном уровне ($p<0,05$).

Как следует из представленных в табл. 1 данных, восстановление эффективного кровотока по инфаркт-связанной артерии у больных нижним ИМ без пора-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients in the studied groups (n = 118)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп (n=118)

Параметр	Без ИМПЖ (n=69)	ИМПЖ (n=49)
Возраст, лет	59,4 \pm 10,4	57,9 \pm 10,5
Мужчины, n (%)	49 (71,0)	41 (83,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	54 (78,3)	32 (65,3)
Сахарный диабет, n (%)	9 (13,0)	8 (16,3)
Стенокардия в анамнезе, n (%)	29 (42,0)	17 (34,7)
Артериальная гипотензия, n (%)	2 (2,9)	10 (20,4)**
Атриовентрикулярная блокада, n (%)	8 (11,6)	16 (32,7)**
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (5,8)	8 (16,3)*
Окклюзия ОВ ЛКА, n (%)	20 (29,0)	0 (0,0)***
Окклюзия ПКА, n (%) из них	49 (71,0)	49 (100,0)***
• проксимальная	4 (8,2)	17 (34,7)**
• медиальная	20 (40,8)	32 (65,3)*
• дистальная	25 (51,0)	0 (0,0)***
Интервал «боль-игла», ч	2,85 \pm 1,60	3,41 \pm 2,00
Тромболизис алтеплазой, n (%)	21 (30,4)	26 (53,1)
Тромболизис тенектеплазой, n (%)	27 (39,1)	15 (30,6)
Тромболизис фортелизином, n (%)	21 (30,4)	8 (16,3)
Кровоток TIMI 2-3, n (%)	46 (66,7)	17 (34,7)**
Снижение ST на 50% и более, n (%)	49 (71,0)	35 (71,4)
Снижение ST до изолинии, n (%)	23 (33,3)	13 (26,5)

Данные представлены в виде $M\pm SD$, если не указано иное

ИМПЖ – инфаркт миокарда правого желудочка, ОВ ЛКА – огибающая ветвь левой коронарной артерии, ПКА – правая коронарная артерия, ЭКГ – электрокардиографический

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ – по сравнению с группой без ИМПЖ

Table 2. Results of evaluating the efficacy of thrombolysis according to "soft" and "hard" ECG criteria in patients with lower myocardial infarction with and without damage to the right ventricle

Таблица 2. Результаты оценки эффективности тромболизиса по «мягкому» и «жесткому» ЭКГ-критериям у больных нижним инфарктом миокарда с поражением и без поражения правого желудочка

Результат оценки эффективности тромболизиса	ИМПЖ (n=69)		Без ИМПЖ (n=49)	
	Снижение ST≥50%	Снижение ST до изолинии	Снижение ST≥50%	Снижение ST до изолинии
Истинно положительный	38 (55,1)	16 (23,2)*	14 (28,6)††	13 (26,5)
Ложно положительный	11 (15,9)	7 (10,1)	21 (42,9)††	0 (0,0)*†
Истинно отрицательный	12 (17,4)	16 (23,2)	11 (22,4)	32 (65,3)*†††
Ложно отрицательный	8 (11,6)	30 (43,5)*	3 (6,1)	4 (8,2)†††

*-p<0,05 – по сравнению с аналогичным результатом по критерию снижения ST≥50%
 †-p<0,05, ††-p<0,01, †††-p<0,001 – по сравнению с группой без ИМПЖ
 ИМПЖ – инфаркт миокарда правого желудочка

Table 3. Characteristics of "soft" and "hard" ECG criteria for the effectiveness of thrombolysis in patients with lower myocardial infarction with and without damage to the right ventricle

Таблица 3. Характеристики «мягкого» и «жесткого» ЭКГ-критериев эффективности тромболизиса у больных нижним инфарктом миокарда с поражением и без поражения правого желудочка

Критерий	ИМПЖ	Характеристики критерия			
		Se	Sp	±PV	-PV
Снижение ST≥50%	Нет	82,6	52,2	77,6	60,0
	Есть	82,4	34,4	40,0	78,6
Снижение ST до изолинии	Нет	34,8	69,6	69,6	34,8
	Есть	76,5	100	100	88,9

Se – чувствительность, Sp – специфичность, ±PV – прогностическое значение положительного результата, -PV – прогностическое значение отрицательного результата

жения ПЖ отмечалось существенно чаще, чем у больных с ИМПЖ (66,7% против 34,7%; p <0,005). При этом по ЭКГ-критериям эффективность тромболизиса у больных с ИМПЖ и без такового не различалась и составляла по «мягкому» критерию 71,4% и 71,0%, а по «жесткому» критерию – 26,5% и 33,3% (p>0,05 для обоих).

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют, что при использовании «мягкого» критерия истинно положительные результаты оценки эффективности ТЛТ у больных с ИМПЖ отмечаются почти в 2 раза реже, а ложно положительные – почти в 3 раза чаще, чем у больных без поражения ПЖ. В результате прогностическое значение положительного результата оценки ТЛТ по «мягкому» критерия у больных с ИМПЖ в 2 раза ниже, чем у больных без поражения ПЖ (40,0 против 77,6%, p<0,005; табл. 3). Иначе говоря, признание тромболизиса эффективным по «мягкому» ЭКГ-критерию у больных без ИМПЖ будет ошибочным в 1 случае из 5, а у больных с ИМПЖ – в 3 случаях из 5.

При переходе от «мягкого» критерия к «жесткому» у больных без ИМПЖ резко снижается число истинно положительных результатов (с 55,1% до 23,2%,

p<0,001) и практически не меняется число ложноположительных (15,9% и 10,1%), что приводит к снижению прогностического значения положительного критерия с 77,6 до 69,6% (p>0,05). У больных с ИМПЖ использование «жесткого» критерия практически не влияет на число истинно положительных результатов (28,6 и 26,5%, p>0,05), но сопровождается резким уменьшением числа ложноположительных результатов (с 42,9 до 0%, p<0,001), что ведет к возрастанию прогностического значения положительного критерия с 40% до 100% (p<0,001).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у больных нижним ИМ без поражения ПЖ может использоваться «мягкий» критерий оценки эффективности ТЛТ (снижения ST на 50% и более), в то время как у больных с ИМПЖ целесообразно использовать более «жесткий» критерий, а именно – снижение сегмента ST до изолинии через 90 мин после начала тромболизиса.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что эффективность ТЛТ у больных нижним ИМ с поражением ПЖ существенно ниже, чем у больных без ИМПЖ

(34,7 против 66,7%, $p<0,005$), что согласуется с результатами упоминавшегося выше исследования U. Zeymer с соавт. [11]. Можно предположить, что причиной различий в эффективности ТЛТ у больных с ИМПЖ и без такового служит различие в локализации окклюзии ПКА, приведшей к развитию инфаркта миокарда. У всех больных с ИМПЖ окклюзия ПКА локализовалась на проксимальном или медиальном уровне, в то время как у половины больных без поражения ПЖ к развитию инфаркта миокарда привела дистальная окклюзия ПКА. Между тем, как показало настоящее исследование, эффективность ТЛТ при дистальной окклюзии ПКА была существенно выше, чем при окклюзии на медиальном или проксимальном уровне (76,0% против 46,6%, $p<0,05$). Таким образом, низкую эффективность ТЛТ при нижнем ИМ с поражением ПЖ можно объяснить «массивностью» тромбов, возникающих в проксимальном и медиальном сегментах ПКА, диаметр которых больше, чем диаметр ее дистальных отделов.

Второе выявленное в настоящем исследовании различие между больными нижним инфарктом миокарда без поражения ПЖ и больными с ИМПЖ заключается в том, что у первых при снижении сегмента ST через 90 мин после начала тромболизиса на 50% и более восстановление кровотока по инфаркт-связанной артерии до уровня TIMI 2-3 отмечается в 77,6% случаев, а у вторых – лишь в 40,0% случаев ($p<0,005$). Высокую частоту ложноположительных оценок эффективности тромболизиса при ИМПЖ можно объяснить тем, что подъем сегмента ST в «нижних» отведениях отражает потенциал повреждения не только нижней стенки левого желудочка, но и расположенной рядом с ней задней части свободной стенки ПЖ. Учитывая высокую устойчивость миокарда ПЖ к ишемии [19], можно предположить, что он способен достаточно быстро адаптироваться к нарушению кровоснабжения и восстановить свою электрическую активность даже без восстановления эффективного кровотока по инфаркт-

связанной артерии. В этом случае подъем сегмента ST в нижних отведениях уменьшится, поскольку будет отражать только потенциал повреждения нижней стенки левого желудочка.

Во избежание ложноположительных оценок эффективности тромболизиса у больных нижним ИМ с поражением ПЖ целесообразно использовать более «жесткий» критерий, а именно – снижение сегмента ST через 90 мин после начала ТЛТ до изолинии. Как показало настоящее исследование, в этом случае прогностическое значение положительной оценки эффективности составляет 100%.

Ограничения исследования

Исследование носило пилотный характер, поэтому необходима дальнейшая валидизация предложенных критериев для оценки эффективности ТЛТ у больных с ИМПЖ в более крупных исследованиях на больших когортах больных.

Заключение

Эффективность ТЛТ у больных нижним инфарктом миокарда с поражением ПЖ существенно ниже, чем у больных без ИМПЖ. Поэтому оценка эффективности ТЛТ по снижению сегмента ST через 90 мин после начала тромболизиса на 50% и более от исходного уровня дает большое число ложноположительных результатов. Более точную оценку эффективности ТЛТ у больных с ИМ ПЖ можно получить, признавая ее эффективной при снижении сегмента ST в указанные сроки до изолинии.

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

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

References / Литература

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (2020). Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/157_3 (In Russ.) [Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации (2020 г.). Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/157_3].
3. Carrillo X, Fernandez-Noferias E, Rodriguez-Leor O, et al. Early ST elevation myocardial infarction in non-capable percutaneous coronary intervention centres: in situ fibrinolysis vs. percutaneous coronary intervention transfer. *Eur Heart J.* 2016;37(13):1034-40. DOI:10.1093/eurheartj/ehv.
4. Sim DS, Jeong MH, Ahn Y, et al. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Propensity Score Matched Analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(9):e003508. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTION.115.003508.
5. Kashtalap VV, Zavyrylina IN, Barbarash OL. Endovascular revascularization for ST-elevation acute coronary syndrome in Russia: problems and prospects for the further development. *Kreativnaja Kardiologija.* 2015;3:5-15 (In Russ.) [Кашталаев В.В., Завырылина И.Н., Барбараш О.Л. Эндоваскулярная реваскуляризация при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в России: проблемы и перспективы дальнейшего развития. Креативная Кардиология. 2015;3:5-15]. DOI:10.15275/kreatkard.2015.03.01.
6. Khripun AV, Malevanny MV, Kulikovskikh YV. Pharmacoinvasive reperfusion therapy in treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases.* 2013;14(4):50-9 (In Russ.) [Хрипун А.В., Малеванный М.В., Куликовских Я.В. Фармакоинвазивная реперфузионная терапия в лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Бюллетень НЦСХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2013;14(4):50-9].
7. Kostogryz VB. Results of Hospital Use of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase in Patients with ST-Elevated Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):51-4 (In Russ.) [Костогрыз В.Б. Результаты госпитального применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(1):51-4]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-1-51-54.
8. Falcao FJ, Alves CM, Barbosa AH, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing pharmacoinvasive treatment. *Clinics.* 2013;68(12):1516-20. DOI:10.6061/clinics/2013(12)07.
9. Mazur ES, Rabinovich RM, Mazur VV, et al. Comparative Results of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase and Tenecteplase Use in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Real Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(4):463-8 (In Russ.) [Мазур Е.С., Рабинович Р.М., Мазур В.В., и др. Сравнительные результаты применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы и тенектеплазы при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017;13(4):463-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-463-468.
10. Naumov SA, Karpunina NS. Some Aspects of Prehospital Thrombolytic Therapy in the Perm Region. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(4):494-500 (In Russ.) [Наумов С.А., Карпунина Н.С. Некоторые аспекты догоспитальной тромболитической терапии, проводимой в Пермском крае. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(4):494-500]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-4-494-500.
11. Zeymer U, Neuhaus KL, Wegscheider K, et al. Effects of Thrombolytic Therapy in Acute Inferior Myocardial. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:876-81. DOI:10.1016/S0735-1097(98)00344-1.
12. De Lemos JA, Antman EM, McCabe CH, et al. ST-segment resolution and infarct related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol.* 2000;85:299-304. DOI:10.1016/s0002-9149(99)00736-5.
13. Birnbaum Y, Levine GN, French J, et al. Inferior ST-elevation myocardial infarction presenting when urgent primary percutaneous coronary intervention is unavailable: should we adhere to current guidelines? *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2020;34:865-70. DOI:10.1007/s10557-020-07039-0.
14. Noguchi M, Sakakura K, Akashi N, et al. The Comparison of Clinical Outcomes Between Inferior ST-Elevation Myocardial Infarction with Right Ventricular Infarction Versus Without Right Ventricular Infarction. *Int Heart J.* 2019;60:560-8. DOI:10.1536/ihj.18-515.
15. Albulushia A, Giannopoulos A, Kafkasc N, et al. Acute right ventricular myocardial infarction. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2018;16(7),455-64. DOI:10.1080/14779072.2018.1489234.
16. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1756-824. DOI:10.1016/s0735-1097(99)00126-6.
17. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I findings: TIMI Study Group. *N Engl J Med.* 1985;312(14):932-6. DOI:10.1056/NEJM198504043121437.
18. Longobardo L, Suma V, Jain R, et al. Role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography strain in the assessment of right ventricular systolic function and comparison with conventional parameters. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30:937-46. DOI:10.1016/j.echo.2017.06.016937.
19. Skrypnik DV, Vasileva Elu, Shpektor AV. Diagnosis and treatment of myocardial infarction with right ventricular failure. *Kreativnaja Kardiologija.* 2012;1:14-8 (In Russ.) [Скрыпник Д.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Особенности диагностики и лечения инфаркта миокарда с поражением правого желудочка. Креативная Кардиология. 2012;1:14-8].

About the Authors / Сведения об авторах:

- Мазур Евгений Станиславович** [Evgeniy S. Mazur]
eLibrary SPIN 3898-6719, ORCID 0000-0002-8879-3791
- Мазур Вера Вячеславовна** [Vera V. Mazur]
eLibrary SPIN 9798-0540, ORCID 0000-0003-4818-434X
- Кузнецова Наталья Сергеевна** [Natal'ya S. Kuznetsova]
ORCID 0000-0002-3488-4276

Рабинович Роберт Михайлович [Robert M. Rabinovich]

ORCID 0000-0002-1562-6212

Мясников Константин Сергеевич [Konstantin S. Myasnikov]

ORCID 0000-0002-0784-5845

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Особенности вторичной профилактики у пациентов с мультифокальным артериальным поражением. Часть 2: возможности лечения

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

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Общность патогенеза атеросклероза и атеротромботических осложнений вне зависимости от их локализации делают схожими подходы к вторичной профилактике, которые включают модификацию образа жизни, фармакотерапию гемодинамических нарушений, метаболических изменений и гемостаза. Учитывая более высокий исходный риск у пациентов с мультифокальным артериальным поражением (МФАП), вторичная профилактика с применением антигипертензивной, антитромботической и гиполипидемической терапии обеспечивает более выраженное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений, чем при поражениях отдельных сосудистых бассейнов. Однако эти мероприятия не позволяют снизить риск до уровня, который достигается при лечении пациентов с меньшей распространенностью атеросклероза. В связи с этим особый интерес представляет возможность применения у пациентов с МФАП появившихся в настоящее время новых методов и режимов медикаментозной терапии, позволяющих более интенсивно влиять на механизмы прогрессирования атеросклероза и эффективнее предупреждать развитие его осложнений.

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 2: возможности лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):239-248. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-02.

Features of Risk Stratification, Diagnosis and Secondary Prevention in Patients with Multifocal Arterial Disease. Part 2: Treatment Options

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

The similarity of the pathogenesis of atherosclerosis and atherothrombotic complications, regardless of their location, makes the approaches to secondary prevention similar, which include lifestyle modification, pharmacotherapy of hemodynamic disorders, metabolic changes and hemostasis. Secondary prophylaxis in patients with multifocal arterial lesions using antihypertensive, antithrombotic and lipid-lowering therapy provides a more pronounced decrease in the incidence of cardiovascular complications than in lesions of single vascular lesions due to a higher initial risk. However, these treatments do not reduce the risk to the level that is achieved by treating patients with less atherosclerotic lesion. In this regard, it is of interest to use the currently available new methods and regimens of drug therapy in patients with multifocal arterial lesions, which make it possible to more intensively influence the mechanisms of atherosclerosis progression and more effectively prevent the development of its complications.

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 2: Treatment Options. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):239-248. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-02.

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

Введение

Общие патогенетические механизмы атеросклероза и атеротромботических осложнений вне зависимости от их локализации предполагают наличие общих подходов к вторичной профилактике, которые, помимо мероприятий по изменению образа жизни, предусматривают медикаментозную коррекцию гемодинамических нарушений, метаболических изменений и гемостаза. Стандартная вторичная профилактика с приме-

нением антигипертензивной, антитромботической и гиполипидемической терапии у пациентов с мультифокальным артериальным поражением (МФАП) обеспечивает, с учетом более высокого исходного риска, более выраженное абсолютное, а иногда и относительное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО), чем при поражениях отдельных сосудистых бассейнов, однако не позволяет снизить этот риск до уровня, который достигается на фоне лечения у пациентов с меньшей распространенностью атеросклероза. В связи с этим особый интерес представляет возможность применения у пациентов с поливаску-

Received/Поступила: 10.02.2021

Accepted/Принята в печать: 15.02.2021

лярным поражением появившихся в настоящее время новых методов и режимов медикаментозной терапии, позволяющих более интенсивно влиять на механизмы прогрессирования атеросклероза и эффективно предупреждать развитие его осложнений.

Особенности антигипертензивной терапии при МФАП

Действующие в настоящее время европейские и российские клинические руководства не предусматривают наличия особых целевых уровней артериального давления (АД) при лечении артериальной гипертонии (АГ) у пациентов с МФАП [1-4]. Пациенты с заболеванием периферических артерий (ЗПА) не были в достаточной степени представлены в исследовании SPRINT [5], на результатах которого основаны современные представления о преимуществах интенсивного снижения АД при АГ, отдельный анализ в подгруппах ЗПА или МФАП не опубликован, соответственно, данные этого исследования не позволяют судить об эффективности такого подхода при ЗПА и при поливаскулярном поражении [6]. Более того, при субанализе исследования INVEST в подгруппе пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) выявлено увеличение риска ССО при систолическом АД (САД)<135 мм рт.ст. [7]. По данным ретроспективного анализа исследования ALLHAT отмечено увеличение риска событий, связанных с ЗАНК при уровне САД<120 мм рт.ст. и при уровне диастолического АД (ДАД)<70 мм рт.ст., правда, такие уровни АД были отмечены у небольшого числа пациентов (3% и 6,7% популяции исследования соответственно) [8]. С другой стороны, в рандомизированном исследовании ABCD показана более высокая эффективность интенсивного снижения АД до среднего за время наблюдения уровня 128/75 мм рт.ст. в группе обычной терапии у пациентов с ЗАНК и сахарным диабетом при сохранении безопасности [9]. С учетом противоречий имеющихся данных и отсутствия специально спланированных проспективных исследований клинические руководства рекомендуют избегать снижения САД ниже 110-120 мм рт.ст. и быстрого снижения АД у пациентов с ЗАНК, особенно при наличии критической ишемии нижних конечностей [1,3]. Осторожный подход к снижению АД, несмотря на отмеченное экспертами отсутствие исследований, посвященных этому вопросу, рекомендуется также при наличии выраженных каротидных стенозов [3].

Дополнительные преимущества у пациентов с МФАП, в том числе, и не страдающих АГ, показаны при применении ингибиторов АПФ (ИАПФ), в частности, рамиприла в исследовании HOPE, прежде всего, за счет эффектов, показанных при наличии ЗАНК [10].

Сопоставимые с рамиприлом результаты получены при применении блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) телмисартана в исследовании ONTARGET [11]. Безопасность терапии ИАПФ и БРА в отношении осложнений, связанных с ЗАНК, показана в исследовании E.J. Armstrong и соавт. [12], в котором даже при наличии критической ишемии применение этих препаратов не приводило к увеличению риска осложнений со стороны нижних конечностей, но ассоциировалось со снижением риска сердечно-сосудистых событий.

В связи с высокой частотой сочетания ИБС и поражения артерий нижних конечностей интересен вопрос о применении у таких пациентов бета-адреноблокаторов. По результатам мета-анализа на фоне терапии бета-адреноблокаторами при ЗАНК умеренной степени выраженности не выявлено ухудшения симптоматики [13]. При назначении бета-адреноблокаторов пациентам с ЗАНК и ИМ в анамнезе отмечено снижение частоты коронарных осложнений на 53% [14], поэтому бета-адреноблокаторы могут применяться в лечении пациентов с МФАП при отсутствии проявлений критической ишемии нижних конечностей [3].

Подходы к коррекции метаболических нарушений при МФАП

Интенсивная терапия статинами со снижением уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) менее 1,5-1,4 ммоль/л в настоящее время является стандартным подходом у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Возможности повышения эффективности гиполипидемической терапии у пациентов с МФАП связаны с дополнительным назначением эзетимиба и, в большей степени – ингибиторов PCSK9. В исследовании IMPROVE IT применение эзетимиба в дополнение к симвастатину у пациентов, стабилизованных после острого коронарного синдрома (ОКС) высокого риска, сопровождалось более выраженным абсолютным и относительным снижением риска сердечно-сосудистой смерти, основных коронарных событий и инсульта в подгруппе с поливаскулярным поражением по сравнению с подгруппой с изолированной ИБС [15].

У пациентов с ранее перенесенным ОКС, включенных в исследование ODYSSEY OUTCOMES, применение ингибитора PCSK9 алирокумаба с достижением очень низких уровней ХС ЛПНП 0,80-0,88 ммоль/л сопровождалось абсолютным снижением риска коронарной смерти, нефатального ИМ, инсульта или госпитализации в связи с нестабильной стенокардией на 1,4% при изолированной коронарной патологии, на 1,9% – при поражении 2-х сосудистых бассейнов и на 13% – при трехсосудистом МФАП (р для взаимодействия 0,0006). Существенных различий в без-

опасности терапии между подгруппами с поливаскулярным поражением и без него отмечено не было. Относительное и абсолютное снижение частоты первичной комбинированной конечной точки было выраженным при сочетании ИБС и цереброваскулярными болезнями, но в подгруппе пациентов с сочетанием ИБС и ЗАНК эффективность алирокумаба была существенно меньшей, чем при моноваскулярном коронарном поражении [16].

Возможно, такой результат при сочетании ИБС и ЗАНК обусловлен включением в ODYSSEY OUTCOMES небольшого числа пациентов с этой патологией, составивших лишь 3,2% от всей популяции исследования. При применении другого ингибитора PCSK9, эволокумаба, у пациентов с хроническим течением атеросклеротических заболеваний в исследовании FOURIER в подгруппе пациентов с ЗАНК, сочетавшимся в 59% с поражением других сосудистых бассейнов, отмечено более выраженное абсолютное и относительное снижение риска инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сердечно-сосудистой смерти, чем у пациентов без ЗАНК. Число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного большого ССО при наличии ЗАНК составило 29 против 72 при отсутствии этой патологии. В исследовании выявлено также снижение риска осложнений, связанных с нижними конечностями (острая ишемия, большая ампутация, экстренная реваскуляризация), как в общей популяции, так и в подгруппе с ЗАНК. Важным результатом стала демонстрация линейной зависимости между этим эффектом и степенью снижения уровня ХС ЛПНП, достигнутый уровень которого через 48 нед применения ингибитора PCSK9 составил 0,80 ммоль/л. Профиль безопасности эволокумаба был сопоставимым вне зависимости от наличия ЗАНК [17].

Представленные данные свидетельствуют о целесообразности рассмотрения у пациентов с МФАП и с ЗАНК как маркером весьма вероятного атеросклеротического поражения нескольких сосудистых бассейнов более жестких целей гиполипидемической терапии и решения вопроса о более раннем подключении к стандартной терапии статинами других препаратов, особенно ингибиторов PCSK9, позволяющих достигать этих целей.

Пациенты с сахарным диабетом и поливаскулярным поражением составляют группу с особенно высоким риском ССО. В исследовании IMPROVE IT суммарный риск основных ССО при сочетании поливаскулярного поражения с сахарным диабетом 2 типа был на 73% выше в сравнении с группой МФАП без диабета, в которой частота этих событий уже была достаточно высокой [15]. Появление в настоящее время глюкозонизирующих препаратов с доказанным профилактическим эффектом в отношении ССО позволяет исполь-

зовать эту возможность для улучшения прогноза у пациентов с МФАП и сахарным диабетом 2 типа.

В исследовании LEADER при изучении эффективности и безопасности аналога глюкагоноподобного пептида 1 типа лираглутида наличие поливаскулярного поражения было отмечено у 16,5% включенных пациентов (23% пациентов с документированными атеросклеротическими заболеваниями). При одинаковом относительном снижении риска основных ССО осложнений его абсолютное снижение было значительно более выраженным в группе пациентов с МФАП [18].

Эффективность другой группы гипогликемических препаратов – ингибиторов глюкозо-натриевого котранспортера 2 типа (SGLT2) – в значительной степени связана со снижением риска хронической сердечной недостаточности и ее осложнений. Этот риск у пациентов при сочетании МФАП и сахарного диабета 2 типа также довольно высок [15], и его снижение с помощью ингибиторов SGLT2 весьма желательно. В то же время в исследованиях с ингибитором SGLT2 канаглифлозином получены данные об увеличении частоты ампутаций нижних конечностей [19]. В исследованиях других препаратов этой группы – эмпаглифлозина [20] и дапаглифлозина [21, 22], а также при мета-анализе 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ингибиторов SGLT2 [23] увеличения риска ампутаций выявлено не было. Тем не менее, с учетом противоречивых данных реальной клинической практики [24], до получения дополнительных результатов проспективных исследований пациентам с МФАП, включающим ЗАНК, которым проводится терапия этими препаратами, необходимо уделять особое внимание состоянию нижних конечностей. Этот контроль не должен создавать препятствий для обоснованного применения ингибиторов SGLT2 с целью снижения риска смерти и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с МФАП, в том числе, и в связи с предсказуемо более высокой абсолютной выраженностью эффекта терапии в этой группе, отмеченного при использовании как эмпаглифлозина [20], так и дапаглифлозина [21].

МФАП как ключевой элемент оценки и достижения баланса пользы и риска усиленных режимов антитромботической терапии

Антитромботическая терапия, особенно с учетом разнообразия ее вариантов и полученных в течение нескольких предшествующих лет результатов рандомизированных исследований по применению ее «усиленных» режимов, представляется одним из наиболее перспективных направлений вторичной профилактики

у пациентов с атеросклеротическими ССЗ. Особенности профиля сердечно-сосудистого риска у пациентов с поливаскулярным поражением позволяют предполагать оптимальное соотношение эффективности и безопасности при применении усиленных режимов антитромботической терапии в этой клинической группе.

Эффективность и безопасность интенсификации антитромбоцитарной терапии при МФАП

В соответствии с существующими представлениями о ведущей роли механизмов, связанных с активацией тромбоцитов, в развитии острых атеротромботических осложнений, повышение эффективности профилактики этих осложнений может быть достигнуто при применении препаратов с более выраженным антитромбоцитарным действием или с помощью комбинации антитромбоцитарных препаратов. В исследовании CAPRIE [25] при замене ацетилсалicyловой кислоты (АСК) на клопидогрел у пациентов с клинически явными атеросклеротическими поражениями разной локализации было получено небольшое, но статистически значимое снижение риска ИМ, ишемического инсульта и сосудистой смерти – на 8,7% ($p=0,043$). Эффект клопидогрела в наибольшей степени был выражен в подгруппе пациентов с ЗАНК, а также у пациентов с ЗАНК или анамнезом ишемического инсульта в сочетании с ранее перенесенным ИМ. На основании этих результатов в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома предлагается рассмотреть возможность применения клопидогрела вместо стандартной терапии АСК при хронической ИБС в сочетании с ЗАНК или с анамнезом ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки [2]. Поскольку исследование CAPRIE было проведено до внедрения в широкую клиническую практику таких эффективных методов, как интенсивная терапия статинами или двойная антитромбоцитарная терапия, при относительно невысокой частоте применения инвазивных методов лечения атеросклеротических поражений значение его результатов в современных условиях представляется недостаточным.

Ограничением эффективности клопидогрела является также вариабельность его антитромбоцитарного действия, обусловленная полиморфизмом гена цитохрома CYP2C19, необходимого для превращения препарата в активную форму, или лекарственным взаимодействием с другими препаратами, метаболизм которых связан с этим цитохромом. Ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитовprasugrel и тикарелор обладают лучшей биодоступностью, более выраженным антитромбоцитарным эффектом, и в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) обеспечивают снижение риска ССО в сравнении с клопидогрелом у

пациентов с ОКС [26]. Тем не менее, монотерапия тикарелором не продемонстрировала статистически значимого преимущества перед клопидогрелом у пациентов с симптомным ЗАНК в исследовании EUCLID, в том числе, у пациентов с МФАП [27].

ДАТТ, в соответствии с имеющейся доказательной базой, в настоящее время является основой лечения пациентов с ОКС и пациентов, которым проведены чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), а также применяется после чрескожных вмешательств на сонных артериях и артериях нижних конечностей [1,26]. Ее рекомендуемая продолжительность ограничена и составляет, например, при стандартном лечении пациентов после ОКС не более 12 мес [26].

При ретроспективном анализе данных исследования CHARISMA ДАТТ (АСК с клопидогрелом), показавшая в сравнении с монотерапией АСК в общей популяции пациентов с ССЗ или с их высоким риском нейтральный результат [28], в подгруппе с перенесенными в прошлом ИМ, ишемическими инсультами или симптомным ЗАНК продемонстрировала статистически значимое снижение риска смерти от ССЗ, ИМ и инсульта на 17% ($p=0,01$). У 443 (4,7%) пациентов из этой подгруппы с поливаскулярным поражением было отмечено еще более выраженное снижение частоты основных ССО – на 45% ($p=0,018$) [29]. В исследовании в целом и по результатам ретроспективного субанализа ДАТТ не сопровождалась увеличением частоты тяжелых кровотечений, однако риск умеренных кровотечений (без нарушений гемодинамики, но требующих проведения трансфузии) был повышен. Ретроспективный характер представленного субанализа и небольшое число пациентов с МФАП обуславливают ограниченное значение полученных результатов для клинической практики.

В табл. 1 представлены результаты двух других РКИ, непосредственно посвященных оценке эффективности и безопасности длительной ДАТТ у пациентов с хронической ИБС – DAPT (применение комбинации АСК с клопидогрелом илиprasugrelом) [30] и PEGASUS (применение комбинации АСК и тикарелора, показаны результаты для дозы тикарелора 60 мг 2 р/сут, которая рекомендована для пролонгированной ДАТТ в клинической практике) [31], а также данные, полученные при проведении субанализов этих исследований в подгруппах пациентов с МФАП [32,33].

Во всех трех случаях пролонгированная ДАТТ у пациентов с хроническим течением ССЗ ассоциировалась со значимым снижением риска основных ССО, составлявших первичную конечную точку эффективности, однако статистически значимого благоприятного влияния этой терапии на сердечно-сосудистую смертность или смертность от всех причин в сравнении с АСК выявлено не было. В исследовании DAPT было даже от-

Multifocal Arterial Lesion
Мультифокальное артериальное поражение

Table 1. Randomized controlled trials of dual antiplatelet therapy in patients with chronic coronary artery disease and their results in subgroups of patients with multifocal arterial lesions (adapted from [32,33])

Таблица 1. Рандомизированные контролируемые исследования двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с хронической ИБС и их результаты в подгруппах пациентов с МФАП (адаптировано из [32,33])

Характеристики	DAPT (n=9961)	PEGASUS-TIMI 54 (n=21162)	
Критерии включения	<ul style="list-style-type: none"> ЧКВ (стенты с лекарственным покрытием) отсутствие ССО, умеренных/тяжелых кровотечений в течение 12 мес после ЧКВ <p>Рандомизация – через 12 мес после ЧКВ</p>	<ul style="list-style-type: none"> спонтанный ИМ (давность 1-3 года) возраст ≥50 лет ≥1 из дополнительных критериев (возраст ≥65 лет, сахарный диабет, предшествующий индексному ИМ в анамнезе, многососудистое коронарное поражение, клиренс креатинина <60 мл/мин) 	
Режимы терапии	Клопидогрел 75 мг/prasugrel 10 мг* +ACK против ACK	Тикагрелор 90 мг 2 р/сут /60 мг 2 р/сут +ACK против ACK	
Продолжительность наблюдения	18 мес (первичный анализ)	33 мес	
Оценка наличия МФАП	Данные исследователей	Данные исследователей	
Число пациентов с МФАП (% от всех рандомизированных)	649 (5,6)	1143 (5,4)	
Дизайн субанализа в подгруппе с МФАП	Ретроспективный, не предусмотрен протоколом исследования		
Основные результаты	Все исследование	Подгруппа с МФАП	Все исследование
Первичная конечная точка эффективности, OR (95% ДИ)	Смерть, ИМ, инсульт 0,71 (0,59-0,85) p<0,001	1,06 (0,67-1,67) p=0,813	Смерть от ССЗ, ИМ, инсульт 0,84 (0,74-0,95) p=0,004**
Смерть от ССЗ, OR (95% ДИ)	<ul style="list-style-type: none"> сердечная смерть 1,00 (0,66-1,52), p=0,98 сосудистая смерть 0,98 (0,28-3,39), p=0,98 	1,32 (0,52-3,33) p=0,562	0,83 (0,68-1,01) p=0,07**
Смерть от всех причин, OR (95% ДИ)	1,36 (1,00-1,85) p=0,05	1,73 (0,89-3,35) p=0,104	0,89 (0,86-1,04) p=0,14**
Первичная конечная точка безопасности, OR (95% ДИ)	Умеренные или тяжелые кровотечения GUSTO 1,61 (1,21-2,16) p=0,001	Большие кровотечения TIMI 1,82 (0,87-3,83) p=0,108	0,52 (0,32-0,84) p=0,0074**
			2,32 (1,68-3,21) p<0,001**
			1,18 (0,29-4,70) p=0,82**

*5 мг у пациентов с весом <60 кг; **представлены данные для сравнения терапии тикагрелором 60 мг 2 р/сут+ACK или ACK

ACK – ацетилициловая кислота, ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда, МФАП – мультифокальное артериальное поражение, OR – отношение рисков, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

мечено пограничное по значимости увеличение общей смертности от всех причин за счет смертности, не связанной с сердечно-сосудистой патологией [30].

Длительная ДАТТ в исследованиях DAPT и PEGASUS сопровождалась значимым увеличением риска геморрагических осложнений, составлявших первичную конечную точку безопасности, хотя повышения частоты геморрагических инсультов и фатальных кровотечений отмечено не было [30,31].

Выделение подгруппы пациентов с поливаскулярным поражением на основании верификации его признаков в соответствии с критериями включения, регламентированными протоколом, было возможно только в ис-

следовании CHARISMA [29], в то время как в исследованиях DAPT и PEGASUS подгруппу с МФАП составили пациенты, у которых наличие ЗАНК в дополнение к ИБС определялось на основании данных, полученных от исследователей [32,33]. Число пациентов, включенных в эти ретроспективные анализы, было небольшим, около 5% популяции соответствующих исследований. При анализе подгруппы с МФАП исследования CHARISMA было выявлено статистически значимое снижение риска основных ССО [29], однако в исследовании DAPT [32] комбинация ACK и тиенопиридинда у пациентов с поливаскулярным поражением не приводила к снижению частоты этих осложнений. В под-

группе с МФАП также было отмечено заметное, хотя и не достигавшее статистической значимости, увеличение риска смерти от всех причин и смерти от ССЗ.

Эффективность применения комбинации АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут у пациентов с МФАП соответствовала общему результату исследования PEGASUS, при этом в подгруппе с поливаскулярным поражением снижение риска смерти от ССЗ и смерти от всех причин достигало критериев статистической значимости [33]. Увеличение частоты больших кровотечений по TIMI на фоне продленной ДАТТ в подгруппе с МФАП было статистически незначимым.

Результаты исследований длительной ДАТТ у пациентов с хроническим течением ИБС, в отличие от исследований ДАТТ при ОКС, характеризуются меньшей определенностью в отношении баланса пользы от предупреждения тромботических событий и риска, связанного с кровотечениями. Причиной этого может быть снижение роли тромбоцитарного звена в развитии повторных сердечно-сосудистых осложнений по мере увеличения времени, прошедшего с момента перенесенного ОКС. Косвенным подтверждением такого предположения служит анализ результатов эффективности тикагрелора в исследовании PEGASUS в зависимости от времени, прошедшего с момента отмены ДАТТ, назначенной пациентам в прошлом, до их включения в исследование. Преимущество тикагрелора было максимально выраженным при начале его приема в течение первых 30 дней после отмены предшествующей ДАТТ с отношением рисков 0,73 (95% доверительный интервал 0,61-0,87), однако при старте терапии в более поздние сроки эффект был менее выраженным и не достигал статистической значимости [34].

Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с МФАП

Наряду с тромбоцитарными механизмами важное значение в развитии артериальных тромбозов придается коагуляционному звену гемостаза. Тромбин участвует в формировании фибринового компонента и стабилизации тромба, а также обеспечивает взаимосвязь между тромбоцитарным и коагуляционным звеньями гемостаза и усиливает агрегацию тромбоцитов за счет стимуляции их PAR-1 и PAR-4 рецепторов [35]. При увеличении тяжести поражения коронарных артерий отмечается увеличение генерации тромбина [36]. Гиперкоагуляционный фенотип, который выявляется при проведении тромбоэластографии у пациентов, перенесших повторные ишемические события, несмотря на хороший фармакодинамический ответ на ДАТТ, свидетельствует о выходе коагуляционного звена на первый план при развитии таких тромбозов [37]. Комбинация атитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов в этих условиях позволяет рассчитывать

на более надежное предупреждение тромбообразования и снижение риска ССО.

В то же время для обеспечения оптимального соотношения эффективности и безопасности комбинированной антитромботической терапии важное значение имеют рациональный выбор и дозирование антикоагулянта, а также режим антитромбоцитарной терапии. В исследованиях с применением полных доз antagonистов витамина К в виде монотерапии или в сочетании с АСК при наличии эффекта в отношении снижения риска ССО в сравнении с АСК также отмечено существенное повышение частоты кровотечений [38-40]. Сочетание независимого от витамина К орального антикоагулянта (НОАК) апиксабана с ДАТТ или монотерапией АСК после ОКС не приводило к повышению эффективности терапии при повышении риска геморрагических осложнений, в том числе, фатальных [41].

В то же время использование НОАК ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут в сочетании с ДАТТ АСК и клопидогрелом или монотерапией АСК у пациентов, стабилизованных после ОКС, в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 ассоциировалось со статистически значимым снижением риска основных ССО, хотя и сопровождалось увеличением риска больших, но не фатальных кровотечений [42].

Исследование COMPASS включало пациентов с хронической ИБС и/или стабильным ЗПА, рандомизированных в группы комбинированной терапии ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/сут и АСК 100 мг/сут, монотерапии ривароксабаном в дозе 5 мг 2 р/сут и монотерапии АСК в дозе 100 мг/сут. Признаками хронической ИБС были наличие в анамнезе перенесенного в течение последних 20 лет ИМ или многососудистое коронарное поражение с симптомами в настоящее время или в анамнезе, перенесенная многососудистая коронарная реваскуляризация. Для включения в исследование пациентов с хронической ИБС моложе 65 лет были необходимы дополнительные критерии, в том числе, наличие документированного атеросклеротического поражения или реваскуляризации более чем в одном сосудистом бассейне. Признаками ЗПА были предшествующие процедуры каротидной или периферической реваскуляризации, ампутации конечностей или стоп в связи с ЗАНК, симптомы перемежающейся хромоты в сочетании с лодыжечно-плечевым индексом $<0,90$ или значимыми стенозами периферических артерий $\geq 50\%$, бессимптомные каротидные стенозы $\geq 50\%$ [43].

С учетом особенностей критерии включения в исследовании COMPASS были представлены разные анатомические и клинические варианты поливаскулярного поражения, включая симптомное и бессимптомное течение ЗАНК, стенозирующий атероскллероз сонных артерий и состояния после каротидных вмешательств.

В отличие от РКИ с пролонгированной ДАТТ оценка наличия у пациентов МФАП проводилась уже на этапе скрининга для участия в исследовании. В результате распространенность МФАП в исследовании COMPASS соответствовала имеющимся эпидемиологическим данным, что делает результаты исследования репрезентативными для этой подгруппы пациентов [43-45].

По решению независимого комитета по мониторингу данных и безопасности исследование было остановлено досрочно (при продолжительности наблюдения 23 мес) в связи с выявлением при промежуточном анализе явных преимуществ комбинированной антитромботической терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут и АСК, которая, в сравнении с монотерапией АСК, сопровождалась статистически значимым снижением частоты развития осложнений, составляющих первичную конечную точку исследования (сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта) – на 24% ($p<0,001$). Было отмечено снижение риска инсульта на 42% ($p<0,001$) и сердечно-сосудистой смерти на 22% ($p=0,02$), а также статистически значимое снижение смертности от всех причин. Усиление антитромботической терапии сопровождалось повышением риска больших кровотечений по модифицированным критериям ISTR (отношение рисков 1,70; 95% доверительный интервал 1,40-2,05; $p<0,001$), преимущественно, гастроинтестинальных, без статистически значимого повышения риска фатальных кровотечений, геморрагических инсультов, нефатальных внутрисосудистых кровоизлияний [43].

Монотерапия ривароксабаном в дозе 5 мг 2 р/сут в сравнении с группой АСК не привела к значимому снижению частоты основных ССО, однако риск геморрагических осложнений был повышен [43].

Результаты сравнения терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут+АСК с монотерапией АСК у пациентов с ИБС, полученные при предусмотренном протоколом COMPASS дополнительном анализе, в том числе, в зависимости от наличия МФАП [44], представлены в табл. 2.

В соответствии с особенностями критериев включения уже на этапе скрининга для участия в исследовании у многих пациентов проводилась тщательная оценка на наличие поливаскулярного поражения, в результате эта группа оказалась довольно широко представленной, а МФАП – хорошо верифицированным [43-45]. Включение пациентов как с симптомным, так и с бессимптомным течением ЗАНК и пациентов со стенозирующими атеросклерозом сонных артерий или каротидными вмешательствами в анамнезе позволило представить в исследовании разные клинические и анатомические варианты поливаскулярного поражения. Распространенность МФАП в исследовании COMPASS соответствовала имеющимся эпидемиологическим данным, что делает результаты исследования репрезентативными для этой подгруппы пациентов.

Результаты, полученные в группе пациентов с хронической ИБС, принимавших ривароксабан в сочетании с АСК, в отношении основных критериев эффективности и безопасности соответствовали общим результатам исследования COMPASS. Эффективность комбинированной антитромботической терапии не зависела от наличия ИМ и от времени, прошедшего с момента его развития. Снижение риска событий, составляющих первичную конечную точку, и общей смертности отмечено в равной степени как в течение первого года лечения, так и при последующем наблюдении, в то время как риск больших кровотечений был статистически значимо

Table 2. Results of the COMPASS study in patients with coronary artery disease (adapted from [44])

Таблица 2. Результаты исследования COMPASS у пациентов с ИБС (адаптировано из [44])

Показатели эффективности и безопасности*	Все пациенты с ИБС (n=16574*)	Подгруппа с МФАП (n=3297*)	Подгруппа без МФАП (n=13277*)
Смерть от ССЗ, ИМ, инсульт, ОР (95% ДИ)	0,74 (0,65-0,86) $p<0,0001$ ACP – 2%	0,67 (0,52-0,87) ACP – 2,7%	0,77 (0,66-0,91) ACP – 1,1%
Смерть от всех причин, ОР (95% ДИ)	0,77 (0,65-0,90) $p=0,0012$ ACP – 1%	0,76 (0,56-1,01) ACP – 1,6%	0,77 (0,64-0,94) ACP – 0,8%
Большие кровотечения по модифицированным критериям ISTR, ОР (95% ДИ)	1,66 (1,37-2,03) $p<0,0001$	1,43 (0,93-2,19)	1,73 (1,38-2,16)
Общая клиническая эффективность (смерть от ССЗ, ИМ, инсульт, фатальные кровотечения, ВЧК или симптомные кровотечения критической локализации), ОР (95% ДИ)	0,78 (0,69-0,90) $p=0,0003$ ACP – 1%	0,68 (0,53-0,88) ACP – 2,7%	0,82 (0,71-0,96) ACP – 0,9%

*представлены данные для сравнения терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут+АСК или АСК

АСК – ацетилсалициловая кислота, АСР – абсолютное снижение риска, ВЧК – внутрисосудистое кровоизлияние, ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда, МФАП – мультифокальное артериальное поражение, ОР – отношение рисков, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

повышен в группе комбинированной терапии лишь в течение первого года наблюдения [44].

В подгруппе с МФАП абсолютное и относительное снижение суммарного риска основных ССО было более выраженным, чем в подгруппе с изолированной ИБС при сопоставимой безопасности. Общий риск прогностически значимых тромботических и геморрагических событий при применении комбинации ривароксабана и АСК в сравнении с монотерапией АСК в подгруппе с поливаскулярным поражением в абсолютном и относительном выражении также снизился в большей степени, чем в подгруппе без МФАП [44].

Похожие результаты были получены при комбинированной антитромботической терапии у пациентов с ЗПА, кроме того, в этой группе было отмечено статистически значимое снижение риска основных осложнений со стороны нижних конечностей. У пациентов с сочетанием поражения периферических артерий и ИБС (65% от группы с ЗПА) снижение суммарного риска основных ССО и основных осложнений со стороны нижних конечностей в абсолютном и относительном выражении было более выраженным, чем в подгруппе с ЗПА без ИБС [45].

При проведении любого варианта усиленной антитромботической терапии с учетом неизбежного увеличения вероятности геморрагических осложнений, проблема достижения оптимального баланса пользы и риска становится особенно острой. Это предъявляет особые требования к правильному выбору пациентов для ее назначения. Наличие поливаскулярного поражения позволяет идентифицировать пациентов, у которых при более интенсивной антитромботической терапии можно ожидать более выраженного снижения риска атеротромботических осложнений при приемлемой частоте больших кровотечений. В соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома добавление второго антитромботического препарата (клопидогрела, прасугрела, тикагрелора 60 мг 2 р/сут или ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут) к АСК должно быть рассмотрено при хронической ИБС с многососудистым коронарным поражением в сочетании с ЗПА (класс рекомендаций IIa), и может быть рассмотрено при наличии ЗПА у пациентов с хронической ИБС и менее выраженным коронарным поражением (класс рекомендаций IIb) при отсутствии признаков повышенного риска кровотечений [2]. Соответственно, проведение скрининга симптомных и бессимптомных ЗАНК и каротидных стенозов у пациентов с ИБС позволяет не только подтвердить факт повышенного риска осложнений, но и уточнить показания к назначению более интенсивной антитромботической терапии для его снижения.

В то же время с учетом различий профиля пациентов и различий результатов, полученных в исследованиях DAPT, PEGASUS и COMPASS в подгруппах с МФАП, такой обобщенный подход к назначению разных вариантов усиленной антитромботической терапии представляется не вполне оправданным. Результаты исследования DAPT свидетельствуют о нецелесообразности проведения ДАТТ АСК и тиенопиридинами за рамками показаний, связанных с ОКС или ЧКВ, у пациентов с ИБС и поливаскулярным поражением. Данные по применению комбинации тикагрелора и АСК, полученные в подгруппе МФАП в исследовании PEGASUS, позволяют рассчитывать на более благоприятный результат в клинической практике, однако, с учетом небольшого числа таких пациентов, требуют уточнения при проведении более крупных РКИ. С другой стороны, результаты исследования COMPASS применимы к широкому кругу пациентов с МФАП, включающему сочетание ИБС с ЗАНК, сопровождающейся и не сопровождающейся симптомами, со стенозирующим каротидным атеросклерозом, а также с ишемическим инсультом давностью более 1 мес, при наличии которого была отмечена особенно высокая эффективность комбинированной терапии [46]. В отличие от исследования PEGASUS наличие ИМ в анамнезе не было обязательным условием включения пациентов с ИБС в COMPASS. Эффективность и безопасность применения ривароксабана в сочетании с АСК у пациентов с ИБС оказалась сопоставимой вне зависимости от перенесенного ИМ [44]. В этой связи следует отметить, что в опубликованных в 2020 г. клинических рекомендациях Российского кардиологического общества «Стабильная ишемическая болезнь сердца» [47] представлены дифференцированные критерии для оценки возможности назначения разных вариантов усиленной антитромботической терапии пациентам с хронической ИБС. В частности, для решения вопроса о назначении комбинации ривароксабана и АСК рекомендовано ориентироваться на критерии включения в исследование COMPASS. Так или иначе, подтверждение многососудистого характера коронарного поражения и/или наличия ЗПА становится необходимым условием для подтверждения оптимального соотношения пользы и риска при назначении комбинированной антитромботической терапии ривароксабаном и АСК у многих пациентов с хронической ИБС. Скрининг ЗПА различной локализации, помимо стратификации риска, позволит уточнить целесообразность диагностического поиска для выявления многососудистого поражения коронарных артерий, включая их неинвазивную визуализацию.

Заключение

Поливаскулярное поражение с вовлечением нескольких сосудистых бассейнов нередко встречается у пациентов с атеросклеротическими ССЗ. Оно ассо-

цируется с более агрессивным течением атеросклеротического процесса и с увеличением риска ССО и смерти. Наличие значимых стенозирующих поражений определенных локализаций, например, ЗАНК или каротидного атеросклероза, может быть предиктором аналогичных поражений в других сосудистых бассейнах. Скрининг ЗПА при хроническом течении МФАП может быть использован для обоснования более интенсивной вторичной профилактики. После получения результатов исследования ISCHEMIA, не выявившего преимуществ инвазивной стратегии лечения в сравнении с консервативной стратегией при стабильной ИБС с обструктивным коронарным поражением и умеренной или

тяжелой ишемией [48], скрининг ЗПА у пациентов с хронической ИБС для оценки показаний к применению новых эффективных методов медикаментозной терапии, в частности, усиленной антитромботической терапии, представляется особенно полезным.

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-0743-1

References / Литература

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, 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/euroheartj/exh095.
2. 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/euroheartj/exz425.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/euroheartj/exy339.
4. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
5. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16. DOI:10.1056/NEJMoa1511939.
6. Fudim M, Jones WS. New Curveball for Hypertension Guidelines? *Circulation.* 2018;138(17):1815-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036409.
7. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, et al. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension.* 2010;55(1):48-53. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142240.
8. Itoga NK, Tawfik DS, Lee CK, et al. Association of Blood Pressure Measurements With Peripheral Artery Disease Events. *Circulation.* 2018;138(17):1805-14. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033348.
9. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, et al. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation.* 2003;107(5):753-6. DOI:10.1161/01.cir.0000049640.46039.52.
10. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, et al. HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J.* 2004;25(1):17-24. DOI:10.1016/j.ehj.2003.10.033.
11. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-59. DOI:10.1056/NEJMoa0801317.
12. Armstrong EJ, Chen DC, Singh GD, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia. *Vasc Med.* 2015;20(3):237-44. DOI:10.1177/1358863X15574321.
13. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(9):CD005508. DOI:10.1002/14651858.CD005508.pub3.
14. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol.* 2001;87(11):1284-6. DOI:10.1016/s0002-9149(01)01521-1.
15. Bonaca MP, Gutierrez JA, 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.
16. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(9):1167-76. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.013.
17. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation.* 2018;137(4):338-50. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.
18. Verma S, Bhatt DL, Bain SC, et al. LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Effect of Liraglutide on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Polyvascular Disease: Results of the LEADER Trial. *Circulation.* 2018;137(20):2179-83. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033898.
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57. DOI:10.1056/NEJMoa1611925.
20. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, et al. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation.* 2018;137(4):405-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031.
21. Bonaca MP, Wiviott SD, Zelniker TA, et al. Dapagliflozin and Cardiac, Kidney, and Limb Outcomes in Patients With and Without Peripheral Artery Disease in DECLARE-TIMI 58. *Circulation.* 2020;142(8):734-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044775.
22. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303.
23. Li D, Yang J, Wang T, et al. Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab.* 2018 Nov;44(5):410-4. DOI:10.1016/j.diabet.2018.02.001.
24. Khouri C, Cracowski JL, Roustif M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1531-4. DOI:10.1111/dom.13255.
25. 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.
26. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60. DOI:10.1093/euroheartj/exh419.
27. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, et al. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(1):32-40. DOI:10.1056/NEJMoa1611688.
28. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1706-17. DOI:10.1056/NEJMoa060989.
29. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(19):1982-8. DOI:10.1016/j.jacc.2007.03.025.
30. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2155-66. DOI:10.1056/NEJMoa1409312.
31. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1791-800. DOI:10.1056/NEJMoa1500857.
32. Secemsky EA, Yeh RW, Kereiakes DJ, et al. Dual Antiplatelet Therapy Study Investigators. Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting Among Patients With Peripheral Arterial Disease: A Subanalysis of the Dual Antiplatelet Therapy Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(9):942-954. DOI:10.1016/j.jcin.2017.02.013.
33. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, 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.
34. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J.* 2016;37(14):1133-42. DOI:10.1093/eurheartj/ehv531.

Multifocal Arterial Lesion
Мультифокальное артериальное поражение

35. Fender AC, Rauch BH, Geisler T, Schröer K. Protease-Activated Receptor PAR-4: An Inducible Switch between Thrombosis and Vascular Inflammation? *Thromb Haemost.* 2017;117(11):2013-25. DOI:10.1160/TH17-03-0219.
36. Borissoff JL, Joosen IA, Versteijlen MO, et al. Accelerated in vivo thrombin formation independently predicts the presence and severity of CT angiographic coronary atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(12):1201-10. DOI:10.1016/j.jcmg.2012.01.023.
37. Gurbel PA, Bliden KP, Navickas I, et al. Post-coronary intervention recurrent ischemia in the presence of adequate platelet inhibition by dual antiplatelet therapy: what are we overlooking? *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2300-1. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02749.x.
38. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA.* 1999;282(21):2058-67. DOI:10.1001/jama.282.21.2058.
39. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(4 Suppl S):62S-69S. DOI:10.1016/S0735-1097(02)02776-6.
40. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccali GG, 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/euroheartj/ehi485.
41. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365(8):699-708. DOI:10.1056/NEJMoa1105819.
42. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(1):9-19. DOI:10.1056/NEJMoa1112277.
43. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319-1330. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
44. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):205-18. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
45. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):219-29. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
46. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation.* 2019;139(9):1134-1145. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864.
47. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076 (In Russ.) [Российское кардиологическое общество (Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076.
48. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395-407. DOI:10.1056/NEJMoa1915922.

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

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Клинические исследования по оценке лекарственной терапии: виды, достоверность результатов, место в современной доказательной медицине

Марцевич С.Ю.*¹, Кутишенко Н.П.¹, Лукина Ю.В.¹, Лукьянов М.М.¹, Драпкина О.М.¹

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

В статье рассматриваются основные способы доказательств в современной медицине. Особое внимание уделяется рандомизированным контролируемым исследованиям и наблюдательным исследованиям. Рассматриваются преимущества рандомизированных контролируемых исследований перед наблюдательными исследованиями. Проводится сравнение информативности рандомизированных контролируемых исследований и наблюдательных исследований в оценке действия лечебных вмешательств. Обращается внимание на ситуации, когда проведение рандомизированных контролируемых исследований невозможно, и когда наблюдательные исследования становятся основным источником информации. Подчеркивается, что для подтверждения результатов рандомизированных контролируемых исследований в реальной клинической практике необходимо проведение наблюдательных исследований. В статье рассматриваются основные принципы проведения наблюдательных исследований.

Ключевые слова: рандомизированные контролируемые исследования, наблюдательные исследования, сравнение информативности, принципы проведения наблюдательных исследований.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Лукьянов М.М., Драпкина О.М. Клинические исследования по оценке лекарственной терапии: виды, достоверность результатов, место в современной доказательной медицине. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):249-255. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-07.

Clinical Trials Evaluating Drug Therapy: Types, Reliability of Results, Place in Modern Evidence-Based Medicine

Martsevich S.Yu.*¹, Kutishenko N.P.¹, Lukina Yu.V.¹, Lukyanov M.M.¹, Drapkina O.M.¹

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

The article discusses the main methods of evidence in modern medicine. Special attention is paid to randomized controlled trials and observational studies. The advantages of randomized controlled trials over observational studies are considered. A comparison of the informative value of randomized controlled trials and observational studies in assessing the effect of therapeutic interventions is made. Attention is drawn to situations when conducting randomized controlled trials is not possible and when they become the main source of information. It is emphasized that in order to verify the results of randomized controlled trials in real clinical practice, it is necessary to conduct observational studies. The basic principles of conducting observational studies are considered.

Keywords: randomized controlled trials, observational studies, comparison of information content, principles of conducting observational studies.

For citation: Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Lukina Y.V., Lukyanov M.M., Drapkina O.M. Clinical Trials Evaluating Drug Therapy: Types, Reliability of Results, Place in Modern Evidence-Based Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):249-255. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-07.

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

Введение

Появление результатов крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) резко изменило процесс познания и обучения в медицине. Результаты этих исследований стремятся занять основное место в современных клинических рекомендациях (КР), а сами РКИ стали считать «золотым стандартом» доказательства в медицине [1-3]. Между тем, есть немало вопросов в медицине, на которые РКИ

либо не дают ответа, либо дают ответы противоречивые [3]. Кроме того, проведение РКИ – процесс, требующий огромных материальных вложений, а также достаточно большого количества времени. Поэтому вполне резонно возникает вопрос: нельзя ли обойтись без РКИ и использовать другие виды исследований для изучения действия лечебных вмешательств? Другой вопрос, постоянно беспокоящий фармакоэпидемиологов – можно ли результаты, полученные в РКИ, напрямую переносить в реальную клиническую практику. Попытке дать ответ на эти вопросы и посвящена настоящая публикация.

Received/Поступила: 24.03.2021

Accepted/Принята в печать: 09.04.2021

Разные виды доказательств в медицине

Прежде, чем обсуждать вопрос о роли РКИ в иерархии доказательств, уместно вспомнить, какие доказательства главенствовали в медицине раньше. Традиционно в течение столетий основным видом доказательства в медицине служил так называемый клинический опыт. Этот опыт мог быть опытом как самого врача, так и его коллег, особенно, занимающих высокие позиции в медицинской науке. Так, классики отечественной терапии чуть более 50 лет назад утверждали, что их «опыт показал, что длительное соблюдение покоя (в течение 2-3 мес) понижает смертность от инфаркта миокарда...» [4]. Этот постулат присутствовал в учебнике по кардиологии и фактически был руководством к действию для обучающихся в те времена искусству терапии студентов и врачей.

С появлением и развитием наук, изучающих патогенез заболеваний, механизмы действия лекарств на разных уровнях (нормальной и патологической физиологии, фармакологии и пр.) появился так называемый патофизиологический способ доказательства, который формировался на основном механизме действия лекарства. Воздействием препарата на определенные структуры организма (например, те или иные виды рецепторов) или звенья патогенеза (например, процесс возникновения аритмий) объясняли его потенциальную терапевтическую эффективность. Патофизиологический способ доказательства нередко приводил к ложным выводам не из-за порочности метода как такового, а из-за того, что далеко не все механизмы действия лекарства были изучены в полной мере [5].

Классическим примером несостоенности патофизиологического способа доказательств является история с применением антиаритмических препаратов у больных острым инфарктом миокарда. Считалось (как потом выяснилось, ошибочно), что желудочковые нарушения ритма всегда свидетельствуют о плохом прогнозе болезни, соответственно, применение антиаритмических препаратов, как раз появившихся в то время, позволит устранить аритмии и предотвратить неблагоприятные исходы болезни. Такая практика использовалась в клинике в течение более чем 10 лет, однако проведение РКИ CAST (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) полностью перечеркнуло и верность способа доказательства, и существовавшую клиническую практику: оказалось, что антиаритмики Ic класса (флекаинид, энкаинид, морицизин) эффективно устранили аритмии, но при этом значительно увеличивали показатели смертности [5].

Клинические исследования

Клинические исследования для доказательства действия лекарственных препаратов стали проводиться с середины XIX века. Эти исследования имели

самые различные протоколы, которые постоянно совершенствовались.

В настоящее время различают два принципиально различных типа клинических исследований – наблюдательные исследования (НИ), в которых в явном виде отсутствует активное вмешательство, и РКИ [6]. Как уже отмечалось выше, организацию РКИ многие рассматривают как прорыв в области доказательной медицины, а сами РКИ называют ее «золотым стандартом».

Что такое рандомизированные контролируемые исследования?

В самом общем виде под РКИ подразумеваются вид экспериментального исследования, выполненного у больных с соблюдением соответствующих этических норм, имеющего заранее определенную цель (реализуется в анализе достижения конечных точек), четкие критерии включения и исключения, использующего рандомизацию, которая дает возможность разделить больных на две (или более) одинаковые по основным клиническим признакам группы пациентов (основную и контрольную), различающиеся только по тому, проводится или не проводится в этих группах интересующее исследователя вмешательство.

История проведения рандомизированных контролируемых исследований

Большинство специалистов по доказательной медицине сходятся во мнении, что первым прообразом РКИ было исследование, проведенное английским военным врачом James Lind в 1747 г. для изучения лечения цинги апельсиновым соком у моряков, находящихся в дальнем плавании [1]. Считается, что основные принципы современного медицинского экспериментального исследования (каковым является РКИ) были сформулированы Bernard в 1865 г. [1]. Однако первое классическое РКИ для изучения лекарственного препарата было проведено много позже: это случилось лишь в 1948 г. при изучении стрептомицина у больных легочной формой туберкулеза [7].

Интересно, что ранее для доказательства эффекта стрептомицина при другой, более ярко выраженной форме туберкулеза – туберкулезном менингите, проведения РКИ не потребовалось, поскольку эффект препарата был очевиден и без проведения такого исследования (см. ниже).

Можно ли обойтись без рандомизированных контролируемых исследований?

До тех пор, пока не существовало РКИ, по понятным причинам этот вопрос и не возникал. Мы и сейчас широко используем препараты и методы лечения, кото-

рые доказали свое действие задолго до появления РКИ [6,8]. К таковым относятся, например, применение тироксина для лечения микседемы (гипотиреоза), инсулина для лечения сахарного диабета, пенициллина для лечения пневмококковой пневмонии, стрептомицина для лечения туберкулезного менингита, электрической дефибрилляции для купирования трепетания желудочков, и ряд других. Объединяет эти методы лечения тот факт, что они дают быстрое и очевидное действие, не требующее более строгих доказательств эффективности препарата [6]. Примечательно, что существуют примеры, когда действие препарата было доказано на одном единственном больном: повторные введения наркотика на короткое время купировали синдромы отравления метадоном [9], после этого наблюдения наркотик стали использовать для борьбы с передозировкой наркотических анальгетиков.

Вопрос о возможности доказательства эффекта препарата без проведения РКИ не потерял актуальности и после появления данного вида исследований. Всегда ли в настоящее время можно и нужно проводить РКИ [6,10]? Совершенно очевидно, что для оценки действия препаратов, предполагающихся к применению при широко распространенных заболеваниях, часто осложняющихся фатальными и нефатальными осложнениями (например, при сердечно-сосудистых заболеваниях), без РКИ обойтись невозможно, им нет альтернативы [2]. С другой стороны, при относительно редко встречающихся заболеваниях и/или заболеваниях, нечасто дающих серьезные осложнения (например, при ревматических заболеваниях, кожных заболеваниях, заболеваниях желудочно-кишечного тракта), считается, что проведение РКИ обычно не оправдано, так как это потребует включения большого количества больных, значительных финансовых затрат и пр. В таких случаях, по-видимому, предпочтительно проведение НИ, в первую очередь, по типу «случай-контроль» [3,10,11], что было доказано проведением ряда сравнительных анализов, сопоставлявших результаты РКИ и тщательно спланированных НИ [11].

Трактовка результатов рандомизированных контролируемых исследований

Не все клиницисты реально понимают, что означают результаты РКИ. Существует ошибочное мнение, что если РКИ дало положительный результат, то этот результат отразится на большинстве участников исследования. На самом деле в большинстве доступных нам РКИ с положительным результатом эффект ощущают на себе далеко не все больные, а лишь небольшая их часть [12].

Переоценка значимости РКИ, безусловно, выгодна фармацевтическим компаниям, которые, как правило, выступают спонсорами таких исследований. Существует показатель, обозначаемый как NNT (Number Needed to Treat), который говорит о том, сколько больных надо пролечить, чтобы предотвратить 1 неблагоприятное событие (как правило, первичную конечную точку). NNT рассчитывается как величина, обратная уменьшению абсолютного риска под влиянием изучаемого препарата. Так, например, в хорошо известном исследовании PARADIGM-HF NNT для нового препарата LCZ696 (ингибитора рецепторов ангиотензина/неприлизина) составил 21,2 [13]. Это означает, что при назначении этого препарата необходимо пролечить более 21 больного, чтобы предотвратить одно сердечно-сосудистое событие (сердечно-сосудистую смерть или госпитализацию по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности) по сравнению с традиционным лечением эналаприлом.

Чем меньше величина NNT, тем более эффективно новое вмешательство по сравнению с контролем (или плацебо). В ряде исследований, считающихся весьма успешными, NNT имеет даже значительно более высокие значения. Так, например, в исследовании FOURIER добавление к терапии современного гиполипидемического препарата эволокумаба снизило абсолютный риск развития первичной конечной точки всего лишь на 1,5% по сравнению с традиционным лечением. Таким показателям данного исследования соответствовал NNT=66,7, при этом результаты исследования FOURIER преподносились как прорыв в современной гиполипидемической терапии [14].

Все сказанное выше говорит о том, что без грамотной трактовки результатов РКИ невозможно судить о его клинической значимости, и что статистическая и клиническая значимость – это не одно и то же. Соответственно, далеко не всякое РКИ может рассматриваться как исследование высокой клинической значимости.

Тем не менее, следует отметить, что в современных РКИ получить положительный результат становится все труднее и труднее. Объясняется это просто: базовая терапия, являющаяся контролем в таких РКИ, становится все более эффективной, поэтому, чтобы получить дополнительный значимый эффект, требуются принципиально новые препараты. С другой стороны, возникает вопрос, насколько эти принципиально новые препараты (если они дают столь невысокий прирост в отношении эффекта, как, например, эволокумаб) смогут изменить реальную практику лечения конкретного заболевания?

Манипулирование результатами рандомизированных контролируемых исследований

Нередко бывает, что протокол конкретного РКИ планируется таким образом, чтобы заведомо поставить

один препарат (как правило, препарат сравнения) в неравные условия по сравнению с другим (как правило, новым изучаемым препаратом): вероятность положительного результата в отношении нового препарата при этом многократно увеличивается. Типичным примером такого подхода является уже упоминавшееся исследование PARADIGM-HF [13]. В этом исследовании препаратом сравнения был классический эналаприл, бесспорно продемонстрировавший свое действие при лечении хронической сердечной недостаточности много лет тому назад, вот только доза этого препарата в исследование PARADIGM-HF была ограничена 20 мг/сут, хотя известно, что в исследовании CONSENSUS, продемонстрировавшем впечатляющий эффект препарата на показатели смертности, максимальная доза препарата (которую получали около четверти больных) была в 2 раза выше (40 мг/сут) [14]. Будь максимально допустимая доза эналаприла в исследовании PARADIGM-HF вдвое выше, возможно, никаких различий с препаратом сравнения получено бы не было, и он бы не считался в настоящее время одним из самых передовых в лечении хронической сердечной недостаточности.

Наблюдательные исследования

Наблюдательные исследования, как уже отмечалось, характеризуются отсутствием активного вмешательства; в классическом НИ исследователь оценивает лишь то, что происходит в рамках обычной клинической практики. Существуют разные виды НИ – исследования с историческим контролем, проспективные когортные исследования, исследования по типу «до–после», исследования «случай-контроль», а также клинические наблюдения (как за группой больных, так и за отдельным больным) [6]. Описание особенностей каждого из этих видов наблюдательных исследований выходит за рамки настоящей статьи. Отметим, что современные медицинские регистры (в отличие от крупных баз данных) также являются видом НИ.

Очень важно, что, как и РКИ, разные НИ обладают разным качеством и, соответственно, разной степенью убедительности и достоверности полученных результатов. Вот почему, сравнивая ценность РКИ и НИ для доказательной медицины, большинство авторов отмечает, что необходимым условием такого сравнения является высокое качество и тех, и других [6].

Роль наблюдательных исследований в современной доказательной медицине

Споры о том, уступают ли наблюдательные исследования РКИ в отношении информативности при оценке эффективности лекарственных препаратов, продолжаются несколько десятилетий. Как уже отмечалось, проводимые сравнения результатов РКИ и НИ при изучении одних и тех же препаратов далеко не всегда

выявляли преимущества первых [12]. Справедливости ради необходимо отметить, что эти сравнения проводились в конце XX века, а с тех пор методический уровень РКИ значительно повысился [15, 16, 17]. Изменились и подходы к проведению НИ: появление крупных баз данных (*big data*) и специальных статистических методов, позволяющих внутри таких баз данных как бы имитировать проведение РКИ (в частности, различные методики псевдорандомизации – «*propensity score*»), вновь поставило вопрос о возможности замены РКИ результатами, полученными в НИ, в частности, анализами крупных баз данных [18]. Основной вывод дискуссии – в силу целого ряда причин указанные методы ни в коем случае не могут восполнить отсутствие истинной рандомизации в НИ. К этим причинам относят, в первую очередь, невозможность учесть так называемые вмешивающиеся факторы, причем, методика «*propensity score*» не позволяет полностью компенсировать этот недостаток. Соответственно, никакие НИ не могут рассматриваться как реальная альтернатива РКИ при доказательстве эффективности определенного препарата при конкретном заболевании.

Один из наиболее известных специалистов в области биостатистики S. Pocock считает, что в настоящее время роль НИ в современной доказательной медицине должна ограничиваться уточнением результатов РКИ: в первую очередь, изучением эффективности препарата у более широких групп больных, особенно у тех, которые не были привлечены в РКИ, включая иные этнические группы. Кроме того, по мнению этого исследователя, анализ результатов НИ помогает сформулировать различные гипотезы (но ни в коем случае не выводы) для организации и проведения новых РКИ [2].

От себя добавим, что НИ необходимо проводить еще в нескольких случаях: во-первых, когда РКИ не может быть проведено в принципе по этическим или каким-либо иным соображениям; во-вторых, для того, чтобы верифицировать результаты РКИ, т.е. оценить воспроизводимость этих результатов в условиях реальной клинической практики.

Всегда ли результаты рандомизированных контролируемых исследований воспроизводятся в реальной клинической практике?

Экстраполирование результатов РКИ в реальную клиническую практику не всегда просто и однозначно по целому ряду причин. Хорошо известно, например, что РКИ проводятся, как правило, наиболее квалифицированными врачами, в условиях, далеких от рутинной практики, выполнение назначений врача в отношении исследуемого препарата при этом тщательно контролируется [7, 16]. Поэтому возникает вопрос, вос-

произведутся ли результаты, полученные в РКИ в отношении того или иного вмешательства, в реальной клинической практике. Иными словами, РКИ дают нам представление об эффекте препарата в идеальных условиях, реальная же практика, как правило, весьма далека от таковых. Вот почему в последнее время в фармакоэпидемиологии было введено понятие «*effectiveness*» – «эффективность», подразумевающее действие препарата в обычных клинических условиях. Действие же препарата, зарегистрированное в РКИ, называют «*efficacy*» – «эффект» [19]. В дальнейшем эта терминология будет соблюдена в этой статье.

Сказанное выше диктует необходимость верифицировать результаты, полученные в РКИ, с помощью исследований реальной клинической практики, т.е. исследований эффективности, и такими исследованиями могут явиться как раз НИ эффективности.

Как проводить исследования эффективности?

Необходимо отметить, что жестких требований к проведению НИ эффективности (в отличие от требований к проведению РКИ) в настоящее время не существует [19,20]. В связи с этим отметим, что Национальным обществом доказательной фармакотерапии накоплен немалый опыт проведения такого рода исследований [21-23]. Основные принципы их проведения представлены ниже.

НИ эффективности, как уже отмечалось, являются наблюдательными, однако мы трактуем их несколько шире, чем просто НИ. Главное их отличие от РКИ, с нашей точки зрения – отсутствие экспериментального компонента, т.е. исследование не должно выходить за рамки дозволенного (но не всегда выполняющегося) в обычной клинической практике, соответственно, это не препятствует наличию определенного протокола исследования – фиксированных дат посещения пациентом врача и выполнение рекомендаций по применению каких-либо конкретных лекарственных препаратов (строго в соответствии с официальной инструкцией).

Такие исследования проводят, как правило, обычные врачи, которые для участия в исследовании могут проходить специальный тренинг по соблюдению современных КР. Примером такого исследования может служить исследование ПРИОРИТЕТ, в котором изучались возможности осуществления в условиях реальной клинической практики КР по лечению статинами у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, особенности и основные проблемы этой терапии. Результаты исследования показали, что наряду с выявленными недостатками лечения – ошибочной оценкой врачами значений сердечно-сосудистого риска и, как следствие, целевых показателей ли-

пидного профиля, клинической инертностью врачей в титрации доз статинов и в достижении целевых значений – существуют эффективные возможности устранения данных проблем и повышения качества проводимой гиполипидемической терапии. К ним относятся проведение обучающих тренингов для практикующих врачей по основным положениям современных КР, использование доступных по стоимости, эффективных и безопасных воспроизведенных лекарственных препаратов [22].

Набор и включение больных в наблюдательные исследования

В наблюдательные исследования эффективности больные, как правило, включаются по принципу формирования регистра, т.е. последовательно включается каждый больной, соответствующий заданным критериям включения. Очевидно, что эти критерии являются не такими жесткими, как в РКИ, и это позволяет включать в НИ значительно более широкий круг больных по сравнению с больными, принимавшими участие в РКИ. Последовательный способ включения пациентов позволит добиться формирования достаточно представительных групп больных, что имеет большое значение при дальнейшей интерпретации полученных результатов.

При включении в НИ больные получают от врача информацию об участии в таком проекте и подписывают информированное согласие на участие и согласие на обработку персональных данных, одобренные этическим комитетом учреждения.

Вмешательство (назначение препаратов) в наблюдательных исследованиях

Как уже отмечалось, в классических НИ вмешательство, как таковое, отсутствует. В НИ эффективности вмешательство возможно, но только, как уже отмечалось, в пределах, не выходящих за рамки клинической практики, которая соответствует основным правилам ведения пациента согласно современными КР.

Имеются принципиальные отличия между РКИ и НИ эффективности в отношении источника получения больным изучаемого препарата. Очень важно, что в РКИ лекарственный препарат практически всегда выдается больному и подлежит специальному учету. В НИ эффективности лечащий врач рекомендует больному принимать препарат, а пациент должен получить/приобрести его в аптечной сети, но не всегда делает это. Это диктует необходимость отслеживать реальный прием препарата больным, т.е. оценивать приверженность пациента к приему препарата. С этой целью создаются специальные анкеты, без применения которых НИ эффективности фактически теряет смысл. Одной из таких анкет является оригинальный

валидизированный опросник, одобренный к применению для такого типа исследований Национальным обществом доказательной фармакотерапии (Шкала приверженности НОДФ). Данный опросник позволяет определять различные виды приверженности (потенциальную и фактическую, первичную и вторичную, полную и частичную, общую приверженность и приверженность к отдельным препаратам комбинированной терапии), а также выявлять наиболее значимые факторы неприверженности [23, 25].

Оценка эффекта в наблюдательных исследованиях

Хорошо известно, что далеко не все больные соблюдают предписанное врачом лечение, даже в рамках РКИ [26]. В НИ эффективности доля больных, неприверженных к лечению, еще выше. Поэтому, получив предписание врача приобрести и принимать какой-либо препарат, больные, как правило, делятся на подразумевающее приверженных и неприверженных к лечению. Наличие таких подгрупп дает возможность сформировать в НИ эффективности группы сравнения по аналогии с группами активного лечения и плацебо-контроля в РКИ, а далее – оценивать эффект изучаемого препарата. Безусловно, такой подход весьма далек от подхода, использующегося в РКИ. Тем не менее, анализируя результаты эффективности никорандила в исследовании НИКЕЯ по описанному выше принципу, были получены результаты, весьма близкие результатам РКИ IONA, в котором изучался эффект никорандила. Компоненты комбинированной первичной конечной точки в НИ НИКЕЯ были идентичны оцениваемым в РКИ IONA сердечно-сосудистым событиям (all cardiovascular events). И в РКИ по изучению эффекта никорандила (IONA), и в НИ эффективности данного препарата (НИКЕЯ) было показано, что у больных, принимавших никорандил, значительно реже отмечались комбинированная конечная точка и компоненты комбинированной конечной точки [24].

References / Литература

1. Jaillon P. L'essai Clinique contrôlé randomisé [Controlled randomized clinical trials]. Bull Acad Natl Med. 2007;191:739-56; discussion 756-758.
2. Pocock S, Elbourne D. Randomised trials or observational studies? Lancet. 2000;342:1907-9.
3. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med. 2000;342(25):1887-92. DOI:10.1056/NEJM200006223422507.
4. Lang GF. Diseases of the circulatory system. Moscow: Gosudarstvennoye izdatel'stvo meditsinskoy literatury; 1957 (In Russ.) [Ланг Г.Ф. Болезни системы кровообращения. М.: Государственное издательство медицинской литературы; 1957].
5. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med. 1991;324:781-8.
6. Roelofs M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. Clinical Medicine. 2008;8(6):579-88.
7. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. BMJ. 1948;2:769-82. DOI:10.1136/bmj.2.4582.769.
8. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, et al. When are randomized trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ. 2007;334:349-51.
9. Storm B. The use of pharmacoepidemiology to study beneficial drug effects. In: Strom B.L., Kimmel S.E., Hennessy S., eds. Textbook of pharmacoepidemiology. Philadelphia: Wiley-Blackwell; 2006. P.321-331.
10. Portioli I. I limited degli studi clinici controllata: il caso della reumatologia [The limits of controlled clinical studies: the case of rheumatology]. Ann Ital Med Int. 2000;15(1):39-46.
11. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. N Engl J Med. 2000;342(25):1878-86. DOI:10.1056/NEJM200006223422506.
12. Penston J. Statistics-based research - a pig in a poke? J EvalClin Pract. 2011;17(5):862-7. DOI:10.1111/j.1365-2753.2011.01717.x.
13. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation. 2015;131(1):54-61. DOI:10.1161/CIRCULATION-AHA.114.013748.
14. Colditz GA. Overview of the epidemiology methods and applications: strengths and limitations of observational study designs. Crit Rev Food Sci Nutr. 2010;50Suppl 1(s1):10-12. DOI:10.1080/10408398.2010.526838.

Юридические различия

Не следует забывать, что в нашей стране проведение РКИ четко регламентировано Федеральным законодательством [27]. На любое исследование, выходящее за рамки реальной клинической практики, в обязательном порядке требуется получение разрешения Министерства здравоохранения Российской Федерации и Совета по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации. Следует отметить, что все больные, участвующие в РКИ, подлежат обязательному страхованию: договор обязательного страхования жизни, здоровья пациентов, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения, является одним из обязательных документов при рассмотрении вопроса о выдаче разрешения на проведение клинического исследования [27]. Все исследования подобного типа регистрируются на специальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации. Что касается НИ, то они, как не выходящие за рамки обычной клинической практики, не требуют выше названных процедур регистрации и страхования.

Заключение

Подводя итог, отметим, что грамотно спланированным, хорошо организованным и правильно трактуемым РКИ в настоящее время нет альтернативы в области оценки действия новых лекарственных препаратов. Тем не менее, существуют ситуации, когда РКИ не могут быть проведены, или в их проведении нет необходимости. В этих случаях заменой РКИ могут служить грамотно спланированные НИ, которые также являются основным способом подтверждения доказанного в РКИ эффекта препарата в условиях реальной клинической практики.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

15. Abel U, Koch A. The role of randomization in clinical studies: myths and beliefs. *J Clin Epidemiol.* 1999;52(6):487-97. DOI:10.1016/s0895-4356(99)00041-4.
16. Guerrera F, Renaud S, Tabbò F, et al. How to design a randomized clinical trial: tips and tricks for conduct a successful study in thoracic disease domain. *J Thorac Dis.* 2017;9(8):2692-6. DOI:10.21037/jtd.2017.06.147.
17. Glynn RU, Schneeweiss S, Sturmer T. Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98:253-9. DOI:10.1111/j.1742-7843.2006.pto_293.x.
18. Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukina YV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(2):61-6 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишено Н.П., Лукина Ю.В., и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2021;20(2):61-6. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2786.]
19. Singal AG, Higgins PDR, Waijee AK. A primer on effectiveness and efficacy trials. *Clinical and Translation Gastroenterology.* 2014;5:e45. DOI:10.1038/ctg.2013.13.
20. Normand SLT, Sykora K, Li P, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. *BMJ.* 2005;330:1021-3. DOI:10.1136/bmj.330.7498.1021.
21. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Observational multicenter trial of nicorandil use in stable coronary heart disease high risk patients (NIKEA): design and first results. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(9):75-82 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишено Н.П., и др. Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким сердечно-сосудистым риском (НИКЕЯ): дизайн, первые результаты. Российский Кардиологический Журнал. 2017;(9):75-82]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-9-75-82]
22. Martsevich SY, Lukina YuV, Kutishenko NP, 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 "PRIORITY" research). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(6):52-60 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишено 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):52-61]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-52-61.
23. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(6):864-72 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишено Н.П., и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(6):864-872. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.]
24. Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY. Efficacy, Safety and Long-term Outcomes of Nicorandil Use in Patients with Stable Ischemic Heart Disease According to the Results of Randomized and Observational Studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(5):641-8 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишено Н.П., Марцевич С.Ю. Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по данным рандомизированного и наблюдательного исследований. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):641-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648.]
25. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. on behalf of the working group of the observational study PRIORITY. Adherence to Statins Therapy of High and Very High Cardiovascular Risk Patients in Real Clinical Practice: Diagnostics and Possible Ways to Solve the Problem (According to the PRIORITY Observational Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):891-900 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишено Н.П., и др. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):891-900]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900.]
26. Zhang Z, Peluso MJ, Gross CP, et al. Adherence reporting in randomized controlled trials. *Clin Trials.* 2014;(2):195-204. DOI:10.1177/1740774513512565.
27. Federal Law "On the Circulation of Medicines" dated 12.04.2010 N 61-FZ. Available at: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102137440> (In Russ.) [Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010 N 61-ФЗ. Доступен на: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102137440>].

About the Authors / Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]

eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362

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

Лукьянин Михаил Михайлович [Mikhail M. Lukyanov]

eLibrary SPIN 6842-9870, ORCID 0000-0002-5784-4525

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkinaj]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения

Подзолков В.И., Брагина А.Е.*¹, Тарзиманова А.И., Васильева Л.В.,
Батракова Е.П., Лобова Н.В., Быкова Е.Е., Хачуроева М.М.

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

Пандемия коронавирусной инфекции показала не только рост показателей избыточной заболеваемости и смертности в острую фазу, но также наличие сохраняющихся симптомов через 4 нед после начала проявления заболевания. Проведен обзор международных исследований, посвященных распространенности и разнообразия проявлений постковидного синдрома. Накапливаются данные о таком проявлении постковидного синдрома, как синдром постуральной ортостатической тахикардии (ПОТ). В статье представлены патогенетические механизмы, современные диагностические критерии и данные исследований о распространенности этого синдрома. Канадское кардиоваскулярное общество предложило в качестве лечения ПОТ-синдрома перечень медикаментозных средств, в числе которых – ингибитор If-каналов синусового узла ивабрадин. В статье приведены данные нескольких исследований, показавших эффективность данного препарата в отношении ПОТ-синдрома, в том числе, и после перенесенного COVID-19. Представлены клинические данные о распространенности тахикардии среди пациентов, госпитализированных в ковидный госпиталь, функционировавший на базе Университетской клинической больницы №4 (Сеченовский Университет), около 18% пациентов, имеющих артериальную гипертонию, и 21% пациентов с нормальными значениями АД имели высокую частоту сердечных сокращений. Приведен пример применения ивабрадина у пациентки, перенесшей коронавирусную инфекцию. Обсуждаются лекарственные взаимодействия и индивидуальная переносимость этого препарата у пациентов после коронавирусной инфекции. На основании данных литературы и собственного наблюдения авторами высказано предположение о дальнейшей перспективе применения ивабрадина в лечении клинических проявлений постковидного синдрома.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, синдром постуральной ортостатической тахикардии, ингибитор If-каналов, ивабрадин.

Для цитирования: Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Васильева Л.В., Батракова Е.П., Лобова Н.В., Быкова Е.Е., Хачуроева М.М. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):256-262. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-08.

Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience

Podzolkov V.I., Bragina A.E.*¹, Tarzimanova A.I., Vasil'eva L.V., Batrakova E.P., Lobova N.V., Bykova E.E., Khachuroeva M.M.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The coronavirus pandemic showed not only an increase in levels of excess morbidity and mortality in the acute phase, but also persisting symptoms 4 weeks after the onset of the disease. A review of international studies on the prevalence and diversity of the manifestations of postcovid syndrome is presented. The data on such a manifestation of post-COVID syndrome as postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) are accumulating. Pathogenetic mechanisms, modern diagnostic criteria and research data on the prevalence of this syndrome are presented in the article. The Canadian Cardiovascular Society has proposed medications as a treatment for POTS, including the sinus node If channel inhibitor ivabradine. Data from several studies showing the effectiveness of this drug for POTS, including after suffering COVID-19, are presented in the article. Clinical data on the prevalence of tachycardia among patients admitted to the Sechenov University hospital are presented. About 18% of patients with hypertension and 21% of patients with normal blood pressure had a high heart rate. A clinical example of the use of ivabradine in a patient after a coronavirus infection is presented. Drug interactions and individual tolerance of ivabradine in patients after coronavirus infection are being discussed. The authors put forward the hypothesis about the further prospect of using ivabradine in the treatment of clinical manifestations of postcovid syndrome on the basis of literature data and their own experience.

Key words: COVID-19, post-COVID syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome, If-channel inhibitor, ivabradine.

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Vasil'eva L.V., Batrakova E.P., Lobova N.V., Bykova E.E., Khachuroeva M.M. Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):256-262. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-08.

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

Введение

Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), стала причиной пандемии, роста показателей избыточной заболеваемости

и смертности, а также глобальных экономических и социальных потрясений. Проникновение вируса в организм человека осуществляется через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) 2 типа, а их распределение в различных органах и тканях определяет разнообразнейшую клиническую картину COVID-19, включающую, помимо легочных проявлений, поражение практически всех систем. К внелегоч-

Received/Поступила: 08.04.2021

Accepted/Принята в печать: 12.04.2021

ным симптомам болезни относят симптомы вовлечения сердечно-сосудистой системы, почек, желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы, эндокринных органов, центральной нервной системы, кожи и ее дериватов, а также клинически значимые тромбоэмболические осложнения [1].

Постковидный синдром: определение, критерии и клинические проявления

Накапливаются данные, свидетельствующие о сохранении различных симптомов после завершения острой фазы заболевания. Сообщается о наличии у пациентов, перенесших COVID-19, таких остаточных симптомов, как слабость, одышка, боли в груди, когнитивные нарушения, артриты, что способствует существенному снижению качества жизни [2]. Сходные последствия перенесенной инфекции с персистенцией ряда симптомов отмечались и после прежних коронавирусных эпидемий – SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) в 2003 г. и MERS (Middle East Respiratory Syndrome – Ближневосточный респираторный синдром) в 2012 г. [3,4].

Наличие симптомов у пациентов, перенесших острую фазу COVID-19, то есть после 4 нед от момента начала проявлений заболевания показано в большом количестве исследований, проведенных в различных странах. В США в телефонных опросах приняли участие 488 пациентов, выписанных из 38 больниц, у 32,6% из которых через 2 мес после выписки сохранились симптомы, связанные с COVID-19 [5]. В Италии наличие симптомов через 60 дней после манифестации COVID-19 было выявлено 87,4% из 143 пациентов, выписанных из стационара [6]. Во Франции из 150 обследованных пациентов с нетяжелым течением COVID-19 через 2 мес наблюдения 66% имели сохра-

няющиеся симптомы [7]. Сходные данные были получены в Великобритании с частотой персистирующих симптомов 74% через 3 мес после выписки [8], в Испании – 50,9% через 2-3 мес после выздоровления [9]. Наиболее крупное опубликованное исследование в этой области проведено в Китае в г. Ухань, где на протяжении 6 мес под наблюдением находились 1733 пациента. У большинства из них (76%) были зарегистрированы сохраняющиеся симптомы, связанные с COVID-19 [2].

В сентябре 2020 г. постковидный синдром внесен в Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем МКБ-10 [10] в формулировке «Post COVID-19 condition». В декабре 2020 г. Национальным институтом здоровья Великобритании (NICE – The National Institute for Health and Care Excellence) была предложена следующая классификация [11]:

- Острый COVID-19 (симптомы, дляющиеся до 4 нед от момента манифестации заболевания);
- Продолжающийся симптомный COVID-19 (симптомы, сохраняющиеся на протяжении от 4 до 12 нед от момента манифестации);
- Постковидный синдром (симптомы, дляющиеся на протяжении ≥ 12 нед с момента манифестации COVID-19, которые не могут быть объяснены иными заболеваниями; рис. 1).

К наиболее частым проявлениям постковидного синдрома относятся: слабость/мышечная слабость (по разным данным – от 34,8 до 64%), одышка/снижение толерантности к физическим нагрузкам (11,1-41,7%), выпадение волос (20-22%), тревога/депрессия (23%), нарушения сна (24-30,8%) и сердцебиение (9-10,9%) (рис. 1) [12].

Постуральная ортостатическая тахикардия как компонент постковидного синдрома

Клинические проявления постковидного синдрома рядом авторов описываются как синдром постуральной ортостатической тахикардии (ПОТ) (в англоязычной литературе POTS – postural orthostatic tachycardia syndrome). Впервые синдром ПОТ был описан в 1993 г. [13]. Его истинная распространенность неясна, однако по данным американских исследователей составляет 0,1-1,0% в общей популяции. Чаще всего синдром ПОТ поражает молодых людей в возрасте 13-40 лет, 90% из которых женщины. Наиболее современные диагностические критерии синдрома ПОТ представлены в согласованном документе Канадского кардиоваскулярного общества, опубликованном в 2020 г. (табл. 1) [13].

В качестве патогенетических механизмов возникновения синдрома ПОТ рассматриваются снижение

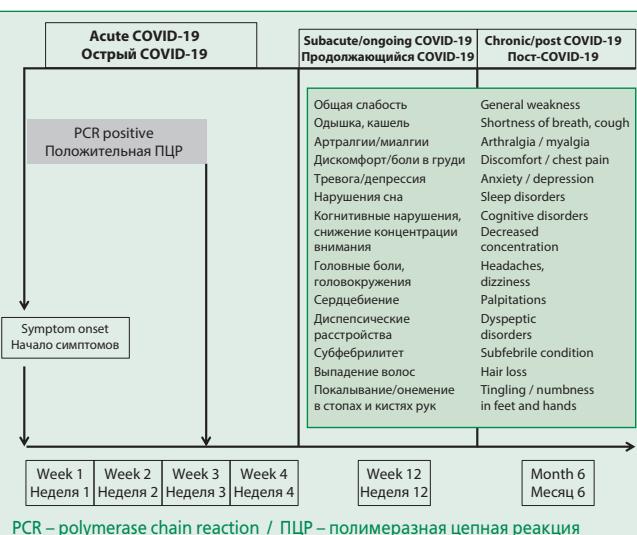


Figure 1. Timelines for conditions associated with COVID-19

Рисунок 1. Временные сроки состояний, связанных с COVID-19

Table 1. Diagnostic criteria for postural orthostatic tachycardia syndrome (adapted from [13]).

Таблица 1. Диагностические критерии синдрома постуральной ортостатической тахикардии (адаптировано из [13])

Гемодинамические критерии	Клинические критерии	Связанные состояния	Длительность симптомов
Стойкое в течение 10 мин повышение ЧСС > 30 уд/мин у взрослых) (старше 19 лет и 40 уд/мин у детей/подростков (младше 19 лет) при переходе из положения лежа в вертикальное при отсутствии ортостатической гипотензии (снижение САД > 20 мм рт.ст. или ДАД > 10 мм рт.ст.)	<p>Симптомы непереносимости ортостаза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Головокружение • Сердцебиение • Дрожь • Кардиалгии <p>Другие симптомы, не связанные с положением тела:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нарушения сна • Головная боль • Хроническая усталость • Непереносимость физических нагрузок • Когнитивные нарушения (ощущение «тумана в голове», неспособность сконцентрировать внимание) • Акроцианоз • Частая тошнота • Легкая диарея, запоры, вздутие живота, неспецифические боли в животе («синдром раздраженного кишечника») 	Нет	Более 3 мес

ЧСС – частота сердечных сокращений, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление

Table 2. Approaches to the treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome (adapted from [13]).

Таблица 2. Подходы к лечению синдрома постуральной ортостатической тахикардии (адаптировано из [13])

Нефармакологические	Фармакологические
<ul style="list-style-type: none"> • Отмена провоцирующих состояние препаратов • Гидратация и восполнение солевого баланса • Эластичный компрессионный трикотаж • Физические тренировки 	<ul style="list-style-type: none"> • Мидодрин 2,5-15 мг каждые 4 ч до 3 р/сут • Пропранолол 10-20 мг 4 р/сут • Флудрокортизон 0,1-0,3 мг/сут • Ивабрадин 2,5-7,5 мг 2 р/сут • Метилдопа 125 мг 1 р/сут, может быть титрован до 250 мг 2 р/сут • Клонидин 0,1-0,2 мг до 3 р/сут

периферического симпатического тонуса, гиповолемия, избыточная адренергическая стимуляция, декондционирование и их разнообразные комбинации. Данное состояние может сочетаться с рядом заболеваний, в том числе, с мигренью, хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, синдромом Элерса-Данло и другой патологией соединительной ткани.

Триggerным фактором для развития или усугубления проявлений синдрома ПОТ в 30-50% случаев являются вирусные и бактериальные инфекции [14]. В период пандемии COVID-19 из разных регионов появились описания клинических случаев синдрома ПОТ в рамках постковидного синдрома, например, из Швеции [15] и США [16,17]. Имеются публикации о тактике лечения пациентов с диагностированным синдромом ПОТ в рамках постковидного состояния [18].

Механизмы развития синдрома ПОТ при постковидном синдроме в целом неизвестны. Предполагается вклад вирусной инфекции и воспалительных реакций [19,20], аутоиммунных процессов, в том числе, затрагивающих компоненты вегетативной нервной си-

стемы (ВНС) [20,21], дисфункции автономной нервной системы [22,23], декондиционирования вследствие длительного постельного режима и иммобилизации, которое может сопровождаться уменьшением массы миокарда левого желудочка и ударного объема [20]. В регистр С.М. Romero-Sánchez с соавт. был включен 841 пациент, которые были госпитализированы по поводу COVID-19 в Испании. Нарушение функции вегетативной нервной системы (дизавтономия) были выявлены в 2,5% случаев, и, наравне с другими неврологическими проявлениями, наиболее часто служили причиной неблагоприятного исхода заболевания [23].

Подходы к лечению синдрома ПОТ, предложенные Канадским кардиоваскулярным обществом, представлены в табл. 2 [13]. Рекомендуются немедикаментозные вмешательства, в том числе, отмена препаратов, провоцирующих ортостатическую тахикардию, употребление жидкости до 3 литров в день и продуктов, богатых поваренной солью (до 10 г NaCl/сут), использование компрессионных чулок для снижения депонирования крови в нижних конечностях, и тренировки. Помимо этого, в перечень медикаментозных

средств, способных улучшить течение синдрома ПОТ, отнесены агонист альфа1-адренорецепторов мидодрин, неселективный бета-адреноблокатор пропранолол, синтетический кортикостероид с минералокортикоидной активностью флудрокортизон, ингибитор I_f-каналов синусового узла ивабрадин, центральные симпатолитики метилдопа и клонидин. Наряду с описанием благоприятных эффектов каждого из указанных препаратов подчеркиваются риски, связанные с их применением. На фоне применения пропранолола, метилдопы и клонидина возможно развитие и усугубление гипотонических реакций, таких побочных эффектов центральных симпатолитиков, как сухость рта и сонливость, прогрессирование депрессивных постковидных симптомов на фоне приема бета-адреноблокатора. Применение флуидрокортизона может сопровождаться развитием отеков, нарушений обмена калия, а его кортикостероидная активность – вызывать нарушения менструального цикла и остеопороз у молодых женщин. Описано усугубление течения мигрени на фоне приема флуидрокортизона, которая сама по себе предрасполагает к развитию синдрома ПОТ. Применение мидодрина может провоцировать повышение АД. В связи с этим наиболее привлекательным с позиций профиля переносимости выглядит применение ивабрадина. Единственным важным лимитирующим фактором является невозможность использования этого препарата во время беременности.

Лечение синдрома ПОТ: место ивабрадина

Ивабрадин – селективный ингибитор I_f-каналов клеток синоатриального узла, вызывающий снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС). В 2015 г. FDA (Food and Drug Administration) одобрила ивабрадин для снижения риска госпитализации по поводу ухудшения сердечной недостаточности. Препарат входит в европейские рекомендации по лечению стабильной стенокардии и хронической сердечной недостаточности [24,25]. Он снижает ЧСС, уменьшает потребность миокарда в кислороде, тем самым предотвращая ишемию миокарда и повышая жизнеспособность кардиомиоцитов, кроме того, он увеличивает продолжительность диастолы и улучшает коронарный кровоток. Ивабрадин снижает ЧСС почти линейно в интервале дозировки от 0,5 до 24 мг [26], не оказывает существенного влияния на АД, так как не влияет на сократимость миокарда, что существенно при использовании у пациентов с ортостатическими реакциями.

Ивабрадин продемонстрировал свою эффективность при лечении синдрома ПОТ в нескольких небольших исследованиях [27-31], в соответствии с результатами которых у 88,4% пациентов отмечено уменьшение тахикардии, представляющей наиболее

распространенный и наиболее беспокоящий пациентов симптом [27]. Улучшение состояния в отношении головокружения было получено у 76,1% пациентов, обмороков – у 60,7%, усталости – у 57,5%, проблем с концентрацией внимания – у 55,2%, одышки – у 42,9% [27]. Все эти исследования, выполненные в период с 2011 по 2017 гг., были небольшими по объему (от 8 до 49 человек), с открытым проспективным или ретроспективным дизайном. Однако безусловным их достоинством были четкие критерии включения, тщательное обследование пациентов и достаточно короткие сроки наблюдения, которые послужили основанием для включения ивабрадина в рекомендации Канадского кардиоваскулярного общества по лечению синдрома ПОТ 2020 г. [13].

Результаты первого слепого плацебо-контролируемого рандомизированного перекрестного исследования ивабрадина при лечении синдрома ПОТ опубликованы в JACC в феврале 2021 г. [32]. В работе P.R. Taub с соавт. приняли участие 26 пациентов, которые получали ивабрадин в дозе 5 мг 2 р/сут или плацебо. Период наблюдения составил 2 мес, проведено 7 визитов, во время которых пациентам проводилась пассивная ортостатическая проба (тилт-тест), исследование уровня норадреналина в крови и оценка качества жизни с помощью опросника SF-36. Ивабрадин статистически значимо снижал ЧСС в положении стоя по сравнению с плацебо (77,9 против 94,2 уд/мин, p<0,001). Отмечено также снижение ортостатического прироста ЧСС во время тилт-теста по сравнению с исходными данными (13,0 и 21,4 уд/мин, p=0,001). Снижение ЧСС сопровождалось статистически значимым улучшением качества жизни по шкале физического (p=0,008) и социального функционирования (p=0,021) уже через 1 мес приема ивабрадина. Помимо этого в подгруппе с гиперадренергической формой синдрома ПОТ (исходный уровень норадреналина ≥1000 пг/мл) было выявлено его статистически значимое снижение в положении стоя (p=0,026) [32], что выходит за рамки представлений об эффектах ивабрадина и, возможно, обусловлено подавлением активности симпатической нервной системы.

Результаты исследования P.R. Taub с соавт. стали основанием для предположения о том, что с появлением в арсенале ивабрадина наступает «новая эра» в лечении синдрома ПОТ [33], осложняющего течение множества инфекционных заболеваний, в том числе, и COVID-19.

Течение острого и хронического COVID-19 характеризуется не только развитием синдрома ПОТ, но и вообще частым наличием тахикардии. Это требует применения урежающих ЧСС препаратов как с позиций улучшения качества жизни пациентов, так и прогноза у лиц с сочетанной сердечно-сосудистой пато-

логией, в том числе, ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. При этом ощущение сердцебиения может сопровождаться ортостатическим снижением АД, препятствующим назначению бета-адреноблокаторов, которые могут усугублять и депрессивные расстройства, встречающиеся у 30-40% пациентов с постковидным синдромом [12]. Инфекция COVID-19 является ограничением для использования многих препаратов, как ввиду особенностей течения, так и лекарственных взаимодействий. Так, подчеркивается необходимость воздерживаться от назначения амиодарона у больных COVID-19 в связи с его побочными эффектами в виде легочного фиброза [12].

Исходя из наших данных, у каждого пятого больного COVID-19 отмечается синусовая тахикардия. В период с марта по август 2020 г. в ковидный госпиталь, функционировавший на базе Университетской клинической больницы №4 (Сеченовский Университет), были госпитализированы 1641 пациент с диагнозом «новая коронавирусная инфекция (COVID-19)». Из них у 19,75% была выявлена синусовая тахикардия (95% доверительный интервал [ДИ] 17,35%; 22,15%). Высокая ЧСС регистрировалась не только у пациентов с артериальной гипертензией, но и с несколько большей частотой среди лиц с нормальным уровнем АД: 18,03% (95%ДИ 14,92%; 21,14%) и 21,91% (95%ДИ 18,17%; 25,65%) соответственно. Это еще раз поднимает вопрос применения ивабрадина для лечения данной категории пациентов.

Приводим пример применения ивабрадина у пациентки, перенесшей коронавирусную инфекцию (COVID-19) и находившейся под нашим наблюдением.

Женщина 74 лет находилась в ковидном госпитале г. Москвы в общей сложности в течение 8 сут, в том числе, 1 сут в отделении реанимации и интенсивной терапии, и 7 сут – в терапевтическом отделении для больных COVID-19. Больная поступила в стационар на 8-е сут заболевания с жалобами на лихорадку до 38 °C с ознобом, кашель со скучной светлой мокротой, одышку в покое (при поступлении SpO_2 87%), ощущение сердцебиения (ЧСС при поступлении 98 уд/мин), общую слабость и головную боль. За двое суток до госпитализации был получен положительный ПЦР тест на COVID-19. Из сопутствующих заболеваний у больной имелась гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, риск 3, контролируемая постоянным приемом фиксированной комбинации ингибитора АПФ и тиазидоподобного диуретика, а также бронхиальная астма средней степени тяжести в стадии ремиссии. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки были выявлены множественные двусторонние мультилобулярные периферические уплотнения по

типу «матового стекла» различной формы и протяженности с максимальным поперечным диаметром более 3 см, с вовлечением легочной паренхимы 25-50%. В анализах крови выявлялось повышение С-реактивного белка (СРБ) до 262,79 мг/мл, ЛДГ 299 МЕ/л. Уровни гемоглобина (131 г/л), сывороточного креатинина (82 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации 61 мл/мин/1,73 м²), аланинрантсаминазы (29 МЕ/л) находились в пределах нормы. На ЭКГ выявлялась синусовая тахикардия. При эхокардиографическом исследовании – признаки гипертрофии левого желудочка, легочной гипертензии (системическое давление в легочной артерии 40 мм рт.ст.), митральной и трикуспидальной регургитации 1 степени, фракция выброса левого желудочка 54%. Больная получала лечение в соответствии с актуальными на момент госпитализации рекомендациями, включавшее фавипиравир, дексаметазон, эноксапарин, барицитиниб. Продолжалась плановая антигипертензивная терапия. На протяжении всей госпитализации сохранялось ощущение сердцебиения, общая слабость, цифры АД в пределах 120-130 и 70-80 мм рт.ст. Больная с улучшением состояния (положительная КТ-динамика, снижение уровня СРБ) была выпisана для долечивания в домашних условиях с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19 (вирус+). Бронхиальная астма средней степени тяжести, ремиссия. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония (КТ2); дыхательная недостаточность 2 ст. Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, риск высокий».

На момент обращения через 4 нед после выписки пациентка продолжала предъявлять жалобы на ощущение сердцебиения, общую слабость, головокружение, неспособность сконцентрировать внимание. Она продолжала регулярно принимать плановую антигипертензивную терапию, проводила термометрию и самоконтроль SpO_2 , прошла повторную КТ, при которой было зафиксировано полное разрешение картины вирусной пневмонии. При контрольном исследовании крови уровень СРБ находился в пределах нормальных значений (4,7 мг/мл). Однако у пациентки сохранялась тахикардия до 90-110 ударов/мин при уровне АД 120-130/70-80 мм рт.ст. При ЭКГ выявлялась синусовая тахикардия 100 уд/мин (рис. 2А), при повторном эхокардиографическом исследовании – отсутствие признаков легочной гипертензии (системическое давление в легочной артерии 23 мм рт.ст.), фракция выброса левого желудочка 57%. С учетом наличия у пациентки бронхиальной астмы и уровня АД, близкого к нижнему порогу рекомендуемых целевых значений, было принято решение начать лечение ивабрадином. К проводимой у пациентки терапии был добавлен ивабрадин в дозе 2,5 мг 2 р/сут (5 мг/сут), в последующем

– с увеличением дозы до 5 мг 2 раза/сут (10 мг/сут) через 2 нед лечения. Уже к моменту титрования дозы было отмечено улучшение состояния в виде уменьшения ЧСС и ощущения сердцебиения. Через 1 мес лечения на ЭКГ было зафиксировано уменьшение ЧСС до 60 уд/мин (рис. 2В), больная отмечала существенное улучшение самочувствия с регрессом беспокоящих ее симптомов.

Период, прошедший с момента манифестации COVID-19 до времени обращения больной за амбулаторной помощью, составил чуть больше 6 нед, что соответствует завершению острого заболевания. Отсутствие признаков продолжающейся инфекции, в том числе, отсутствие лихорадки, маркеров воспаления, КТ-признаков вирусной пневмонии, гипоксемии, легочной гипертензии позволяет рассматривать симптомы как проявления постковидного синдрома. Подходы к лечению данного состояния только формируются, в связи с чем применение всех препаратов в этой области относится к off-label, то есть, без зарегистрированных показаний. Применение бета-адреноблокаторов у дан-

ной пациентки противопоказано из-за наличия бронхиальной астмы. В соответствии с действующими рекомендациями следует избегать снижения систолического АД < 120 мм рт.ст. [34]. Таким образом, уровень АД не позволил назначить пациентке дополнительный антигипертензивный препарат с пульс-урежающей активностью, в том числе, недигидропидиновые антагонисты кальция. Эти соображения дали нам основание сделать выбор в пользу ивабрадина – препарата, не влияющего на уровень АД и сократимость миокарда.

Существенное значение имеет хорошая переносимость ивабрадина. Наиболее частый побочный эффект препарата – фотопсия или изменение световосприятия, которое возникает с частотой до 14,5% [26]. Частота тяжелой фотопсии, требующей отмены препарата, не превышает 1%. В представленном нами случае прием ивабрадина не сопровождался развитием побочных эффектов.

Немаловажным фактором, который следует учитывать при решении вопроса о назначении препаратов при лечении постковидного синдрома, являются лекарственные взаимодействия. Следует учитывать, что ивабрадин метаболизируется изоферментом цитохрома Р450 – CYP3A4, в связи с чем совместное применение с препаратами, модулирующими его активность, может отражаться на плазменной концентрации ивабрадина и, соответственно, на его эффективности. К сильным ингибиторам изофермента CYP3A4 относятся антибиотики из группы макролидов, в том числе, азитромицин, часто использовавшийся при лечении COVID-19, ингибиторы протонной помпы, грейпфрутовый сок, на фоне которых возможно существенное повышение концентрации ивабрадина в плазме крови и риска развития чрезмерной брадикардии. В противоположность этому индукторами изофермента CYP3A4 являются барбитураты и растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), средства, входящие в состав широко используемых безрецептурных комбинированных седативных и снотворных препаратов. При их совместном применении с ивабрадином возможно снижение концентрации в крови и активности ивабрадина, что может потребовать применения препарата в более высокой дозе.

Заключение

Появление новых заболеваний всегда поднимает вопрос тактики лечения. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 потребовала экстренной разработки не только профилактических мер, подходов к лечению неотложных состояний и вакцинации, но и осмысления клинической картины заболевания, а по истечении года с момента начала пандемии – и его последствий. По мере накопления клинических

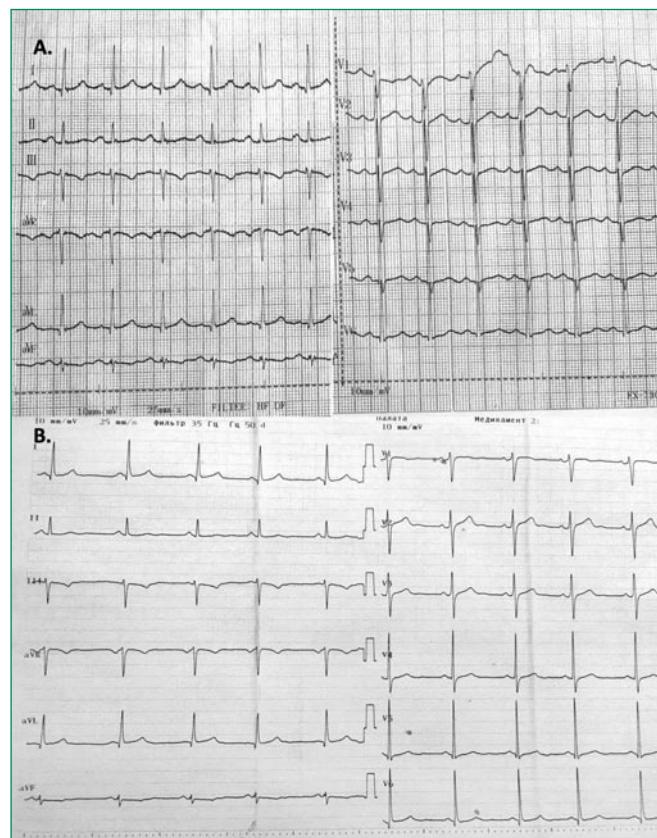


Figure 2. ECG of the patient during the first outpatient visit after discharge from the hospital (A) and 1 month after tachycardia treatment (B). Description in the text.

Рисунок 2. ЭКГ пациентки во время первого амбулаторного визита после выписки из стационара (А) и через 1 мес после лечения тахикардии (Б). Описание в тексте.

данных формируется представление о постковидном синдроме, существенно снижающем качество жизни пациентов, перенесших COVID-19. Описаны его временные критерии, клинические проявления, обсуждаются возможные патогенетические механизмы его формирования и методы лечения. Сердечно-сосудистые проявления постковидного синдрома нередко заключаются в повышении ЧСС и ощущении сердцебиения. Одним из перспективных препаратов для устранения этих проявлений может быть ингибитор I_f -каналов синусового узла ивабрадин, по данным

литературы и нашему опыту характеризующийся хорошей переносимостью и эффективностью у данной категории больных.

Отношения и Деятельность: Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

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

References / Литература

1. Gupta A, Madhavan M, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020;26:1017-32. DOI:10.1038/s41591-020-0968-3.
2. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220-32. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
3. Lee SH, Shin HS, Park HY, et al. Depression as a mediator of chronic fatigue and post-traumatic stress symptoms in Middle East respiratory syndrome survivors. *Psychiatry Investig.* 2019;16:59-64. DOI:10.30773/pi.2018.10.22.3.
4. Lee AM, Wong JGWS, McAlanion GM, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry.* 2007;52:233-40. DOI:10.1177/070674370705200405.
5. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;M20:5661. DOI:10.7326/M20-5661.
6. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J Am Med Assoc.* 2020;324:603-5. DOI:10.1001/jama.2020.12603.
7. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:258-63. DOI:10.1016/j.cmi.2020.09.052.
8. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2020;76(4):399-401. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
9. Moreno-Perez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021;82(3):378-83. DOI:10.1016/j.jinf.2021.01.004.
10. WHO. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>.
11. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/5-Management>.
12. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Mar 22. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z.
13. Raj SR, Guzman JC, Harvey P, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and Related Disorders of Chronic Orthostatic Intolerance. *Canadian Journal of Cardiology.* 2020;36(3):357-72. DOI:10.1016/j.cjca.2019.12.024.
14. Olshansky B, Cannom D, Fedorowski A, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): a critical assessment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63:263-70. DOI:10.1016/j.pcad.2020.03.010.
15. Johansson M, Ståhlberg M, Runold M, et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. *JACC Case Rep.* 2021 Mar 10. DOI:10.1016/j.jaccas.2021.01.009.
16. Miglis MG, Prieto T, Shaik R, et al. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin Auton Res* 2020;30:449-51. DOI:10.1007/s10286-020-00727-9.
17. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BR. New-onset postural orthostatic tachycardia syndrome following coronavirus disease 2019 infection. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2020;11(11):4302-4. DOI:10.19102/jicrm.2020.111102.
18. Taub PR, Zadourian A, Lo HC, et al. Randomized Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:861-71. DOI:10.1016/j.jacc.2020.12.029.
19. Shaw BH, Stiles LE, Bourne K, et al. The face of postural tachycardia syndrome - insights from a large cross-sectional online community-based survey. *J Intern Med.* 2019;286(4):438-48. DOI:10.1111/jim.12895.
20. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021;21(1):e63-e67. DOI:10.7861/clinmed.2020-0896.
21. Vernino S, Stiles LE. Autoimmunity in postural orthostatic tachycardia syndrome: current understanding. *Auton Neurosci.* 2018;215:78-82. DOI:10.1016/j.autneu.2018.04.005.
22. Goldstein DS. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm.* 2020;18(4):508-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2020.12.007.
23. Romero-Sánchez CM, Diaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020;95(8):e1060-70. DOI:10.1212/WNL.0000000000009937.
24. Knuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 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;41:407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
25. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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). *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
26. Tahir F, Bin AT, Majid Z, et al. Ivabradine in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Review of the Literature. *Cureus.* 2020;12(4):e7868. DOI:10.7759/cureus.7868.
27. Ruzieh M, Sirianni N, Ammari Z, et al. Ivabradine in the treatment of postural tachycardia syndrome (POTS), a single center experience. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40:1242-5. DOI:10.1111/pace.13182.
28. Sutton R, Salukhe TV, Franzen-Mcmanus AC, et al. Ivabradine in treatment of sinus tachycardia mediated vasovagal syncope. *Europace.* 2014;16:284-8. DOI:10.1093/europace/eut226.
29. McDonald C, Frith J, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace.* 2011;13:427-30. DOI:10.1093/europace/euq390.
30. Barzilai M, Jacob G. The effect of ivabradine on the heart rate and sympathovagal balance in postural tachycardia syndrome patients. *Rambam Maimonides Med J.* 2015;6:e0028. DOI:10.5041/RMMJ.10213.
31. Donne GD, Noguer FR, Till J, et al. Ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome: preliminary experience in children. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18:59-63. DOI:10.1007/s40256-017-0248-x.
32. Taub PR, Zadourian A, Lo HC, et al. Randomized Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):861-71. DOI:10.1016/j.jacc.2020.12.029.
33. Raj SR, Sheldon RS. Higher Quality Evidence to Guide Our Management of Postural Orthostatic Tachycardia SyndromeA New Era? *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):872-4. DOI:10.1016/j.jacc.2020.12.028.
34. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.

About the Authors / Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович [Valery I. Podzolkov]
eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609

Брагина Анна Евгеньевна [Anna E. Bragina]
eLibrary SPIN 3753-5539, ORCID 0000-0002-2699-1610

Тарзиманова Аида Ильгизовна [Aida I. Tarzimanova]
eLibrary SPIN 2685-4078, ORCID 0000-0001-9536-8307

Васильева Любовь Викторовна [Lubov V. Vasil'eva]
eLibrary SPIN 9111-1333, ORCID 0000-0001-5730-7837

Батракова Елена Павловна [Elena P. Batrakova]
ORCID 0000-0002-9386-3790

Лобова Наталья Вячеславовна [Natalya V. Lobova]
ORCID 0000-0002-2835-1852

Выкова Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bykova]
eLibrary SPIN 8932-8731, ORCID 0000-0002-4830-624X

Хачуроева Марха Магомедовна [Markha M. Khachuroeva]
ORCID 0000-0003-3482-5791

Возможности оценки динамики перфузии и сократимости миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после имплантации модулятора сердечной сократимости методом перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

Аманатова В.А.¹, Сафиуллина А.А.^{1*}, Ускач Т.М.^{1,2}, Аншелес А.А.¹, Сергиенко В.Б.¹, Терещенко С.Н.^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

Перспективными методами для комплексной оценки состояния миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью являются перфузионная сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная томография миокарда. Данные методы ядерной кардиологии могут выполняться у пациентов со сниженной функцией почек, а также с наличием имплантированных устройств, таких как имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, приборы для ресинхронизирующей и сердечной модулирующей терапии, что является их неоспоримым преимуществом. Воспроизводимость метода обеспечивается полностью автоматизированным вычислением параметров перфузии и сократимости миокарда. На сегодняшний день в литературе нет данных о применении методов ядерной кардиологии в качестве визуализирующей методики у пациентов с модуляторами сердечной сократимости. В данной работе описываются современные возможности и перспективы методов ядерной медицины у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после имплантации модулятора сердечной сократимости.

Ключевые слова: перфузионная однофотонно-эмиссионная компьютерная томография, хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, модуляция сердечной сократимости.

Для цитирования: Аманатова В.А., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Аншелес А.А., Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н. Возможности оценки динамики перфузии и сократимости миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после имплантации модулятора сердечной сократимости методом перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):263-269. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-15.

Possibilities of Evaluating the Dynamics of Left Ventricular Perfusion and Contractility in Patients with Chronic Heart Failure after Implantation of a Heart Contractility Modulator Using Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography

Amanatova V.A.¹, Safiullina A.A.^{1*}, Uskach T.M.^{1,2}, Ansheles A.A.¹, Sergienko V.B.¹, Tereshchenko S.N.^{1,2}

¹ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Perfusion scintigraphy and single-photon emission tomography of the myocardium are promising methods for complex assessment of the state of the left ventricle myocardium in patients with chronic heart failure. These methods of nuclear cardiology can be performed in patients with reduced renal function, as well as the presence of implanted devices such as implantable cardioverters-defibrillators, resynchronizing devices and cardiac modulating therapy, which is their undeniable advantage. The reproducibility of the method is ensured by fully automated calculation of parameters of myocardial perfusion and contractility. To date, there are no data in the literature on the use of nuclear cardiology methods as an imaging technique in patients with cardiac contractility modulation devices. This paper describes the current possibilities and prospects of nuclear medicine methods in patients with chronic heart failure after implantation of a heart contractility modulator.

Keywords: perfusion single-photon-emission computed tomography, chronic heart failure with a low ejection fraction, modulation of heart contractility

For citation: Amanatova V.A., Safiullina A.A., Uskach T.M., Ansheles A.A., Sergienko V.B., Tereshchenko S.N. Possibilities of Evaluating the Dynamics of Left Ventricular Perfusion and Contractility in Patients with Chronic Heart Failure after Implantation of a Heart Contractility Modulator Using Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):263-269. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-15.

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

Введение

Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из ведущих проблем современной кардиологии. Прогноз пациентов остается не-

благоприятным, а распространенность заболевания растет как в нашей стране, так и во всем мире [1,2]. В диагностике и динамическом наблюдении пациентов с ХСН одно из ключевых мест занимает оценка сократительной функции миокарда. Существуют различные визуализирующие методы, позволяющие определить структурные и функциональные изменения в сердечной

Received/Поступила: 08.04.2020

Accepted/Принята в печать: 16.06.2020

мышце, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Важнейшим инструментальным методом диагностики ХСН является трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), согласно клиническим рекомендациям имеющая класс и уровень доказательности IC [1]. ЭхоКГ дает возможность быстро оценить размеры сердца, состояние клапанного аппарата, систолической и диастолической функции желудочков. ЭхоКГ позволяет поставить предварительный диагноз ХСН при выявлении снижения сократительной функции левого желудочка (ЛЖ). При подозрении на ХСН методом выбора является ЭхоКГ по причине своей высокой диагностической точности, повсеместной распространенности, безопасности и относительно низкой стоимости.

В зависимости от конкретной клинической задачи ЭхоКГ может быть дополнена другими методами исследования [1]. При неудовлетворительном качестве изображений трансторакальной ЭхоКГ альтернативой является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Кроме определения функциональных параметров желудочков сердца, при МРТ с внутривенным контрастированием возможна оценка кровоснабжения миокарда на уровне интерстиция и объема не обратимых повреждений миокарда. Особенностью МРТ является невозможность выполнения исследования у пациентов с многими металлическими имплантатами, в том числе, внутрисердечными устройствами. Ограничением к применению метода является выраженная хроническая болезнь почек. Контрастные средства на основе гадолиния противопоказаны больным со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/м² [3].

В отличие от МРТ, все методы ядерной кардиологии могут выполняться у пациентов с имплантированными устройствами: имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов, приборов ресинхронизирующей и сердечной модулирующей терапии. Вентрикулографические методы позволяют определить параметры сократимости ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), внутри и межжелудочковой диссинхронии, систолической и диастолической функции [4]. В частности, для количественной оценки сократительной функции миокарда используется неинвазивная радионуклидная вентрикулография с меткой плазмы крови или эритроцитов [5].

Перспективными методами для комплексной оценки состояния миокарда ЛЖ являются перфузационная сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная томография (ОЭКТ) миокарда [6]. Метод имеет класс и уровень доказательности IB при оценке преходящей ишемии миокарда [7]. Синхронизированная с электрокардиограммой ОЭКТ (С-ОЭКТ) предоставляет объемные параметры ЛЖ и информацию о его систолической и

диастолической функции. За счет оператор-независимости, высокой воспроизводимости результатов, а также более высокого качества изображения, чем при радионуклидной вентрикулографии, С-ОЭКТ является практически значимым методом оценки функции ЛЖ в динамическом наблюдении [7].

Ключевым преимуществом перфузионной С-ОЭКТ является возможность сопоставления данных о клеточной перфузии и сократимости миокарда ЛЖ, что важно в контексте оценки жизнеспособности миокарда. В мировой практике «золотым стандартом» оценки жизнеспособности является перфузионно-метаболическая позитронно-эмиссионная томография с сопоставлением данных исследования с ¹³N-аммонием или ⁸²Rb-хлоридом (оценка перфузии) и исследования с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (оценка метаболизма глюкозы), поскольку это – два наиболее ранних этапа ишемического каскада [8]. В отсутствии позитронно-эмиссионной томографии метаболическая и перфузионная части исследования могут быть заменены менее дорогостоящими методами – ОЭКТ с меченными жирными кислотами (например, ¹²³I-ВМIPP) и с ^{99m}Tc-МИБИ (99m-технеций-метокси-изобутил-изонитрил), соответственно [9,10]. Проникая в кардиомиоциты в объеме, пропорциональном миокардиальному кровотоку, ^{99m}Tc-МИБИ далее проникает через мембрану митохондрий, визуализируя таким образом клетки с сохранимым энергетическим обменом [11]. Важность оценки именно клеточной перфузии в контексте жизнеспособности миокарда обусловлена тем, что кардиомиоциты имеют собственные, автономные резервы, позволяющие им выживать в условиях гипоксии, сигнализировать об этом через передачу нервных импульсов, а также восстанавливать свою функцию в случае устранения причины гипоксии. Метаболическая адаптивность кардиомиоцита (переход с утилизации жирных кислот на аэробный и анаэробный гликолиз) позволяет считать его отчасти обособленной системой, в достаточной мере закрытой от внеклеточного пространства. При невозможности выполнения метаболических исследований в некотором приближении можно назвать методом оценки жизнеспособности миокарда и обычную перфузионную С-ОЭКТ. Поскольку метод позволяет установить зоны миокарда с не обратимо нарушенной перфузией (нежизнеспособный миокард), отделив их от нарушений сократимости в перфузируемых зонах (дисфункциональный, но жизнеспособный, т.е. гибернированный миокард). При этом удается разграничить ишемическую и неишемическую кардиомиопатию (КМП) даже в условиях выраженной дисфункции миокарда: при ишемической КМП нарушения сократимости обусловлены крупноочаговыми дефектами перфузии, в то время как при КМП неишемической этиологии при общей неравно-

мерности перфузии значимых очаговых дефектов не выявляется [11]. Ключевую роль здесь играет воспроизводимость метода, которая позволяет оценивать изменения перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ в динамике на фоне терапии и/или вмешательств [8].

Возможности оценки перфузии миокарда у больных с имплантированным устройствами в настоящее время становятся все более актуальными в связи с возрастающим количеством таких пациентов и появлением новых приборов. Модуляция сердечной сократимости (МСС), влияние которой на заболеваемость ХСН и смертность еще предстоит установить – метод лечения у отдельных пациентов с ХСН [1]. МСС является современным методом немедикаментозного лечения у пациентов с сохраняющейся клиникой сердечной недостаточности, сниженной фракцией выброса ЛЖ и отсутствием показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии [1]. В ряде исследований, посвященных МСС, показано клиническое улучшение на фоне данной терапии и улучшение эхокардиографических параметров у пациентов с синусовым ритмом и с ХСН [12-21], также имеются работы, где МСС применялся у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), но они носят единичный характер и включают небольшое количество пациентов [22-24]. По данным мета-анализа рандомизированных клинических исследований, где оценивался краткосрочный эффект и безопасность после имплантации МСС, доказано улучшение качества жизни пациента с ХСН, но не было статистически значимой разницы по тесту 6-ти минутной ходьбы, госпитализации по ХСН и всем другим причинам, а также смертности от всех причин [25]. Стимулы МСС напрямую действуют на миокард в абсолютно рефрактерный период, оказывают мгновенное влияние на активность ключевых регуляторных белков, что позволяет восстановить функцию клеток и увеличить силу сердечных сокращений [26].

Данный метод используется у пациентов с любой этиологией ХСН. Особенности работы модулятора предполагают определенное позиционирование электродов МСС в межжелудочковой перегородке. Оптимизация выбора места имплантации электродов у пациентов с ИБС является актуальной проблемой ввиду того, что общепринятые критерии, основанные на определении порога стимуляции и импеданса электрода, не учитывают выраженную нарушения перфузии в сегментах правого желудочка, наиболее часто используемых для имплантации, а именно – в септальной позиции [27].

Перфузионная сцинтиграфия миокарда позволяет выполнять количественную оценку нарушения перфузии, а также оценить жизнеспособность миокарда для дальнейшего контроля эффективности МСС-терапии,

поскольку в отдаленном периоде работы прибора предполагает улучшение сократимости миокарда, а также его ремоделирование. Использование радиофармпрепарата (РФП) не влияет на функцию почек, поэтому данный метод может быть использован у пациентов с хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин 1,73 м². Результаты радионуклидного исследования сердца могут послужить дополнительным критерием для выбора места имплантации электродов [27].

Описание клинического случая

В качестве иллюстрации возможности применения перфузионной сцинтиграфии для оценки эффективности модуляции сердечной сократимости приводим клинический пример пациента с ХСН и ФП.

Пациент К., 51 года с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и ФП. В анамнезе – повышение уровня артериального давления в течение 5-10 лет, максимально до 180/100 мм рт.ст. Постоянную гипотензивную терапию не получал. В 2010 г. впервые была зарегистрирована ФП, в связи с чем проведена электрическая кардиоверсия с успешным восстановлением синусового ритма, и тогда же была назначена антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К (варфарин) под контролем МНО (международного нормализованного отношения) и антиаритмическая терапия сotalолом. С 2015 г. регистрируется постоянная форма ФП. В 2016 г. по данным трансторакальной ЭхоКГ было выявлено расширение полостей сердца, а также снижение ФВ ЛЖ до 43%. Была выполнена диагностическая коронарография, по данным которой выявлены начальные признаки атеросклероза коронарных артерий без гемодинамически значимого стенозирования. Учитывая клинико-анамнестические данные, результаты инструментальных обследований был сделан вывод о том, что в данном случае сердечная недостаточность развилась вследствие длительно текущей гипертонической болезни. Выставлен диагноз: «Декомпенсированное гипертоническое сердце». Назначена терапия в соответствии с рекомендациями по лечению сердечной недостаточности. В 2018 г. был госпитализирован в стационар с признаками декомпенсации сердечной недостаточности. Отмечалась отрицательная динамика в виде снижения ФВ ЛЖ до 35%. Назначена терапия: сакубитрил/валсартан (50 мг 2 р/сут с последующей титрацией дозы до 200 мг 2 р/сут, АД на фоне терапии 120/80 мм рт.ст.), бета-адреноблокаторы (бисопролол 10 мг/сут, средняя частота сокращений желудочков 68-86 уд/мин), антагонисты минералкортикоидных рецепторов (спиронолактон 25 мг/сут), также подобрана доза диуретиков (торасемид 20 мг/сут), антикоагулянтная (ривораксабан 20 мг/сут) и гиполипидемическая терапия (атор-

Table 1. Patient echocardiography data

Таблица 1. Данные эхокардиографии пациента

Параметр	До имплантации	Через 2 мес	Через 6 мес
	МСС (март 2019 г.)	МСС	МСС
ЛП, см	4,7	4,4	4,4
ЛП, мл	140	80	80
КДР ЛЖ, см	7,0	6,0	6,0
КСР ЛЖ, см	5,8	4,5	4,2
КДО ЛЖ, мл	250	115	117
КДО ЛЖ, мл	170	65	60
ФВ ЛЖ, %	32	40	48

МСС – модуляция сердечной сократимости, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ФВ – фракция выброса

вастатин 40 мг/сут). В течение года состояние пациента оставалось стабильным, декомпенсаций ХСН и госпитализаций не было.

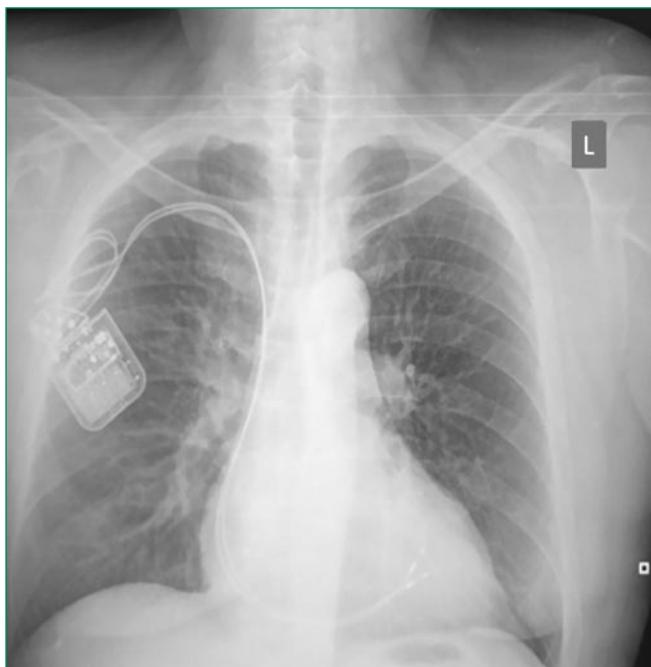
В марте 2019 г. поступил в НМИЦ кардиологии МЗ РФ в плановом порядке с ХСН III ФК (NYHA). При поступлении данных за декомпенсацию сердечной недостаточности получено не было. На ЭКГ: постоянная форма ФП с частотой сокращения желудочков 80/мин (QRS=118 мс). По данным трансторакальной ЭхоКГ выявлено дальнейшее снижение сократительной функции сердца, расширение всех полостей сердца (табл. 1), зон нарушения глобальной сократимости не выявлено. Была проведена диагностическая коронарография, по данным которой выявлен стеноз передней нисходящей артерии до 40%, в остальном коронарные артерии без гемодинамически значимого стенозирования.

В качестве дополнительного метода обследования была выполнена перфузионная С-ОЭКТ миокарда с 99m Tc-МИБИ в покое. Исследование выполнялось на гибридном аппарате Philips BrightView XCT, который представляет собой комбинированную систему, оснащенную двухдетекторным эмиссионным томографом и рентгеновским компьютерным томографом. По результатам исследования было выявлено резкое увеличение полости левого желудочка, диффузно-неравномерное распределение РФП, без достоверных очаговых дефектов, с признаками мелкоочаговых нарушений перфузии по передней и нижне-перегородочной стенке ЛЖ (рис. 1). Такой характер перфузии миокарда не соответствует ишемической КМП, при этом вполне отражает картину декомпенсированного гипертонического сердца.

Стоит отметить, что такой показатель глобальной сократимости миокарда ЛЖ, как фракция выброса при ЭхоКГ рассчитывается по специальной формуле

после измерения линейных параметров ЛЖ (КДР и КСР), причем корректность данного параметра зависит от того, насколько точно удается определить указанные объемы [28]. При ОЭКТ же исходно получают объемные параметры ЛЖ (КДО и КСО), а ФВ ЛЖ вычисляется полностью автоматически. Кроме того, при вычислении КДО и КСО используется усредненный сердечный цикл, который представляет собой сумму всех сокращений сердца (за исключением экстасистол и других сокращений, выходящих за рамки нормальной вариабельности ритма), зарегистрированных за время исследования (10 мин) с использованием ЭКГ-синхронизации [29,30]. Из-за разных способов расчета ФВ ЛЖ при этих двух методах исследования его значения могут отличаться, причем, по данным ОЭКТ ФВ ЛЖ обычно оказывается в среднем на 7-10% ниже, чем при ЭхоКГ.

Учитывая сохраняющуюся клинику сердечной недостаточности, отсутствие динамики ФВЛЖ на фоне оптимальной медикаментозной терапии, было принято решение об имплантации модулятора сердечной сократимости в рамках клинической аprobации. Оперативное вмешательство прошло без осложнений.



The body of the cardiac modulator is located at the level of the anterior segments of 3-4 ribs of the right hemithorax. Right ventricular endocardial electrodes: the contact head of the right ventricular endocardial electrode is located in the projection of the middle third of the interventricular septum at a distance of 13.4 mm. The atrial arches of the right ventricular endocardial electrodes are preserved. The integrity of the endocardial electrodes is not compromised.

Корпус МСС расположен на уровне передних отрезков 3-4 ребер справа. Правожелудковые эндокардиальные электроды (ЭЭ): контактная головка правожелудкового ЭЭ находится в проекции средней трети межжелудочковой перегородки на расстоянии 13,4 мм. Предсердные дуги правожелудковых ЭЭ сохранены. Целостность ЭЭ не нарушена.

Figure 2. Chest x-ray after implantation of a modulator of cardiac contractility.

Рисунок 2. Рентгенография после имплантации МСС.

Evaluation of myocardial perfusion and contractility Оценка перфузии и сократимости миокарда

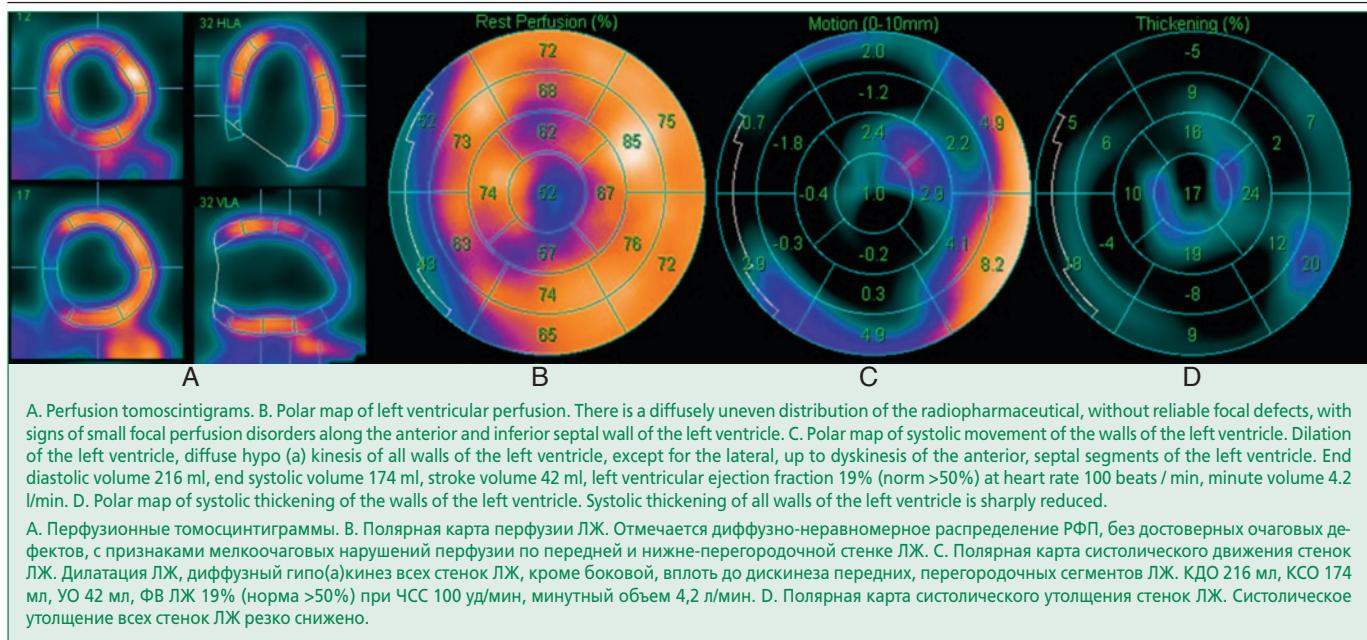


Figure 1. Initial data of perfusion ECG-synchronized single-photon emission tomography of the myocardium of patient K.

Рисунок 1. Исходные данные перфузионной С-ОЭКТ миокарда пациента К.

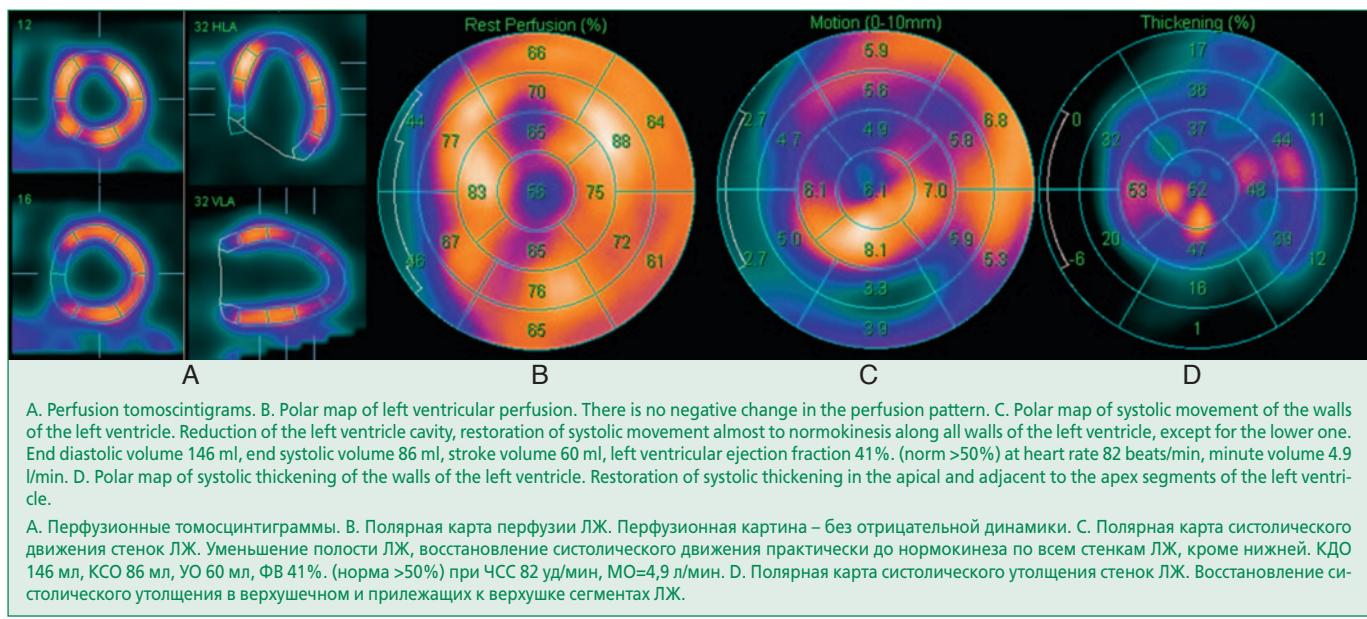


Figure 3. Data of perfusion ECG-synchronized single-photon emission tomography of the myocardium of patient K. after implantation of a modulator of cardiac contractility.

Рисунок 3. Данные перфузионной С-ОЭКТ миокарда пациента К. после имплантации МСС.

С учетом данных ОЭКТ миокарда были имплантированы желудочковые электроды: BS Ingevity SN 7742 884864 с активной фиксацией кончика в проекции верхней трети перегородки ПЖ, BS Ingevity SN 7742 884916 с активной фиксацией кончика в проекции средней трети перегородки ПЖ (рис. 2). Проксимальные концы электродов фиксированы к апоневрозу большой грудной мышцы, присоединены к аппарату Optimizer Smart IPG Model CCM X10 SN 12030. Проведена интраоперационная настройка параметров стимуляции. При интэррагировании устройства через сутки после имплан-

тации процент стимуляции составил 98,2%. Пациенту было рекомендовано продолжить медикаментозную терапию.

При плановом визите через 2 мес после имплантации прибора на фоне стабильного состояния компенсации сердечной недостаточности пациент отмечал существенное улучшение самочувствия. По данным трансторакальной ЭхоКГ отмечалось улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка в виде увеличения фракции выброса, уменьшение размеров левого предсердия (табл. 1).

Table 2. Changes in the parameters of perfusion single-photon emission tomography of the myocardium at rest before and 6 months after implantation of the Optimizer Smart cardiac contractility modulator.

Таблица 2. Динамика показателей перфузионной ОЭКТ миокарда в покое до и спустя 6 мес после имплантации МСС Optimizer Smart.

Параметр	До имплантации	Через 6 мес
	МСС	МСС
КДО, мл	216	146
КСО, мл	174	86
УО, мл	42	60
ФВ ЛЖ, %	19	41
ЧСС, уд/мин	100	82
МО, л/мин	4,2	4,9

МСС – модуляция сердечной сократимости, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, ЧСС – частота сокращений сердца, МО – минутный объем

В дальнейшем пациент продолжал прием лекарственных средств. Сбоев в работе модулятора сердечной сократимости не регистрировалось. Стимуляция производилась в течение 7 ч/сут.

По данным трансторакальной ЭхоКГ через 6 мес регистрировалось значительное увеличение фракции выброса левого желудочка, умеренное расширение всех камер сердца (табл. 1), размеры которых, однако, практически не изменились по сравнению с предыдущими значениями.

Через 6 мес после имплантации МСС проводилась повторная перфузионная сцинтиграфия миокарда в покое с 99m Tc-МИБИ (рис. 3). Сравнение показателей ОЭКТ миокарда в покое представлено в табл. 2.

По результатам анализа перфузионной ОЭКТ-КТ миокарда ЛЖ в покое до и спустя полгода после имплантации МСС Optimizer Smart можно сделать следующие выводы:

1. Картина клеточной перфузии по данным перфузионной ОЭКТ миокарда сохраняется практически без изменений: распределение радиофармпрепарата в миокарде ЛЖ диффузно-неравномерное, без достоверных дефектов перфузии, что не характерно для ишемической КМП;
2. Сократительная функция ЛЖ значительно улучшилась – фракция выброса ЛЖ возросла с 19 до 41%, на 32% уменьшился КДО ЛЖ (с 216 до 146 мл). Локальная сократимость ЛЖ улучшилась во всех сегментах ЛЖ, с сохранением зоны гипокинеза лишь по нижней стенке ЛЖ. В итоге даже на фоне уменьшения тахикардии минутный объем вырос с 4,2 до 4,9 л/мин.

Перфузионная ОЭКТ миокарда позволила предоставить комплексную информацию по сопоставлению картины клеточной перфузии и сократимости миокарда ЛЖ, кроме этого, данный метод был применен в рамках предоперационной подготовки пациента для определения наиболее точного позиционирования электродов для модуляции сердечной сократимости.

В ситуациях с прогрессированием ХСН с увеличением полости ЛЖ по данным перфузионной ОЭКТ можно наблюдать различные паттерны ухудшений перфузии. В частности, при ишемической КМП может происходить постепенное уменьшение включения РФП в зоны постинфарктного кардиосклероза. Это является плохим прогностическим признаком в плане развития аневризмы ЛЖ или исхода фиброзно-мышечной аневризмы в фиброзную. При КМП неишемического генеза по мере дилатации ЛЖ можно визуализировать усугубление неравномерности перфузии миокарда, что может быть проявлением диффузного замещения кардиомиоцитов фиброзной тканью.

В данном клиническом примере констатируется отсутствие отрицательной динамики перфузии миокарда после имплантации модулятора сердечной сократимости, что является признаком стабилизации процессов ремоделирования. При этом отмечается воспроизведенное улучшение систолической функции ЛЖ как по данным ЭхоКГ, так и по результатам анализа перфузионной ОЭКТ-КТ миокарда ЛЖ через полгода наблюдения, что является фактором значительного замедления прогрессирования ХСН.

Заключение

Перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда являются одним из перспективных методов комплексной оценки состояния миокарда ЛЖ. При помощи этого метода возможно объективно диагностировать нарушения перфузии миокарда на уровне кардиомиоцитов и сопоставлять эти данные с оценкой глобальной и локальной сократительной способности миокарда ЛЖ, в том числе, у пациентов с ХСН. Таким образом, перфузионная С-ОЭКТ позволяет выявить зоны жизнеспособного миокарда, то есть, перфурируемого, но находящегося в состоянии гипокинеза с потенциальной возможностью к восстановлению сократимости на фоне выполненных вмешательств. Полностью автоматизированное вычисление параметров перфузии и сократимости обеспечивает отличную воспроизводимость метода, позволяя оценивать изменения перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ в динамике на фоне терапии, в частности, после имплантации модуляторов сердечной сократимости. В отличие от МРТ, все методы ядерной кардиологии могут быть использованы у пациентов с любыми имплантированными сердечными устройствами.

ствами, а также могут быть применимы у пациентов со сниженной функцией почек. Для определения важности метода перфузионной сцинтиграфии миокарда в рамках предоперационной подготовки пациента с целью определения наиболее оптимального пози-

ционирования электродом системы МСС необходимы дальнейшие исследования.

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

References / Литература

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1167. DOI:10.1016/j.rec.2016.11.005.
2. Fomin IV. chronic heart failure in the Russian Federation: what we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13 (In Russ.) [Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;(8):7-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
3. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija*. 2018;58(6S):8-158 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОСЧН-ПКО-РХМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.
4. Satlykova DF, Shashkova NV, Gerasimova VV, et al. Comparative evaluation of remodeling and left ventricular systolic and diastolic volumetric hemodynamic parameters in patients with preserved and impaired ejection fraction by 4D tomoventriculography. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(4):171-80 (In Russ.) [Сатлыкова Д.Ф., Шашкова Н.В., Герасимова В.В., и др. Сравнительная оценка показателей ремоделирования объемных скоростей гемодинамики систолы и диастолы левого желудочка у пациентов с сохранный и сниженной фракцией выброса по данным 4D-томовентрикулографии. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(4):171-80]. DOI:10.18087/rhfj.2013.4.1811.
5. Sachpekidis C, Sachpekidis V, Moralidis E, Arsolos G. Equilibrium radionuclide ventriculography: still a clinically useful method for the assessment of cardiac function? *Hell J Nucl Med*. 2018;21(3):213-20.
6. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(2):261-91. DOI:10.1007/s00259-003-1344-5.
7. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/euroheartj/ehz425.
8. Ghosh N, Rimoldi OE, Beanlands RS, Camici PG. Assessment of myocardial ischaemia and viability: role of positron emission tomography. *Eur Heart J*. 2010;31(24):2984-95. DOI:10.1093/euroheartj/ehq361.
9. Lishmanov YuB, Zavadovsky KV, Gulya MO, et al. Dual isotope myocardial SPECT with 99mTc-MIBI and 123I-BMIPP. *Siberian Medical Journal*. 2015;30(4):27-31 (In Russ.) [Лишманов Ю.Б, Завадовский К.В., Гуля М.О., и др. Методика двухизотопной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с 123I-фенилметилпентадекановой кислотой и 99mTc-изобутил-изонитрилом. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2015;30(4):27-31].
10. Hambye AS, Dobbelere AA, Vervaet AM, et al. BMIPP imaging to improve the value of sestamibi scintigraphy for predicting functional outcome in severe chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Nucl Med*. 1999;40(9):1468-76.
11. Shipulin VV, Saushkin VV, Pryakhin AS, et al. The value of myocardium perfusion imaging in assessment of patients with ischemic cardiomyopathy. *REJR*. 2019;9(3):155-75 (In Russ.) [Шипулин В.В., Саушкин В.В., Пряхин А.С., и др. Возможности перфузионной сцинтиграфии миокарда в обследовании пациентов с ишемической кардиомиопатией. *REJR*. 2019;9(3):155-75]. DOI:10.2156/2222-7415-2019-9-3-155-175.
12. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation—electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1019-28. DOI:10.1093/euroheartj/ehn020.
13. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *American Heart Journal*. 2011;161(2):329-337.e2. DOI:10.1016/j.ahj.2010.10.025.
14. Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al. Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation in Advanced Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(9):710-7. DOI:10.1016/j.cardfail.2011.05.006.
15. Schau T, Seifert M, Meyhofer J, et al. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace*. 2011;13(10):1436-44. DOI:10.1093/europace/eur153.
16. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *International Journal of Cardiology*. 2015;183:76-81. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.12.178.
17. Kloppe A, Lawo T, Mijic D, et al. Longterm survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *International Journal of Cardiology*. 2016;209:291-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.02.001.
18. Liu M, Fang F, Luo XX, et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. *International Journal of Cardiology*. 2016;206:122-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.01.071.
19. Grigioni F, Carinci V, Boriani G, et al. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2002;21(8):899-902. PMID: 12163090.
20. Röger S, Michels J, Heggemann F, et al. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(6):936-40. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2014.08.011.
21. Nagele H, Behrens S, Eisermann C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2008;10(12):1375-80. DOI:10.1093/europace/eun257.
22. Abi-Samra F, Gutierrez D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2016;21(6):645-60. DOI:10.1007/s10741-016-9571-6.
23. Kloppe A, Boesche L, Aweimer A, et al. Acute and short term safety and feasibility of the new OPTIMIZER SMART-system: Is it reasonable to avoid an atrial lead? EP Europe. 2018;20(suppl_1):i48-i48. DOI:10.1093/europace/euy015.128.
24. Revishvili AS, Artyukhina EA, Amiraslanov A. Yu. et al. The first experience of treatment of patients with chronic heart failure using cardiac contractility modulation device. *Journal of Arrhythmology*. 2017;9(0):12-8 (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Артухина Е.А., Амиралсанов А.Ю., и др. Первый опыт лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью методом имплантации устройств, модулирующих сокращения сердца. *Вестник Аритмологии*. 2017;(90):12-8].
25. Mando R, Goel A, Habash F, et al. Outcomes of Cardiac Contractility Modulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hindawi Cardiovascular Therapeutics*. 2019;9769724:10. DOI:10.1155/2019/9769724.
26. Duncker D, Veltmann C. Device therapy in heart failure with reduced ejection fraction—cardiac resynchronization therapy and more. *Herz*. 2018;43(5):41522. DOI:10.1007/s00059-018-4710-6.
27. Atabekov TA, Batalov RE, Krivolapov SN, et al. A new approach in cardioverter-defibrillator implantation in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;1(3):32-8 (In Russ.) [Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Сазонова С.И., и др. Выбор места имплантации дефибриллирующего электрода у пациентов с ишемической болезнью сердца по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда. *Вестник Аритмологии*. 2018;(91):5-10]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-3-32-38.
28. Flachskampf FA. *Kursbuch Echokardiografie: Untersicht der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. Berlin: Thieme; 2011.
29. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; Elsevier; 2018.
30. Bugri ME, Satlykova DF, Mareev VYu, Sergienko VB. D-tomoventriculography - a novel method in diagnostics of contractile function of the heart. *Kardiologija*. 2009;6:54-60 (In Russ.) [Бугрий М.Е., Сатлыкова Д.Ф., Мареев В.Ю., Сергиенко В.Б. 4D-томовентрикулография - новый метод в диагностике сократительной функции сердца. *Кардиология*. 2009;6:54-60].

About the Authors/Информация об авторах

Аманатова Валерия Александровна [Valeriya A. Amanatova]
eLibrary SPIN 1058-0239, ORCID 0000-0002-0678-9538
Сафиуллина Альфия Ахатовна [Alfiya A. Safiullina]
eLibrary SPIN 7118-1198, ORCID 0000-0003-3483-4698
Ускач Татьяна Марковна [Tatiana M. Uskach]
eLibrary SPIN 8752-9657, ORCID 0000-0003-4318-0315

Аншелес Алексей Аркадьевич [Alexey A. Ansheles]
eLibrary SPIN 7781-6310, ORCID 0000-0002-2675-3276
Сергиенко Владимир Борисович [Vladimir B. Sergienko]
eLibrary SPIN 4918-3443, ORCID 0000-0002-0487-6902
Терещенко Сергей Николаевич [Sergey N. Tereshchenko]
eLibrary SPIN 9556-2575, ORCID 0000-0001-9234-6129

Роторные механизмы в индукции и поддержании фибрилляции предсердий

Куликов А.А.* Сапельников О.В., Ускач Т.М., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Акчурин Р.С.

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Фибрилляция предсердий – наиболее часто встречающееся в клинической практике нарушение ритма сердца. Она ассоциирована с повышенным риском инсульта, развития хронической сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. Современные возможности восстановления и поддержания синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий обладают весьма ограниченным эффектом как в случае медикаментозного, так и катетерных методик лечения. Тем не менее, катетерная абляция зарекомендовала себя как более эффективный подход в поддержании синусового ритма, чем антиаритмическая терапия. Вероятность успешности процедуры доходит до 70%. Однако радиочастотная абляция (РЧА) связана с риском осложнений, у 4,5% пациентов могут развиться большие осложнения, включая тампонаду (1,31%), бедренную псевдоаневризму (0,71%) и смерть (0,15%). С учетом общепринятой главенствующей роли легочных вен в индукции фибрилляции предсердий, их электрическая изоляция стала рекомендованной тактикой катетерного подхода. В случае пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий успешность процедуры доходит до 87%, но, к сожалению, при персистирующих формах фибрилляции предсердий эффективность первичной процедуры снижается до 28% и доходит до 51% при повторных вмешательствах. Вдобавок к анатомически ориентированной изоляции легочных вен предложен ряд стратегий воздействий на дополнительные зоны индукции фибрилляции предсердий. Результаты недавних исследований по эффективности стратегий абляции роторных очагов и их роли в индукции и поддержании ФП могут привести к дальнейшему развитию катетерных методик и индивидуальному подходу к выбору объема РЧА-воздействий у конкретного пациента.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ионные каналы, ремоделирование, «upstream» терапия

Для цитирования: Куликов А.А., Сапельников О.В., Ускач Т.М., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Акчурин Р.С. Роторные механизмы в индукции и поддержании фибрилляции предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):270-277. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-16.

Rotor Drivers in Induction and Maintenance of Atrial Fibrillation

Kulikov A.A.* Sapelnikov O.V., Uskach T.M., Cherkashin D.I., Grishin I.R., Akchurin R.S.
National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in clinical practice. It is associated with an increased risk of stroke, chronic heart failure, and sudden cardiac death. Our options of restoring and maintaining sinus rhythm have a very limited effect, both in the case of antiarrhythmic and catheter treatment. Catheter ablation has proven to be a more effective approach than antiarrhythmic therapy. The success rate of the procedure reaches 70%. However, radiofrequency ablation is associated with a risk of complications, with 4.5% of patients likely to develop major complications, including tamponade (1.31%), femoral pseudoaneurysm (0.71%), and death (0.15%). Given the generally recognized dominant role of the pulmonary veins in the induction of atrial fibrillation, their electrical isolation has become the recommended tactic of the catheter approach. In the case of patients with paroxysmal form of atrial fibrillation, the success rate of the procedure reaches 87%. Unfortunately, in the case of persistent forms of atrial fibrillation, the effectiveness of the primary procedure decreases to 28% and reaches 51% with repeated interventions. In addition to the anatomically oriented isolation of the pulmonary veins, a number of strategies have been proposed to reach the secondary zones of atrial fibrillation induction. The results of recent studies on the effectiveness of strategies for ablation of rotor regions and their role in the induction and maintenance of AF may lead to the further development of catheter ablation techniques and an individual radiofrequency ablation approach in a particular patient.

Keywords: atrial fibrillation; ion channels, reentry; reentrant driver; upstream therapy

For citation: Kulikov A.A., Sapelnikov O.V., Uskach T.M., Cherkashin D.I., Grishin I.R., Akchurin R.S. Rotor Drivers in Induction and Maintenance of Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):270-277. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-16.

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

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся в клинической практике нарушение ритма сердца, ассоциированное с повышенным риском инсульта, развитием хронической сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [1].

Несмотря на все приложенные усилия, современные возможности восстановления и поддержания синусового ритма у пациентов с ФП обладают весьма ограниченным эффектом, как в случае медикамен-

тозной терапии, так и катетерных методов лечения. Отсутствие в настоящее время общепринятых взглядов на механизмы ФП также осложняет выбор оптимальной терапии для лечения ФП [2].

Катетерная радиочастотная абляция (РЧА) при ФП зарекомендовала себя как более эффективный подход в поддержании синусового ритма, чем антиаритмическая терапия [3-5], вероятность успешности процедуры достигает 70% [6]. Абляция персистирующей формы ФП остается менее эффективной, что связано с трудностью идентификации источников, поддерживающих ФП [7].

Received/Поступила: 30.06.2020

Accepted/Принята в печать: 27.08.2020

Несмотря на достаточно высокий успех в поддержании синусового ритма, процедура связана с риском осложнений: у 4,5% пациентов могут развиться большие осложнения, включая тампонаду сердца (1,31%), бедренную псевдоаневризму (0,71%) и смерть (0,15%) [6].

Учитывая общепризнанную главенствующую роль легочных вен в индукции ФП [8], их электрическая изоляция стала рекомендованным вариантом при катетерной аблации [9]. В случае пароксизмальной формы ФП успешность процедуры достигает 87% [10-12], тем не менее, в случае отмены антиаритмической терапии, назначенной после РЧА, рецидив ФП развивается достаточно часто – до 43% случаев [12-13]. В случае персистирующих форм ФП эффективность первичной процедуры снижается до 28% и достигает 51% при повторных вмешательствах [14].

В дополнение к анатомически ориентированной изоляции легочных вен предложены методики воздействия на дополнительные зоны индукции ФП. Изоляция областей с наиболее ранней активацией или областей, способных индуцировать пароксизм ФП после стимуляции, является сравнимо эффективной с

изоляцией всех четырех легочных вен [15-16]. Результаты недавних исследований, посвященных эффективности стратегий аблации роторных очагов и их роли в индукции и поддержании ФП могут привести к дальнейшему развитию катетерных методик и индивидуальному подходу к выбору объема РЧА-воздействий у конкретного пациента [17-19].

Определение ротора

Дискуссия по поводу точного механизма развития и поддержания пароксизма ФП все еще остается открытой [20-21]. Некоторые исследователи придерживаются теории множественных хаотически распространяющихся фронтов возбуждения [22-23], тогда как другие выступают за существование локализованных драйверов в виде очагов роторов, которые поддерживают персистирование аритмии [24]. Важной особенностью при ФП, позволяющей выявить драйверы ФП, является фазовая сингулярность. В настоящее время существует несколько различных методов автоматического обнаружения фазовой сингулярности [25].

Рис. 1 иллюстрирует наиболее популярные гипотезы поддержки персистирования ФП. Сторонники теории

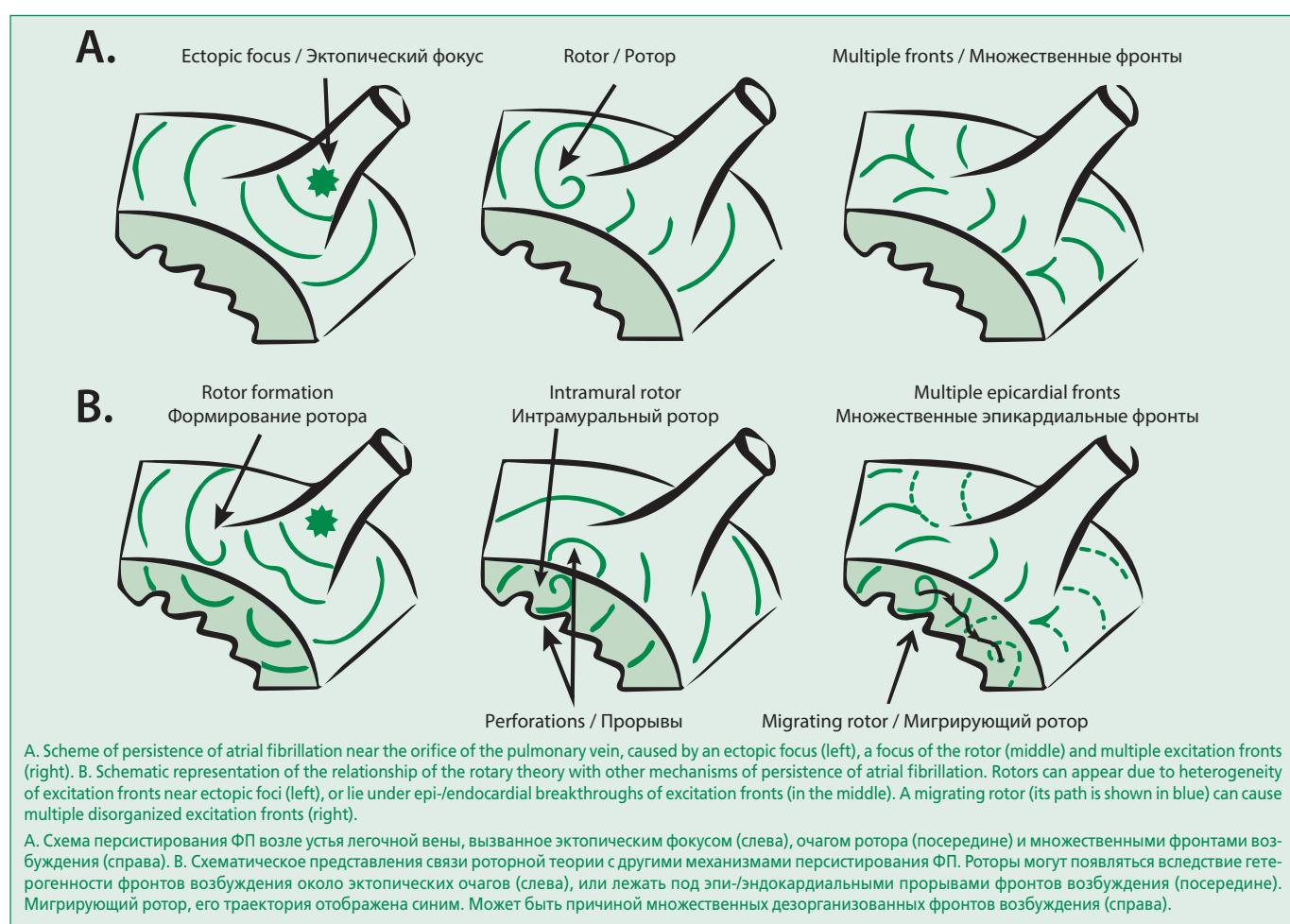


Figure 1. Current hypotheses of atrial fibrillation persistence.

Рисунок 1. Современные гипотезы персистирования ФП.

множественных фронтов возбуждения акцентируют внимание на хаотической электрической активности предсердий во время пароксизма ФП и наличии множества одновременных фронтов возбуждения [26-27], количества которых повышается у пациентов с персистирующей формой ФП [28]. Тем не менее, есть убедительные доказательства наличия иерархической структуры пространственно-временной организации при ФП как в моделях на животных, так и у людей [29-35]. Этот факт плохо совместим с гипотезой множественных фронтов и предполагает поддержку персистирования ФП локальными очагами.

Предполагалось, что дискретные фибрилляторные очаги являются либо эктопическими фокусами [36, 37], либо роторами [24]. Роторы представляют собой особый тип активации re-entry, называемый также функциональным re-entry, так как его фронт возбуждения циркулирует вокруг возбудимого, но не воз-

буждаемого центра [38-40], в отличие от анатомического re-entry, который вращается вокруг невозбудимой (например, фиброзной или ишемической) области.

Роторы могут инициироваться фокусным очагом, включая синусовый узел, из-за разрыва фронта волны возбуждения, как показано на рис. 1В, и, таким образом, гипотезы фокуса и ротора как индукторов ФП не являются взаимоисключающими. Кроме того, повторные поверхностные прорывы фронтов активации могут фактически быть следствием скрытого интрамурального re-entry [41, 42], и присутствие мигрирующих и быстрых роторов может объяснить наличие множественных фронтов возбуждения. Поэтому гипотеза о том, что ротор является основополагающим механизмом ФП, совместима как с теорией эктопических очагов, так и теорией множественных фронтов возбуждения. Также примечательно, что клеточные и ионные (в основном калиевые и кальциевые) изменения, связанные с ремоделированием предсердий вследствие персистирования ФП, приводят к ускорению и стабилизации роторов. Последние, в свою очередь, поддерживают одновременное существование большего количества фронтов возбуждения, и в целом, более сложную электрофизиологическую картину фибрилляции у пациентов с длительно персистирующей формой ФП [43-45].

На рис. 2 схематично проиллюстрирована иерархическая пространственно-временная организация активации, наблюдаемая в предсердиях во время пароксизма ФП, индуцированного быстрым ротором. Согласно иллюстрации волны возбуждения, формируемые относительно регулярной активностью быстрого ротора, неизбежно частично блокируются на периферии [46-47], что и вызывает нерегулярную фибрилляторную активность. На более дальнем расстоянии от ротора скорость активности снижается, и регулярность может восстанавливаться [48].

Роторы в модели ФП

Значительная часть наших знаний о роторах и их роли в развитии ФП основана на экспериментах в моделях, таких как изолированные сердца Лангендорфа, и технологии оптического картирования, которая позволяет увеличить пространственное разрешение и область исследования и более надежно детектировать локальные потенциалы действия, чем запись электрических потенциалов. В изолированной модели сердца овец R. Mandapati с соавт. [46] обнаружили весьма значительную корреляцию между периодом вращения роторов и доминантными частотами (ДЧ) в одних и тех же областях. В том же исследовании было установлено, что эти источники re-entry чаще находились в задней свободной стенке ЛП и характеризовались уменьшением частоты активации. Дальнейшие иссле-

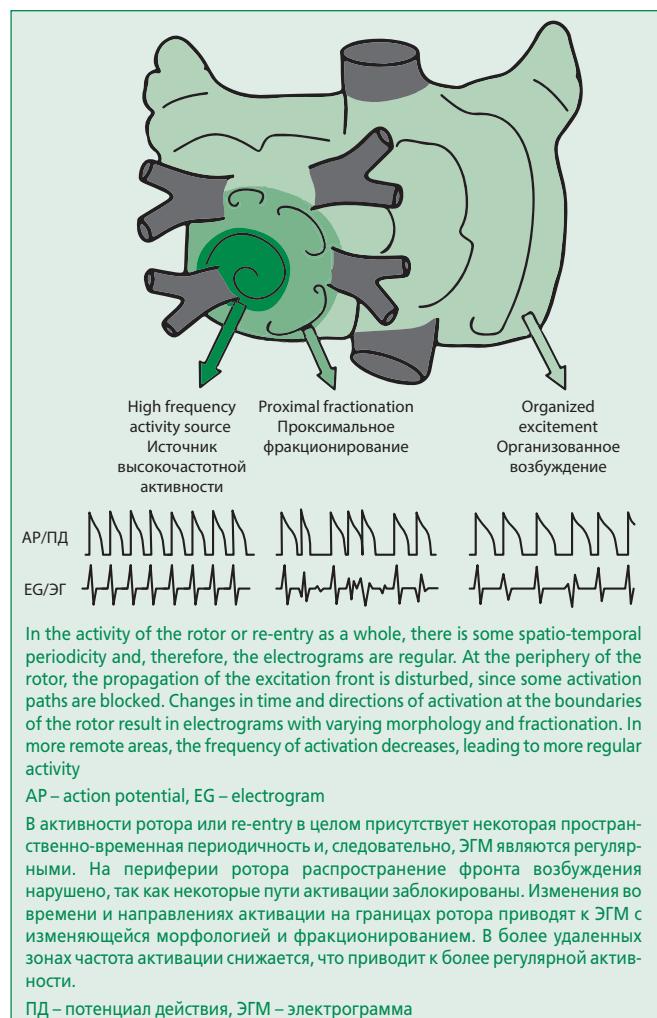


Figure 2. Schematic representation of the hierarchical organization in fast rotor-induced atrial fibrillation (adapted from [46])

Рисунок 2. Схематическое изображение иерархической организации при ФП, индуцированной быстрым ротором (адаптировано из [46])

дования показали, что одновременно с градиентом ДЧ от ЛП к ПП [31], распространение волн возбуждения было преимущественно также от ЛП к ПП [33], то есть, от быстрого к медленному. Ключевая роль роторов ЛП в этой модели развития ФП была в дальнейшем подтверждена M. Mansour с соавт. [33], которые показали, что абляция межпредсердных проводящих путей снижает ДЧ в ПП, тогда как ДЧ в ЛП не изменяются и остаются более высокими.

Роторы, как источники функциональных re-entry, способны блуждать или мигрировать. Перемещения ротора могут быть изучены с помощью анализа фазовых трансформаций или записей потенциалов действия [49]. Фазовое отображение (между - ρ и ρ радиан) может быть вычислено с использованием преобразования Гильберта, которое позволяет оценить фазу потенциала действия для каждого сигнала, учитывая изменения длины цикла, амплитуды и морфологии. В частности, фазовая карта позволяет идентифицировать волновой фронт возбуждения без вычисления времени его активации и в дальнейшем показывать направление его распространения.

Помимо блуждания вокруг относительно неподвижного центра, роторы также могут мигрировать на большие расстояния [50]. Миграция ротора может быть вызвана совокупностью электрофизиологических особенностей ткани предсердий и наличием фокусного очага поблизости от центра ротора.

Механизмы миграции роторов

Компьютерные модели симуляции процессов дали начало нескольким гипотезам о возможных факторах, определяющих миграцию роторов. Численные и теоретические исследования предсказали, что спиральные волны возбуждения, которые представляют собой трехмерные интрамуральные продолжения поверхностных роторов, мигрируют, чтобы выровнять свои оси вращения с линией минимального сопротивления, которая приблизительно соответствует направлению миокардиальных волокон [51, 52]. Другие численные исследования показали связь между геометрией стенок предсердий [53] и их ионной гетерогенностью и миграцией роторов, и их стабилизацией в области задней стенки ЛП. Моделирование демонстрирует [54], что при однородности ионных характеристик, ротор локально блуждает без миграции, тогда как при характерной для ФП ионной гетерогенности [55] ротор мигрирует к устью легочной вены.

Тщательное исследование свойств потенциалов действия с различными трансмембранными токами показало, что сильнейшее влияние на миграцию ротора оказывает входящий калиевый ток (I_{K1}). Механизмы, с помощью которых проявляется влияние I_{K1} – это воздействие на возбудимость и рефрактерность. По-

казано, что ротор, находящийся в области с высокой ионной гетерогенностью, всегда мигрирует до тех пор, пока I_{K1} и возбудимость не станут минимальными, а рефрактерность – максимальной [54]. Ряд исследований показал, что роторы могут быть «привязаны» и к другим регионам. Как в моделях на животных [56], так и в изолированных человеческих сердцах [57] роторы, похоже, тяготеют к областям на границе изменений толщины стенок предсердий [56] или участков с трансмуральными различиями в ориентации миофибрилл [57], или выраженным интерстициальным фиброзом [58].

Роль изменений ионных каналов, связанных с ФП-индуктированным ремоделированием в динамике формирования ротора, изучалась в моделях на животных [43, 44], в клеточных культурах [45] и на компьютерных моделях [59]. При моделировании на овцах длительного персистирования ФП наблюдалось увеличение ДЧ во время перехода от пароксизматической к длительно персистирующей форме аритмии. ФП была связана с укорочением продолжительности потенциала действия, снижением плотностей концентрации натриевого канала и кальциевого канала L-типа и повышением плотности концентрации внутреннего канала калия. Все это указывает на то, что роторы могут становиться более стабильными с прогрессированием ФП [43, 44]. В том же направлении развивают теорию результаты исследования A.M. Climent с соавт. [45]. Они показали, что клеточные монослои, подвергшиеся электрическому ремоделированию в ходе персистирования ФП, способны поддерживать повышенное число роторов с увеличенной пространственной стабильностью по сравнению с интактными клеточными монослоями. И, напротив, было показано, что верапамил, блокатор кальциевых каналов, который снижает возбудимость потенциала действия в центре ротора [60] и урежает частоту сердечных сокращений у пациентов с персистирующей формой ФП [61], также уменьшает стабильность ротора и частоту его вращения, что способствует прекращению фибрилляторной активности в культурах клеток [45]. Результаты компьютерных моделей предполагают, что входящий K^+ -ток играет особенно важную роль в стабилизации и усилении роторов при ФП [60]. И действительно, хлорохин, блокатор входящего K^+ -тока, показал аналогичный антиаритмический эффект с увеличением эффекта блуждания роторов и снижением ДЧ в модели персистирующей формы ФП на растянутых сердцах у овец [62]. Фактически, растяжение – это еще одна переменная, которая может повлиять на стабильность индукторов ФП. Kalifa J. с соавт. [63] показали, что увеличение внутриартериального давления увеличивает частоту и организацию волн возбуждения, исходящих из верхних легочных вен во время пароксизма ФП.

Эффект ацетилхолина

Выполняя эпикардиальное электрическое картирование на изолированных ПП собак, R.B. Schuessler с соавт. [64] исследовали механизмы тахиаритмий в присутствии ацетилхолина. Они обнаружили, что ацетилхолин-индуцированное укорочение рефрактерного периода до 95 мс приводит к появлению одного стабильного ротора, который способен поддерживать тахиаритмию со сниженным числом одновременных фронтов возбуждения. Sarmast F. с соавт. [35] впоследствии продемонстрировали, что число роторов, количество их оборотов и ДЧ в модели на сердцах овец монотонно увеличивались с увеличением концентрации ацетилхолина, тогда как общее время жизни роторов уменьшалось.

Дозозависимое увеличение ацетилхолином частоты образования роторов дало возможность аппроксимировать результаты экспериментов на животных для пациентов, и открыло путь для получения доказательств, хоть и косвенных, для исследования роторов как индукторов ФП у человека с помощью фармакологических проб. Это стало возможным также благодаря тому, что аденоzin, который широко распространен и используется в клинике, как известно, активирует то же подсемейство Kir3.x входящих калиевых каналов, как и ацетилхолин [65-68]. Увеличивая K⁺-проводимость в предсердиях, как ацетилхолин, так и аденоzin гиперполяризуют клеточные мембранны, сокращают продолжительность потенциала действия и рефрактерный период и, таким образом, ингибируют спонтанную электрическую активность, а также раннюю и позднюю деполяризации [66, 67], но увеличивают активность re-entry [35, 59].

В целом, инфузия аденоzина увеличивает спонтанную электрическую активность в областях, которые исходно демонстрируют электрическую активность с наибольшей частотой [69]. При пароксизмальной форме ФП аденоzin усиливает электрическую активность в легочных венах в ЛП. У пациентов с длительно персистирующей формой ФП области, наиболее подверженные эффекту аденоzина, располагались в обоих предсердиях, но не в легочных венах. Таким образом, увеличение ДЧ в ответ на применение аденоzина хорошо согласуется с теорией, что очаги индукции re-entry имеют различную локализацию при пароксизмальной форме ФП по сравнению с персистирующей формой ФП [65].

Картирование роторов

Первоначальные усилия по локализации роторов в механизме ФП строились на использовании последовательного или регионального картирования и полагались на наличие механической зависимости между участками с высокими ДЧ и роторами [70]. Lin W.S. с соавт. [71]

локализовали очаги роторов путем последовательного поточечного картирования предсердий у 53 пациентов. Они сначала идентифицировали возможные очаги роторов при ФП как зоны с фракционированным потенциалом, высокими ДЧ и некоторой регулярностью цикла тахикардии, а затем построили активационные карты, последовательно высчитывая среднее из девяти областей вокруг предполагаемого ротора. Используя этот подход, они обнаружили, что у 15% пациентов с пароксизмальной формой ФП активационная карта согласуется с картиной локализации роторов. Поскольку картирование было последовательным, и критерием для определения ротора была его стабильность в течение нескольких минут, эти 15% действительно говорят об очевидном участии роторов в механизме индукции и персистирования ФП. Sanders P. с соавт. [34] продемонстрировали иерархический характер активационной карты, который соответствовал предыдущим наблюдениям в моделях на изолированных сердцах овец, с участками высоких ДЧ, обычно расположеными в легочных венах в случае пароксизмальной формы ФП и более хаотично распространеными по предсердиям в случае длительно персистирующей формы. Этот градиент ДЧ с левых отделов на правые при пароксизмальной форме ФП был также независимо проверен в других лабораториях [30, 65, 72-76], и может быть соотнесен с аналогичным градиентом входящего калиевого тока [76]. Atienza F. с соавт. [30] разработали методику определения распределения ДЧ при ФП в режиме реального времени и показали, что ликвидация градиентов ДЧ путем абляции приводит к свободе от ФП. Интересно, что в случаях персистентных форм ФП градиенты ДЧ были менее выражены [30]. Предполагается, что ремоделирование тканей предсердий, возможно, изменяет динамику драйверов ФП, распространяя или приумножая их количество по всем предсердиям [34, 77].

Впервые вращательную активационную карту, согласующуюся с теорией роторов, удалось получить с использованием многополюсного спирального катетера с 20 электродами. Переходящие вращательные активационные карты были зарегистрированы у 66% из 32 пациентов по данным B. Ghoraani с соавт. [78] с использованием 20-полюсного циркулярного катетера в ЛП. Однако, локальное картирование многополюсными катетерами приводит к недооценке числа возможных роторов из-за ограниченной области предсердий, картируемой в реальный момент времени. Использование нескольких многополюсных катетеров для панорамного картирования всего предсердия позволило S.M. Narayan с соавт. [17, 18, 79] построить активационные карты, демонстрирующие либо шаблоны вращения, либо фокусные очаги. Этот метод (Focal Impulse Rotor Modulation – FIR) основан на

использовании 64-полюсного катетера в виде корзины и анализе фазового сигнала [80]. По результатам использования этой методики было выяснено, что у 97% больных (выборка – 101 пациент) присутствуют области повышенной активности в виде фокусных очагов или роторов, 70% из которых являлись роторами [18]. В исследовании более широкой когорты по той же методике FIRM области повышенной активности были идентифицированы у 258 из 260 пациентов (99%) [81]. Несмотря на то, что середина ротора блуждает в стабильных областях, создаваемая им фибрилляторная активность всегда представлена на периферии этих роторов, где наблюдаются разрывы фронтов возбуждения.

Данные о высокой концентрации стабильных областей роторов при ФП, о которых сообщают результаты методики FIRM, противоречат ряду нескольких других исследований, в которых не сообщалось о регистрации стабильных роторов при ФП [26, 28, 82, 83], что вызывает закономерный скептицизм относительно достоверности этой методики картирования [79, 84, 85]. Benharash P. с соавт. [86] комбинировали FIRM со стандартными электроанатомическими системами картирования и сообщили, что не нашли различия в ДЧ в областях с роторами и без них, вопреки концепции, предложенной FIRM. Это позволяет авторам сделать заключение, что результаты FIRM у пациентов с ФП не являются надежными [86]. Однако исследование Benharash P. с соавт. было опровергнуто как недостаточно адекватное для такого поспешного сбрасывания со счетов методики FIRM [87].

Итог и перспективы

Картирование очагов роторов появилось в последние годы как дополнительный подход в абляции ФП и открыло новые стратегии для индивидуального подхода к терапии пациентов. Sanders P. с соавт. [34] смогли идентифицировать локальные участки высокочастотной активности, вероятно, поддерживаемые роторами во время пароксизма ФП, и показали градиент распределения ДЧ при пароксизмальной и длительно персистирующих формах ФП, предполагая различную тактику абляции в этих группах пациентов. Последующее исследование F. Atienza с соавт. [30] показало эффективность РЧА воздействий в областях с высокими ДЧ для ликвидации градиента ДЧ. В дальнейшем многоцентровое исследование RADAR-AF показало, что при пароксизмальной форме ФП абляция областей с высокими ДЧ не уступает классической

изоляции легочных вен и ассоциировано с более низкой частотой осложнений [14]. При этом у пациентов с длительно персистирующей формой ФП комбинация изоляции легочных вен с абляцией участков высоких ДЧ не дала никакой дополнительной эффективности и, как правило, увеличивала риск осложнений.

Результаты непосредственной абляции очагов роторов с использованием эндокардиального или эпикардиального картирования говорили о более высокой эффективности, чем стандартный подход с изоляцией легочных вен у пациентов с длительно персистирующей формой ФП. Narayan S.M. с соавт. [17] сообщали о высокой эффективности комбинированного подхода у пациентов с длительно персистирующей формой ФП, когда воздействия в областях высокой активности, идентифицированных с помощью методики FIRM, были объединены со стандартной анатомической абляцией. Успешность их результатов у пациентов с длительно персистирующей формой ФП весьма впечатляет: 82% против 45% при стандартной изоляции легочных вен. Аналогичные результаты были получены при абляции очагов роторов на основе ECGI картирования, с 85% эффективностью в течение 1 года [19].

Наконец, по-прежнему остаются открытыми множество вопросов, которые необходимо будет решить в ближайшем будущем. Исследования по актуальности, эффективности и более широкому использованию методик FIRM [17], ECGI [19] и поверхностного картирования помогут улучшить понимание физиологии ФП и широко распространить терапевтические подходы, основанные на картировании. Например, относительно простое неинвазивное обнаружение драйверов ФП потенциально способно помочь в выборе пациентов для абляции ФП и планировании тактики и объема процедуры заранее. Панорамное картирование предсердий в реальном времени является важной новой методикой, способствующей пониманию механизмов ФП. Но важно отметить, что ряд ограничений, в частности, разрешение, влияют на точность метода и все еще препятствуют возможности полноценно использовать эти технологии для исследования ФП. В конечном итоге разработка новых технологий картирования вместе с более реалистичными компьютерными моделями, очевидно, станут ключевыми для лучшего понимания механизмов ФП и развития более эффективных терапевтических подходов.

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

References / Литература

1. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. Members AAF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;123:104-23. DOI:10.1161/CIR.0b013e3181fa3cf4.
2. Roney CH, Wit AL, Peters NS. Challenges Associated with Interpreting Mechanisms of AF. *Arrhythmia & Electrophysiology*. 2019;8(4):273-84. DOI:10.15420/aer.2019.08.
3. Dobrev D, Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet*. 2010;375:1212-23. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60096-7.
4. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. ThermoCool AFTI. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:333-40. DOI:10.1001/jama.2009.2029.
5. Parkash R, Tang AS, Sapp JL, Wells G. Approach to the catheter ablation technique of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:729-38. DOI:10.1111/j.1540-8167.2011.02010.x.
6. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:32-8. DOI:10.1161/CIRCEP.109.859116.
7. Cheniti G, Vlachos K, Pambrun T, et al. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. *Front Physiol*. 2018;9:1458. DOI:10.3389/fphys.2018.01458.
8. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66. DOI:10.1056/NEJM199809033391003.
9. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14:528-606. DOI:10.1093/europace/eus027.
10. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:237-42. DOI:10.1161/CIRCEP.109.923771.
11. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:808-14. DOI:10.1161/CIRCEP.111.966408.
12. Medi C, Sparks PB, Morton JB, et al. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:137-41. DOI:10.1111/j.1540-8167.2010.01885.x.
13. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:160-6. DOI:10.1016/j.jacc.2010.05.061.
14. Chao TF, Tsao HM, Lin YJ, et al. Clinical outcome of catheter ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation: results of 3-year follow-up. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:514-20. DOI:10.1161/CIRCEP.111.968032.
15. Dixit S, Gerstenfeld EP, Ratcliffe SJ, et al. Single procedure efficacy of isolating all versus arrhythmogenic pulmonary veins on long-term control of atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Heart Rhythm*. 2008;5:174-81. DOI:10.1016/j.hrthm.2007.09.024.
16. Atienza F, Almendral J, Ormaetxe JM, et al, RADAR-AF Investigators. Multicenter comparison of radiofrequency catheter ablation of drivers versus circumferential pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. A noninferiority randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2455-67. DOI:10.1016/j.jacc.2014.09.053.
17. Narayan SM, Krummen DE, Clopton P, et al. Direct or coincidental elimination of stable rotors or focal sources may explain successful atrial fibrillation ablation: on-treatment analysis of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for AF with or Without Focal Impulse and Rotor Modulation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:138-47. DOI:10.1016/j.jacc.2013.03.021.
18. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation with or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:628-36. DOI:10.1016/j.jacc.2012.05.022.
19. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130:530-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005421.
20. Narayan SM, Jalife J. Crosstalk proposal: rotors have been demonstrated to drive human atrial fibrillation. *J Physiol*. 2014;592:3163-6. DOI:10.1113/jphysiol.2014.271031.
21. Allessie M, de Groot N. Crosstalk opposing view: rotors have not been demonstrated to be the drivers of atrial fibrillation. *J Physiol*. 2014;592:3167-70. DOI:10.1113/jphysiol.2014.271809.
22. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn*. 1962;CXL:183-8.
23. Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, et al. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Orlando: Grune & Stratton; 1985. P.265-75.
24. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54:204-16. DOI:10.1016/S0008-6363(02)00223-7.
25. Li X, Almeida TP, Dastagir N, et al. Standardizing Single-Frame Phase Singularity Identification Algorithms and Parameters in Phase Mapping During Human Atrial Fibrillation. *Front Physiol*. 2020;11:869. DOI:10.3389/fphys.2020.00869.
26. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1994;89:1665-80. DOI:10.1161/01.CIR.89.4.1665.
27. Eckstein J, Zeemering S, Linz D, et al. Transmural conduction is the predominant mechanism of breakthrough during atrial fibrillation: evidence from simultaneous endo-epicardial high-density activation mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:334-41. DOI:10.1161/CIRCEP.113.000342.
28. de Groot NM, Houben RP, Smeets JL, et al. Electrophysiological substrate of longstanding persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: epicardial breakthrough. *Circulation*. 2010;122:1674-82. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910901.
29. Gerstenfeld EP, Sahakian AV, Swiryn S. Evidence for transient linking of atrial excitation during atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1992;86:375-82. DOI:10.1161/01.CIR.86.2.375.
30. Atienza F, Almendral J, Jalife J, et al. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm*. 2009;6:33-40. DOI:10.1016/j.hrthm.2008.10.024.
31. Berenfeld O, Mandapati R, Dixit S, et al. Spatially distributed dominant excitation frequencies reveal hidden organization in atrial fibrillation in the Langendorff-perfused sheep heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11:869-79. DOI:10.1111/j.1540-8167.2000.tb00066.x.
32. Chen J, Mandapati R, Berenfeld O, et al. Dynamics of wavelets and their role in atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Cardiovasc Res*. 2000;48:220-32. DOI:10.1016/S0008-6363(00)00177-2.
33. Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, et al. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2001;103:2631-6. DOI:10.1161/01.CIR.103.21.2631.
34. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2005;112:789-97. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.517011.
35. Sarmast F, Kolli A, Zaitsev A, et al. Cholinergic atrial fibrillation: IK(ACh) gradients determine unequal left/right atrial frequencies and rotor dynamics. *Cardiovasc Res*. 2003;59:863-73. DOI:10.1016/S0008-6363(03)00540-6.
36. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997;95:572-76. DOI:10.1161/01.CIR.95.3.572.
37. Schmitt C, Ndrepapa G, Weber S, et al. Bifocal multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2002;89:1381-7. DOI:10.1016/S0002-9149(02)02350-0.
38. Gray RA, Jalife J, Panfilov AV, et al. Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science*. 1995;270:1222-3. DOI:10.1126/science.270.5239.1222.
39. Cabo C, Pertsov AM, Davidenko JM, et al. Vortex shedding as a precursor of turbulent electrical activity in cardiac muscle. *Biophys J*. 1996;70:1105-11. DOI:10.1016/S0006-3495(96)79691-1.
40. Iravani S, Nabutovsky Y, Kong CR, et al. Functional reentry in cultured monolayers of neonatal rat cardiac cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H449-H456. DOI:10.1152/ajpheart.00896.2002.
41. Baxter WT, Mironov SF, Zaitsev AV, et al. Visualizing excitation waves inside cardiac muscle using transillumination. *Biophys J*. 2001;80:516-30. DOI:10.1016/S0006-3495(01)76034-1.
42. Yamazaki M, Filgueiras-Rama D, Berenfeld O, et al. Ectopic and reentrant activation patterns in the posterior left atrium during stretch-related atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol*. 2012;110:269-77. DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2012.08.004.
43. Filgueiras-Rama D, Price NF, Martins RP, et al. Long-term frequency gradients during persistent atrial fibrillation in sheep are associated with stable sources in the left atrium. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:1160-7. DOI:10.1161/CIRCEP.111.969519.
44. Martins RP, Kaur K, Hwang E, et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129:1472-82. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004742.
45. Clement AM, Guillen MS, Fuentes L, et al. The role of atrial tissue remodeling on rotor dynamics: an in-vitro study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:H1964-H1973. DOI:10.1152/ajpheart.00055.2015.
46. Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2000;101:194-9. DOI:10.1161/01.CIR.101.2.194.
47. Berenfeld O, Zaitsev AV, Mironov SF, et al. Frequency-dependent breakdown of wave propagation into fibrillatory conduction across the pectinate muscle network in the isolated sheep right atrium. *Circ Res*. 2002;90:1173-80. DOI:10.1161/01.RES.0000022854.95998.5C.
48. Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, et al. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;113:626-33. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.575340.
49. Zlochiver S, Yamazaki M, Kalifa J, et al. Rotor meandering contributes to irregularity in electrograms during atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5:846-54. DOI:10.1016/j.hrthm.2008.03.010.
50. Yamazaki M, Vaquero L.M, Hou L, et al. Mechanisms of stretch-induced atrial fibrillation in the presence and the absence of adrenocholinergic stimulation: interplay between rotors and focal discharges. *Heart Rhythm*. 2009;6:1009-17. DOI:10.1016/j.hrthm.2009.03.029.
51. Berenfeld O, Pertsov AM. Dynamics of intramural scroll waves in three-dimensional continuous myocardium with rotational anisotropy. *J Theor Biol*. 1999;199:383-94. DOI:10.1006/jtbi.1999.0965.
52. Wellner M, Berenfeld O, Jalife J, et al. Minimal principle for rotor filaments. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:8015-18. DOI:10.1073/pnas.112026199.
53. Cherry EM, Ehrlich JR, Nattel S, et al. Pulmonary vein reentry - properties and size matter: insights from a computational analysis. *Heart Rhythm*. 2007;4:1553-62. DOI:10.1016/j.hrthm.2007.08.017.
54. Calvo CJ, Deo M, Zlochiver S, et al. Attraction of rotors to the pulmonary veins in paroxysmal atrial fibrillation: a modeling study. *Biophys J*. 2014;106:1811-21. DOI:10.1016/j.bpj.2014.02.030.
55. Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, et al. Atrial tachycardia remodeling of pulmonary vein cardiomyocytes: comparison with left atrium and potential relation to arrhythmogenesis. *Circulation*. 2005;111:728-35. DOI:10.1161/01.CIR.0000155240.05251.D0.
56. Yamazaki M, Mironov S, Taravant C, et al. Heterogeneous atrial wall thickness and stretch promote scroll waves anchoring during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2012;94:48-57. DOI:10.1093/cvr/cvr357.

Rotor Drivers of Atrial Fibrillation
Роторные механизмы фибрillationи предсердий

57. Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur Heart J.* 2015;36:2390-401. DOI:10.1093/euroheartj/ehv233.
58. Tanaka K, Zlochiver S, Vickstrom KL, et al. Spatial distribution of fibrosis governs fibrillation wave dynamics in the posterior left atrium during heart failure. *Circ Res.* 2007;101:839-47. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.107.153858.
59. Pandit S.V, Berenfeld O, Anumonwo J, et al. Ionic determinants of functional reentry in a 2-d model of human atrial cells during simulated chronic atrial fibrillation. *Biophys J.* 2005;88:3806-21. DOI:10.1529/biophysj.105.060459.
60. Samie FH, Mandapati R, Gray RA, et al. A mechanism of transition from ventricular fibrillation to tachycardia: effect of calcium channel blockade on the dynamics of rotating waves. *Circ Res.* 2000;86:684-91. DOI:10.1161/01.RES.86.6.684.
61. Bollmann A, Sonne K, Esperer HD, et al. Patients with persistent atrial fibrillation taking oral verapamil exhibit a lower atrial frequency on the ECG. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002;7:92-7. DOI:10.1111/j.1542-474X.2002.tb00148.x.
62. Filgueiras-Rama D, Martins RP, Mironov S, et al. Chloroquine terminates stretch-induced atrial fibrillation more effectively than flecainide in the sheep heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:561-70. DOI:10.1161/CIRCEP.111.966820.
63. Kalife J, Jalife J, Zaitsev A.V, et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108:668-71. DOI:10.1161/01.CIR.0000086979.39843.7B.
64. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, et al. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res.* 1992;71:1254-67. DOI:10.1161/01.RES.71.5.1254.
65. Atienza F, Almendral J, Moreno J, et al. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation.* 2006;114:2434-42. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633735.
66. Kabell G, Buchanan LV, Gibson JK, et al. Effects of adenosine on atrial refractoriness and arrhythmias. *Cardiovasc Res.* 1994;28:1385-9. DOI:10.1093/cvr/28.9.1385.
67. Belardinelli L, Shryock J.C, Song Y, et al. Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. *FASEB J.* 1995;9:359-65. DOI:10.1096/fasebj.9.5.7896004.
68. Khositseth A, Clapham DE, Ackerman MJ. Intracellular signaling and regulation of cardiac ion channels. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology—From Cell to Bedside.* Philadelphia, PA: W.B. Saunders.; 2004. P33-41. DOI:10.1016/B0-7216-0323-8/50007-5.
69. Sanders P, Berenfeld O, Jais P, et al. Localization of maximal dominant frequency sources correlates with the termination of atrial fibrillation during catheter ablation. *Heart Rhythm.* 2004;1:S12. DOI:10.1016/j.hrthm.2004.03.012.
70. Berenfeld O. Quantifying activation frequency in atrial fibrillation to establish underlying mechanisms and ablation guidance. *Heart Rhythm.* 2007;4:1225-34. DOI:10.1016/j.hrthm.2007.05.004.
71. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation.* 2003;107:3176-83. DOI:10.1161/01.CIR.0000074206.52056.2D.
72. Sahadevan J, Ryu K, Peltz L, et al. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation.* 2004;110:3293-9. DOI:10.1161/01.CIR.0000147781.02738.13.
73. Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, et al. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 2004;110:3181-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000147279.91094.5E.
74. Lin YJ, Tai CT, Kao T, et al. Frequency analysis in different types of paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1401-7. DOI:10.1016/j.jacc.2005.10.071.
75. Guillem MS, Climent AM, Millet J, et al. Noninvasive localization of maximal frequency sites of atrial fibrillation by body surface potential mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:294-301. DOI:10.1161/CIRCEP.112.000167.
76. Voigt N, Trausch A, Knaut M, et al. Left-to-right atrial inward-rectifier potassium current gradients in patients with paroxysmal versus chronic atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:472-80. DOI:10.1161/CIRCEP.110.954636.
77. Hocini M, Nault I, Wright M, et al. Disparate evolution of right and left atrial rate during ablation of longlasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1007-16. DOI:10.1016/j.jacc.2009.09.060.
78. Ghoraani B, Dalvi R, Gizarurson S, et al. Localized rotational activation in the left atrium during human atrial fibrillation: relationship to complex fractionated atrial electrograms and low-voltage zones. *Heart Rhythm.* 2013;10:1830-8. DOI:10.1016/j.hrthm.2013.09.007.
79. Narayan SM, Shivkumar K, Krummen DE, et al. Panoramic electrophysiological mapping but not electrogram morphology identifies stable sources for human atrial fibrillation: stable atrial fibrillation rotors and focal sources relate poorly to fractionated electrograms. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:58-67. DOI:10.1161/CIRCEP.111.977264.
80. Berenfeld O, Oral H. The quest for rotors in atrial fibrillation: different nets catch different fishes. *Heart Rhythm.* 2012;9:1440-1. DOI:10.1016/j.hrthm.2012.04.029.
81. Swarup V, Baykaner T, Rostamian A, et al. Stability of rotors and focal sources for human atrial fibrillation: focal impulse and rotor mapping (FIRM) of AF sources and fibrillatory conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:1284-92. DOI:10.1111/jce.12559.
82. Lee G, Kumar S, Teh A, et al. Epicardial wave mapping in human long-lasting persistent atrial fibrillation: transient rotational circuits, complex wavefronts, and disorganized activity. *Eur Heart J.* 2014;35:86-97. DOI:10.1093/euroheartj/eht267.
83. Lee S, Sahadevan J, Khrestan CM, et al. High density mapping of atrial fibrillation during vagal nerve stimulation in the canine heart: restudying the Moe hypothesis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:328-35. DOI:10.1111/jce.12032.
84. Allessie M, de Groot N. Rebuttal from Maurits Allessie and Natasja de Groot. *J Physiol.* 2014;592:3173. DOI:10.1113/jphysiol.2014.275404.
85. Narayan SM, Jalife J. Rebuttal from Sanjiv M. Narayan and Jose Jalife. *J Physiol.* 2014;592:3171. DOI:10.1113/jphysiol.2014.275396.
86. Benharash P, Buch E, Frank P, et al. Quantitative analysis of localized sources identified by focal impulse and rotor modulation mapping in atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:554-61. DOI:10.1161/CIRCEP.115.002721.
87. Jalife J, Filgueiras-Rama D, Berenfeld O. Response to Letter by Jalife et al. Regarding Article, "Quantitative analysis of localized sources identified by focal impulse and rotor modulation mapping in atrial fibrillation". *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:1296-8. DOI:10.1161/CIRCEP.115.003362.

About the Authors / Сведения об авторах:

Куликов Алексей Алексеевич [Alexey A. Kulikov]

eLibrary SPIN 3828-0829, ORCID 0000-0003-0043-6472

Сапельников Олег Валерьевич [Oleg V. Sapelnikov]

eLibrary SPIN 7490-0049, ORCID 0000-0002-5186-2474

Ускач Татьяна Марковна [Tatiana M. Uskach]

eLibrary SPIN 8752-9657, ORCID 0000-0003-4318-0315

Черкашин Дмитрий Игоревич [Igor R. Grishin]

eLibrary SPIN 3671-5200, ORCID 0000-0003-1679-1719

Гришин Игорь Романович [Dmitry I. Cherkashin]

eLibrary SPIN 4228-8351, ORCID 0000-0001-5839-1858

Акчурин Ренат Сuleйманович [Renat S. Akchurin]

eLibrary SPIN 6756-8930, ORCID 0000-0002-6726-4612

Принципы выбора лечебной стратегии у пациентов с неоперабельной формой хронической тромбоэмбологической легочной гипертензии

Марукян Н.В., Симакова М.А.* , Зубарев Д.Д., Моисеева О.М.

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

В настоящем обзоре представлен анализ последних публикаций, посвященных принципам диагностики и ведения пациентов с хронической тромбоэмбологической легочной гипертензией (ХТЭЛГ). Подчеркивается важность оценки «операбельности» больного в экспертом центре в отношении возможности выполнения легочной тромбэндартерэктомии – радикального варианта лечения с удалением пост thrombotического материала из ветвей легочной артерии. В случае неоперабельного типа ХТЭЛГ предлагается такой метод транскатетерного лечения, как поэтапная баллонная ангиопластика легочной артерии (БАП ЛА). В статье четко прописаны принципы отбора, подготовки пациентов и техники выполнения БАП ЛА. Продемонстрирован запатентованный авторами метод визуализации периферического сосудистого русла в случае реканализации хронических окклюзий, применение которого повышает безопасность этого вмешательства. Особое внимание в статье уделяется гибридным подходам с использованием стимулятора растворимой гуанилатцилазы, препарата риоцигуата в сочетании с БАП ЛА у пациентов с ХТЭЛГ высокого риска. В обзоре представлены данные post hoc анализа исследования CHEST-1 и данные реальной клинической практики применения риоцигуата в сочетании с эндоваскулярным методом лечения на примере ведущих экспертных групп Европы, продемонстрировавших в своих исследованиях положительное влияние риоцигуата на показатели гемодинамики малого круга кровообращения и частоту perioperative осложнений.

Ключевые слова: баллонная ангиопластика, хроническая тромбоэмбологическая легочная гипертензия, риоцигут, лекарственная терапия.

Для цитирования: Марукян Н.В., Симакова М.А., Зубарев Д.Д., Моисеева О.М. Принципы выбора лечебной стратегии у пациентов с неоперабельной формой хронической тромбоэмбологической легочной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2): 278-285. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-02.

Treatment Strategy Options in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients

Marukyan N.V., Simakova M.A.* , Zubarev D.D., Moiseeva O.M.
Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

This review presents an analysis of recent publications on the principles of diagnosis and management of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). The authors emphasize the importance of patient's operability assessment regarding the possibility of performing pulmonary thrombendarterectomy – a radical treatment option due to complete post-thrombotic material removal from the branches of the pulmonary artery. In the case of an inoperable type of CTEPH, such a method of transcatheter treatment as step-by-step balloon angioplasty of the pulmonary artery (BPA) is proposed. The article clearly outlines the principles of selection, patient training and techniques for BPA. The authors demonstrated their own patented method of the peripheral vascular bed visualization in the case of recanalization of chronic occlusions, which increases the safety of this intervention. Particular attention is paid to hybrid approaches using a soluble guanylate cyclase stimulator, riociguat in combination with BPA for high risk CTEPH patients. The review presents the data of the post hoc analysis of the CHEST-1 study and the data of real clinical practice of the use of riociguat in combination with the endovascular method of treatment on the example of the leading expert groups in Europe, who demonstrated in their studies the positive effect of riociguat on the hemodynamic parameters and the frequency of perioperative complications.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, riociguat, medical therapy.

For citation: Marukyan N.V., Simakova M.A., Zubarev D.D., Moiseeva O.M. Treatment Strategy Options in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):278-285. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-02.

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

Введение

Хроническая тромбоэмбологическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) относится к редким заболеваниям, осложняющим течение острой тромбоэмболии легочной артерии, и имеет крайне неблагоприятный прогноз для жизни. Заболеваемость ХТЭЛГ по обращаемости составляет 5 случаев на 1 млн населения в год, а частота трансформации по данным различных эпидемиологических исследований варьирует от 0,56% до 6,1% среди пациентов, перенесших острую тром-

боэмболию легочной артерии [1]. Тромбэндартерэктомия (ТЭЭ) из легочной артерии на сегодняшний день признана основным методом лечения пациентов с ХТЭЛГ. Однако по данным международного регистра ХТЭЛГ до 36% пациентов признаются неоперабельными в силу тяжести гемодинамических нарушений или коморбидного статуса [2]. В 2001 г. J.A. Feinstein с соавт. предложил метод баллонной ангиопластики легочной артерии, который в дальнейшем, благодаря совершенствованию подхода к отбору и лечению пациентов японскими коллегами, получил широкое распространение в европейских клиниках и центрах легочной гипертензии Российской Федерации [3-6].

Received/Поступила: 25.03.2021

Accepted/Принята в печать: 05.04.2021

Диагностика и оценка «операбельности» пациента с ХТЭЛГ

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (ESC/ERS, 2015), а также Клиническим рекомендациям по лечению легочной гипертензии Министерства здравоохранения Российской Федерации (2020) для постановки диагноза ХТЭЛГ необходима визуализация тромботического поражения легочной артерии и верификация прекапиллярного варианта легочной гипертензии по результатам выполнения катетеризации правых камер сердца и расчета показателей гемодинамики малого круга кровообращения [7,8]. Среди визуализирующих методов наиболее доступным и, вместе с тем, информативным в отношении дифференциального диагноза причин легочной гипертензии является мультирезовая компьютерная ангиопульмонография (МСКТ-АПГ). Этот метод позволяет выявить как прямые признаки посттромбоэмболического синдрома (стенозы, окклюзии/субокклюзии, фиброзные тяжи и сети в легочных артериях вплоть до субсегментарного уровня), так и косвенные признаки ХТЭЛГ (симптом мозаичной перфузии, расширение бронхиальных артерий, участки субплеврального фиброза в зоне окклюзированных артерий). Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия, а в отечественном варианте – перфузионная сцинтиграфия легких в сочетании с рентгенографией или компьютерной томографией органов грудной клетки и комплексной оценкой функции внешнего дыхания позволяет выявлять дефекты перфузии, и незаменима в диагностике субсегментарного поражения ветвей легочной артерии [9]. Инвазивная ангиопульмонография, которая остается «золотым стандартом» диагностики ХТЭЛГ, должна проводиться в рентгенэндоваскулярном отделении на базе экспертного центра легочной артериальной гипертензии или ХТЭЛГ. С целью уточнения морфологии и уровня тромботического поражения крайне важно выполнять сопоставление данных МСКТ-АПГ и инвазивной ангиопульмонографии [10,11], при этом именно инвазивная ангиопульмонография, делая возможным оценку скорости антеградного кровотока и появления венозной фазы, позволяет наглядно оценить перфузию легких [10,11]. На качество визуализации влияют объем и качество контрастного препарата, скорость введения, выбранный ангиографический режим, антропометрические параметры пациента. Для полного представления об анатомии поражения ветвей легочной артерии необходимо выполнять ангиопульмонографию в двух проекциях (прямой и боковой) для каждого легкого в режиме субтракции на задержке вдоха с использованием диагностического катетера PigTail и автоматического инъектора контрастного препарата.

Одномоментно с верификацией диагноза ХТЭЛГ должна осуществляться оценка «операбельности» больного мультидисциплинарной командой врачей с участием кардиоторакального хирурга, эндovаскулярного хирурга, рентгенолога и специалиста по легочной гипертензии. Решение об «операбельности», то есть, возможности выполнения легочной тромбэндартерэктомии принимается с учетом уровня и морфологии поражения, клинического и коморбидного статуса пациента, при этом определяющим фактором является опыт центра в отношении хирургического лечения пациентов с ХТЭЛГ. При отказе в выполнении ТЭЭ в двух независимых экспертных центрах обсуждается баллонная ангиопластика ветвей легочной артерии (БАП ЛА), медикаментозная терапия, а также гибридные подходы с использованием всех трех опций [7].

Место баллонной ангиопластики в лечении пациента с ХТЭЛГ

Низкий класс рекомендаций для баллонной ангиопластики легочных артерий в действующих сегодня рекомендациях по ведению пациентов с легочной гипертензией (IIbC) объясняется медленными темпами накопления доказательной базы и внедрения этого метода хирургического лечения ХТЭЛГ в экспертных центрах Европы и США в связи с исходным скептицизмом в отношении эффективности процедуры у больных с ХТЭЛГ. Настороженное отношение к методу продиктовано, прежде всего, отсутствием полного понимания механизма реализации эффекта БАП ЛА, а также со средоточением усилий ведущих экспертных центров ХТЭЛГ на оптимизации результатов легочной ТЭЭ – операции, разработанной в клинике Университета Калифорнии (Сан-Диего, США), и являющейся на сегодняшний день, с учетом радикальности в отношении удаления субстрата заболевания, «золотым стандартом» лечения пациентов с ХТЭЛГ [12]. Только в начале XX века в Японии метод транскатетерного вмешательства в виде поэтапной БАП ЛА был усовершенствован, а в настоящее время широко внедрен в работу экспертных центров легочной гипертензии Европы [13-15]. Последовательно опубликованный опыт европейских экспертных групп продемонстрировал эффективность БАП ЛА в отношении неоперабельного варианта ХТЭЛГ. Так, по данным K. Olsson с соавт. было продемонстрировано увеличение дистанции в teste шестиминутной ходьбы на 33 метра и снижение среднего давления в легочной артерии (СДЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) на 18% и 26% соответственно [16]. Работа французской группы авторов демонстрирует результаты наиболее многочисленной серии последовательных БАП ЛА, включающую 1006 вмешательств: снижение СДЛА и ЛСС на 23% и 43% соответственно [17].

Баллонная ангиопластика легочной артерии проводится у пациентов, признанных неоперабельными в отношении ТЭЭ, чаще всего – при изолированном сегментарном и субсегментарном типе посттромботического поражения, что соответствует уровню III-IV по классификации уровня поражения легочной артерии у пациентов с ХТЭЛГ клиники Университета Калифорнии [12]. На сегодняшний день отсутствуют рандомизированные клинические исследования, сравнивающие эффективность ТЭЭ и БАП ЛА при преобладании у больного сегментарного уровня поражения. При этом в центрах с большим числом ежегодных открытых вмешательств выполнение легочной ТЭЭ позволяет добиться радикального удаления посттромботического материала посредством соблюдения техники послойного отделения препарата, начиная от измененной интимы в крупных ветвях легочной артерии с последующим переходом на сегментарный и субсегментарный уровень поражения. Так, в работе A. D'Armini с соавт. на примере 331 пациентов с ХТЭЛГ с изолированным III уровнем поражения продемонстрирована сопоставимая эффективность и безопасность при сравнении с больными с более проксимальным типом поражения, в том числе, при анализе отдаленных результатов [18]. Важно отметить, что при более дистальном типе поражения возрастают риски перфорации легочной артерии и резидуальной легочной гипертензии в послеоперационном периоде в случае неполного удаления посттромботического материала или преобладания периферической васкулопатии. Эти риски несколько ниже в случае выполнения БАП ЛА с учетом этапности лечения, а также интраоперационного мониторинга целостности сосудистой стенки. Эффективность транскатетерного лечения зависит от преобладания того или иного типа поражения ветвей легочной артерии. По данным японских коллег наиболее безопасными в отношении риска реперфузионного поражения являются так называемые ринг-стенозы и внутрисосудистые сети [19]. При этом наибольшее положительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения имеет реканализация окклюзий ветвей легочной артерии, вместе с тем, ассоциированная с большим риском перфорации сосуда и тяжелого реперфузионного отека легких. Представляется важным появление данных об эффективном выполнении БАП ЛА в качестве метода лечения резидуальной легочной гипертензии после ТЭЭ, частота формирования которой доходит до 51% по данным разных регистров [20,21]. В то же время роль БАП ЛА в качестве первого этапа лечения перед выполнением ТЭЭ у пациентов с ХТЭЛГ высокого функционального класса и проксимальным уровнем поражения на сегодняшний момент спорна в связи с потенциальным риском осложнений и временной задержкой выполнения радикального метода лечения.

Таким образом, сегодня существует некое «перекрывание» двух хирургических подходов лечения ХТЭЛГ в отношении субстрата воздействия – уровня посттромботического поражения легочной артерии. Оптимальная лечебная стратегия может быть выработана только в условиях экспериментального центра с сопоставимым опытом выполнения ТЭЭ и БАП ЛА и наличием мультидисциплинарного подхода в оценке операбельности больного с ХТЭЛГ.

Принципы проведения баллонной ангиопластики легочной артерии

Предоперационная подготовка

Всем пациентам с ХТЭЛГ оральные антикоагулянты назначаются пожизненно. Препаратором выбора по-прежнему остается варфарин, при этом целевое значение международного нормализованного отношения (МНО) зависит от наличия протромботических состояний у больного. Эндоваскулярное вмешательство на легочной артерии с целью снижения риска геморрагических осложнений рекомендовано выполнять при значении МНО менее 2. Принципиально возможны два подхода: уменьшение дозировки варфарина или перевод пациента на низкомолекулярные гепарины за 12 ч до вмешательства и интраоперационным достижением контролируемой гипокоагуляции за счет парентерального введения гепарина [22].

Важной задачей предоперационной подготовки является снижение риска развития контрастиндцированной нефропатии у пациентов с исходной скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м². В рандомизированном исследовании R. Solomon с соавт. показано, что адекватная предоперационная гидратация является основным принципом профилактики контрастиндцированной нефропатии [23,24]. При этом у пациентов с ХТЭЛГ и высоким функциональным классом требуется ограничение объема инфузии в сочетании с оптимизацией комбинированной мочегонной терапии.

Не менее важной задачей предоперационной подготовки является профилактика реперфузионного поражения легких, которая может достигаться благовременным назначением специфических препаратов, влияющих на легочную артериальную гипертензию (ЛАГ). В настоящее время пероральным препаратом с доказанным благоприятным профилем эффективности при ХТЭЛГ является риоцигут [7,8]. Препарат был изучен в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CHEST-1, в котором приняли участие 261 пациент, как с неоперабельной ХТЭЛГ (72%), так и с персистирующими/рецидивирующими ХТЭЛГ после оперативного лечения (28%). Через 16 нед терапии риоцигутом наблюдался статистически значимый результат по пер-

вичной конечной точке: прирост дистанции в teste 6-минутной ходьбы составил 46 м (95% доверительный интервал [ДИ] от 25 до 67; $p<0,001$) в общей популяции. При этом в подгруппе пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ наблюдался более выраженный прирост в 54 м. Также терапия риоцигуатом приводила к улучшению ряда гемодинамических показателей, в том числе, к достоверному снижению показателя ЛСС на 246 дин·с·см⁻⁵ (95%ДИ от -303 до -190; $p<0,001$) [25]. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, что было подтверждено и при дальнейшем наблюдении за пациентами в рамках длительного открытого исследования CHEST-2, по результатам которого показатель годичной выживаемости на фоне терапии риоцигуатом составил 97% [26].

Важно подчеркнуть, что паллиативный хирургический и медикаментозный методы лечения не исключают, а наоборот, усиливают друг друга при правильном сочетании у конкретного больного. Назначение терапии ЛАГ-специфическими препаратами перед выполнением БАП ЛА с целью улучшения исходов, а также профиля безопасности процедуры является довольно распространенным подходом [27]. Постепенно накапливается доказательная база, свидетельствующая в пользу комбинированного подхода: так, немецкие авторы сообщают о позитивном сочетанном эффекте терапии риоцигуатом и выполнением поэтапной БАП ЛА у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ высокого функционального класса. Комбинированный подход позволил достичь улучшения функционального класса у 94,4% пациентов и положительной динамики гемодинамических показателей малого круга кровообращения: через 6 мес после проведения БАП ЛА у пациентов, получавших терапию, отмечалось снижение ЛСС с 956 ± 501 дин·с·см⁻⁵ до 360 ± 175 дин·с·см⁻⁵ [28]. Результаты другого исследования также показали, что применение риоцигуата в качестве «бридж» терапии перед БАП ЛА может привести к лучшим исходам лечения у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. Статистически значимое снижение уровня мозгового натрийуретического пептида после выполнения БАП ЛА наблюдалось только в группе пациентов, получавших предшествующую лекарственную терапию. В этой же группе частота развития тяжелых осложнений, ассоциированных с БАП ЛА, была почти в 2 раза ниже, чем у пациентов, не получавших ранее лекарственную терапию. Авторы отмечают, что предварительная терапия риоцигуатом позволила статистически значимо снизить количество контраста и сессий БАП ЛА, необходимых для достижения целевого среднего давления в легочной артерии <25 мм рт.ст [29].

Оценить значение комбинированного подхода еще предстоит в дальнейших исследовательских работах.

Особый интерес представляют ожидаемые результаты исследования RACE (NCT02634203) и сравнительного РКИ эффективности применения риоцигуата и БАП ЛА на базе экспериментального японского центра с максимальным опытом транскатетерных вмешательств при ХТЭЛГ [30].

Выбор доступа

Для катетеризации легочной артерии успешно используются все известные венозные доступы: бедренный, яремный, кубитальный и подключичный. Преимуществом доступа через верхнюю полую вену является возможность упора гайд-катетера о дно правого желудочка. При доступе через нижнюю полую вену толкающая сила не всегда передается на кончик гайд-катетера и часто приводит к сворачиванию катетера петлей в полости правого предсердия. Яремный доступ с применением ультразвук-ассистированной пункции представляется наиболее безопасным при сравнении с подключичным в отношении сосудистых осложнений. Кубитальный доступ является самым безопасным, однако основным его недостатком является невозможность отведения рук пациента за голову для улучшения визуализации при работе в боковой проекции (90 градусов). Ангиопластика сегментарных ветвей легочной артерии А2-Аб, а также некоторых ветвей нижней доли чаще всего выполняется в боковой проекции [31].

Операция баллонной ангиопластики легочной артерии

Оперативное вмешательство должен выполнять наиболее опытный хирург, так как существует ряд особенностей, осложняющих выполнение данного вмешательства. В первую очередь, сложности могут возникнуть при селективной катетеризации устьев целевых сегментарных артерий, особенно, ветвей средней доли правого легкого и язычковых сегментов. Работа осложняется флотированием гайд-катетера при дыхании и его нестабильной фиксацией в устье сегментарных артерий из-за сердцебиения. При длительно существующей легочной гипертензии артерии сегментарного и субсегментарного уровня часто имеют извитой характер, что также осложняет работу при реканализации окклюзированных участков. В данном случае целесообразно проводить коронарный проводник на вдохе с задержкой дыхания, когда сегментарные артерии распрямлены. Стоит также упомянуть частое наличие бифуркационных поражений, требующих сохранения обеих ветвей – в этом случае выполняется киссинг-дилатация двумя баллонными катетерами, что минимизирует риск смещения тромботических масс из устья одной ветви в соседнюю.

Table 1. Choice of a guide catheter according to the segmental branches of the pulmonary artery
Таблица 1. Выбор гайд-катетера в соответствии с сегментарным ветвями легочной артерии

Гайд-катетер	Сегментарные артерии
JR3.5, JR4	A1, A2, A3, A6
MP1, MP2	A1, A2, A8, A9, A10
AR1, AR2	A1, A2, A3, A6, A7, A8, A9, A10
AL 0.75, AL1	A1, A4, A5, A7
JL3.5, JL4, JL5	A4, A5

JR – Judkins Right, JL – Judkins Left, MP – Multipurpose, AR – Amplatz Right, AL – Amplatz Left

Для селективной катетеризации сегментарных артерий используются гайд-катетеры, приведенные в табл. 1.

Баллонная ангиопластика выполняется поэтапно, количество сессий зависит от количества пораженных артерий. Этапность баллонной ангиопластики определяется хирургом после сопоставления данных инвазивной ангиопульмографии с данными компьютерной томографии. Японскими коллегами разработана ангиографическая классификация типов поражения сегментарных ветвей легочной артерии с целью минимизации периоперационных осложнений [19]. Наиболее распространенными и важными для оценки с учетом различного вклада в гемодинамический эффект являются эксцентричные рингстенозы, внутрисосудистые сети и тотальные окклюзии ветвей (рис. 1).

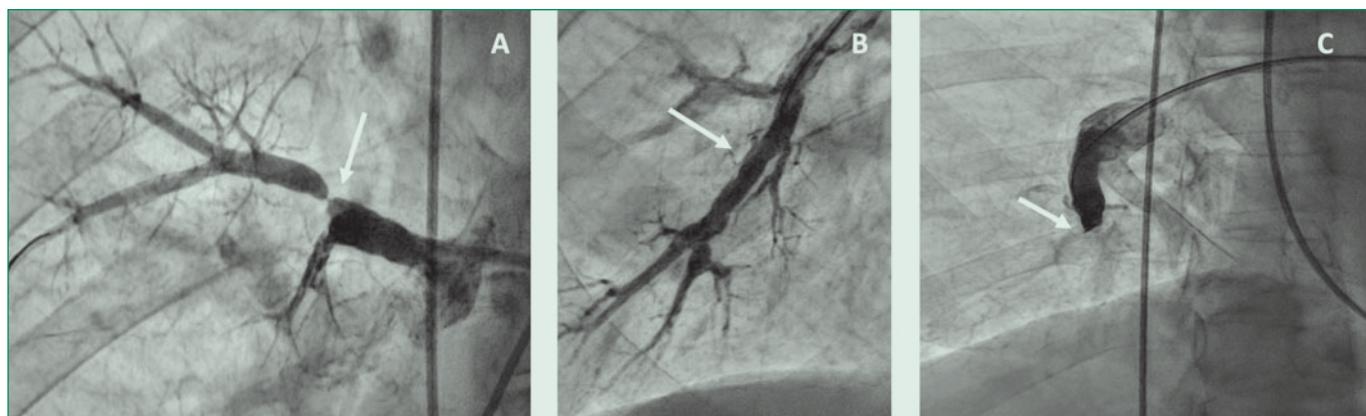
Характер стенозирования определяет скоростные показатели кровотока по артерии. Короткие эксцентрические стенозы менее всего замедляют кровоток по артерии: показатель скорости кровотока (PFG – perfusion flow grade), значения которого варьируют от 0 до

3 баллов, для данной группы стенозов составляет не менее 2 баллов. Протяженные внутрисосудистые сети наибольшим образом замедляют кровоток по артериям, показатель PFG в данном случае не более 1 балла. В случае с тотальными окклюзиями кровоток на периферии артерии совсем отсутствует, и равен 0. Успехом в операции является восстановление скоростных показателей кровотока до 3 баллов [31-34].

В зависимости от типа поражения ветвей легочной артерии (субокклюзии, внутрисосудистые сети) при выполнении БАП ЛА используются коронарные проводники с различной жесткостью кончика, в ряде случаев возможно использование проводников с гидрофильным покрытием. Выбор диаметра баллонного катетера является ключевым моментом для безопасного выполнения процедуры. Баллонный катетер соответствующего диаметра артерии можно использовать при наличии коротких эксцентрических стенозов. При наличии протяженных внутрисосудистых сетей диаметр баллонного катетера не должен превышать 80% от исходного диаметра артерии, а в случае хронических окклюзий на первом этапе диаметр баллонного катетера не должен превышать 60% от исходного диаметра артерии [34].

Осложнения

Наиболее распространенным и грозным осложнением БАП ЛА считают реперфузионное повреждение легкого, возникающее в 30-35% случаев в течение первых 48-72 ч после оперативного вмешательства и характеризующееся локальным отеком легкого [32-34]. Появление инфильтративных изменений на рентгенограмме легких требует проведения МСКТ-АПГ и динамической оценки клинической картины в рамках дифференциального диагноза между реперфу-



A. Eccentric ring stenoses (arrow); B. Intravascular networks (arrow); C. Total branch occlusions (arrow).

А. Эксцентричные ринг-стенозы (стрелка); В. Внутрисосудистые сети (стрелка); С. Тотальные окклюзии ветвей (стрелка).
 ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

Figure 1. Variants of lesions of the segmental branches of the pulmonary artery in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Рисунок 1. Варианты поражения сегментарных ветвей легочной артерии у пациентов с ХТЭЛГ

зионным отеком легкого, повторным тромбозом ветвей легочной артерии и легочным кровотечением. Отек легкого характеризуется нарастанием инспираторной одышки, появлением кашля с отделением розовой пенистой мокроты и акроцианоза за счет снижения сатурации периферической крови. Факторами риска развития данного осложнения принято считать исходно высокое давление в легочной артерии, значение ЛСС более 1000 дин·сек/см⁻⁵ до начала эндоваскулярного вмешательства, низкий сердечный выброс, а также высокий уровень мозгового натрийуретического пептида [35-37]. У пациентов с высоким риском возникновения реперфузионного отека необходимо предварительное назначение ЛАГ-специфических препаратов и periоперационное введение глюкокортикоидов, проведение оксигенотерапии.

После оперативного вмешательства в течение как минимум 24 ч необходимо наблюдение в отделении интенсивной терапии с выбором индивидуального темпа форсированного диуреза и поддержание целевого уровня гипокоагуляции с использованием низкомолекулярных гепаринов. С целью своевременного выявления реперфузионного поражения необходимо постоянное мониторирование сатурации периферической крови и выполнение рентгенограммы органов грудной клетки каждые 6 ч. Появление инфильтративных теней на рентгенограмме легких должно насторожить врача в связи с высоким риском развития труднообратимых изменений легочной ткани и, как следствие, образования порочного круга: реперфузионный отек → прирост легочного сосудистого сопротивления → повышение давления в легочной артерии → реперфузионный отек. Крайняя степень выраженности реперфузионного повреждения сопровождается тяжелой гипоксемией, требующей вентиляции легких, резидуальной легочной гипертензией, снижением сердечного выброса и клиникой правожелудочковой сердечной недостаточности. В ряде случаев единственным средством поддержания нормальной оксигенации и коррекции гемодинамических нарушений может стать экстракорпоральная мембранныя оксигенация [32].

Большую роль в возникновении реперфузионного поражения легкого имеет порядок реканализации стеноэзированных ветвей. Чем больше разница PFG в баллах исходного кровотока и предполагаемого после операции, а также чем выше уровень легочного сосудистого сопротивления, тем больше риск развития реперфузионного отека. Иными словами, реканализация тотальных окклюзий чаще всего приводит к реперфузионному отеку при исходно высоких цифрах легочной гипертензии. При этом именно реканализация крупных окклюзированных ветвей приводит к значимому снижению давления в легочной артерии. В связи

с этими особенностями на первых этапах целесообразнее дилатировать артерии с сохранным кровотоком, а после снижения давления в легочной артерии выполнять вмешательство на окклюзированных ветвях становится более безопасно. Для минимизации риска развития реперфузионного отека и уменьшения риска развития контраст-индуктированной нефропатии не рекомендуется реканализировать более 2-3 сегментарных артерий в одну сессию, т.е. действовать по принципу максимально безопасной достаточности [13,38]. Вместе с тем существуют ряд публикаций японских авторов, которые рекомендуют выполнять за сессию реканализацию максимального числа пораженных сегментарных артерий. По мнению этих авторов, данная тактика приводит к значительному снижению давления в легочной артерии и минимизирует риск развития реперфузионного отека легких [15,39], однако подобный подход требует дальнейшего изучения.

Наиболее опасным осложнением БАП ЛА является разрыв и перфорация ветвей легочной артерии, частота которых варьирует от 9,6 до 60%. Основной причиной этого может быть локальная перфорация легочной артерии коронарным проводником, либо разрыв ветви баллонным катетером. Риск перфорации и разрыва артерии повышается при реканализации окклюзий, и важно подчеркнуть тот факт, что чем выше давление в легочной артерии, тем сложнее купировать кровотечение и его последствия. Для остановки такого кровотечения возможны стентирование пораженного участка стент-графтом, эндоваскулярная эмболизация и реже – эндобронхиальная окклюзия, прямое лигирование сосуда, резекция соответствующих сегментов легкого или разгрузка легочного русла при помощи веноартериальной экстракорпоральной мембранный оксигенации. Однако, даже при применении всех современных подходов, летальность при легочном кровотечении достигает 50% [13,40].

На сегодняшний день существенной проблемой при выполнении БАП ЛА является реканализация окклюзированных сегментарных ветвей, у которых не визуализируется периферическое русло. При субинтимальном или экстравазальном проведении коронарного проводника за область окклюзии высок риск перфорации и разрыва ветви при последующей баллонной ангиопластике. Нами предложен метод, позволяющий при ангиографии бронхиальных артерий ретроградно контрастировать периферию окклюзированных сегментарных ветвей легочной артерии [41]. Благодаря данному подходу возможно проведение коронарного проводника за область окклюзии в истинный просвет сосуда при ретроградном контроле правильного расположения проводника из бронхиальных артерий (рис. 2).

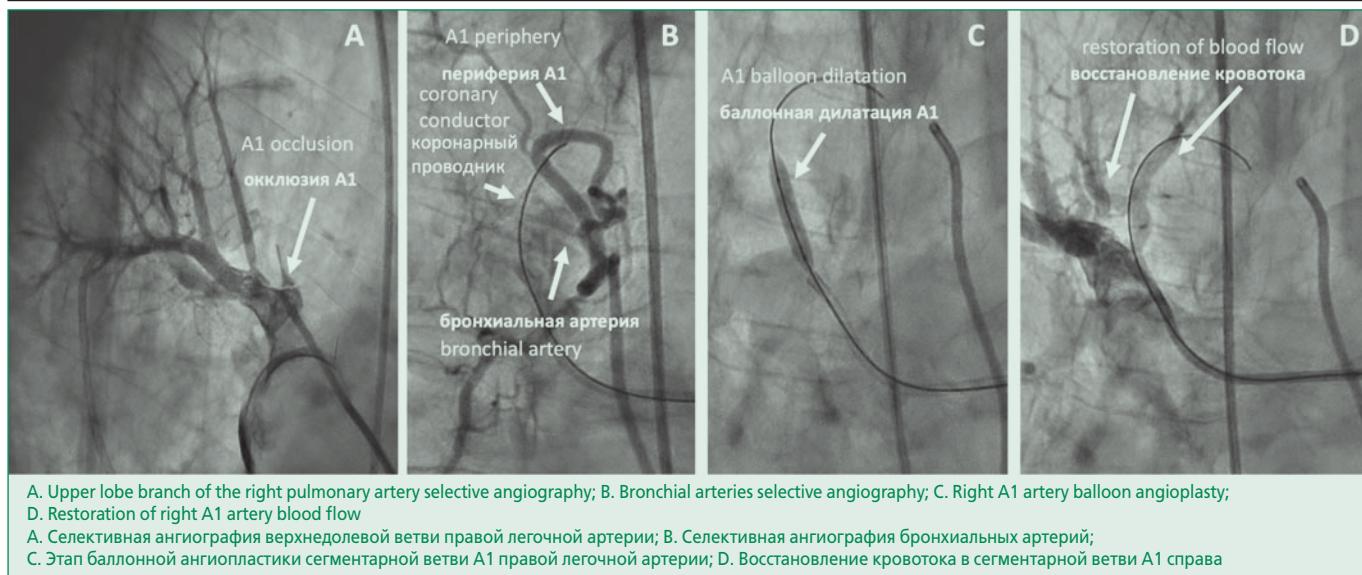


Figure 2. Recanalization of occlusion of the segmental artery A1 of the right lung with retrograde control from the bronchial artery

Рисунок 2. Реканализация окклюзии сегментарной артерии А1 правого легкого с ретроградным контролем из бронхиальной артерии

После ангиографического доказательства наличия коронарного проводника в истинном просвете окклюзированной ветви можно безопасно выполнять баллонную ангиопластику. Результатом применения нового подхода является снижение риска развития фатальных осложнений, таких как перфорации и разрывы ветвей легочной артерии.

Заключение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – особая форма легочной гипертензии, при которой хирургические методы лечения признаны высокоэффективными. Учитывая неблагоприятный прогноз заболевания, актуальным представляется не только ранняя диагностика заболевания, но и своевременное направление пациента в экспертный центр для выбора оптимального метода интервенционного вмешательства. При соблюдении основных принципов отбора, этапности, базовых требований по безопас-

ности эндоваскулярного вмешательства и реканализации максимального количества пораженных артерий баллонная ангиопластика может стать высокоэффективным методом лечения неоперабельных пациентов, страдающих ХТЭЛГ. Наряду с БАП ЛА неоперабельным пациентам с ХТЭЛГ также может быть назначена лекарственная терапия риоцигумом, что, по некоторым данным, улучшает результаты лечения. Следует помнить, что баллонную ангиопластику необходимо выполнять в специализированных экспертных центрах для обеспечения максимальной эффективности и безопасности процедуры.

Отношения и Деятельность: публикация статьи поддержана компанией АО «БАЙЕР».

Relationships and Activities: the publication of the article is supported by Bayer, JSC.

PP-ADE-RU-0117-1

References / Литература

1. Lang IM, Dorfmüller P, Vonk Noordegraaf A. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13 Suppl 3:S215-21. DOI:10.1513/AnnalsATS.201509-620AS.
2. Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Cardiol Clin.* 2016;34(3):435-41. DOI:10.1016/j.ccl.2016.04.011.
3. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* a2001;103:10-3. DOI:10.1161/01.cir.103.1.10
4. Ogawa A, Matsubara H. Balloon Pulmonary Angioplasty: A Treatment Option for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2015;2:4. DOI:10.3389/fcvm.2015.00004.
5. Chernyavsky AM, Novikova NV, Edemsky AG, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: complex aspects of diagnosis and treatment. *Medical Alphabet.* 2015;2(10):5-9 (In Russ.) [Чернявский А.М., Новикова Н.В., Едемский А.Г., и др. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: сложные аспекты диагностики и лечения. *Медицинский Алфавит.* 2015;2(10):5-9.]
6. Marukyan NV, Simakova MA, Zverev DA, et al. Reperfusion pulmonary edema as a complication of pulmonary artery balloon angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Phlebology.* 2017;11(4):243-8 (In Russ.) [Марукян Н.В., Симакова М.А., Зверев Д.А., и др. Реперфузионный отек легкого как осложнение баллонной ангиопластики легочной артерии у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Флебология.* 2017;11(4):243-8]. DOI:10.17116/flebo2017114243-248.
7. Nazzareno G, Humbert M, Vachiery JL, et al. ESC/ERS Guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015. *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. DOI:10.1093/euroheartj/ehv317.
8. Pulmonary hypertension. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation (2020). Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf (In Russ.) [Легочная гипертензия. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации (2020). Доступно из: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf]
9. Moradi F, Morris TA, Hoh CK. Perfusion Scintigraphy in Diagnosis and Management of Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Radiographics.* 2019;39(1):169-185. DOI:10.1148/rgr2019180074.
10. Castaner E, Alguersuari A, Andreu M, et al. Imaging findings in pulmonary vasculitis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012;33:567-79. DOI:10.1053/j.sult.2012.05.001.
11. Nawaz A, Litt HI, Stavropoulos SW, et al. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19:1582-8. DOI:10.1016/j.jvir.2008.07.011.
12. Madani MM. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pulmonary thromboendarterectomy. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2016;12(4):213-8. DOI:10.14797/mdjc-12-4-213.
13. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:748-55. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077.
14. Fukui S, Ogo T, Goto Y, et al. Exercise intolerance and ventilatory inefficiency improve early after balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2015;180:66-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.11.187.
15. Ogawa A, Matsubara H. After the Dawn - Balloon Pulmonary Angioplasty for Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J.* 2018;82:1222-30. DOI:10.1253/circj.CJ-18-0258.
16. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J.* 2017;49:1602409. DOI:10.1183/13993003.02409-2016.
17. Brenot P, Jais X, Taniguchi Y, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1802095. DOI:10.1183/13993003.02095-2018.
18. D'Armini AM, Morsolini M, Mattiucci G, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:1005-11. DOI:10.1016/j.jtcvs.2014.06.052.
19. Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, et al. Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:e003318. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003318.
20. Shimura N, Kataoka M, Inami T, Yanagisawa R, et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol.* 2015;183:138-42. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.01.034.
21. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1801915. DOI:10.1183/13993003.01915-2018.
22. Ikeda N, Amemiya K, Sato S. Evolution of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated by balloon pulmonary angioplasty, according to their anticoagulant regimens. *Heart Vessels.* 2021 Feb 13. DOI:10.1007/s00380-021-01799-x
23. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994;331:1416-20. DOI:10.1056/NEJM19941124312104.
24. Darocha S, Banaszkiewicz M, Pietrasik A. Changes in Estimated Glomerular Filtration after Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Cardiorena Med.* 2020;10(1):22-31. DOI:10.1159/000502254.
25. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:319-29. DOI:10.1056/NEJMoa1209657.
26. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J.* 2015;45(5):1293-302. DOI:10.1183/09031936.00087114.
27. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J.* 2020 Dec 17;2002828. DOI:10.1183/13993003.02828-2020.
28. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Miriam SD, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation.* 2018;8(3):1-7. DOI:10.1177/2045894018783996.
29. J. Ueda et al. P2597. Riociguat as a bridge therapy for balloon pulmonary angioplasty in patients with severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2017;38(suppl_1):ehx502.P2597. DOI:10.1093/eurheartj/exh502.P2597.
30. Kawakami T, Matsubara H, Abe K, et al. Multicentre randomised controlled trial of balloon pulmonary angioplasty and riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: protocol for the MR BPA study. *BMJ Open.* 2020;10(2):e028831. DOI:10.1136/bmjopen-2018-028831.
31. Danilov NM, Matchin YuG, Martynuk TV, et al. Transluminal balloon angioplasty of pulmonary arteries in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (first experience in Russia). *Consilium Medicum.* 2015;10:61-6 (In Russ.) [Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Мартынюк Т.В. и др. Транслуминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России). *Consilium Medicum.* 2015;10:61-6]. DOI:10.2402/0236-2791-2020-62-4-334-344.
32. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(7):725-36. DOI:10.1016/j.jcin.2013.03.009.
33. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty a breakthrough in Catheter-Interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(11):1297-306. DOI:10.1016/j.jcin.2014.06.010.
34. Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2015;21(5):425-31. DOI:10.1097/MCP.0000000000000188.
35. Shimokawahara H, Nagayoshi S, Ogawa A, Matsubara H. Continual Improvement in Pressure Gradient at the Lesion after Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Can J Cardiol.* 2021;S0828-282X(21)00158-6. DOI:10.1016/j.cjca.2021.03.009.
36. Lang IM, Madani MM. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;130(6):508-18. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309.
37. Dimopoulos K, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: challenges and future direction. *Int J Cardiol.* 2015;187:401-3. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.03.361.
38. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2012;76:485-8. DOI:10.1253/circj.CJ-11-1217.
39. Minatsuki S, Kiyosue A, Kodera S, et al. Effectiveness of balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension despite having lesion types suitable for surgical treatment. *Journal of Cardiology.* 2020;75(2):182-8. DOI:10.1016/j.jcc.2019.07.006.
40. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(1):702-10. DOI:10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
41. Marukyan NV, Simakova MA, Moiseeva OM, et al. Method of balloon angioplasty of the branches of the pulmonary artery in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Patent No. 2716455, 11.03.2020, application No. 2019125445 dated 27.05.2019 (In Russ.) [Марукян Н.В., Симакова М.А., Моисеева О.М., и др. Способ баллонной ангиопластики ветвей легочной артерии у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Патент № 2716455, выдан 11.03.2020, заявка № 2019125445 от 27.05.2019].

About the Authors / Сведения об авторах:

Марукян Нарек Вачаганович [Narek V. Marukyan]

ORCID 0000-0003-0736-6278

Симакова Мария Александровна [Maria A. Simakova]

eLibrary SPIN 3841-6593, ORCID 0000-0001-9478-1941

Зубарев Дмитрий Дмитриевич [Dmitri D. Zubarev]

ORCID 0000-0002-2726-7632

Моисеева Ольга Михайловна [Olga M. Moiseeva]

eLibrary SPIN 1492-3900, ORCID 0000-0002-7817-3847

Назначение лекарственных препаратов не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label), клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи и правовое регулирование в Российской Федерации. Часть 2

Навасардян А.Р.^{1*}, Марцевич С.Ю.², Габай П.Г.^{3,4}

¹АО «Байер», Москва, Россия

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

³ООО «Факультет медицинского права», Москва, Россия

⁴Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Россия

Назначение лекарственного препарата (ЛП) вне рамок официальной инструкции по медицинскому применению (off-label) имеет как медицинский, так и юридический аспекты. С медицинской точки зрения такого рода назначение может быть продиктовано клинической ургентностью, когда альтернативная терапия отсутствует, с другой стороны, зачастую врачи назначают ЛП off-label по незнанию и в тех случаях, когда имеется другой препарат с зарегистрированными показаниями. В статье проведен анализ нормативно-правовых актов, регламентирующих назначения такого рода. Описаны возможные несоответствия между клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи, роль врачебной комиссии, влияние на качество и безопасность оказания медицинской помощи, а также виды юридической ответственности медицинского работника, которые могут возникнуть при назначении ЛП вне рамок инструкции.

Ключевые слова: назначение лекарственных препаратов вне рамок инструкции, незарегистрированное лекарство, правовое регулирование, клинические рекомендации, качество оказания медицинской помощи.

Для цитирования: Навасардян А.Р., Марцевич С.Ю., Габай П.Г. Назначение лекарственных препаратов не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label), клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи и правовое регулирование в Российской Федерации. Часть 2. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):286-293. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-01.

Prescribing Drugs not in Accordance with the Official Instructions for Medical Use (Off-label), Clinical Guidelines, Standards of Medical Care and Legal Regulation in the Russian Federation. Part 2

Navasardyan A.R.^{1*}, Martsevich S.Yu.², Gabay P.G.^{3,4}

¹Bayer JSC, Moscow, Russia

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

³LLC "Faculty of Medical Law", Moscow, Russia

⁴Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Prescribing drugs not in accordance with the official instructions for medical use (off-label) has medical and legal aspects. From a medical point of view, such an appointment can be dictated by clinical urgency, when there is no alternative therapy, and on the other hand, doctors often prescribe off-label drugs unknowingly, and also when there is another drug with registered indications. The article analyzes the regulations governing such appointments. The article describes possible inconsistencies between clinical guidelines and standards of medical care in this matter, the role of the medical commission, the impact on the quality and safety of medical care, as well as the types of legal liability of a medical worker that may arise when a drug is prescribed not according to instructions.

Key words: off-label prescription of drugs, unregistered drug, legal regulation, clinical guidelines, quality of medical care.

For citation: Navasardyan A.R., Martsevich S.Y., Gabay P.G. Prescribing Drugs not in Accordance with the Official Instructions for Medical Use (Off-label), Clinical Guidelines, Standards of Medical Care and Legal Regulation in the Russian Federation. Part 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):286-293. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-01.

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

Received/Поступила: 08.02.2021

Accepted/Принята в печать: 22.03.2021

Введение

Назначение лекарственных препаратов (ЛП) не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (off-label) представляет собой многогранную проблему. Это обусловлено различными причинами: так, зачастую для спасения жизни больного или облегчения его страданий врач осознанно идет на назначение препарата не по инструкции, т.к. отсутствуют какие-либо альтернативные подходы. С другой стороны, такого рода назначения могут быть следствием низкой квалификации самого врача. В предыдущей статье были приведены возможные причины, виды, последствия назначения ЛП не по инструкции и его правовое регулирование в Российской Федерации (РФ) на тот момент. Основной целью написания текущей работы является привлечение внимания к проблемам регулирования назначения лекарственных препаратов вне рамок инструкции по медицинскому применению и обзор изменений нормативно-правовых актов, регулирующих данный вопрос.

Законодательство в сфере регулирования оказания медицинской помощи и назначения лекарственных препаратов

Все нормативно-правовые акты (НПА), которые регулируют ту или иную сферу, имеют четкую иерархию. На текущий момент иерархия НПА в РФ следующая: международные законодательные акты, которые прошли процедуру ратификации (например: приказ Евразийского экономического союза [ЕАЭС]), федеральные законы, приказы и другие законодательные акты раз-

личных ведомств. В рамках создания единого рынка обращения лекарственных средств были приняты (ратифицированы) несколько решений ЕАЭС (рис. 1).

Согласно решению ЕАЭС № 87 (О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения от 03.11.2016 г.) применение препарата «вне инструкции» (off-label) представляет собой его намеренное применение с медицинской целью не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению [1]. Можно выделить три вида назначений ЛП off-label: назначение препаратов с нарушением показаний к медицинскому применению, без учета наличия у пациента противопоказаний и назначение с нарушением способов и особенностей приема. Клинические примеры были приведены в предыдущей статье авторов [2]. До недавнего времени в РФ отсутствовала ясная правовая база назначений ЛП off-label, и клинические рекомендации (КР) не имели правового статуса. В последние годы ряд нормативно-правовых актов (НПА), регулирующих этот вопрос, претерпели важные изменения. Так, был изменен основной закон, регулирующий принципы оказания медицинской помощи в РФ №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее ФЗ №323) [3]. Согласно изменениям, которые были внесены в ст.37 ФЗ №323, с 01.01.2022 г. медицинская помощь должна будет организовываться и оказываться на основе клинических рекомендаций, а не только на основании стандартов оказания медицинской помощи (далее – стандарты), как было ранее . Статус стандартов



Figure 1. Hierarchy of regulations

Рисунок 1. Иерархия нормативно-правовых актов

был понижен в связи с новой формулировкой, согласно которой медицинскую помощь необходимо оказывать с учетом, а не на их основе. Таким образом, понятие КР закрепили на федеральном уровне. В дополнение к изменениям ФЗ №323 были приняты приказы, регулирующие перечень заболеваний, по которым должны быть разработаны рекомендации, требования к их структуре, сроках разработки и одобрения научно-практическим советом Министерства здравоохранения (МЗ) РФ [4-8]. Особый интерес представляет приказ №103н от 28.02.2019 г., который содержит шкалу оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР) [6]. Данные шкалы являются национальной альтернативой привычному всем уровню доказательности и класса рекомендаций (более подробная информация представлена в приказе). В рамках этих НПА прописано, что допускается назначение ЛП off-label с обязательным указанием ссылок на проведенные клинический исследования, УДД и УУР. С учетом изменений, внесенных в законодательство, в том числе, в ФЗ №323, можно говорить о том, что применение лекарственных препаратов off-label по клиническим рекомендациям с 2022 г. фактически будет осуществляться в рамках правового поля.

Тем не менее, на текущий момент остаются противоречия между НПА в области регулирования назначений ЛП вне рамок инструкции. Так, согласно тому же ФЗ №323 стандарты должны разрабатываться на основании КР и должны включать ЛП, которые зарегистрированы на территории РФ в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Согласно этому же закону, ЛП должен выписываться врачом в соответствии с утвержденным порядком назначения. Согласно порядку назначения (порядок №4н) отсутствует запрет на назначение ЛП вне рамок инструкции, при этом врачу запрещается оформлять рецепты при отсутствии у пациента медицинских показаний [9].

Согласно приказу №203, который регламентирует критерии оценки качества медицинской помощи, назначение ЛП должно проводиться с учетом инструкции по медицинскому применению, но это не означает, что назначение должно проводиться «в соответствии с инструкцией». Подобная формулировка говорит о том, что прямого нарушения при назначении ЛП off-label не будет, т.к. законодатель не разъясняет, в каком объеме необходимо учитывать инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата. Тем не менее, оказание медицинской помощи будет проводиться на основе соответствующих стандартов, которые не могут включать в себя информацию off-label [10]. Таким образом, существует высокий риск, что пациенты могут остаться без необходимой медицинской помощи, т.к. схемы лекарственной терапии, указанные в КР и содержащие рекомендации о применении ЛП

off-label, не могут быть включены в стандарт медицинской помощи. Это влечет за собой невозможность назначения пациентам лекарственной терапии, не включенной в стандарт медицинской помощи, а также невозможность оплаты подобной медицинской помощи из средств бюджета обязательного медицинского страхования.

Инструкция по медицинскому применению

Инструкция по медицинскому применению препарата (ИМПП) не является НПА, тем не менее, она имеет нормативно-правовой характер. Информация об этом прописана в приказе МЗ РФ №88 от 26 марта 2001 г. Согласно ему ИМПП предназначена для специалистов здравоохранения или для потребителей (лист-вкладыш). Она является официальным документом, который содержит информацию о лекарственном препарате, необходимую и достаточную для его эффективного и безопасного медицинского применения. Применение ЛП должен происходить в соответствии с инструкцией [11]. Кроме того, согласно ФЗ 61 «Об обращении лекарственных средств» она является обязательным документом при государственной регистрации ЛП, и все ее разделы создаются на основании выявленных свойств ЛП в доклинических и клинических исследованиях [12,13]. В рамках прохождения регистрации ЛП или регистрации отдельного показания МЗ оценивает все имеющиеся данные об эффективности и безопасности ЛП в рамках того или иного показания у различных профилей пациентов. Если необходимость применения ЛП превышает возможные риски, регуляторный орган выдает регистрационное удостоверение компании производителю, и последняя может начать реализацию препарата.

Таким образом, можно говорить, что ФЗ №61 определяет инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата в качестве официального источника информации о препарате, его свойствах, показаниях и противопоказаниях к его применению [12]. Следовательно, инструкция по применению обладает нормативным характером, при этом не являясь НПА, т.к. не проходит необходимый для НПА путь утверждения. То есть, медицинские работники обязаны назначать препараты в соответствии с положениями инструкции, и это не должно вызывать сомнений [14,15].

Роль врачебной комиссии в лечебном процессе и НПА, регулирующие ее деятельности

Также стоит указать и роль врачебной комиссии в назначении лекарственных препаратов. Нормами ФЗ №323 закреплено, что при наличии жизненных показаний по решению врачебной комиссии возможно

назначение ЛП, которые не входят в стандарты и клинические рекомендации [3]. При этом функции врачебной комиссии определены в порядке, утвержденном приказом Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 № 502н (далее – Порядок № 502н) [16]. Одной из основных функций врачебной комиссии является принятие решений по вопросам профилактики, диагностики, лечения в наиболее сложных и конфликтных ситуациях, требующих комиссионного рассмотрения. При этом пунктом 4.7 Порядка №502н определено, что врачебная комиссия принимает решения о назначении лекарственных препаратов при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям):

- не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи;
- по торговым наименованиям.

Однако стоит обратить внимание на следующие нюансы. Во-первых, Порядок №502н до сих пор не включает возможность назначения лекарственных препаратов, не входящих в клинические рекомендации, по решению врачебной комиссии. Во-вторых, не закреплена возможность отступления от инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата при назначении. Также стоит обратить внимание, что применение препарата, не вошедшего в стандарт медицинской помощи, не идентично применению препарата off-label.

На врачебную комиссию возлагаются и иные функции (пункт 4.25 Порядка №502н), которые должны быть предусмотрены федеральными законами, нормативными правовыми актами Президента РФ, Правительства РФ, федеральных органов исполнительной власти и органов государственной власти субъектов РФ. Однако стоит отметить, что подобных актов, закрепляющих за врачебной комиссией функции по назначению ЛП off-label, нет.

Таким образом, врачебная комиссия медицинской организации не наделена правом назначения ЛП off-label (за исключением случаев назначения ЛП при чрезвычайных ситуациях, о которых будет сказано ниже).

Назначение лекарственных препаратов в особых ситуациях

В рамках подготовки текущего обзора авторами были выделены ряд особых клинических ситуаций, когда возможно назначение ЛП вне зарегистрированных показаний. Это назначение ЛП при чрезвычайных ситуациях (ЧС), по жизненным показаниям и в рамках проведения диссертационной работы.

Учитывая сложившуюся эпидемиологическую обстановку в стране и в мире, Правительство РФ приняло постановление №441 от 3 апреля 2020 г. (далее –

постановление №441), которое регламентирует временный оборот ЛП для медицинского применения при ЧС [17]. Данное постановление предусматривает упрощенную процедуру регистрации ЛП, которые необходимы в рамках оказания медицинской помощи при ЧС (минуя процедуру, которая прописана в ФЗ №61). Срок регистрации составляет не более 5 сут. Согласно постановлению возможно применение ЛП по показаниям, не указанным в ИМПП или препаратов, которые прошли упрощенную процедуру регистрации (т.е., ранее не были зарегистрированы в стране). Под ЧС подразумевается применение ЛП при: угрозе возникновения и ликвидации ЧС; организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате ЧС; предупреждении ЧС; при профилактике и лечении заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов. Согласно перечню заболеваний, к представляющим опасность относятся такие заболевания как ВИЧ, гепатиты и др. заболевания, в т.ч., новая коронавирусная инфекция. Стоит отметить, что утвержденного перечня заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов, или перечня заболеваний, полученных в результате их воздействия, на законодательном уровне не определено. Это дает возможность достаточно широко трактовать область применения ПП РФ №441, например, применить его по отношению к любым лекарствам, предназначенным для лечения заболеваний, вызванных вирусами, бактериями и прочее [18]. При начале применения лекарственного препарата ответственное лицо медицинской организации представляет в МЗ РФ и Росздравнадзор информацию в форме электронного документа, содержащую даты начала и окончания применения лекарственного препарата, наименование лекарственного препарата, название заболевания (состояния) по международной классификации болезней, для профилактики и (или) лечения которого применяется лекарственный препарат, с приложением к этой информации копии инструкции по медицинскому применению такого лекарственного препарата.

Данное постановление определяет особенности обращения лекарств, включая их использование off-label. Такое применение осуществляется на основании решения врачебной комиссии с внесением соответствующей информации в медицинскую документацию или на основании «консилиума врачей с внесением решения консилиума в протокол, который подписывается участниками консилиума врачей, и с указанием соответствующей информации в медицинской документации пациента».

Другой особой клинической ситуацией может быть назначение ЛП по жизненным показаниям. Эта возможность предусмотрена приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ №494 от 9 августа 2005 г., причем, приказ регламентирует не только off-label назначения ЛП (вне инструкции уже зарегистрированного препарата), сколько назначение незарегистрированного ЛП в РФ (*unlicensed medicine*). Нужно понимать, что это не одно и тоже. Назначение off-label – это назначение зарегистрированного ЛП в не рамках инструкции по медицинскому применению, во втором случае – использование не зарегистрированного ЛП.

Согласно данному НПА для назначения незарегистрированного ЛП должно быть:

- основание в виде жизниугрожающего медицинского состояния у больного;
- оформлен протокол консилиума врачей федеральной специализированной медицинской организации, подписанный главным врачом или директором федеральной специализированной медицинской организации;
- подписанная пациентом форма информированного согласия.

Проблема отсутствия зарегистрированных препаратов остро стоит в педиатрической практике, онкологии, паллиативной медицине, гинекологии, фтизиатрии, психиатрии, а с начала 2020 г. – и в лечении коронавирусной инфекции [2,19-24]. Это может быть связано с разными причинами, например, производители не регистрируют ЛП или ЛП с удобными формами для применения в РФ, а также с рядом сложностей, которые могут возникать при регистрации. Так, согласно распоряжению Правительства РФ от 25 сентября 2019 г. №2170-р в целях оказания медицинской помощи по жизненным показаниям детям были закуплены и ввезены в РФ ряд наркотических и психотропных веществ. Среди них были: клобазам, мидазолам, диазепам, фенобарбитал [25]. Если клобазам не зарегистрирован в РФ, то ЛП с такими международными непатентованными названиями (МНН), как мидазолам, диазепам и фенобарбитал зарегистрированы в РФ как для взрослой, так и для педиатрической популяции. Тем не менее, в РФ отсутствуют удобные для применения у детей формы выпуска этих МНН, например: эликсир и раствор для инъекций для фенобарбитала, раствор ректальный для диазепама, раствор оромукозальный для мидазолама [26].

Назначение ЛП вне рамок инструкции является «серой» зоной не только со стороны НПА, но и, зачастую, с медицинской точки зрения, что может представлять научный интерес в рамках написания диссертационных работ. Согласно экспертному документу «О порядке проведения биомедицинских исследований

у человека» экспертного совета по медицине ВАК Минобразования РФ, который был издан в 2003 г., в рамках научной работы изучаются новое ЛП или новые показания, необходимо обязательное получение разрешения МЗ РФ [27]. Кроме того, необходимо одобрение этического совета при МЗ РФ и подписание всеми участниками исследования формы информированного согласия. Без соблюдения всех вышеуказанных требований диссертация не может быть принята к рассмотрению диссертационными советами. Таким образом, такого рода работы необходимо проводить в соответствии с процедурами ФЗ №61 (по данной процедуре ЛП регистрируют производители).

Отметим, что в соответствии с ч. 3 ст.38 ФЗ №61 организацию проведения клинических исследований лекарственного препарата для медицинского применения кроме разработчика лекарственного препарата вправе осуществлять:

- образовательные организации высшего образования, организации дополнительного профессионального образования;
- научно-исследовательские организации.

Критерии качества и безопасности оказания медицинской помощи

Под качественной медицинской помощью согласно п. 21 ст.2 ФЗ №323 понимается совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата.

Под безопасностью медицинской услуги понимается отсутствие недопустимого риска, связанного с возможностью нанесения ущерба (приказ МЗ РФ от 22.01.2001 №12 «О введении в действие отраслевого стандарта «Термины и определения системы стандартизации в здравоохранении»).

В свою очередь, в контексте ФЗ №61 безопасностью ЛП считается характеристика, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью (подп. 23 ст.4 ФЗ №61).

Таким образом, назначение ЛП off-label нарушает права пациента на качественную и безопасную медицинскую помощь. Более того, отсутствие информации о согласии пациента на применение лекарственного препарата off-label при оказании пациенту медицинского вмешательства говорит о нарушении права пациента на информацию. Из Закона РФ от 07.02.1992 №2300-1 «О защите прав потребителей» следует, что оказание подобных медицинских услуг должно квалифицироваться как оказание услуг с недостатками. Данное обстоятельство, в свою очередь, дает право пациенту на возмещение убытков и компенсацию морального вреда.

Виды юридической ответственности при назначении ЛП вне инструкции

Одновременно с этим оборот незарегистрированных лекарственных препаратов запрещен действующим законодательством, о чём, в частности, свидетельствует предусмотренная уголовная и административная ответственность.

Следовательно, назначение лекарственных препаратов off-label – это использование зарегистрированного в РФ лекарственного препарата в медицинских целях вразрез с инструкцией по медицинского применению препарата (существует ошибочное предположение, что назначение незарегистрированных ЛП также является off-label, однако это не так). В связи с этим в проблеме назначения ЛП off-label можно выделить несколько направлений, потому что медицинская деятельность, как и любая другая, может привести к следующей из юридических ответственостей:

- Гражданско-правовой;
- Дисциплинарной;
- Административной;
- Уголовной.

В текущей статье мы рассмотрим последние два вида юридической ответственности т.к. гражданско-правовую ответственность чаще всего несет медицинская организация, а дисциплинарная ответственность не несет больших рисков для врача.

Административная ответственность

Ч. 1 ст.14.4 кодекса РФ об административных правонарушениях (КоАП РФ) устанавливает запрет на оказание некачественных и небезопасных услуг [28]. Однако на практике привлечь медицинского работника по данному основанию очень сложно, так как возбуждать и рассматривать дела по данной статье КоАП РФ уполномочен Роспотребнадзор, который не обладает соответствующими полномочиями для проведения оценки качества и безопасности медицинской помощи.

Одновременно с этим привлечение к ответственности по ч.2 ст.14.1 КоАП РФ «Осуществление предпринимательской деятельности с нарушением требований и условий, предусмотренных специальным разрешением (лицензией)» невозможно, так как соблюдение стандартов медицинской помощи не входит в лицензионные требования.

Таким образом, наступление административной ответственности при назначении ЛП вне рамок инструкции маловероятно.

Уголовная ответственность

Согласно Уголовному кодексу РФ (УК РФ) уголовная ответственность может наступить, если в результате дефекта оказания медицинской помощи был причинен

тяжкий вред по неосторожности (ч. 2 ст.118 УК РФ), причинение смерти по неосторожности (ч. 2 ст.109 УК РФ), также уголовная ответственность наступает за оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности (ч.ч. 1, 2, 3 ст.238 УК РФ) [29].

Необходимо отметить, что такие случаи на практике встречаются редко, однако особенность уголовного законодательства заключается в том, что, в отличие от гражданского кодекса РФ, отсутствие последствий в виде вреда жизни или здоровью пациента не всегда может стать основанием для освобождения медицинского работника от уголовной ответственности. В частности, речь идет о ч. 1 и пункте «б» ч. 2 ст.238 УК РФ, которые предусматривают ответственность за оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности, без фактического наступления негативных последствий для человека.

Следовательно, факт нарушения медицинским работником требований безопасности при назначении ЛП может иметь состав преступления. Существует достаточное количество судебных постановлений, подтверждающих формальность данного состава, однако УК РФ содержит ряд ситуаций, исключающих наступление уголовной ответственности.

Согласно ч. 1 ст.39 УК РФ не является преступлением причинение вреда охраняемым уголовным законом интересам в состоянии крайней необходимости, то есть, для устранения опасности, непосредственно угрожающей личности и ее правам, если эта опасность не могла быть устранена иными средствами и при этом не было допущено превышения пределов крайней необходимости.

Еще одно основание освобождения от уголовной ответственности – ст. 41 УК РФ, согласно которой не является преступлением причинение вреда охраняемым уголовным законом интересам при обоснованном риске для достижения общественно полезной цели. Как и при крайней необходимости, риск признается обоснованным, если указанная цель не могла быть достигнута не связанными с риском действиями (бездействием) и лицо, допустившее риск, предприняло достаточные меры для предотвращения вреда охраняемым уголовным законом интересам (ч. 2 ст.41 УК РФ).

Таким образом, формально действия медицинского работника, который, назначая ЛП off-label, нарушает требования безопасности, попадают под состав преступления, если его действия нельзя квалифицировать как крайнюю необходимость или обоснованный риск. Вместе с тем, исходя из п. 2 ст.14 УК РФ, не является преступлением действие (бездействие), хотя формально и содержащее признаки какого-либо преступления, но в силу малозначительности не представляющее общественной опасности.

УК РФ не содержит критериев малозначительности деяний, однако, исходя из разъяснений Верховного Суда в кассационном определении от 07.02.2017 №5-УД17-1, можно сделать вывод, что для привлечения лица к уголовной ответственности его деяния должны представлять собой такую степень общественной опасности, которая свидетельствует об их способности причинить вред общественным отношениям.

Выходит, что если ЛП потенциально не создает угрозу жизни или здоровью пациента, то действия медицинского работника при его назначении off-label соответствуют критериям малозначительности. Однако представляется, что в ситуации с ЛП это возможно доказать далеко не всегда, и для выяснения подобного вопроса к делу должны привлекаться эксперты [18].

Заключение

За последние несколько лет были приняты или внесены изменения ряд НПА, которые регулируют назначение ЛП вне рамок инструкции. Тем не менее, для того, чтобы привести законодательство к единому образцу и разрешить хотя бы некоторые правовые разногласия, необходимо внести изменения в действующее законодательство. Например, возможность включения препаратов в стандарты оказания медицинской помощи, которые прописаны в КР в рамках off-label. Подобная трансформация законодательства даст врачам в будущем возможность назначать ЛП, не нарушая стандарты оказания медицинской помощи,

а пациентам, в свою очередь, получать необходимую им медицинскую помощь.

Помимо этого, несмотря на то, что порядок назначения лекарственных препаратов, утвержденный приказом МЗ РФ от 14.01.2019 №4н, не содержит в себе четкого запрета на назначение препаратов off-label, равно как и не содержит строгого указания на назначение ЛП в соответствии с инструкцией по применению, в данный порядок все же стоит внести некоторые уточнения. Подобные изменения должны быть направлены на недопущение двойного толкования указанного нормативного акта и предусматривать возможность назначения ЛП, зарегистрированных в РФ, с отступлением от инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Следовательно, изменение законодательства для решения выявленных проблем должно носить системный характер и требует ответственного подхода к данному вопросу.

Помимо изменений законодательной базы, остается до конца нерешенным вопрос соответствия утвержденным МЗ РФ КР с ведущими мировыми практиками, которые отражены в зарубежных КР. Возможны несоответствия между изменением последних и КР, которые утверждаются МЗ.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 N 87 "On Approval of the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union" [cited by Jan 08, 2021]. Available: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0087/> (In Russ.) [Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 №87]. Таможенные документы [цитировано 08.01.2021]. Доступно: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0087/>].
2. Martsevich SY, Navasardjan AR, Komkova NA. Off-Label Prescribing. Possible Causes, Types and Consequences. Legal Regulation in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):667-74 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Н., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):667-74. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674.]
3. Federal Law "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation" of November 21, 2011 N 323-FZ (last version) [cited by Jan 08, 2021]. Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (In Russ.) [Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ (последняя редакция) [цитировано 08.01.2021]. Доступно: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/.]
4. Order of the Ministry of Health of Russia dated March 28, 2019 No. 167n [cited by Jan 08, 2021]. Available: <https://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-28.03.2019-N-167n/> (In Russ.) [Приказ Минздрава России от 28.03.2019 №167н [цитировано 08.01.2021]. Доступно: <https://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-28.03.2019-N-167n/>].
5. Order of the Ministry of Health of Russia dated 02.28.2019 N 101n "On approval of the criteria for the formation of a list of diseases, conditions (groups of diseases, conditions) for which clinical guidelines are developed" (Registered with the Ministry of Justice of Russia 05.28.2019) [cited by Jan 08, 2021]. Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_325476/ (In Russ.) [Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 101н «Об утверждении критерии формирования перечня заболеваний, состояний (групп заболеваний, состояний), по которым разрабатываются клинические рекомендации» (зарегистрировано в Минюсте России 28.05.2019) [цитировано 08.01.2021]. Доступно: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_325476/]. [Accessed: 08-Jan-2021].
6. Order of the Ministry of Health of Russia dated 02.28.2019 N 103n (revised from 06.23.2020) "On the approval of the procedure and terms for the development of clinical guidelines, their revision, the standard form of clinical guidelines and requirements for their structure, composition and scientific validity of information included in clinical guidelines" (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 08.05.2019 N 54588) [cited by Jan 08, 2021]. Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324276/ (In Russ.) [Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 103н (ред. от 23.06.2020) «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 N 54588) [цитировано 08.01.2021]. Доступно: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324276/].
7. Order of the Ministry of Health of Russia dated February 28, 2019 No. 102n "On approval of the Regulations on the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation" (Registered in the Ministry of Justice of Russia on March 29, 2019 N 54215) [cited by Jan 08, 2021]. Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321437/ (In Russ.) [Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 102н «Об утверждении Положения о научно-практическом совете Министерства здравоохранения Российской Федерации» (зарегистрировано в Минюсте России 29.03.2019 N 54215) [цитировано 08.01.2021]. Доступно: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321437/].
8. Order of the Ministry of Health of Russia dated 02.28.2019 N 104n "On the approval of the procedure and terms for the approval and approval of clinical guidelines, criteria for making a decision by the scientific and practical council to approve, reject or send for revision of clinical guidelines or a decision to revise them" (Registered in the Ministry of Justice of Russia 06.09.2019 N 55837) [cited by Jan 08, 2021]. Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_333030/ (In Russ.) [Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 104н «Об утверждении порядка и сроков одобрения и утверждения клинических рекомендаций, критерии принятия научно-практическим советом решения об одобрении, отклонении или направлении на доработку клинических рекомендаций либо решения об их пересмотре» (зарегистрировано в Минюсте России 06.09.2019 N 55837) [цитировано 08.01.2021]. Доступно: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_333030/].

Off-label Drug Prescription
Назначение лекарственных препаратов off-label

9. Order of the Ministry of Health of Russia dated January 14, 2019 No. 4n (as revised on October 8, 2020) "On approval of the procedure for prescribing medicinal products, forms of prescription forms for medicinal products, the procedure for issuing these forms, their accounting and storage" [cited by Jan 08, 2021]. Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321140/ (In Russ.) [Приказ Минздрава России от 14.01.2019 №4н (ред. от 08.10.2020) «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» [цитировано 08.01.2021]. Доступно: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321140/].
10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 10, 2017 No. 203n "On approval of criteria for assessing the quality of medical care" [cited by Jan 08, 2021]. Available: <https://pharmvestnik.ru/documents/prikaz-minzdrava-rossii-n-88-ot-26-marta-2001-g.html> (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критерии оценки качества медицинской помощи» [цитировано 08.01.2021]. Доступно: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880/>].
11. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 88 of March 26, 2001 "On the introduction of the industry standard State information standard of a medicinal product. Basic provisions" [cited by Jan 08, 2021]. Available: <http://base.garant.ru/4177351/> (In Russ.) [Приказ Минздрава РФ №88 от 26 марта 2001 г. «О введении в действие отраслевого стандарта Государственный информационный стандарт лекарственного средства». Основные положения] [цитировано 08.01.2021]. Доступно: <http://base.garant.ru/4177351/>. [Accessed: 08-Jan-2021].
12. Federal Law "On the circulation of medicinal products" of 12.04.2010 N 61-FZ (last version) [cited by Jan 08, 2021]. Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (In Russ.) [Федеральный закон 'Об обращении лекарственных средств' от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция) [цитировано 08.01.2021]. Доступно: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/].
13. Order of the Ministry of Health of Russia dated 09.21.2016 N 724n "On approval of the requirements for instructions for the medical use of drugs" (Registered with the Ministry of Justice of Russia on 07.10.2016 N 43959) [cited by Jan 08, 2021]. Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_205739/ (In Russ.) [Приказ Минздрава России от 21.09.2016 №724н «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов» (зарегистрировано в Минюсте России 07.10.2016 N 43959) [цитировано 08.01.2021]. Доступно: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_205739/].
14. Off-label drug use: the responsibility of a healthcare professional and a medical organization [cited by Jan 08, 2021]. Available: <https://kormed.ru/baza-znanii/pravila-okazaniya-meduslug/rekomendacii-i-naznacheniya-pacientu/ispolzovanie-lekarstvennyh-sredstv-off-leybl-otvetstvennost-meditsinskogo-rabotnika-i-meditsinskoy-organizatsii/> (In Russ.) [Использование лекарственных средств офф-лейбл: ответственность медицинского работника и медицинской организации]. Российский Следователь. 2017;17:19-24].
15. Gabay PG, Bagmet NA. Off-label use of pharmaceutical drugs: liability of medical officer and medical institution. Russian Inspector. 2017;17:19-24 (In Russ.). [Габай П.Г., Багмет Н.А. Использование лекарственных средств офф-лейбл: ответственность медицинского работника и медицинской организации. Российский Следователь. 2017;17:19-24].
16. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated 05.05.2012 No. 502n (as amended on 02.12.2013) "On approval of the procedure for the creation and operation of the medical commission of a medical organization" (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 09.06.2012 No. 24516) [cited by Jan 08, 2021]. Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_131200/ (In Russ.) [Приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 №502н (ред. от 02.12.2013) «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (зарегистрировано в Министерстве России 09.06.2012 №24516) [цитировано 08.01.2021]. Доступно: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_131200/].
17. Government of the Russian Federation. Resolution of April 3, 2020 No. 441 [cited by Jan 08, 2021]. Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349474/ 92d969e26a4326c5d02fa79b8f9cf4994ee5633b/ (In Russ.) [Правительство Российской Федерации. Постановление от 3 апреля 2020 г. №441 [цитировано 08.01.2021]. Доступно: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349474/92d969e26a4326c5d02fa79b8f9cf4994ee5633b/].
18. The period for registration of medicines has been reduced to 5-20 days, the import of unregistered drugs is allowed [cited by Jan 08, 2021]. Available: <https://kormed.ru/novosti/srok-registratsii-lekarstv-sokraschen-do-5-20-dney-razreshen-vvoz-nezaregistrirovannyh/> (In Russ.) [Срок регистрации лекарств сокращен до 5-20 дней, разрешен ввоз незарегистрированных [цитировано 08.01.2021]. Доступно: <https://kormed.ru/novosti/srok-registratsii-lekarstv-sokraschen-do-5-20-dney-razreshen-vvoz-nezaregistrirovannyh/>].
19. Gabay PG, Orlenko VV. Statutory Compliance at Prescription of Medications with Restrictions to Use in Gestation and Lactation Periods. Current Pediatrics. 2019;18(4):294-301 (In Russ.) [Габай П.Г., Орленко В.В. Соблюдение законности при назначении лекарственных препаратов с ограничениями к применению в период беременности и лактации. Вопросы Современной Педиатрии. 2019;18(4):294-301]. DOI:10.15690/vsp.v18i4.2047.
20. Tsygankova OV, Batluk TI, Latynseva LD, et al. Legal and Medical Aspects of Off-Label Medication Use. Point of View. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;19;15(1):130-4 (In Russ.) [Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д., и др. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;19(1):130-4]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134.
21. Krasnova NM, Kravchenko AF, Val' NS. Tuberculosis treatment from the point of view of pharmacology and pharmacotherapy. Tuberculosis and Socially Significant Diseases. 2018;3:36-42. (In Russ.) [Краснова Н.М., Кравченко А.Ф., Валь Н.М. Взгляд с позиции клинической фармакологии и фармакотерапии на лечение туберкулеза. Часть 1. Туберкулез и Социально-значимые Заболевания. 2018;3:36-42].
22. Narkevich IA, Medvedeva DM, Mikhailova YuV, et al. Review of clinical trials in the segment of medicines for palliative care for children. Innovations in the health of the Nation. The Collection of conference papers. 2019: 47-50 (In Russ.) [Наркевич И.А., Медведева Д.М., Михайлова Ю.В., и др. Обзор клинических исследований в сегменте лекарственных препаратов для оказания паллиативной помощи детям. Сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 07-08 ноября, 2019. Санкт-Петербург: СПХФ; 2019: 47-50].
23. Mishinova SA, Zhurakov AA, Zhuravko VK. Use of unlicensed drugs and off -label drug use: focus on COVID-19. Good Clinical Practice. 2020;4:120-9 (In Russ.) [Мишинова С.А., Жураков А.А., Журавко В.К. Назначение официально не разрешенных к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструкции по применению: фокус на COVID-19. Качественная Клиническая Практика. 2020;4:120-9]. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129.
24. Titova AR, Asetskaja IL, Zyrjanov SK, Polivanov VA Unregulated (off-label) use of medicines in pediatric practice: unsolved problems. Pediatriceskaja Farmakologija. 2015;12(3):304-8 (In Russ.) [Титова А.Р., Асетская И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы. Педиатрическая Фармакология. 2015;12(3):304-8].
25. Order of the Government of the Russian Federation of September 25, 2019 No. 2170-r [cited by Jan 08, 2021]. Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_334277/ (In Russ.) [Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2019 №2170-р [цитировано 08.01.2021]. Доступно: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_334277/. [Accessed: 09-Jan-2021].
26. State Register of Medicines [cited by Jan 08, 2021]. Available: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [Accessed: 09-Jan-2021]. (In Russ.) [Государственный реестр лекарственных средств. [цитировано 08.01.2021]. Доступно: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>].
27. About the procedure for conducting research in humans. Bulletin VAK, 2002 [cited by Jan 08, 2021]. Available: <http://bio.tsu.ru/sites/default/files/Ksvedeniemiadissertantov.pdf> (In Russ.) [О порядке проведения исследований у человека. Бюллетень ВАК, 2002. [цитировано 08.01.2021]. Доступно: <http://bio.tsu.ru/sites/default/files/Ksvedeniemiadissertantov.pdf>].
28. Code of Administrative Offenses of the Russian Federation (Code of Administrative Offenses of the Russian Federation) dated 30.12.2001 N 195-FO (In Russ.) [Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях (КОАП РФ) от 30.12.2001 №195-ФЗ (последняя редакция) [цитировано 08.01.2021]. Доступно: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_346611/].
29. The Criminal Code of the Russian Federation (Criminal Code of the Russian Federation) of 13.06.1996 No. 63-FO (latest edition) (In Russ.) [Уголовный кодекс Российской Федерации (УК РФ) от 13.06.1996 №63-ФЗ (последняя редакция) [цитировано 08.01.2021]. Доступно: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_10699/].

About the Authors / Информация об авторах

Навасардян Артур Рубенович [Artur R. Navasardyan]
eLibrary SPIN 8497-8485, ORCID 0000-0002-4022-2981
Мартцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362

Габай Полина Георгиевна [Polina G. Gabay]
eLibrary SPIN 8966-6490, ORCID 0000-0002-0388-1304

Место ривароксабана в стратегии комплексной защиты пациентов с фибрилляцией предсердий

Золотовская И.А.*¹, Сабанова В.Д.¹, Давыдкин И.Л.¹

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий является неотъемлемой частью стратегии их лечения. Высокий риск развития кардиоэмболического инсульта и высокая коморбидность этой группы пациентов обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению с учетом всех имеющихся факторов риска. Фибрилляция предсердий зачастую протекает бессимптомно, и своевременное выявление этих больных может представлять одну из наиважнейших задач в комплексе мероприятий, направленных на защиту пациентов от инсульта. Рекомендации Европейского общества кардиологов 2020 г. предлагают использовать стратегию ведения пациентов «CC to ABC». Эта стратегия подразумевает ряд мероприятий, направленных на управление фибрилляцией предсердий, в том числе, на подтверждение диагноза, определение характеристики фибрилляции предсердий и тактики лечения. Одним из пунктов этой стратегии является контроль коморбидностей и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день ривароксабан имеет целый ряд убедительных и надежных данных о высоком профиле эффективности и безопасности в лечении коморбидных пациентов, имеющих не только высокий риск инсульта, но и нуждающихся в защите от коронарных событий и снижения фильтрационной функции почек. Эти данные подтверждены как результатами рандомизированных клинических исследований, так и данными реальной клинической практики. В обзоре обсуждаются литературные данные, описывающие состояние пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приема прямых пероральных антикоагулянтов, по поисковому запросу «atrial fibrillation, effectiveness and safety of rivaroxaban, warfarin, comorbidity, фибрилляция предсердий, эффективность и безопасность ривароксабана, варфарин, коморбидный статус» за период с 2010 по 2020 гг. в открытых источниках PubMed и e-library, и предложена к рассмотрению стратегия комплексной защиты пациентов с фибрилляцией предсердий при применении ривароксабана.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, эффективность, безопасность, стратегия, риски, ривароксабан.

Для цитирования: Золотовская И.А., Сабанова В.Д., Давыдкин И.Л. Место ривароксабана в стратегии комплексной защиты пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):294-302. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-17.

The Role of Rivaroxaban in a Comprehensive Protection Strategy for Patients with Atrial Fibrillation

Zolotovskaya I.A.*¹, Sabanova V.D.¹, Davydkin I.L.¹

Samara State Medical University, Samara, Russia

Anticoagulant therapy of patients with atrial fibrillation is an integral part of their treatment strategy. The high risk of developing a cardioembolic stroke and the high comorbidity of this group of patients necessitates a comprehensive approach to treatment, taking into account all available risk factors. Atrial fibrillation is often asymptomatic and timely detection of these patients can be one of the most important tasks in the complex of measures aimed at protecting patients from stroke. The European Society of Cardiology's 2020 guidelines suggest the use of a CC to ABC patient management strategy. This strategy involves a number of measures aimed at managing atrial fibrillation, including confirming the diagnosis, determining the characteristics of atrial fibrillation and treatment tactics. One of the points of this strategy is the control of comorbidities and risk factors for cardiovascular diseases. To date, rivaroxaban has a number of convincing and reliable data on a high profile of efficacy and safety in the treatment of comorbid patients who not only have a high risk of stroke, but also need protection from coronary events and decreased renal filtration function. These data are confirmed by both the results of randomized clinical trials and data from real clinical practice. The review discusses the literature data describing the condition of patients with atrial fibrillation while taking direct oral anticoagulants, according to the search query "Atrial fibrillation, effectiveness and safety of rivaroxaban, warfarin, comorbidity, atrial fibrillation, efficacy and safety of rivaroxaban, warfarin, comorbid status" for the period from 2010 to 2020 in open sources PubMed and e-library, and a strategy for the comprehensive protection of patients with atrial fibrillation when using rivaroxaban is proposed for consideration.

For citation: Zolotovskaya I.A., Sabanova V.D., Davydkin I.L. The Role of Rivaroxaban in a Comprehensive Protection Strategy for Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):294-302. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-17.

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

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) как заболевание остается одним из самых значимых факторов риска развития негативных клинических исходов, ассоциированных с высокой смертностью в популяции [1-4]. Ведение пациентов с ФП требует целостного подхода с учетом фенотипических особенностей заболевания, которые определяются рядом параметров, включая

возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний, образ жизни и психоэмоциональный статус. Одним из основополагающих компонентов стратегии лечения ФП является комплексная оценка коморбидного статуса в целях улучшения прогноза пациента в долгосрочном периоде наблюдения. Нам представляется важным оценить возможности мероприятий и лечебных технологий комплексной защиты пациентов с ФП в свете новых клинических рекомендаций.

Целью данного обзора является обсуждение материалов исследований и накопленного клинического

Received/Поступила: 23.03.2021

Accepted/Принята в печать: 24.03.2021

опыта, касающихся изучения факторов риска у пациентов с ФП, а также вопроса профилактики тромбоэмбологических событий. Для реализации поставленной цели нами проведен поисковый запрос в открытых источниках PubMed и eLibrary по ключевым словам: «atrial fibrillation, effectiveness, safety of rivaroxaban, warfarin, comorbidity, фибрилляция предсердий, эффективность, безопасность, ривароксабан, варфарин, коморбидный статус» за период с 2010 по 2020 гг. В обзоре рассматривались преимущественно оригинальные публикации.

Мультиплекативные эффекты и профилактическая стратегия раннего выявления ФП

Основа профилактической стратегии в отношении пациентов с ФП направлена, в первую очередь, на изучение факторов риска развития тромбоэмбологических событий [5]. Данное направление имеет неоценимую практическую значимость, так как позволяет специалисту вовремя принять решение в отношении начала антикоагулянтов терапии.

Накопленные знания свидетельствуют о том, что антикоагулянтную терапию при ФП нельзя рассматривать как эффективную только в аспекте уменьшения частоты возникновения кардиоэмбологического инсульта – этого недостаточно, особенно в рамках вторичной профилактики, так как в популяции по мере увеличения средней продолжительности жизни развивается мультиплекативный эффект риска развития негативных клинических исходов при ФП [6].

Мультиплекативный эффект развития негативных клинических исходов у пациентов с ФП – это накопление рисков, когда их совокупное влияние будет гораздо выше, чем каждого фактора по отдельности, что провоцирует развитие множества событий первичного и последующего порядков.

Следовательно, необходимо изменить подход диагностических критериев риска негативного клинического события, включая не только развитие кардиоэмбологического инсульта, но и сердечно-сосудистых осложнений, прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), влияние неспецифического воспаления сосудистой стенки при сахарном диабете. Мультиплекативный подход с учетом совокупности всех множественных факторов – это профилактическая стратегия, которая персонифицирована в зависимости от количества и характеристик факторов риска у пациента с ФП, с пониманием, что они нарастают, накапливаются и видоизменяются во времени и с возрастом.

В 2016 г. M. Jawad-Ul-Qamar и соавт. на страницах журнала Heart опубликовали работу, посвященную анализу публикаций по ФП в данном издании в 2015 г. [7]. За указанный период изучено 60 статей,

содержащих данные оригинальных исследований, на основании которых авторы проанализировали факторы риска развития ФП в популяции в целом и в отдельных возрастных группах, особенно, среди лиц старшей возрастной группы. Известно, что существует четкая корреляция между распространностью ФП в популяции и возрастом [8]. Более того, возраст является некоррелируемым фактором риска развития инсульта, включая кардиоэмбологический инсульт. Однако ряд клинико-диагностических параметров, таких как наличие артериальной гипертензии, гипергликемии, атеросклеротические изменения экстракраниального отдела сосудов, гипертрофия левого желудочка, изменения липидного спектра влияют на вероятность развития негативного клинического исхода при ФП [9]. Несколько ранее, в 2015 г., на Европейском конгрессе кардиологов были представлены результаты исследования, проведенного пекинскими кардиологами под руководством Y. Guo, которые привлекли внимание специалистов, так как характеризовались анализом большой выборки китайских пациентов, что позволило с высокой статистической значимостью рассчитать частоту развития инсульта в разных возрастных группах с выделением приоритетных факторов риска и/или их совокупности у больных с ФП [10]. В исследовании подчеркивается, что наиболее часто ФП встречается у пациентов старших возрастных групп. В то же время число диагностированных пациентов с ФП по оценкам экспертов может быть значительно меньше, чем есть в реальности.

Ряд работ демонстрируют, что раннее использование диагностических технологий, включая современные устройства регистрации ЭКГ в длительном режиме, позволяет диагностировать ФП за долго до появления субъективных ощущений нарушений ритма у пациента [11]. Данные шведского скринингового исследования STROKESTOP II по применению метода прерывистого ЭКГ-мониторирования у пожилых (включено более 28000 пациентов) в возрасте 75–76 лет достоверно демонстрируют наличие ранее не выявленной ФП у 4,4% участников в группе высокого риска [12]. Группу высокого риска составили пациенты с уровнем NT-proBNP ≥ 125 нг/л, т.е. априори имеющие проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН). Скрининг позволил выявить большую распространенность ФП в этой группе пациентов, чем это было известно ранее: от 8,1% до 10,5%.

Однократного измерения ЭКГ в качестве диагностики может быть недостаточно для выявления у пациента имеющейся ФП [13]. Это значит, что «недиагностированные» пациенты не начнут вовремя принимать антикоагулянтную терапию, что может значительно увеличить риск развития негативного клинического исхода. Более того, исследования, в которых использу-

зуются имплантируемые устройства, демонстрируют крайне высокую частоту эпизодов дисинхроноза сердечного ритма, в том числе, эпизоды ФП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [14]. Полученные результаты в целом свидетельствуют о недооценке числа случаев ФП в популяции.

Российские рекомендации указывают на то, что систематический скрининг ЭКГ должен рассматриваться у пожилых пациентов и у пациентов с перенесенным инсультом [15]. Одним из методов периодического контроля ЭКГ является холтеровское мониторирование, которое может проводиться от суток до недели. Более длительное холтеровское мониторирование закономерно позволяет увеличить частоту выявления ФП [16].

По результатам анализа зарубежных и российских исследований возможно говорить о том, что мультиплективный эффект развития негативных клинических исходов у пациентов с ФП ассоциирован со многими факторами: с возрастом, длительностью анамнеза сердечно-сосудистых событий, наличием АГ, ХСН, сахарного диабета, ХБП, каждый из которых увеличивает риски тромбоэмбологических событий при ФП [17-19]. В связи с этим необходимо не только научное, но и клиническое понимание влияния каждого фактора в отдельности и их совокупности на тяжесть состояния, возможность развития тромбоэмбологических осложнений, в том числе, с летальными исходами, а также коррекцию этих факторов риска в аспекте антикоагулянтной профилактической стратегии [6].

В 2016 г. M. Fisher и соавт. опубликовали результаты своего ретроспективного наблюдения за когортой пациентов ($n=274$), перенесших ишемический инсульт, имеющих в анамнезе гиперлипидемию, артериальную гипертензию, ФП, часть больных принимала анти тромботические препараты [20]. На наш взгляд интересны выводы представленного исследования: по результатам проведенного многофакторного анализа авторы показали, что в большинстве случаев была возможность предотвратить развитие инсульта при условии проведения своевременной коррекции основных факторов риска. Данная работа подтверждает, что для снижения риска развития неблагоприятных клинических событий у пациента с ФП необходимо применение антикоагулянтной терапии в комплексе с индивидуальной программой коррекции факторов риска у конкретного пациента.

Фибрилляция предсердий и инсульт: антикоагулянтная терапия

Достаточно длительное время в исследованиях и в условиях реальной клинической практики изучался вопрос риска развития кардиоэмбологического инсульта у пациентов с ФП, чему есть свое научное обоснование и широкая доказательная база [21,22]. Однако на се-

годняшний день на данный вопрос следует обратить внимание с точки зрения развития ФП у пациентов, перенесших инсульт любого типа, а, следовательно, это вопрос вторичной профилактики. С периода публикаций работ L.A. Sposato и соавт. (2014 г., 2015 г.) известно, что повышение приверженности к проведению кардиомониторинга и совершенствование его технологии привели к увеличению диагностированной ФП у пациентов, перенесших ишемический инсульт, включая инсульт атеротромботического типа, и транзиторную ишемическую атаку [23,24]. Авторы показали, что у 23,7% пациентов, у которых до острого нарушения мозгового кровообращения никогда не были зафиксированы эпизоды аритмии, после проведения кардиомониторинга диагностируется ФП. Следовательно, внедрение программ длительного кардиомониторинга для выявления ФП с целью предотвращения развития инсульта поможет своевременно адаптировать схемы лечения к профилям риска пациентов, что, в конечном итоге, улучшит результаты лечения [25]. Риск инсульта у пациентов с ФП ассоциирован с увеличением возраста: чем старше пациент, тем выше риск.

В настоящее время большинство клинических рекомендаций предлагают использовать оценочную шкалу CHA₂DS₂-VASc для принятия решения об антикоагулянтной терапии [26,27]. Интерпретация риска зависит от количества набранных баллов: чем выше балл, тем выше риск развития инсульта, что предполагает старт антикоагулянтной терапии. На сегодняшний день всем пациентам с ФП и риском инсульта, оцененным по шкале CHA₂DS₂-VASc и имеющим 1 и более балла для мужчин и 2 и более балла для женщин следует рассмотреть назначение антикоагулянтов, позволяющих снизить вероятность развития острого нарушения мозгового кровообращения и смерти [28,29].

В условиях реальной клинической практики пероральный антикоагулянт, выбранный в качестве лекарственного средства для профилактической стратегии, должен обеспечивать надежную профилактику инсульта у пациентов с ФП и, в то же время, иметь благоприятный профиль безопасности. Последние крупные мета-анализы показали, что прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) как класс лекарственных средств имеют лучший профиль безопасности с меньшим количеством жизнеугрожающих кровотечений по сравнению с варфарином [30]. В связи с этим интересно представить к рассмотрению результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) ROCKET AF по изучению эффективности и безопасности ривароксабана [31]. В исследование ROCKET AF было включено 14264 пациента, средний возраст которых составил 73 года, медиана наблюдения – 707 дней. Стоит отметить высокую полиморбидность пациентов, включенных в исследование: 55,0% пациентов уже имели в анамнезе

предшествующий инсульт, транзиторную ишемическую атаку или системную эмболию, более чем у 60% пациентов имелась ХСН, у 40% – сахарный диабет и другие сопутствующие заболевания. Стоит отметить, что пациенты в исследовании ROCKET AF имели наиболее высокие риски инсульта (средний балл по шкале CHADS₂ – 3,5 балла) и кровотечений (62% пациентов имели по HAS-BLED > 3 баллов). Высокие риски инсульта и коморбидность пациентов в исследовании ROCKET AF, в отличие от характеристик пациентов в рандомизированных клинических исследованиях других пероральных антикоагулянтов, являются чрезвычайно важным фактом, потому что изучение лекарственного препарата в наиболее типичной популяции позволяет ожидать воспроизведимости результатов исследования в реальной практике. Пациенты получали лечение в среднем 590 дней, и в ходе исследования риск инсульта на фоне лечения ривароксабаном снизился на 21,0% в сравнении с группой, получающей варфарин (популяция безопасности). Кроме этого, обращает на себя внимание факт значимого снижения частоты кровотечений из жизненно важных органов – на 31,0%, внутричерепных кровотечений – на 33,0%, смертельных кровотечений – на 50,0% в группе пациентов, получавших ривароксабан в сравнении с варфарином. Частота больших и небольших клинически значимых кровотечений при применении ривароксабана и варфарина была сопоставима.

Стоит отметить, что риск инсульта у пациентов с ФП и ХБП превышает риск таких исходов у пациентов с ФП без ХБП [32]. Благоприятный профиль эффективности и безопасности у пациентов с ФП и умеренной почечной недостаточностью, принимающих ривароксабан в сниженной дозе (15 мг 1 р/д), сохраняется, как и у пациентов с сохраненной функцией почек, получающим 20 мг ривароксабана ежедневно. Так, в субанализе исследования ROCKET AF, в котором принимали участие коморбидные больные ФП с высоким риском кровотечений, в популяции пациентов с умеренным снижением функции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) применение ривароксабана было связано с меньшим риском смертельных кровотечений на 61% (отношение рисков [ОР] 0,39, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,15-0,99) в сравнении с варфарином при благоприятном профиле эффективности [33]. Показатели эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина были сопоставимы у пациентов с ФП, независимо от возраста, но при этом применение ривароксабана у пожилых пациентов старше 75 лет позволяет предотвратить больше нежелательных событий (ишемический инсульт, жизнеугрожающие кровотечения и смерть от всех причин) в сравнении с данными группы пациентов, принимающих варфарин, и данными группы более молодых пациентов [34].

Таким образом, ривароксабан показал высокие показатели эффективности в самой «тяжелой» популяции пациентов, имеющих наиболее высокий риск инсульта, что соответствует повседневной клинической практике.

Данные, полученные в рандомизированном исследовании, дополняются результатами реальной клинической практики. В наблюдательном крупномасштабном проспективном исследовании Xantis Pooled с участием более 11 тысяч пациентов из 47 стран мира большая часть пациентов с ФП также, как и в исследовании ROCKET AF, была пожилого возраста (средний возраст 71 год) [35,36]. Результаты исследования показали, что более чем у 96,0% пациентов не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления, частота инсультов была низкой – менее 1 события/100 пациенто-лет, а количество больших кровотечений было небольшим – 1,5%. В проспективном исследовании SAFIR у пациентов с ФП старческого возраста прием ривароксабана сопровождался значимым снижением частоты развития внутримозговых кровотечений на 62%, фатальных кровотечений на 58%, а больших кровотечений на 47% в сравнении с антагонистами витамина К (АВК) [37]. Следует отметить, что безопасность ривароксабана в этом исследовании была продемонстрирована у наиболее уязвимой группы пациентов: средний возраст пациентов составил 86 лет, самому молодому пациенту было 80 лет, а почти четверть всех участников исследования была старше 90 лет. Уникальность исследования SAFIR заключается в том, что оно является единственным проспективным исследованием показателей безопасности и эффективности ПОАК у пациентов гериатрической возрастной группы, и подобные данные отсутствуют среди других ПОАК. При этом выигрыш в безопасности при применении ривароксабана у пациентов старческого возраста не компенсировался снижением эффективности. При высоком риске ишемических событий (средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc – 4,6 баллов) и высокой коморбидности (индекс Чарльсона – 6,7 баллов) частота развития ишемических инсультов имела тенденцию к снижению в сравнении с варфарином. В наблюдательных исследованиях Coleman и Martinez, в которых также изучалась терапия ривароксабаном у гериатрических пациентов (средний возраст более 80 лет), терапия ривароксабаном сопровождалась значимым снижением риска инсульта и системной эмболии на 39% и 32% соответственно по сравнению с варфарином без значительного увеличения риска больших кровотечений [38,39].

Известно, что для стратификации риска инсульта у пациентов с ФП рекомендуется использовать шкалу CHA₂DS₂-VASc, для оценки риска кровотечений –

шкалу HAS-BLED [3,40-42]. Многие факторы риска инсульта также связаны с повышенным риском кровотечений, и в ряде случаев трудно принять компромиссное решение в отношении длительной антикоагулянтной терапии. Согласно современным рекомендациям риск кровотечений в отсутствии абсолютных противопоказаний к применению оральных антикоагулянтов не должен сам по себе влиять на решение о их назначении при наличии показаний к применению. Для снижения риска кровотечения рекомендуется своевременно выявлять факторы, его провоцирующие, и модифицировать их. Кроме того, оценка риска кровотечений позволяет выявить пациентов, нуждающихся в пристальном наблюдении лечащего врача.

Фибрилляция предсердий и риски развития сердечно-сосудистых событий

В метаанализе четырех регистрационных рандомизированных исследований ПОАК было показано, что большинство смертей пациентов с ФП, принимающих антикоагулянтную терапию, связаны с сердечно-сосудистыми причинами, в то время как инсульт и кровотечение представляют собой лишь небольшую долю в структуре причин летальных исходов [43]. Это может быть связано с тем, что большинство пожилых пациентов с ФП имеют высокий риск коронарных событий. В ходе 2-х летнего наблюдения в программе EORP-AF отмечался высокий уровень нежелательных явлений, особенно – смертности от всех причин, причем, высокий риск был связан с основными сердечно-сосудистыми сопутствующими заболеваниями, отличными от ФП [44]. Так, 5,0% пациентов умерли в течение наблюдения, в основном, из-за сердечно-сосудистых причин (61,8%). Ведущими причинами кардиальной смертности стали ХСН, острый инфаркт миокарда и аритмии.

Негативное влияние ХСН на прогноз пациента с ФП очевидно. ФП и ХСН часто представлены у одного больного, и оказывают друг на друга негативное влияние. Данные А. Makibi и соавт. показывают, что не менее 16,0% случаев госпитализации с ХСН в стационары спровоцированы ФП [45], это важный момент, который нуждается в дополнительном обсуждении. Так, в условиях реальной клинической практики пациент с ХСН также нуждается в дополнительном кардиомониторинге для выявления ФП, как и ранее описанная ситуация пациентов, перенесших инсульт. Совершенно очевидно, что риск развития ФП при ХСН крайне высок, что обусловлено наличием морфологического субстрата, а именно – кардиомиоцитов, готовых к возникновению быстрой и дезорганизованной электрической активности в предсердиях [46,47]. В исследовании, проведенном D.D. McManus и соавт., также показано, что среди всех пациентов ($n=9748$),

госпитализированных с декомпенсацией ХСН, 39,7% в анамнезе имели ФП, а у 4,6% ФП впервые диагностирована в период госпитализации [48]. Если ХСН развивается у пациентов с ФП, то следует проводить тщательный мониторинг основных клинических критериев (одышки, массы тела, диуреза, сатурации крови) с целью своевременного контроля возможной декомпенсации состояния. Декомпенсация ХСН при ФП всегда приводит к госпитализации пациента с последующими низкими шансами на восстановления синусового ритма [49].

Фундаментальные работы, проведенные в XX веке, демонстрируют, что при ФП может происходить снижение сердечного выброса до 25,0% [50]. В условиях ХСН дополнительная потеря возможности сокращения миокарда от ФП усугубляет такие симптомы, как одышка и снижение толерантности к физической нагрузке [51]. Сердечная недостаточность приводит к ремоделированию кальциевого цикла и структурным изменениям в предсердиях, которые поддерживают ФП, в свою очередь, ФП усугубляет сердечную недостаточность, снижая сердечный выброс [52].

В условиях реальной клинической практики оценить риск развития коронарных событий у пациента с ФП возможно с помощью шкалы 2MACE [53]. Значение шкалы $2MACE \geq 3$ баллов позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью предсказать развитие коронарных событий у пациентов с ФП (ОР 3,92, 95%ДИ 2,41-6,40; $p<0,001$) [53]. При многофакторном анализе не только ФП, а любая иная сердечно-сосудистая причина госпитализации была статистически значимо связана с увеличением смертности в течение 2-х летнего наблюдения. Данные EORP-AF согласуются с результатами мета-анализа четырех РКИ: основными причинами смерти пациентов с ФП на фоне приема пероральных антикоагулянтов являлись осложнения со стороны сердца, например – инфаркт миокарда, а не ишемические инсульты. По данным отечественных регистров 2/3 российских пациентов с ФП имеют сопутствующую ишемическую болезнь сердца, что практически в 5 раз повышает риск инфаркта миокарда у пациентов с ФП [55], поэтому для них важно выбрать антикоагулянт, который будет способствовать не только защите от инсульта, но и дополнительно обладать способностью снижать риск коронарных событий.

В ряде крупных мета-анализов клинических исследований ривароксабан значимо снижал риск развития инфаркта миокарда/острого коронарного синдрома для широкого круга пациентов, более того, смертность от всех причин в данной группе пациентов также была существенно ниже [56-59]. У пациентов с ФП и ишемической болезнью сердца/болезнью периферических артерий терапия ривароксабаном значимо снижала

риск инсульта, инфаркта миокарда и ампутаций/реваскуляризаций нижних конечностей без значительного увеличения риска больших кровотечений в сравнении с пациентами, принимавшими варфарин [60].

Фибрилляция предсердий и ренальные риски

У многих пациентов с ФП может развиваться прогрессирующее ухудшение функции почек, усиливающееся с возрастом. ХБП и ФП имеют много общих факторов риска, что затрудняет определение вклада отдельных факторов в состояние или связанные с ним исходы [61-63].

Применение antagonистов витамина К у пациентов с ФП может еще больше усугублять снижение функции почек, вероятно, из-за усиления кальцификации стенок артерий [64,65]. По данным сравнительного анализа влияния ривароксабана, апиксабана, дабигатрана и варфарина X. Yao с соавт. на функцию почек у пациентов с неклапанной ФП ($n=9769$, средний возраст 73 года) риск снижения функции почек у пожилого пациента с ФП может быть ниже на терапии ПОАК, чем на терапии варфарином. Объединенный сравнительный анализ трех ПОАК в сравнении с варфарином продемонстрировал уменьшение риска ухудшения фильтрационной функции почек на 23% (95%ДИ 0,66-0,89; $p<0,001$), удвоения креатинина – на 38% (95%ДИ 0,40-0,95; $p=0,03$), развития острого почечного повреждения – на 32% (95%ДИ 0,58-0,81; $p<0,001$). При сопоставлении каждого ПОАК с варфарином оказалось, что вклад ривароксабана в полученные результаты оказался наибольшим. Назначение ривароксабана было ассоциировано со снижением риска ухудшения фильтрационной функции почек (ОР 0,73, 95%ДИ 0,62-0,87; $p<0,001$), удвоения уровня креатинина (ОР 0,46, 95%ДИ 0,28-0,75; $p<0,01$) и острого почечного повреждения (ОР 0,69, 95%ДИ 0,57-0,84; $p<0,001$). Применение дабигатрана по сравнению с варфарином ассоциировалось со снижением лишь двух показателей – уменьшением риска ухудшения фильтрационной функции почек (ОР 0,72, 95%ДИ 0,56-0,93; $p=0,01$) и острого почечного повреждения (ОР 0,55, 95%ДИ 0,40-0,77; $p<0,001$). Статистически значимого снижения частоты неблагоприятных воздействий на функцию почек в сравнении с варфарином при применении апиксабана не было установлено [66]. Эти результаты отражены в рекомендациях American College of Cardiology по ФП 2019 г. [67]. По данным исследования THE RIVAL STUDY у пациентов с ФП терапия ривароксабаном была связана со статистически значимым снижением риска развития терминальной ХБП и острым почечным повреждением в сравнении с варфарином за счет более предсказуемого антикоагулянтного действия [68].

Данные российского исследования профиля эффективности и безопасности ривароксабана у 9725 пациентов с ФП и ХБП 4 стадии, опубликованного в 2020 г., свидетельствуют о снижении концентрации креатинина и улучшении функции почек у пациентов с ФП на фоне приема ривароксабана в сравнении с группой больных, принимающих варфарин [69]. Таким образом, в целом ряде клинических исследований были продемонстрированы убедительные и надежные данные о преимуществах использования ривароксабана у пациентов с ХБП.

Важно отметить, что, в отличие от других ПОАК, почечная дозировка проспективно изучена только у ривароксабана в РКИ ROCKET AF, в которое было включено наибольшее количество больных со сниженным клиренсом креатинина (30-49 мл/мин) [33]. Снижение клиренса креатинина было единственным критерием снижения дозы ривароксабана в исследовании ROCKET AF, в то время как в исследовании RELY доза дабигатрана определялась случайным образом при рандомизации, а в исследовании ARISTOTLE доза зависела от нескольких критериев (возраст старше 80 лет, масса тела менее 60 кг, уровень креатинина сыворотки 1,5 мг/дл или более), что затрудняет ее подбор [70,71]. Ошибки при дозировании ПОАК и использование необоснованно низких доз ПОАК может стать причиной нежелательных явлений и увеличивать риск инсульта и системной эмболии. Наличие отдельно изученной в проспективном исследовании почечной дозировки и более широкая популяция пациентов с ХБП позволяет уверенно применять ривароксабан у этой группы пациентов.

Влияние когнитивных нарушений на приверженность к терапии

ФП является независимым фактором развития когнитивных нарушений. Количество «немых» ишемических инфарктов мозга и когнитивных нарушений значительно выше у пациентов с фибрилляцией предсердий, чем у пациентов с синусовым ритмом. В исследовании Rotterdam Scan Study у 1015 пациентов с ФП в течение 3,6 лет изучалась корреляция между «немыми» инфарктами и риском развития когнитивных нарушений и деменции [72].

Исследование I. Marzona с соавт., включавшее анализ двух рандомизированных контролируемых исследований с участием 31 546 пациентов, показало, что ФП связана с повышенным риском развития когнитивных нарушений (ОР 1,14, 95%ДИ 1,03-1,26), деменцией (ОР 1,30, 95%ДИ 1,14-1,49), потерей самостоятельности в выполнении повседневной жизнедеятельности (ОР 1,35, 95%ДИ 1,19-1,54) и поступлением в учреждения длительного ухода (ОР 1,53, 95%ДИ 1,31-1,79) [73]. Результаты были сопостави-

мыми среди участников с инсультом и без него, а также получавших антигипертензивные препараты.

Мета-анализ восьми проспективных наблюдательных исследований с участием 77668 пациентов включал пожилых пациентов (средний возраст 61-84 года) с нормальными когнитивными функциями на исходном этапе, из которых 11700 (15%) имели ФП [74]. После среднего периода наблюдения 7,7-9,1 года (диапазон от 1,8 до 30 лет) у 6,5% пациентов развилась деменция. В связи с этим очевидно, что терапия антагонистами витамина К является сложной задачей: она требует специфического для пациента титрования и периодической корректировки назначенной дозы на протяжении всей терапии, чтобы контролировать МНО (эффективный и безопасный диапазон – 2-3), что представляется не всегда реализуемым [75].

Пожилые пациенты и пациенты с когнитивными нарушениями склонны забывать и пропускать прием лекарственных средств [76]. Однократный режим дозирования ривароксабана позволяет достичь лучшую приверженность пожилых пациентов с ФП к лечению. Календарная упаковка Касарелто® помогает не пропустить прием лекарства или не принять лекарство по ошибке дважды даже пациентам с нарушением когнитивных функций.

Высокая приверженность пожилых пациентов с ФП лечению при применении ривароксабана – необходимое условие для более эффективной и безопасной профилактики инсульта.

References / Литература

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5. DOI:10.1001/jama.285.18.2370.
2. Collia S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1142-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
3. Borre ED, Goode A, Raitt G, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2018;118(12):2171-87. DOI:10.1055/s-0038-1675400.
4. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
5. Stakhovskaya LV, Klochihina OA, Korotkevich IA, et al. Analysis of prognostic indicators-predictors of death in stroke patients. *Astrakhan Medical Journal*. 2018;13(2):97-103 (In Russ.) [Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Короткевич И.А., и др. Анализ прогностических показателей-предикторов летального исхода у больных инсультом. Астраханский Медицинский Журнал. 2018;13(2):97-103]. DOI:10.17021/2018.13.2.97.103.
6. Zolotovskaya IA, Davydkin IL. The concept of the multiplicative effect of the risk of recurrent thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2016;141(2):28-32 (In Russ.) [Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Концепция мультиплексивного эффекта риска развития повторных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Сибирский Медицинский Журнал (Иркутск). 2016;141(2):28-32].
7. Jawad-Ul-Qamar M, Kirchhof P. Almanac 2015: atrial fibrillation research in Heart. *Heart*. 2016;102:573-80. DOI:10.1136/heartjnl-2015-307809.
8. Poteshkina NG, Troshina AA, Maslova MY. Antithrombotic therapy in the prevention of stroke in elderly patients with atrial fibrillation. *Clinical Gerontology*. 2019;25(7-8):54-60 (In Russ.) [Потешкина Н.Г., Трошина А.А., Маслова М.Ю. Анти thrombotическая терапия в профилактике инсульта у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий. Клиническая Геронтология. 2019;25(7-8):54-60]. DOI:10.26347/1607-2400201907-08054-060.
9. Ibragimova GZ, Sabirova AR, Bilalova RR, et al. Risk factors of ischemic cardioembolic stroke. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019;12(5):20-4 (In Russ.) [Ибрагимова Г.З., Сабирова А.Р., Билалова Р.Р., и др. Факторы риска ишемического кардиоэмболического инсульта. Вестник Современной Клинической Медицины. 2019;12(5):20-4]. DOI:10.20969/vskm.2019.12(5).20-24.
10. Guo Y, Wang H, Tian Y, et al. Multiple risk factors and ischaemic stroke in the elderly Asian population with and without atrial fibrillation. An analysis of 425,600 Chinese individuals without prior stroke. *Thromb Haemost*. 2016;115(1):184-192. DOI:10.1160/TH15-07-0577.
11. Y Guo, J Guo, X Shi, et al. Mobile health technology-supported atrial fibrillation screening and integrated care: A report from the mAFA-II trial Long-term Extension Cohort. *European Journal of Internal Medicine*. 2020;82:105-11. DOI:10.1016/j.ejm.2020.09.024.
12. Gudmundsdottir KK, Fredriksson T, Svensberg Eet al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. *Europace*. 2020;22:24-32. DOI:10.1093/europace/euz255.
13. Devyashina KS, Oganyan KG, Panchoyan SM, et al. The possibility of early diagnostics of atrial fibrillation in patients with high risk of its development. *Russian Family Doctor*. 2018; 22(2):14-8 (In Russ.) [Девяшина К.С., Оганян К.Г., Панчоян С.М., и др. Возможность раннего выявления фибрилляции предсердий у пациентов с высоким риском ее развития. Российский Семейный Врач. 2018; 22(2):14-8]. DOI:10.17816/RFD2018214-18.
14. Bertaglia E, Blank B, Blomström-Lundqvist C, et al. Atrial high-rate episodes: prevalence, stroke risk, implications for management, and clinical gaps in evidence. *Europace*. 2019;21(10):1459-67. DOI:10.1093/europace/euz172.
15. Atrial fibrillation and flutter in adults. Clinical guidelines. Available from: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-fibrillatsiya-i-trepetanie-predserdii-u/> (In Russ.) [Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации. Доступно на: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-fibrillatsiya-i-trepetanie-predserdii-u/>].
16. 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;ehaa612. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.

Заключение

Таким образом, всесторонняя защита пациента с ФП должна обеспечивать не только снижение риска инсульта, транзиторных ишемических атак или системной эмболии, но и снижение риска коронарных событий, защиту почек и обеспечение высокой приверженности пациентов к лечению. Применение ривароксабана позволяет комплексно подходить к решению важной медицинской задачи защиты пожилых и коморбидных пациентов от этих неблагоприятных событий. Удобный режим дозирования, наличие календарной упаковки, снижающей вероятность ошибок при применении этого препарата, безопасность длительного ежедневного приема в полной и/или сниженной дозе, в том числе, при наличии ХБП диктует целесообразность преимущественного выбора Касарелто® для пациентов с ФП в сравнении с варфарином.

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-M_RIV-RU-0042-1

Rivaroxaban for Patients with Atrial Fibrillation Ривароксабан при фибрилляции предсердий

17. Melnikov NP, Yashin SM. Atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(4):47-52 (In Russ.) [Мельников Н.П., Яшин С.М. Фибрилляция предсердий у пациентов с хронической болезнью почек. Вестник Аритмологии. 2019;26(4):47-52]. DOI:10.35336/VA-2019-3-47-52.
18. Kirgizova MA, Batalov RE, Tatarsky BA, et al. Atrial fibrillation and hypertension: current understanding of the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2019;34(3):13-20 (In Russ.) [Киргизова М.А., Баталов Р.Е., Татарский Б.А., и др. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2019;34(3):13-20]. DOI:10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20.
19. Obreza AG, Kulikov NV. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: the control of thromboembolic risk. *Kardiologija*. 2020;60(7):108-14 (In Russ.) [Обреза А.Г., Куликов Н.В. Фибрилляция предсердий и сахарный диабет: контроль риска тромбоэмболии. Кардиология. 2020;60(7):108-14]. DOI:10.18087/cardio.2020.7.n1146.
20. Fisher M, Moores L, Alsharif MN, et al. Definition and Implications of the Preventable Stroke. *JAMA Neurol*. 2015;73:186-9. DOI:10.1001/jamaneurol.2015.3587.
21. National Clinical Guideline Centre (UK). National Clinical Guideline Centre: Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. Clinical guideline: Methods, evidence and recommendations. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
22. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8. DOI:10.1161/01 STR.22.8.983.
23. Sposato LA, Riccio PM, Hachinski VH. Poststroke atrial fibrillation: cause or consequence? Critical review of current views. *Neurology*. 2014;82:1180-6. DOI:10.1212/WNL.0000000000000265.
24. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:377-87. DOI:10.1016/S1474-4422(15)70027-X.
25. Cerasuolo JO, Cipriano LE, Sposato LA. The complexity of atrial fibrillation newly diagnosed after ischemic stroke and transient ischemic attack: advances and uncertainties. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(1):28-37. DOI:10.1097/WCO.0000000000000410.
26. Chiang CE, Okumura K, Zhang S, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2017;33(4):345-367. DOI:10.1016/j.joa.2017.05.004.
27. Kirchhof P, Benussi S, Koteka D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. DOI:10.5603/KP.2016.0172.
28. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86. DOI:10.1136/bmj.324.7329.71.
29. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006186. DOI:10.1002/14651858.CD006186.pub2.
30. Xue Z, Zhang H. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Asians With Atrial Fibrillation: Meta-Analysis of Randomized Trials and Real-World Studies. *Stroke*. 2019;50(10):2819-28. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.026054.
31. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
32. Turakhia MP, Blankenstijn PJ, Carrero JJ, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J*. 2018;39(24):2314-25. DOI:10.1093/euheartj/ehy060.
33. Fox KAA, Piccini JP, 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(19):2387-94. DOI:10.1093/euheartj/ehr342.
34. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) 2014;130(2):138-46. DOI:10.1161/CIRCULATION-AHA.113.005008.
35. Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:141-53. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
36. Camm AJ, Amarencio 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/euheartj/ehv466.
37. Hanon O, Vidal JS, Pisiccia-Doneze G, et al. Bleeding risk in elderly subjects more than 80 years in atrial fibrillation treated by rivaroxaban anticoagulant. *Heart*. 2020 Dec 1;heartjnl-2020-317923. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317923.
38. Coleman CI, Weeda ER, Nguyen E, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients 80+ years of age with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4(4):328-9. DOI:10.1093/ehjqccj/qcx044.
39. Martinez BK, Sood N, Bunz T, et al. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e008643. DOI:10.1161/JAHA.118.008643.
40. January CT, Wann LS, Alpert JS, 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(21):e1-76. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.022.
41. Inoue H, Nozawa T, Hirai T, et al. Accumulation of risk factors increases risk of thromboembolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J*. 2006;70(6):651-6. DOI:10.1233/circj.70.651.
42. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat 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.
43. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, et al. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis*. 2013;2013:640723. DOI:10.1155/2013/640723.
44. Proietti M, Laroche C, Opolski G, et al. "Real-world" atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace*. 2017;19:722-33. DOI:10.1093/europace/euw112.
45. Makubi A, Hage C, Lwakatare J, et al. Contemporary aetiology, clinical characteristics and prognosis of adults with heart failure observed in a tertiary hospital in Tanzania: the prospective Tanzania Heart Failure (TaHeF) study. *Heart*. 2014;100:1235-41. DOI:10.1136/heartjnl-2014-305599.
46. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133:484-92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022835.
47. Kirchhof P, Benussi S, Koteka D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
48. McManus DD, Saczynski JS, Lessard D, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and prognosis of patients with heart failure and atrial fibrillation (the Worcester Heart Failure Study). *Am J Cardiol*. 2013;111:1460-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.01.298.
49. Ouditaya A, Wong CX, Williams R, et al. Prognostic Importance of Atrial Fibrillation Timing and Pattern in Adults With Congestive Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail*. 2017;23(1):56-62. DOI:10.1016/j.cardfail.2016.08.005.
50. Naito M, David D, Michelson EL, et al. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J*. 1983;106(2):284-91. DOI:10.1016/0002-8703(83)90194-1.
51. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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 J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
52. Denham NC, Pearman CM, Caldwell JL, et al. Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Front Physiol*. 2018;9:1380. DOI:10.3389/fphys.2018.01380.
53. Moiseev S. Which scores should use cardiologist to predict outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation? *Clin Pharmacol Ther*. 2020;29(4):5-16 (In Russ.) [Моисеев С.В. Какие шкалы должен использовать кардиолог у пациентов с фибрилляцией предсердий? Что нового? Клиническая Фармакология иTerапия. 2020;29(4):5-16. DOI:10.32756/0869-5490-2020-4-5-16.
54. Pastori D, Farcomeni A, Poli D, et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. *Intern Emerg Med*. 2016;11(2):199-204. DOI:10.1007/s11739-015-1326-1.
55. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(4):366-77 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра КардиоВАСкулярных ЗАБолеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366-77]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
56. Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2:e001592. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001592.
57. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis*. 2013;24(8):628-35. DOI:10.1097/MCA.0000000000000031.
58. Loke YK, Pradhan S, Ka-Yan Yeong J, et al. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Oct;78(4):707-17. DOI:10.1111/bcpt.12376.
59. Kupo P, Szaka Z, Solyma M, et al. Direct Anticoagulants and Risk of Myocardial Infarction, a Multiple Treatment Network Meta-Analysis Angiology. 2020;71(1):27-37. DOI:10.1177/0003319719874255.
60. Coleman CI, Baker WL, Meinecke AK, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease. *Eur Heart J - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020;6:159-66. DOI:10.1093/ehjcvp/pvz047.
61. Sandhu RK, Kurth T, Conen D, et al. Relation of renal function to risk for incident atrial fibrillation in women. *Am J Cardiol*. 2012;109:538-42. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.10.006
62. Shang W, Li L, Huang S, et al. Chronic kidney disease and the risk of new-onset atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2016;11:e0155581. DOI:10.1371/journal.pone.0155581.
63. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000102. DOI:10.1161/JAHA.112.000102.
64. Brodsky S.V, Nadasy T, Rovin B.H, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. 2011;80:181-9. DOI:10.1038/ki.2011.44.

Rivaroxaban for Patients with Atrial Fibrillation Ривароксабан при фибрилляции предсердий

65. Chatrou ML, Winckers K, Hackeng TM et al. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood Rev.* 2012;26(4):155-66. DOI:10.1016/j.blre.2012.03.002.
66. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2621-32. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
67. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019;140(2):e125-51. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
68. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *The American Journal of Medicine.* 2019;132(9):1078-83. DOI:10.1016/j.amjmed.2019.04.013.
69. Chashkina MI, Kozlovskaya NL, Andreev DA, et al. Prevalence of Advanced Chronic Kidney Disease in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Hospitalized in Cardiology Departments. *Kardiologija.* 2020;60(2):12-8 [In Russ.] [Чашкина М.И., Козловская Н.Л., Андреев Д.А., и др. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. Кardiология.] 2020;60(2):12-8]. DOI:10.18087/cardio.2020.2.n823.
70. Hohnloser SH, 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(22):2821-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehs274.
71. Hijazi Z, Hohnloser SH, 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 (9):961-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
72. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent Brain Infarcts and the Risk of Dementia and Cognitive Decline. *N Engl J Med.* 2003;348:1215-22 DOI:10.1056/nejmoa022066.
73. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ.* 2012;184(6):E329-36. DOI:10.1503/cmaj.111173.
74. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2012;9(11):1761-8. DOI:10.1016/j.hrthm.2012.07.026.
75. Ten Cate V, ten Cate H, Verheugt FWA, et al. The Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF). *Neth Heart J.* 2016;24:574-80. DOI:10.1007/s12471-016-0874-y.
76. O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, et al. Reasons for warfarin discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014;168:487-94. DOI:10.1016/j.ahj.2014.07.002.

About the Authors / Сведения об авторах

Золотовская Ирина Александровна [Irina A. Zolotovskaya]

ORCID 0000-0002-0555-4016

Сабанова Виктория Давыдовна [Victoria D. Sabanova]

ORCID 0000-0003-0296-4236

Давыдкин Игорь Леонидович [Igor L. Davydkin]

ORCID 0000-0003-0645-7645

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием

Герасименко А.С.* , Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Петров В.И.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Внутричерепное кровоизлияние является наиболее тяжелым и жизнеугрожающим осложнением антикоагулянтной терапии, которое возникает у 0,3-0,7% пациентов в год. Наличие у человека фибрилляции предсердий требует назначения антикоагулянтов с целью профилактики системных тромбоэмболий, и развитие внутричерепного кровоизлияния у таких пациентов представляется весьма непростой клинической ситуацией для врача. С одной стороны, возникает необходимость реверсии действия препаратов для предотвращения увеличения объема гематомы. С другой стороны, прекращение антикоагулянтной терапии ведет к значительному повышению риска тромбоэмбологических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Авторами был выполнен обзор клинических рекомендаций и исследований, посвященных вопросам терапии пациентов с фибрилляцией предсердий, у которых на фоне приема антикоагулянтов возникло внутричерепное кровотечение. Было выявлено, что в настоящее время мы не располагаем достаточным количеством убедительных данных, касающихся вопросов реверсии действия антикоагулянтов при геморрагическом инсульте и оптимального времени возобновления антикоагулянтной терапии после перенесенного внутричерепного кровоизлияния. Связано это, в первую очередь, с отсутствием крупных рандомизированных проспективных исследований в этой области. Большинство имеющихся клинических рекомендаций основано на ретроспективных данных и мнении экспертов, но в скором времени ожидаются результаты нескольких клинических испытаний, которые предоставляют дополнительную информацию в отношении терапии таких пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, внутричерепное кровоизлияние, геморрагический инсульт, прямые оральные антикоагулянты, варфарин.

Для цитирования: Герасименко А.С., Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Петров В.И. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):303-309. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-13.

Anticoagulation therapy in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage

Gerasimenko A.S.* , Gorbatenko V.S., Shatalova O.V., Petrov V.I.
Volgograd State Medical University, Moscow, Russia

Intracerebral hemorrhage (ICH) is severe and fatal complication of anticoagulant therapy with an incidence 0.3-0.7 % per year. For patients with atrial fibrillation (AF) anticoagulants are administered for decreasing risk of stroke and systemic embolism. In this case the occurrence of intracranial bleeding is hard task for doctor. From the one side it is necessary to reverse the action of the drug for preventing the growth of hematoma. At the same time the discontinuation of therapy increases the risk of systemic embolism for patients with AF significantly. Clinical guidelines and studies have been reviewed about ICH during anticoagulant therapy. Nowadays there is no quality evidence about reversal of anticoagulant effects after ICH and optimal time of resumption of anticoagulant therapy. Firstly, we do not have large randomized controlled trials on this issue. The majority of clinical guidelines were based on retrospective studies and opinions of experts. Soon several randomized controlled trials will be finished and new data will be presented.

Key words: atrial fibrillation, intracranial hemorrhage, hemorrhagic stroke, direct oral anticoagulants, warfarin.

For citation: Gerasimenko A.S., Gorbatenko V.S., Shatalova O.V., Petrov V.I. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):303-309. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-13.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): 16any_61@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из основных причин развития инсульта. У каждого пятого пациента ишемический инсульт обусловлен наличием ФП в анамнезе [1]. Для предотвращения кардиоэмбологического инсульта у пациентов с ФП рекомендуется назначение пероральных антикоагулянтов. Тяжелое

кровотечение является основным фатальным осложнением антикоагулянтной терапии, проявляющимся у 0,3-4,5% пациентов в год в виде желудочно-кишечного кровотечения и у 0,3-0,7% в год – в виде внутричерепного кровоизлияния [2]. Хотя желудочно-кишечное кровотечение – более распространенное осложнение антикоагулянтной терапии, внутричерепное кровоизлияние является основной причиной заболеваемости и смертности, связанной с кровотечением.

Received/Поступила: 03.06.2020

Accepted/Принята в печать: 16.06.2020

Геморрагические инсульты (ГИ) составляют 10-20% от общего числа инсультов и имеют более неблагоприятный прогноз по сравнению с ишемическими [3]. Наличие у пациента ФП является важным независимым предиктором плохого исхода ГИ наряду с возрастом и степенью тяжести инсульта [3,4]. Внутричерепное кровоизлияние, связанное с приемом антикоагулянтов, составляет до 20% от числа всех ГИ и имеет худший прогноз по сравнению со спонтанным кровоизлиянием [5]. Лечение таких пациентов сопряжено с целым рядом сложностей, связанных, с одной стороны, с необходимостью реверсии действия антикоагулянтов с целью предотвращения увеличения объема гематомы, с другой стороны – с повышением риска тромбоэмбологических осложнений после отмены препаратов.

Реверсия действия варфарина при внутричерепном кровоизлиянии

В 2019 г. были опубликованы рекомендации Европейской организации по борьбе с инсультом по реверсии действия оральных антикоагулянтов у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием [6]. В них рассмотрены вопросы терапии ГИ, возникшего на фоне приема варфарина и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Для нормализации международного нормализованного отношения (МНО) и уменьшения смертности от ГИ, возникшего во время приема варфарина, рекомендовано применение концентрата протромбинового комплекса (КПК) в дозировке 30 МЕ/кг. Рекомендация основана на данных многоцентрового ретроспективного когортного исследования с участием 1547 пациентов с ФП и внутричерепным кровоизлиянием на фоне приема варфарина (при уровне МНО > 1,3), сравнивавшего различные режимы терапии с использованием КПК, свежезамороженной плазмы (СЗП), их комбинации и отсутствия реверсии [7]. Наиболее низкая летальность наблюдалась при комбинации КПК со СЗП (23%). Монотерапия КПК или СЗП показали сопоставимые результаты [относительный риск (ОР) 1,075, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,874-1,323, $p=0,492$]. Наиболее высокая летальность наблюдалась при отсутствии реверсии (61,7%).

Иные результаты в отношении эффективности и безопасности СЗП были получены в рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) с участием 54 пациентов с ГИ при терапии варфарином [8]. Исследование было завершено досрочно после включения 50 человек из-за выявленного влияния СЗП на увеличение объема гематомы. В группе со СЗП умерло 8 человек из 23 (35%), 5 – от расширения объема гематомы в течение 48 ч, в то время как в группе с КПК наблюдалось 5 летальных исходов (19%), ни один из

которых не был связан с увеличением гематомы. Кроме того, в группе со СЗП нормализация МНО в течение 3 ч от начала лечения наблюдалась только у 2 пациентов (9%) по сравнению с группой КПК, где целевого МНО (ниже 1,2) достигло 18 из 27 пациентов (67%).

Превосходство КПК над СЗП в нормализации МНО у больных, принимавших варфарин, было показано еще в двух РКИ, в одном из которых изучалась быстрая реверсия действия антагонистов витамина К перед срочными хирургическими вмешательствами, а в другом – достижение эффективного гемостаза у пациентов с кровотечениями, возникшими на фоне приема варфарина [9, 10].

В пользу КПК свидетельствует также тот факт, что в нем содержатся факторы свертывания в концентрациях в 25 раз больших, чем в СЗП. Следовательно, общий объем жидкости, используемый для терапии витамин К-индуцированной коагулопатии, меньше у КПК в сравнении со СЗП, что теоретически приводит к снижению риска перегрузки жидкостью и более быстрому введению необходимой дозы [11]. Кроме того, КПК хранится при комнатной температуре в отличие от СЗП, которую необходимо размораживать и подогревать перед введением.

Также имеются различные данные по поводу того, какие именного КПК предпочтительно использовать – трехфакторные или четырехфакторные. Трехфакторные КПК содержат II, IX и X факторы свертывания, а в четырехфакторных КПК в дополнение к перечисленным содержится также VII фактор свертывания. В описанном выше многоцентровом когортном исследовании [7] летальность при терапии с использованием четырехфакторного КПК ($n=441$) была выше, чем при терапии трехфакторным КПК ($n=144$, ОР 1,444, 95% ДИ, 1,041-1,995, $p=0,027$). В другом когортном проспективном исследовании с участием 46 пациентов с ГИ, принимавших варфарин, использование трехфакторного КПК привело к снижению МНО до целевых показателей у 75% исследуемых, при этом за время госпитализации не наблюдалось тромботических осложнений или каких-либо других значительных побочных эффектов [12].

В упомянутых ранее РКИ [9,10], показавших быструю нормализацию МНО и достижение эффективного гемостаза, использовался четырехфакторный КПК. В исследовании L. Holland и соавт. изучалась эффективность трехфакторного КПК для реверсии действия варфарина при его передозировке [13]. Пациенты были разделены на группы, из которых одна группа получала низкие (25 МЕ/кг) или высокие (50 МЕ/кг) дозы трехфакторного КПК, а другая – СЗП. Лечение с использованием только СЗП привело к достижению целевого МНО (<3,0) в 63% случаев, в то

время как назначение КПК в низких и высоких дозах привело к достижению целевого МНО у 50% и 43% пациентов соответственно. Дополнительное переливание небольшого количества СЗП пациентам в группе с КПК увеличило процент достижения целевого МНО до 89 и 88 в подгруппах с низкими и высокими дозами. Данные результаты авторы связывают с наличием в СЗП VII фактора свертывания, который является витамин К-зависимым, и играет значительную роль в реверсии действия варфарина. В отличие от других факторов свертывания, требуется лишь 10-15% VII фактора для обеспечения адекватного гемостаза, поэтому трехфакторный КПК рекомендуется использовать для реверсии варфарина при относительно невысоком значении МНО (<4,0), в то время как при значительном повышении МНО следует отдавать предпочтение четырехфакторным КПК [11].

Для обращения действия варфарина у пациентов с ГИ согласно рекомендациям Европейской организации по борьбе с инсультом целесообразно также использовать витамин К в дозе 10 мг внутривенно. Данная рекомендация основана на небольшом ретроспективном исследовании, в котором было проанализировано 17 случаев серьезных внутричерепных кровотечений у пациентов, принимавших варфарин [14]. Анализ показал, что введение КПК в комбинации с витамином К или без него было более эффективно, чем назначение только витамина К. Однако назначение одного только КПК приводило к быстрому снижению МНО, но повторному его увеличению через 12-24 ч у двух пациентов, у одного из которых отмечалось увеличение объема гематомы.

В исследовании M. Makris и соавт. сравнивалась эффективность СЗП и КПК в комбинациях с витамином К у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями (кровоизлияние в головной или спинной мозг, желудочно-кишечное кровотечение и другие), возникшими на фоне приема варфарина [15]. Пациенты были разделены на две группы, одна из которых получала КПК в дозе 20-30 МЕ/кг, а другая – СЗП в дозе 800 мл. В обеих группах также назначался витамин К в дозе 1-5 мг. В группе со СЗП целевые значения МНО не были достигнуты ни у одного из участников, в то время как в группе с КПК МНО полностью нормализовалось у 28 из 29 человек.

Продолжительность действия КПК и СЗП зависит от периода полувыведения введенных факторов свертывания. Так, период полувыведения VII фактора составляет 6 ч, и его последующее увеличение активности влияет на МНО в большей степени, чем изменение активности других факторов [16]. В то же время действие инъекционного витамина К через 6-12 ч только достигает максимального эффекта. Таким образом, добавление витамина К предотвращает чрезмерную

гипокоагуляцию, которая может развиться через 12-24 ч после введения КПК или СЗП, и обеспечивает длительную коррекцию МНО [16].

Эксперты Европейской организации по борьбе с инсультом не рекомендуют использовать для реверсии действия варфарина активированный фактор свертывания VIIa и транексамовую кислоту ввиду отсутствия достаточного количества доказательств их эффективности и безопасности у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием [6]. Имеющиеся немногочисленные исследования с применением VIIa фактора свертывания и транексамовой кислоты не выявили значительных преимуществ данных препаратов над плацебо, в то же время отмечалось повышение риска тромбоэмбологических осложнений при назначении VIIa фактора свертывания [6, 17].

Реверсия действия ПОАК при внутричерепном кровоизлиянии

Что же касается реверсии действия ПОАК, в настоящее время разработаны специфические ингибиторы для трех препаратов. Идаруцизумаб представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела, который быстро и специфически связывается с дабигатраном, что приводит к устойчивой нейтрализации его действия (до 24 ч) [18]. Непосредственно после введения идаруцизумаба концентрация несвязанного дабигатрана в плазме крови снижается более чем на 99%, что сопровождается быстрой нормализацией показателей, отражающих антикоагулянтную активность дабигатрана. Для оценки эффективности действия дабигатрана могут использоваться специфические и неспецифические лабораторные тесты. К специфическим показателям относятся разбавленное тромбиновое время и экариновое время свертывания, к неспецифическим – тромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

РКИ, сравнивающих эффективность идаруцизумаба с КПК или СЗП, не проводилось [6]. Наиболее крупным проспективным исследованием, изучавшим эффективность препарата у пациентов с кровотечениями или перед срочным оперативным вмешательством, является исследование RE-VERSEAD [19]. Из 301 пациента с кровотечением у 98 человек было внутричерепное кровоизлияние. Первичная конечная точка эффективности – максимальный процент обращения антикоагулянтного действия дабигатрана, которое оценивалось по уровню разбавленного тромбинового времени и экаринового времени. Эта конечная точка была достигнута у всех 98 человек. Смертность через 90 дней среди этих пациентов составила 16%.

Андексант альфа представляет собой рекомби-

нантный инактивированный Ха фактор, который был разработан в качестве универсального антидота для отмены антикоагулянтного действия прямых или непрямых ингибиторов фактора Ха. В настоящее время препарат одобрен в США для реверсии действия ривароксабана и апиксабана [20]. Поскольку стандартные тесты, такие как МНО, АЧТВ, протромбиновое время не подходят для оценки коагуляции при использовании ингибиторов Ха фактора, концентрацию препаратов в плазме после введения антидота рекомендовано оценивать по изменению уровня анти-Ха активности [21].

В многоцентровое исследование ANNEXA-4 было включено 352 пациента, которым не позднее 18 ч от момента кровотечения вводился андексанет альфа в виде болюса с последующей двухчасовой инфузией [22]. Кровотечения были преимущественно внутричерепными – у 227 пациентов (64%), или желудочно-кишечными – у 90 пациентов (26%). До возникновения кровотечения 128 человек (36%) принимали ривароксабан, 194 (55%) – апиксабан, 10 (3%) – эдоксабан. ФП являлась первичным показанием для антикоагулянтной терапии у 280 (80%) пациентов. Для оценки эффективности применения андексанета альфа использовались два основных критерия: процентное изменение активности анти-фактора Ха после лечения и процент пациентов с превосходным или хорошим гемостатическим эффектом через 12 ч после окончания инфузии. Относительное снижение активности анти-фактора Ха в конце инфузии составило 92% для апиксабана и ривароксабана. Отличный или хороший гемостаз наблюдался у 204 из 249 пациентов (82%). В течение 30 дней смерть наступила у 49 пациентов (14%), тромботические осложнения возникли у 34 (10%) человек.

Таким образом, специфические ингибиторы идаруциумаб и андексанет альфа являются препаратами первого выбора для реверсии действия ПОАК [6]. К недостаткам данной терапии можно отнести ее высокую стоимость, а также отсутствие регистрации андексанета альфа на территории Российской Федерации. Кроме того, для оценки действия ПОАК рекомендовано применять специфические лабораторные тесты (экариновое время, разбавленное тромбиновое время, анти-Ха активность), возможность проведения которых отсутствует в большинстве клиник, в то время как неспецифические показатели (АЧТВ, тромбиновое время) имеют более низкую чувствительность. Так, в исследовании RE-VERSEAD у каждого пятого пациента с удлиненным разбавленным временем образования тромбина АЧТВ сохранялось в пределах нормального диапазона [44].

В том случае, когда специфические ингибиторы недоступны, Европейская организация по борьбе с ин-

сультом предлагает рассмотреть четырехфакторный КПК для реверсии действия ПОАК. Хотя в исследованиях на здоровых добровольцах КПК продемонстрировали полное или частичное обращение антикоагулянтного действия ингибиторов Ха фактора свертывания, убедительных клинических данных по их эффективности у пациентов с кровотечениями не получено [6].

Авторы руководства по реверсии действия антикоагулянтов при внутричерепном кровоизлиянии обращают внимание на то, что в целом рекомендации были основаны на данных низкого качества ввиду отсутствия достаточного количества РКИ. Практически отсутствует информация о влиянии всех стратегий реверсии на функциональные исходы и на смертность у пациентов с ГИ. В исследованиях RE-VERSEAD и ANNEXA-4 отсутствуют данные о влиянии идаруциумаба и андексанета на объем гематомы при внутричерепном кровоизлиянии.

В 2018 г. был опубликован Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов «Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты», в котором была представлена тактика действий в случае возникновения у пациентов кровотечений различной степени тяжести и локализации, в том числе, внутричерепных [21]. В соответствии с тактикой действий при жизнеугрожающем кровотечении или кровотечении критической локализации (к которым относится внутричерепное кровотечение) необходима отмена антикоагулянтной терапии, прием активированного угля в дозировке 30–50 г, коррекция модифицируемых факторов риска кровотечения (нормализация артериального давления, отмена препаратов, которые могут повышать риск кровотечений), обеспечение адекватного диуреза, введение плазмозаменителей, СЗП или эритроцитной взвеси (при необходимости). Пациентам, получавшим дабигатран, с целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта следует ввести идаруциумаб, в случае его неэффективности возможно проведение гемодиализа. У пациентов, получавших ингибиторы Ха фактора, можно рассмотреть применение КПК, рекомбинантного активированного фактора свертывания VIIa или транексамовой кислоты. Авторы документа также подчеркивают ограниченность клинических данных по эффективности и безопасности использования данной стратегии у пациентов, принимавших ПОАК, а также потенциально возможное повышение риска артериальных и венозных тромбозов после применения КПК. Алгоритм реверсии действия пероральных антикоагулянтов у пациентов с ГИ, основанный на рекомендациях Европейской организации по борьбе с инсультом, представлен в табл. 1.

Table 1. Reverse action of anticoagulants in hemorrhagic stroke (adapted from [6])

Таблица 1. Реверсия действия антикоагулянтов при геморрагическом инсульте (адаптировано из [6])

Этап	Анtagонисты витамина К	Апиксабан, ривароксабан	Дабигатран
Специфические тесты	МНО	При возможности получения результатов в течение 20 мин	При возможности получения результатов в течение 20 мин
1 линия терапии	При МНО > 1,3-1,9 – КПК 10 МЕ/кг; При МНО > 1,9 – КПК 30 МЕ/кг	Андексанет альфа: Последняя доза > 7 ч назад: болюс 400 мг; инфузия 480 мг/120 мин; Последняя доза > 7 ч назад: болюс 800 мг; инфузия 960 мг/120 мин.	Идаруцизумаб 2,5 г 2 флакона внутривенно
2 линия терапии	СЗП 20 мл/кг	КПК 50 МЕ/кг (если андексанет недоступен)	-
Контроль специфических тестов	МНО в течение 12-24 ч	Через 3, 6, 1,24 ч после введения андексанета	Через 12 и 24 ч

МНО – международное нормализованное отношение, СЗП – свежезамороженная плазма, КПК – концентрат протромбинового комплекса

Возобновление антикоагулянтной терапии после геморрагического инсульта

Еще менее изученным остается вопрос о возобновлении приема антикоагулянтов после перенесенного ГИ. У больных с высоким баллом по шкале CHA₂DS₂VASc, значительный риск тромбоэмбологических осложнений сохраняется даже независимо от того, нужно ли было прерывать антикоагулянтную терапию после внутримозгового кровоизлияния. Особенно это актуально для пациентов с механическими клапанами сердца, а также для иммобилизованных пациентов после ГИ, у которых дополнительно повышается риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [23].

В настоящее время отсутствуют РКИ, оценивающие пользу и риск возобновления антикоагулянтной терапии после ГИ [6]. В марте 2020 г. были опубликованы данные обсервационного исследования, изучавшего отдаленные последствия возобновления приема антикоагулянтов у пациентов с ФП после внутричерепного кровоизлияния, ассоциированного с предшествующей антитромботической терапией [24]. В исследование были включены 93 человека, 38 (40,9%) из которых возобновили прием антикоагулянтов после ГИ: 8 (21%) получали терапию ПОАК (апиксабан – 4, ривароксабан – 3, дабигатран – 1), остальные принимали варфарин. Более 70% пациентов возобновили прием препаратов в течение 2-х мес после острого события. Средняя продолжительность приема антикоагулянтов после возобновления терапии составила $28,4 \pm 21,5$ мес. Во второй группе, которая не возобновила антикоагулянтную терапию, более 83% пациентов получали антиагреганты. Обе группы были сопоставимы между собой по возрастным и клиническим характеристикам. Частота рецидивов ГИ была выше в группе пациентов, вернувшихся к приему антикоагулянтов (ОР 2,9; 95% ДИ 0,3-30,8), в то время как значительных различий в частоте развития ИИ или системной тромбоэмболии не было вы-

явлено (ОР 0,9; 95% ДИ 0,3-2,7). Показатели смертности также были сопоставимы в обеих группах (ОР 0,8; 95% ДИ 0,3-1,9).

Несмотря на полученные результаты, авторы обращают внимание на то, что существуют исследования, которые демонстрируют преимущество возобновления антикоагулянтной терапии после ГИ в отношении профилактики тромбоэмбологических осложнений, что подтверждается метаанализом S.B. Murthy и соавт., включавшим 8 ретроспективных когортных испытаний с участием 5603 пациентов [25]. Все участники исследований перенесли внутричерепное кровоизлияние, связанное с предшествующей антикоагулянтной терапией, показанием для которой в большинстве случаев служила ФП. Возобновление приема препаратов произошло в среднем в срок от 10 до 39 дней. Реинициация антикоагуляции была связана со значительно более низким риском тромбоэмбологических осложнений (объединенный ОР 0,34; 95% ДИ, 0,25-0,45), в то же время не было никаких доказательств повышенного риска рецидивирующего ГИ после восстановления антикоагулянтной терапии (объединенный ОР, 1,01; 95% ДИ, 0,58-1,77).

В более позднем метаанализе Z. Zhou и соавт., включавшем 12 когортных исследований с участием 3431 пациента с ГИ, также не было получено никаких доказательств того, что возобновление антикоагулянтной терапии связано с более высокой долгосрочной смертностью (объединенный ОР 0,60, 95% ДИ 0,30-1,19; $p=0,14$), или рецидивом ГИ (объединенный ОР 1,14, 95% ДИ 0,72-1,80; $p=0,57$) [2]. В то же время возобновление приема антикоагулянтов было связано со значительно меньшим количеством тромбоэмбологических событий (объединенный ОР 0,31, 95% ДИ 0,23-0,42; $p<0,001$), а в подгруппе пациентов с ФП – с меньшим числом долговременной смертности (объединенный ОР 0,27, 95% ДИ 0,20-0,37; $p<0,001$).

Недостатком существующих исследований является то, что все они были ретроспективными, отсутствовали

единные критерии отбора, учитывающие тип гематомы, не учитывалось влияние дополнительных факторов, таких как артериальное давление, а также то, что во всех исследованиях большей части пациентов в качестве препарата для реинициации антикоагулянтной терапии назначался варфарин.

Согласно последним Европейским рекомендациям по лечению ФП, у пациентов, перенесших ГИ, в качестве препаратов выбора следует рассмотреть антикоагулянты с низким риском кровотечения, и, как известно, ПОАК по данным РКИ показали значительно более низкий риск внутричерепных кровотечений по сравнению с варфарином [1]. Так, по данным исследования RE-LY дабигатран снижал риск внутричерепного кровоизлияния по сравнению с варфарином на 58% в дозировке 150 мг 2 р/сут (ОР 0,42, 95% ДИ 0,29-0,61; $p<0,001$), а в дозировке 110 мг 2 р/сут на 71% (ОР 0,29, 95% ДИ 0,19-0,45; $p<0,001$) [26]. Апиксабан в исследовании ARISTOTLE также показал снижение риска внутричерепного кровоизлияния на 58% по сравнению с варфарином (ОР 0,42, 95% ДИ 0,30-0,58; $p<0,001$) [27]. Для эдоксабана в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 снижение относительного риска по данному показателю составило 53% для дозы 60 мг/сут (ОР 0,47, 95% ДИ 0,34-0,63; $p<0,001$) и 70% – для дозы 30 мг/сут (ОР 0,30, 95% ДИ 0,21-0,43; $p<0,001$) [28]. В исследовании ROCKET-AF ри-

вароксабан также продемонстрировал превосходство над варфарином в отношении снижения риска внутричерепных кровотечений (ОР 0,67, 95% ДИ 0,47-0,93; $p=0,02$) [29]. В настоящее время продолжается исследование APACHE-AF, изучающее применение апиксабана у пациентов после внутричерепного кровоизлияния, которое в дальнейшем предоставит дополнительную информацию по использованию ПОАК, в частности, апиксабана, в данной клинической ситуации [30].

Также отсутствуют убедительные доказательства касательно оптимально времени возобновления антикоагулянтной терапии после перенесенного ГИ [24]. Проведенный в 2016 г. мета-анализ F. AlKherayf и соавт., посвященный данному вопросу, показал, что оптимальным временем для начала приема антикоагулянтов является срок 4-7 дней от момента острого события [31]. В то же время большинство современных рекомендаций указывают сроки не ранее четырех недель [1,32,33]. Согласно Российским клиническим рекомендациям при возобновлении терапии антикоагулянтами для каждого пациента, перенесшего ГИ, необходимо взвешивать факторы «за» и «против» [32]. Данный вопрос должен решаться специалистами мультидисциплинарной бригады с привлечением пациента и его родственников. Начать прием антикоагулянтов рекомендовано в период от 4 до 8 нед (рис. 1).

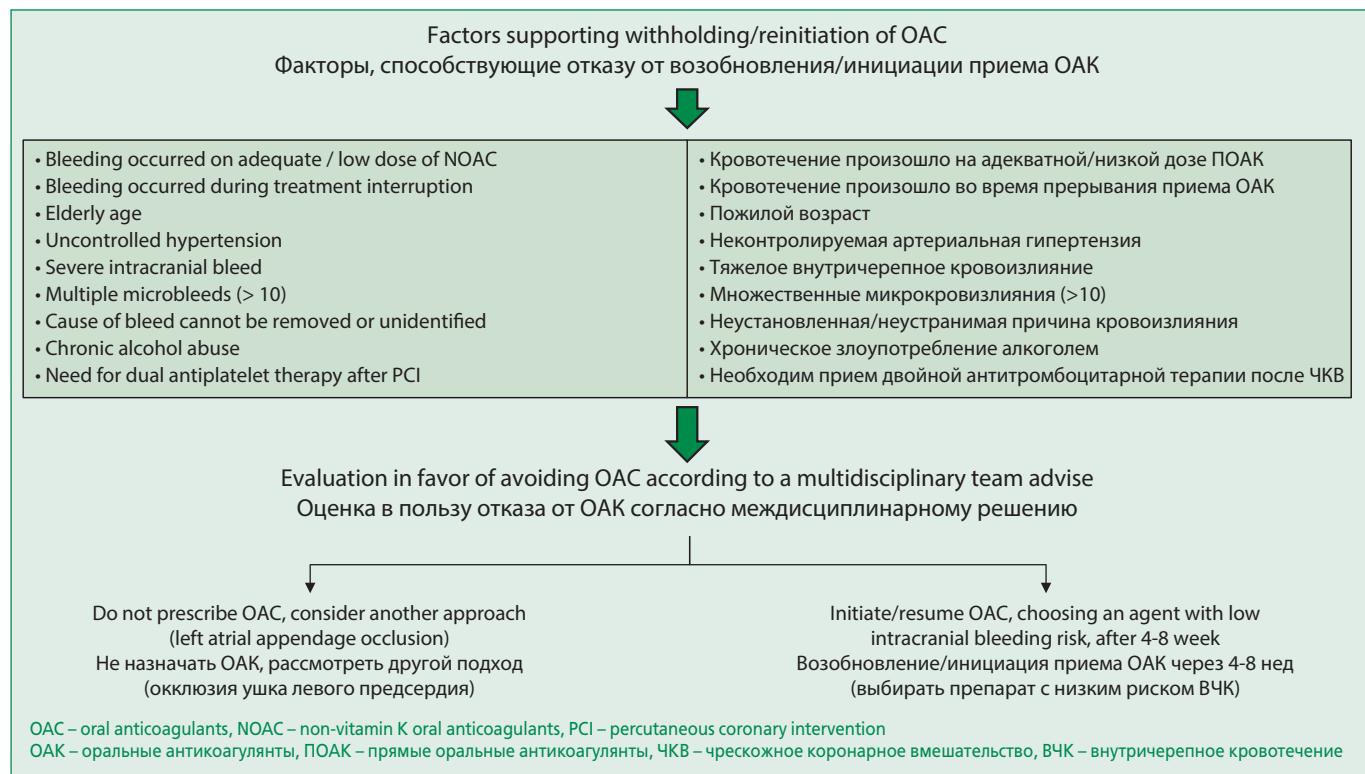


Figure 1. Algorithm for resuming anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage (adapted from [1])
Рисунок 1. Алгоритм возобновления антикоагулянтной терапии после внутричерепного кровоизлияния (адаптировано из [1]).

Заключение

Таким образом, значительная часть имеющихся в настоящее время рекомендаций основана, по большей мере, на данных ретроспективных исследований и немногочисленных проспективных испытаниях. В первую очередь, это связано с тем, что пациенты с таким серьезным осложнением, как ГИ, не включались в крупные РКИ, исследующие антикоагулянты. В скромном времени ожидаются результаты двух РКИ: исследования TICH-NOAC (NCT02866838), изучающего применение транексамовой кислоты для обращения

действия ПОАК у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием, а также исследования APACHE-AF (NCT02565693), в котором апиксабан сравнивают с антиагрегантами у пациентов, перенесших ГИ. Результаты этих исследований позволят получить дополнительную информацию, касающуюся терапии больных с внутричерепным кровоизлиянием.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Kirchhof P, Benussi S, Koteka D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Russian Journal of Cardiology 2017;(7):7-86 (In Russ.) [Kirchhof P, Benussi S, Koteka D, и др. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский Кардиологический Журнал. 2017;(7):7-86]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
2. Zhou Z, Yu J, Carcel C, et al. Resuming anticoagulants after anticoagulation-associated intracranial haemorrhage: systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2018;8(5):e019672. DOI:10.1136/bmjopen-2017-019672.
3. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, 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.
4. D'Amore C, Paciaroni M, Silvestrelli G, et al. Severity of acute intracerebral haemorrhage, elderly age and atrial fibrillation: independent predictors of poor outcome at three months. Eur J Intern Med. 2013;24(4):310-13. DOI:10.1016/j.ejim.2012.12.007.
5. Flaherty ML. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. Semin Neurol. 2010;30(5):565-72. DOI:10.1055/s-0030-1268866.
6. Christensen H, Cordonnier C, Körv J, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. Eur Stroke J. 2019;4(4):294-306. DOI:10.1177/2396987319849763.
7. Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. Ann Neurol. 2015;78:54-62. DOI:10.1002/ana.24416.
8. Steiner T, Poli S, Griebe M, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. Lancet Neurol. 2016;15:566-73. DOI:10.1016/S1474-4422(16)00110-1.
9. Goldstein JN, Refai MA, Milling TJ Jr, et al. Four factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet. 2015;385:2077-87. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61685-8.
10. Sarode R, Milling TJ Jr, Refai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIb study. Circulation. 2013;128:1234-43. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283.
11. Galstyan GM. Label and off-label applications of prothrombin complex concentrates. New perspectives of old drugs. Russian Journal of Hematology and Transfusionology. 2018;63(1):78-91 (In Russ.) [Галстян Г.М. Применение концентратов протромбинового комплекса по утвержденным и неутвержденным показаниям: новые перспективы старых препаратов. Гематология и Трансфузиология. 2018;63(1):78-91]. DOI:10.25837/HAT.2018.30..1..008.
12. Imberti D, Barillari G, Biasioli C, et al. Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage. Blood Transfus. 2011;9:148-55. DOI:10.2450/2011.0065-10.
13. Holland L, Warkentin TE, Refai M, et al. Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. Transfusion. 2009;49:1171-7. DOI:10.1111/j.1537-2995.2008.02080.x.
14. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, et al. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. Thromb Res. 2002;108:25-30. DOI:10.1016/s0049-3848(02)00402-4.
15. Makris M, Greaves M, Phillips WS, et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. Thromb Haemost. 1997;77:477-80. PMID: 9065997.
16. Patriquin C, Crowther M. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with vitamin K. Expert Rev Hematol. 2011;4(6):657-65. DOI:10.1586/ehm.11.59.
17. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2008;358:2127-37. DOI:10.1056/NEJMoa0707534.
18. Shakhamova O.O. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: the present-day knowledge. Atherothrombosis. 2018;(2):147-57 (In Russ.) [Шахматова О.О. Специфический антагонист дабигатрана идаруцизумаб: что известно на сегодняшний день. Атеротромбоз. 2018;(2):147-57]. DOI:10.21518/2307-1109-2018-2-147-158.
19. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. N Engl J Med. 2017;377:431-41. DOI:10.1056/NEJMoa1707278.
20. Young-A H. Andexanet Alfa: First Global Approval. Drugs. 2018;78(10):1049-55. DOI:10.1007/s40265-018-0940-4.
21. Revishvili ASh, Shlyakhto EV, Zamyatnin MN, et al. Features of emergency medical care for patients receiving direct oral anticoagulants. Conciliation document of the interdisciplinary group of experts. Vestnik Aritmoligii. 2018;(92):59-72 (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. Вестник Аритмологии. 2018;(92):59-72]. DOI:10.25760/VA-2018-92-59-72.
22. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med. 2019;380(14):1326-1335. DOI:10.1056/NEJMoa1814051.
23. Diener HC, Stanford S, Abdul-Rahim A, et al. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage. Expert Rev Neurother. 2014;14:1019-28. DOI:10.1586/14737175.2014.945435.
24. Sadighia A, Waskoa L, DiCristina H, et al. Long-term outcome of resuming anticoagulation after anti-coagulation-associated intracerebral hemorrhage. eNeurologicalSci. 2020;18:100222. DOI:10.1016/j.ensci.2020.100222.
25. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2017;48(6):1594-600. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.016327.
26. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
27. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
28. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2039-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907.
29. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
30. Van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB, Algra A, et al. Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2015;4(16):393. DOI:10.1186/s13063-015-0898-4.
31. AlKherayif F, Xu Y, Gandara E, et al. Timing of vitamin K antagonist re-initiation following intracranial hemorrhage in mechanical heart valves: Systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2016;144:152-7. DOI:10.1016/j.thromres.2016.06.014.
32. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Clinical Guidelines (2017). Available from: <https://racs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf> (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрillationи предсердий. Клинические Рекомендации (2017). Доступно на: <https://racs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf>].
33. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015;46(7):2032-60. DOI:10.1161/STR.0000000000000069.

About the Authors / Информация об авторах

Герасименко Анастасия Сергеевна [Anastasiya S. Gerasimenko]
eLibrary SPIN 5800-2710, ORCID 0000-0002-7957-3770
Горбатенко Владислав Сергеевич [Vladislav S. Gorbatenko]
eLibrary SPIN 6486-9110, ORCID 0000-0002-6565-2566

Шаталова Ольга Викторовна [Olga V. Shatalova]
eLibrary SPIN 3783-6286, ORCID 0000-0002-7311-4549
Петров Владимир Иванович [Vladimir I. Petrov]
eLibrary SPIN 2224-5311, ORCID 0000-0002-0258-4092

Значение антигипертензивной и гиполипидемической терапии в лечении пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19

Подзолков В.И., Тарзиманова А.И.*

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

В конце 2020 г. в медицинском сообществе появился новый термин «постковидный синдром» (post-COVID-19 syndrome). Распространенность данного синдрома достигает более 30% среди пациентов, перенесших COVID-19, а его продолжительность может варьировать от 12 нед до 6 мес. Одним из наиболее тяжелых последствий COVID-19 является поражение сердечно-сосудистой системы, имеющее разнообразные механизмы: дисрегуляция ренин-ангiotензин-альдостероновой системы; патологический системный воспалительный ответ; прямое действие вируса на миокард с развитием миокардита; дыхательная недостаточность с гипоксией, приводящие к повреждению кардиомиоцитов; микроваскулярное повреждение из-за гипоперfusionи, повышенной сосудистой проницаемости, ангиоспазма и прямого повреждающего действия вируса на эндотелий коронарных артерий; тромботические осложнения вследствие прокоагулянтного и протромбогенного эффекта системного воспаления. Одним из наиболее перспективных направлений в лечении и профилактике повреждений сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19, является назначение антигипертензивных препаратов, обладающих наиболее выраженными органопротективными свойствами, совместно со статинами. Фиксированная комбинация лизиноприла, амлодипина и розувастатина представляет собой эффективный лекарственный препарат, который позволяет достичь не только адекватного гипотензивного и липид снижающего эффектов, но и, благодаря его выраженным органопротективным свойствам, ожидать уменьшения сердечно-сосудистого риска и осложнений у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, антигипертензивная, гиполипидемическая терапия.

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Значение антигипертензивной и гиполипидемической терапии в лечении пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):310-314. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-01.

The Importance of Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy in the Treatment of Patients with a New Coronavirus Infection COVID-19
Podzolkov V.I., Tarzmanova A.I.*

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

At the end of 2020, a new term "post-COVID-19 syndrome" appeared in the medical community. The prevalence of this syndrome reaches more than 30% among patients who have had COVID-19, and its duration can vary from 12 weeks to 6 months. One of the most severe consequences of COVID-19 is the defeat of the cardiovascular system, which has a variety of mechanisms: dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system; pathological systemic inflammatory response; direct action of the virus on the myocardium with the development of myocarditis; respiratory failure with hypoxia, leading to damage to cardiomyocytes; microvascular damage due to hypoperfusion, increased vascular permeability, angiospasm and the direct damaging effect of the virus on the endothelium of the coronary arteries; thrombotic complications due to the procoagulant and prothrombogenic effect of systemic inflammation. One of the most promising directions in the treatment and prevention of damage to the cardiovascular system in patients with hypertension who have undergone COVID-19 is the appointment of antihypertensive drugs that have the most pronounced organoprotective properties together with statins. The single pill combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin is an effective drug that allows achieving not only adequate hypotensive and lipid-lowering effects, but also due to its pronounced organoprotective properties, to expect a reduction in cardiovascular risk and complications in patients who have suffered a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, antihypertensive, lipid-lowering therapy.

For citation: Podzolkov V.I., Tarzmanova A.I. The Importance of Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy in the Treatment of Patients with a New Coronavirus Infection COVID-19. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):310-314. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-01.

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

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), явилась вызовом системе здравоохранения большинства стран мира. Известно, что наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение органов дыхания, при этом патофизиологические механизмы данного заболевания характеризует высокая воспалительная активность, широкий спектр иммунных реакций и тром-

ботические осложнения, приводящие к полиорганным поражениям [1].

Анализ факторов, связанных с тяжелым течением и неблагоприятными прогнозом COVID-19, указывает на важную роль коморбидной патологии [2]. Новая коронавирусная инфекция представляет особую угрозу для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: смертность у больных с COVID-19 и сердечно-сосудистой патологией существенно выше, чем у пациентов без заболеваний сердца [3]. Это означает, что профилактические меры в период пандемии COVID-19 должны складываться как из мероприятий

Received/Поступила: 17.03.2021

Accepted/Принята в печать: 26.03.2021

по предотвращению инфицирования, так и мероприятий, направленных на оптимальный контроль коморбидной патологии.

Распространенность и клинические проявления постковидного синдрома

В настоящее время имеются доказательства, что у пациентов, перенесших COVID-19, может сохраняться высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и в отдаленном периоде заболевания [4]. Реабилитация больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, является одним из наиболее актуальных вопросов современной медицины. В конце 2020 г. в медицинском сообществе появился новый термин «постковидный синдром» (post-COVID-19 syndrome) [5]. Распространенность данного синдрома достигает более 30% среди пациентов, перенесших COVID-19, а его продолжительность может варьировать от 12 нед до 6 мес [6].

К основным клиническим проявлениям постковидного синдрома относят одышку, выраженную слабость, субфебрильную температуру, потерю обоняния, кожные высыпания, когнитивные нарушения, расстройства желудочно-кишечного тракта [5]. Одним из наиболее тяжелых последствий COVID-19 является поражение сердечно-сосудистой системы, в том числе, возникновение различных нарушений сердечного ритма, развитие острого коронарного синдрома и другие повреждения миокарда [2]. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы разнообразны: дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; патологический системный воспалительный ответ; прямое действие вируса на миокард с развитием миокардита; дыхательная недостаточность с гипоксией, приводящие к повреждению кардиомиоцитов; микроваскулярное повреждение из-за гипоперфузии, повышенной сосудистой проницаемости, ангиоспазма и прямого повреждающего действия вируса на эндотелий коронарных артерий; тромботические осложнения вследствие прокоагулянтного и протромбогенного эффекта системного воспаления [3].

В нескольких эпидемиологических исследованиях было показано, что наиболее часто поражения сердечно-сосудистой системы после COVID-19 наблюдаются у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), которая диагностируется более чем у 30% больных с коронавирусной инфекцией [7]. Высокая распространенность АГ при COVID-19 не подразумевает причинно-следственную связь между этими заболеваниями, так как наиболее часто АГ страдают люди пожилого возраста, и именно они подвергаются высокому риску инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Наличие АГ ухудшает прогноз пациентов с COVID-19 и повышает риск летального исхода более чем в 2 раза [7].

Антигипертензивная терапия в лечении постковидного синдрома

Одним из наиболее перспективных направлений в лечении и профилактике повреждений сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ, перенесших COVID-19, является назначение антигипертензивных препаратов, обладающих наиболее выраженными органо-протективными свойствами [3].

В настоящее время имеются неоспоримые доказательства того, что отказ от планового приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [8]. Применение этих лекарственных препаратов способствует уменьшению выраженности фиброза миокарда, улучшению функции эндотелия, активации медиаторов окислительного стресса и уменьшению воспаления, что обеспечивает кардиопротективные эффекты при COVID-19.

Многочисленные рандомизированные клинические исследования убедительно показывают, что монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа больных АГ, большинству пациентов требуется комбинация как минимум из двух препаратов [9]. Сравнительный анализ влияния различных схем комбинированной терапии АГ на частоту сердечно-сосудистых осложнений показал высокую эффективность сочетания иАПФ и дигидропиридинового антагониста кальция АК, так как обе группы препаратов действуют как вазодилататоры и обладают синергизмом в отношении снижения артериального давления. При этом механизмы антигипертензивного действия иАПФ и АК кардинально различаются, что определяет потенцирование эффектов данных классов препаратов при их совместном применении. Кроме того, совместное применение иАПФ и АК позволяет нейтрализовать контргуляторные механизмы, снижающие эффективность препаратов.

Место статинов в терапии постковидного синдрома

В настоящее время активно обсуждается назначение статинов в лечении пациентов, перенесших COVID-19. Статины известны своим плейотропным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, они могут играть потенциальную роль в качестве дополнительной терапии для уменьшения эндотелиальной дисфункции и воспаления [10-12].

Еще в 2012 г. M.L. Vandermeer опубликовали результаты своей работы, в которой было убедительно продемонстрировано, что прием статинов может снизить смертность пациентов, госпитализированных в стационар с гриппом [10].

Есть данные о возможном положительном влиянии статинов на течение COVID-19. Помимо неспецифического противовоспалительного и иммуномодулирующего действия, в ряде фундаментальных исследований имеются доказательства, что статины снижают способность вирусных частиц к репликации за счет прямого ингибиования главной вирусной протеазы SARS-CoV-2 (Mpro) [11].

В работе L.B. Daniels было показано, что прием статинов статистически значимо снижал риск развития тяжелой формы COVID-19 (отношение шансов 0,29; 95% доверительный интервал 0,11-0,71; $p < 0,01$) и существенно уменьшал продолжительность пребывания пациентов в стационаре [12].

Применение фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина в лечении пациентов, перенесших COVID-19

Одним из наиболее современных лекарственных препаратов, обладающим антигипертензивным и гиполипидемическим эффектами, является фиксированная комбинация лизиноприла, амлодипина и розувастатина (Эквамер, Гедон Рихтер). Наличие нескольких вариантов дозировок препарата и возможность принимать капсулу 1 р/сут позволяет гибко дозировать препарат в зависимости от индивидуальных потребностей пациентов и значительно повышает приверженность к терапии. В данной фиксированной комбинации объединены препараты, имеющие наиболее выраженные органопротективные свойства, что позволяет существенно снизить сердечно-сосудистый риск у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Лизиноприл – один из наиболее известных и хорошо изученных препаратов с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами. Отличительная особенность лизиноприла – длительный период полувыведения, что позволяет хорошо контролировать уровень АД и предотвращать его утренние подъемы при однократном приеме. Его действие начинается через 1 ч после приема внутрь; пик эффекта развивается через 4-6 ч, а продолжительность действия достигает 24 ч. В исследованиях PREVAIL, TROPHY и др. было доказано значительное превосходство лизиноприла в удержании целевых значений АД при сравнении с другими антигипертензивными средствами [13, 14].

Проведенные клинические исследования доказали высокие органопротективные свойства лизиноприла, в исследовании SAMPLE была доказана его способность уменьшать гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ). На фоне терапии лизиноприлом в дозе 20 мг/сут у больных АГ с ГЛЖ наблюдалось уменьшение индекса массы

миокарда левого желудочка на 15,8% [15]. Назначение лизиноприла больным сахарным диабетом 2 типа улучшало показатели азот-выделительной функции почек, уменьшало экскрецию белка с мочой и снижало смертность больных хронической болезнью почек [16]. Кроме того, у больных с АГ и сахарным диабетом 2 типа при приеме лизиноприла наблюдалось снижение уровня гликозилированного гемоглобина и липидов крови. В исследовании EUCLID была доказана способность лизиноприла замедлять развитие и прогрессирование начальной стадии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом I типа [17].

Важным аспектом органопротективного действия комбинации иАПФ и антагониста кальция (АК) является предупреждение и замедление ремоделирования сосудов и уменьшение эндотелиальной дисфункции. Совместное применение амлодипина и лизиноприла сопровождается снижением жесткости сосудистой стенки, улучшением эндотелий-зависимой вазодилатации за счет возрастания продукции NO. Улучшение функции эндотелия при приеме комбинированной антигипертензивной терапии может способствовать нивелированию повреждений сердечно-сосудистой системы у больных, перенесших COVID-19 [18].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют об антиатеросклеротическом эффекте амлодипина [19-21]. Антиатерогенное действие АК обусловлено их антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, что препятствует проникновению и депонированию эфиров холестерина в сосудистой стенке.

Амлодипин, как и другие АК, обладает способностью замедлять агрегацию тромбоцитов. В исследовании PREVENT у 825 больных с ангиографическими признаками стенозирующего атеросклероза амлодипин статистически значимо уменьшал толщину интимы сонных артерий [19]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CAPARES назначение амлодипина больным, перенесшим ангиопластику коронарной артерии, снижало суммарный риск неблагоприятных исходов на 35% [20]. В рамках сравнительного рандомизированного исследования CAMELOT с помощью внутрисосудистой эхокардиографии изучено влияние амлодипина на прогрессирование коронарного атеросклероза. У больных ИБС при приеме амлодипина отмечалась отчетливая тенденция к снижению прогрессирования атеросклеротического процесса [21].

Третьим компонентом препарата «Эквамер» является розувастатин. Наряду с высокоеффективным гиполипидемическим действием розувастатин обладает выраженными плейотропными эффектами, повышает продукцию оксида азота (NO) за счет усиления экспрессии эндотелиальной NO-синтазы [22].

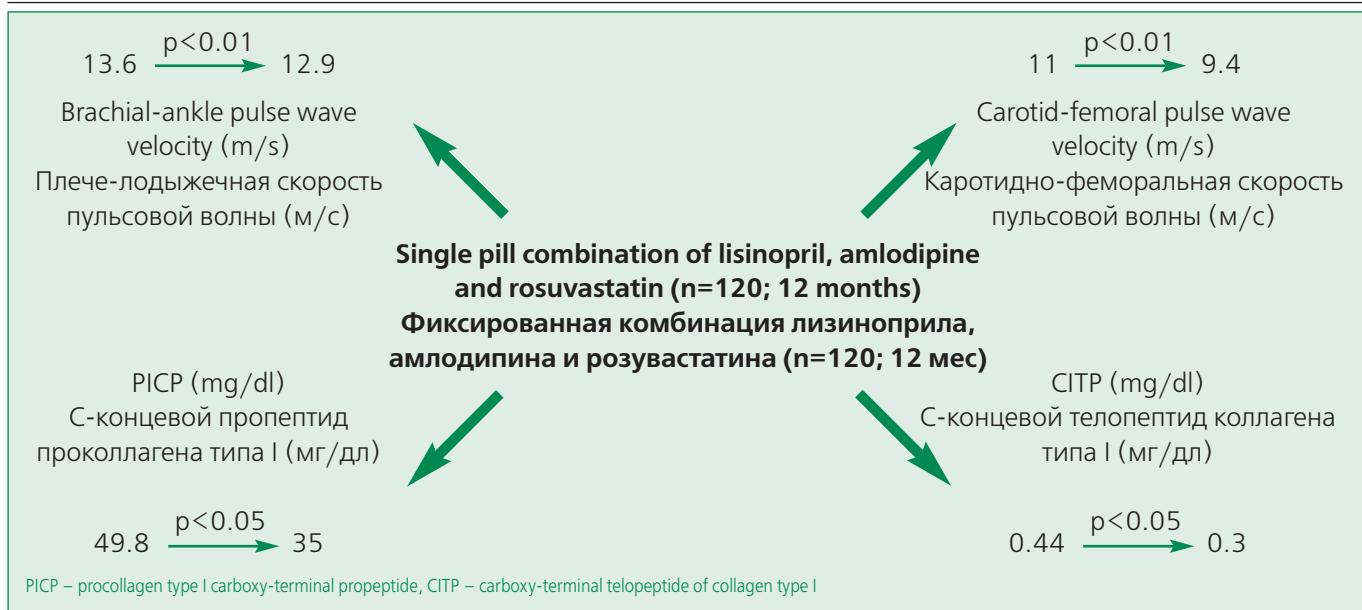


Figure 1. Changes in the parameters of the rigidity of the vascular wall and the levels of markers of collagen synthesis with long-term use of the single pill combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin (adapted from [26])

Рисунок 1. Динамика параметров жесткости сосудистой стенки и маркеров синтеза коллагена при длительном приеме фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина (адаптировано из [26])

Противовоспалительное свойство розувастатина привлекает сегодня особое внимание. В ряде исследований обнаружено, что прием розувастатина статистически значимо уменьшает концентрацию С-реактивного белка как одного из наиболее значимых маркеров воспаления [23]. Высокая противовоспалительная активность розувастатина была продемонстрирована в исследовании ORION: авторы сделали вывод, что длительная терапия розувастатином стабилизирует атероматозную бляшку за счет уменьшения в ней содержания липидов и подавления воспаления [24].

Результаты исследования ASTEROID убедительно доказали, что прием розувастатина в дозе 10 мг/сут с целью первичной профилактики через пять лет приводит к статистически значимому снижению общей смертности на 20%, количества инфарктов миокарда на 54%, числа инсультов на 48% [25].

В исследовании JUPITER продемонстрирована эффективность розувастатина в снижении сердечно-сосудистого риска при первичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у пациентов с низким риском развития осложнений, но с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка [23].

Одним из наиболее значимых эффектов тройной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина является выраженное кардиопротективное действие за счет уменьшения жесткости сосудистой стенки, антифибротического эффекта и улучшения функции эндотелия.

В исследовании З.Н. Бланковой и соавт. была показана достоверная динамика уменьшения скорости пульсовой волны (СПВ) и биохимических маркеров фиброза при длительном приеме фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина у пациентов с АГ (рис. 1) [26].

Авторы сделали вывод, что фиксированная комбинация амлодипина, лизиноприла и розувастатина у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений привела к достижению целевых значений АД, показателей липидного спектра, снижению показателей ригидности сосудистой стенки и биохимических маркеров фиброза [25].

Оптимальная терапия больных высокого сердечно-сосудистого риска предполагает применение комбинированных препаратов с взаимодополняющими механизмами действия. Можно полагать, что антифибротические свойства препарата Эквамер позволяют рекомендовать его для уменьшения сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 и постковидном синдроме.

Заключение

Таким образом, фиксированная комбинация лизиноприла, амлодипина и розувастатина представляет собой эффективный лекарственный препарат, который может быть использован у широкого круга пациентов. Назначение данной фиксированной комбинации позволяет достигнуть не только адекватных гипотензивного и липидснижающего эффектов, но и, благодаря

выраженным органопротективным свойствам, ожидать уменьшения сердечно-сосудистого риска и осложнений у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2.

References / Литература

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Features of the management of comorbid patients during a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19). National Consensus 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630 (In Russ.) [Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2020;19(4):2630]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2630]
- ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic [cited by Mar 01, 2021]. Available from: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
- Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801 (In Russ.) [Шляхто Е.В. Конради А.О., Арutyунов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(3):3801. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
- Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020;54(16):949-59. DOI:10.1136/bjsports-2020-102596.
- Goertz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00542-2020. DOI:10.1183/23120541.00542-2020.
- Pranata R, Lim MA, Huang I, et al. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020;21(2):1470320320926899. DOI:10.1177/1470320320926899.
- Lo KB, Bhargav R, Salacup G, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers and outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020;18(12):919-30. DOI:10.1080/14779072.2020.1826308.
- Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis* 2012;205:13-9. DOI:10.1093/infdis/jir695.
- Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci*. 2020;16(3):490-6. DOI:10.5114/aoms.2020.94655.
- Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, et al. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *Am J Cardiol*. 2020;S0002-9149(20)30947-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.09.012.
- Malacco E, Santonastaso M, Vari NA, et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther*. 2004;26(6):855-65. DOI:10.1016/s0149-2918(04)90129-4.
- Reisin E, Weir MR, Falkner B, et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. *Treatment in Obese Patients With Hypertension (TOPHY) Study Group*. *Hypertension*. 1997;30(1 Pt 1):140-5. DOI:10.1161/01.hyp.30.1.140.
- Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Study on monitoring of blood pressure and lisinopril evaluation. *Circulation*. 1997;95(6):1464-70. DOI:10.1161/01.cir.95.6.1464.
- Terpstra WF, May JF, Smit AJ, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens*. 2001;19(2):303-9. DOI:10.1097/00004872-200102000-00018.
- Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *The EUCLID Study Group*. *Lancet*. 1997;349(9068):1787-92. DOI:10.1016/S0140-6736(96)10244-0.
- Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020;9(7):1652. DOI:10.3390/cells9071652.
- Hernández RH, Armas-Hernández MJ, Velasco M. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Ther*. 2003;10(6):409-14. DOI:10.1097/00045391-200311000-00006.
- Jorgensen B, Thaulow E. Effects of amlodipine on ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: secondary results of the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis (CAPARES) Study. *Am Heart J*. 2003;145(6):1030-5. DOI:10.1016/S0002-8703(03)00082-6.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al., CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2217-25. DOI:10.1001/jama.292.18.2217.
- Laufs U, Gertz K, Dirnagl U, et al. Rosuvastatin, a new CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischaemic stroke in mice. *Brain Res*. 2002;942(1-2):23-30. DOI:10.1016/s0006-8993(02)02649-5.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, 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.
- Underhill H, Yuan C, Zhao X, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J*. 2008;155(3):584 e1-e8. DOI:10.1016/j.ahj.2007.11.018.
- Nissen S, Stephen J, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. *The ASTEROID trial*. *JAMA*. 2006;295:1556-65. DOI:10.1001/jama.295.13.jpc60002.
- Blankova ZN, Aslanyan NS. The effect of combination therapy on the state of the vascular wall in patients with high cardiovascular risk. *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):51-5 (In Russ.) [Бланкова З.Н., Асланян Н.С. Влияние комбинированной терапии на состояние сосудистой стенки у больных высокого сердечно-сосудистого риска. Системные Гипертензии. 2017;14(2):51-5]. DOI:10.26442/2075-082X_14.2.51-55.

About the Authors / Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович [Valery I. Podzolkov]
eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609

Отношения и Деятельность: Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

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

13. Malacco E, Santonastaso M, Vari NA, et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther*. 2004;26(6):855-65. DOI:10.1016/s0149-2918(04)90129-4.
14. Reisin E, Weir MR, Falkner B, et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. *Treatment in Obese Patients With Hypertension (TOPHY) Study Group*. *Hypertension*. 1997;30(1 Pt 1):140-5. DOI:10.1161/01.hyp.30.1.140.
15. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Study on monitoring of blood pressure and lisinopril evaluation. *Circulation*. 1997;95(6):1464-70. DOI:10.1161/01.cir.95.6.1464.
16. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens*. 2001;19(2):303-9. DOI:10.1097/00004872-200102000-00018.
17. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *The EUCLID Study Group*. *Lancet*. 1997;349(9068):1787-92. DOI:10.1016/S0140-6736(96)10244-0.
18. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020;9(7):1652. DOI:10.3390/cells9071652.
19. Hernández RH, Armas-Hernández MJ, Velasco M. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Ther*. 2003;10(6):409-14. DOI:10.1097/00045391-200311000-00006.
20. Jorgensen B, Thaulow E. Effects of amlodipine on ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: secondary results of the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis (CAPARES) Study. *Am Heart J*. 2003;145(6):1030-5. DOI:10.1016/S0002-8703(03)00082-6.
21. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al., CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2217-25. DOI:10.1001/jama.292.18.2217.
22. Laufs U, Gertz K, Dirnagl U, et al. Rosuvastatin, a new CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischaemic stroke in mice. *Brain Res*. 2002;942(1-2):23-30. DOI:10.1016/s0006-8993(02)02649-5.
23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, 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.
24. Underhill H, Yuan C, Zhao X, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J*. 2008;155(3):584 e1-e8. DOI:10.1016/j.ahj.2007.11.018.
25. Nissen S, Stephen J, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. *The ASTEROID trial*. *JAMA*. 2006;295:1556-65. DOI:10.1001/jama.295.13.jpc60002.
26. Blankova ZN, Aslanyan NS. The effect of combination therapy on the state of the vascular wall in patients with high cardiovascular risk. *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):51-5 (In Russ.) [Бланкова З.Н., Асланян Н.С. Влияние комбинированной терапии на состояние сосудистой стенки у больных высокого сердечно-сосудистого риска. Системные Гипертензии. 2017;14(2):51-5]. DOI:10.26442/2075-082X_14.2.51-55.

Тарзиманова Аида Ильгизовна [Aida I. Tarzimanova]
eLibrary SPIN 2685-4078, ORCID 0000-0001-9536-8307

Лечение вазовагальных обмороков, протекающих с асистолией: обзор литературы и клинический пример длительного наблюдения

Певзнер А.В., Кучинская Е.А.*¹, Киктев В.Г., Хеймец Г.И.

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Популяционные исследования показывают, что вазовагальный обморок (ВВО) может встречаться у каждого третьего жителя планеты. Клинические проявления ВВО связаны с развитием церебральной гипоперфузии вследствие критического снижения артериального давления, что обусловлено двумя важными патофизиологическими механизмами: системной вазодилатацией и брадикардией. Брадикардия связана с вагусным угнетением функции синусового узла и предсердно-желудочкового проведения, и в ряде случаев может быть выражена достаточно сильно, вплоть до кратковременной остановки сердца. Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) как метод лечения брадикардии и асистолии – недостаточно эффективная мера в предупреждении ВВО. В обзоре приводятся результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у такой категории больных, отношение Европейского сообщества кардиологов и Американской коллегии кардиологов к проблеме, анализируются возможные причины снижения эффекта ЭКС и пути выхода из сложившейся ситуации. Сохранение обмороков, несмотря на постановку ЭКС, риск осложнений, сопряженных с оперативным вмешательством, и доброкачественный прогноз пациентов по данным эпидемиологических исследований делает на сегодняшний день терапевтический подход к лечению ВВО наиболее приемлемым для большинства больных. Приводится пример успешного многолетнего ведения больного с ВВО, у которого в клинической картине обморока наблюдалась асистолия, без имплантации ему ЭКС.

Ключевые слова: вазовагальный обморок, брадикардия, асистолия, электрокардиостимулятор, тилт-тест, имплантируемый петлевой регистратор, мидодрин.

Для цитирования: Певзнер А.В., Кучинская Е.А., Киктев В.Г., Хеймец Г.И. Лечение вазовагальных обмороков, протекающих с асистолией: обзор литературы и клинический пример длительного наблюдения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):315-322. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-09.

Treatment of Vasovagal Syncope Associated with Asystole: Literature Review and Case Report of Long-term Follow-up

Pevzner A.V., Kuchinskaya E.A.*¹, Kiktev V.G., Kheimets G.I.
National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Vasovagal syncope (VVS) can occur in every third of human population. Clinical symptoms of VVS areas a result of arterial hypotension with critical global cerebral hypoperfusion due to vasodilatation and bradycardia. Bradycardia is manifested as sinus node dysfunction and atrioventricular conduction disturbances due to activation of nervus vagus. Asystole can take place in some cases. Lack of efficacy of permanent pacemaker founds in patients to prevent of VVS. The results of double blind placebo controlled studies, European and American expert's opinions, probable causes of lack of efficacy of pacemakers in such category of patients and way of solution of this problem are discussed in the review. Syncope recurrences in spite of pacemaker implantation, risk of surgery complications and good life prognosis are arguments for therapeutic approach, now suitable for the most of patients with VVS. Case report (VVS with asystole but without of pacemaker implantation) with successful follow-up is analyzed in the article.

Keywords: vasovagal syncope, bradicardia, asystole, pacemaker, tilt-test, implantable loop recorder, midodrine.

For citation: Pevzner A.V., Kuchinskaya E.A., Kiktev V.G., Kheimets G.I. Treatment of Vasovagal Syncope Associated with Asystole: Literature Review and Case Report of Long-term Follow-up. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):315-322. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-09.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Kuchinskaya76@gmail.com

Введение

Популяционные исследования показывают, что вазовагальный обморок (ВВО) может встречаться у каждого третьего жителя планеты [1-3]. По данным специализированных отделений, занимающихся диагностикой и лечением синкопальных состояний, ВВО является самой частой причиной приступов потери сознания и диагностируется в 43-73% случаев [1,4].

Клинические проявления ВВО связаны с развитием церебральной гипоперфузии вследствие критического снижения артериального давления (АД), что обуслов-

лено двумя важными патофизиологическими механизмами: системной вазодилатацией и брадикардией [5]. Системная вазодилатация при ВВО наблюдается всегда, в то время как выраженность брадикардии может существенно различаться. В зависимости от реакции частоты сердечных сокращений (ЧСС) в момент развития ВВО выделяют следующие гемодинамические типы: вазодепрессорный – снижение ЧСС не более чем на 10% от предшествующих обмороку значений, смешанный – более выраженное снижение ЧСС, но не ниже 40 уд/мин, кардионгибиторный – снижение ЧСС ниже 40 уд/мин (подтип А) или возникновение асистолии длительностью свыше 3 сек (подтип Б). Эта классификация была разработана по

Received/Поступила: 05.03.2020

Accepted/Принята в печать: 12.03.2020

результатам пассивных длительных ортостатических проб (тилт-тестов) [6].

Частота встречаемости кардионгибиторных обмороков подтипа Б при проведении тилт-теста не превышает 17% [1,6-8]. При использовании другого провоцированного метода обследования – велоэргометрической пробы, которая выполняется по специальному протоколу, асистолия в момент ВВО была зарегистрирована лишь в 0,9% случаев, что, возможно, связано со значительной активацией симпатической нервной системы при выполнении физической нагрузки [9].

При анализе результатов исследований с применением имплантируемых петлевых регистраторов (ИПР) у больных с предполагаемой вазовагальной природой обмороков частота выявления асистолий >3 сек в момент синкопального состояния была значительно выше, и достигала 58% [10-13]. В работе, в которой были сопоставлены результаты тилт-тестов и данные ИПР, авторы обратили внимание на несоответствие гемодинамических типов ВВО: при регистрации спонтанных событий кардионгибиторные обмороки наблюдались даже у тех пациентов, которые при тилт-тестах продемонстрировали индукцию смешанных и вазодепрессорных типов приступов [13].

Можно сделать заключение, что кардионгибиторные ВВО в жизни встречаются гораздо чаще, чем выявляются во время клинического обследования больных с помощью провоциционных тестов. Кроме того, у одного и того же пациента в различных ситуациях могут быть разные, с точки зрения степени выраженности брадикардии, гемодинамические проявления ВВО. Последнее обстоятельство в ряде случаев предоставляет возможность для предотвращения клинически значимой брадикардии во время начала вазовагальной реакции с помощью специальных маневров, которые выполняются самим больным и способствуют активации симпатического отдела вегетативной нервной системы [14,15].

Специализированное обследование, включающее внутрисердечное электрофизиологическое исследование, как правило, не обнаруживает у больных ВВО нарушений в параметрах, характеризующих функцию проводящей системы сердца [16,17]. Тем не менее, у такой категории пациентов описаны остановки сердца длительностью от нескольких секунд до десятков секунд [9,16-18]. Брадикардия и асистолия при ВВО связаны с временным рефлекторным угнетением функции синусового узла и предсердно-желудочкового проведения за счет активации блуждающего нерва. По данным анализа спектральных показателей вариабельности сердечного ритма у больных ВВО по сравнению со здоровыми лицами было констатировано значительное усиление «вагусных» влияний в положении покоя лежа и ослабление действия симпатической нервной

системы на синусовый узел при ортостатической пробе, что может предрасполагать к развитию клинически значимой брадикардии [19].

Лечение вазовагальных обмороков

Основным методом лечения брадикардии и асистолии является имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС). Эффективность этого метода лечения в предупреждении обмороков, связанных с дисфункцией синусового узла и/или предсердно-желудочковыми блокадами истинной органической природы, является бесспорной [20,21].

Однако эффективность электрокардиостимуляции в предупреждении ВВО не столь очевидна – у многих больных обмороки сохраняются вопреки устраниению брадикардии [22]. С позиций доказательной медицины следует ориентироваться на результаты 3-х исследований [23-25]. В исследование Vasovagal Pacemaker Study II было включено 100 больных, у которых при проведении тилт-тестов в момент ВВО наблюдалась брадикардия [23]. Всем включенным в исследование больным имплантировали двухкамерные ЭКС современных моделей, имевших дополнительную функцию поддержки гемодинамики за счет автоматического увеличения ЧСС в начале развития брадикардии (функция rate drop response). Затем больных рандомизировали на 2 группы. У пациентов 1 группы функция электрокардиостимуляции была включена (режим DDD – предсердно-желудочковая стимуляция «по требованию»), а у 2 группы (плацебо) – нет (режим ODO – только функция мониторирования собственных электрических сигналов сердца без проведения стимуляции). Следует подчеркнуть, что ни больной, ни врач не знали, какой режим ЭКС установлен, т.е. это был двойной слепой дизайн исследования. Такой дизайн был необходим для того, чтобы исключить эффект психологического воздействия операции на характер течения ВВО (эффект плацебо), поскольку известно, что даже имплантация диагностических устройств способна привести к длительным ремиссиям рефлекторных обмороков [26]. Результаты длительного наблюдения за больными не выявили достоверных преимуществ активно работающего ЭКС в режиме DDD перед плацебо в плане снижения частоты рецидивов обмороков.

В исследование Vasovagal Pacemaker Study II включали больных, которые при проведении тилт-тестов демонстрировали индукцию не только ВВО с асистолией, но также пациентов со смешанным гемодинамическим типом обмороков, т.е. с менее выраженной брадикардией. Это могло частично внести свой вклад в снижение эффективности электрокардиостимуляции за счет недостаточно правильного отбора больных.

В исследовании SYNPACE (Vasovagal SYNcope and PACing) с аналогичным дизайном был проведен раз-

дельный анализ эффективности ЭКС в зависимости от гемодинамического типа обмороков [24]. В группе больных с брадикардией в момент ВВО, но без асистолии (смешанный тип) рецидивы обмороков при обоих режимах работы ЭКС имели место в 50% случаев. В группе больных с асистолиями рецидивы ВВО при работе ЭКС в режиме DDD наблюдались даже чаще (в 50% случаев), чем в группе «плацебо» (в 29% случаев). В это исследование в общей сложности включили 29 больных, дальнейший их набор был прекращен в связи с его явными негативными результатами.

В представленных работах выбор лечебных мер определялся результатами тилт-тестов. При наличии брадикардии и асистолии производилась имплантация ЭКС, что, однако, не смогло достоверно снизить частоту рецидивов ВВО в группе больных с проведением активной электроактивации по сравнению с группой «плацебо».

Авторы исследования ISSUE-3 (Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology) учли возможные различия в степени выраженности брадикардии между «тилт» индуцированными и спонтанными обмороками, сделав ставку при выборе этого метода лечения на асистолии, которые были документированы с помощью ИПР только при спонтанных событиях [25]. В исследование были включены 77 больных старше 40 лет, которым имплантировали двухкамерные ЭКС, и, согласно дизайну вышеуказанных работ рандомизировали на 2 группы: с работой ЭКС в режиме DDD ($n=38$) и ODO ($n=39$). Результаты работы показали, что число больных, достигших конечной точки исследования (первый рецидив обморока) за время 2-х летнего наблюдения, было статистически значимо ($p=0,039$) меньше в группе с проведением активной электроактивации (8-25%) по сравнению с группой плацебо (19-57%).

Вместе с тем раздельный анализ эффективности в зависимости от наличия или отсутствия индукции ВВО при тилт-тесте выявил существенные различия в данных длительного наблюдения среди больных с работой ЭКС в режиме DDD [27]. У больных, у которых тилт-тест дал отрицательный результат (отсутствие ВВО), число пациентов с рецидивами обмороков составило только 5%, в то время как у больных с положительным результатом тилт-теста (наличие ВВО) рецидивы обмороков наблюдались в 55% случаев. Последние цифры были сопоставимы с процентом больных с рецидивами обмороков в группе без проведения электроактивации (64%).

Возможны два логичных объяснения этого факта. Во-первых, возникает вопрос о правильности диагноза ВВО, по крайней мере, у части больных с отрицательным результатом тилт-теста, поскольку 42% из них не

имели клинических проявлений, характерных для обмороков вазовагального генеза. Не исключено, что в эту группу могли войти пациенты, у которых асистолии, выявленные с помощью ИПР, были следствием дисфункции синусового узла органического происхождения, а не являлись проявлением вазовагальных реакций.

Во-вторых, 2-х летний срок наблюдения может быть недостаточным для реальной оценки действия ЭКС, поскольку известно, что отсутствие индукции ВВО при тилт-тесте означает наличие менее выраженных ортостатических расстройств и, соответственно, меньшую вероятность развития обмороков [28]. Такое объяснение может быть приемлемо для оставшейся части больных, имевших, несмотря на отрицательные результаты тилт-теста, типичные для ВВО клинические симптомы.

Важным выводом по результатам раздельного анализа этой работы является отсутствие эффекта электроактивации у больных с документированным с помощью тилт-теста диагнозом ВВО.

Результаты указанных исследований были учтены в рекомендациях Европейского кардиологического общества от 2018 г., касающихся диагностики и лечения синкопальных состояний [7]. Имплантацию ЭКС как метод лечения ВВО рассматривают у больных старше 40 лет, с частыми непредсказуемыми приступами, у которых асистолии более 3 сек документированы при спонтанных (класс показаний IIA) или индуцированных при тилт-тесте (класс показаний IIB) обмороках. Специалисты Американской коллегии кардиологов относят имплантацию ЭКС для всех больных с кардионгибиторным типом ВВО (вне зависимости от методов выявления асистолий) к классу показаний II Б, высказывая мнение об отсутствии в настоящее время четкой доказательной базы эффективности электроактивации у этой категории пациентов [1].

Основная причина негативных результатов применения ЭКС в лечении ВВО кроется в патофизиологических механизмах его возникновения. Наличие мощной системной вазодилатации при обмороке не позволяет поддерживать адекватный уровень АД и достаточный для сохранения сознания уровень мозгового кровотока, несмотря на устранение брадикардии (рис. 1).

Снижение общего периферического сосудистого сопротивления в большинстве случаев предшествует развитию брадикардии, или же вазодилатация наблюдается синхронно с уменьшением ЧСС [5,6]. На этом этапе уже трудно рассчитывать на эффект электроактивации, поэтому необходимо действовать раньше. Если представить себе механизм развития ВВО как рефлекс Бецольда-Яриша, то наиболее целесообразно начать электроактивацию на его

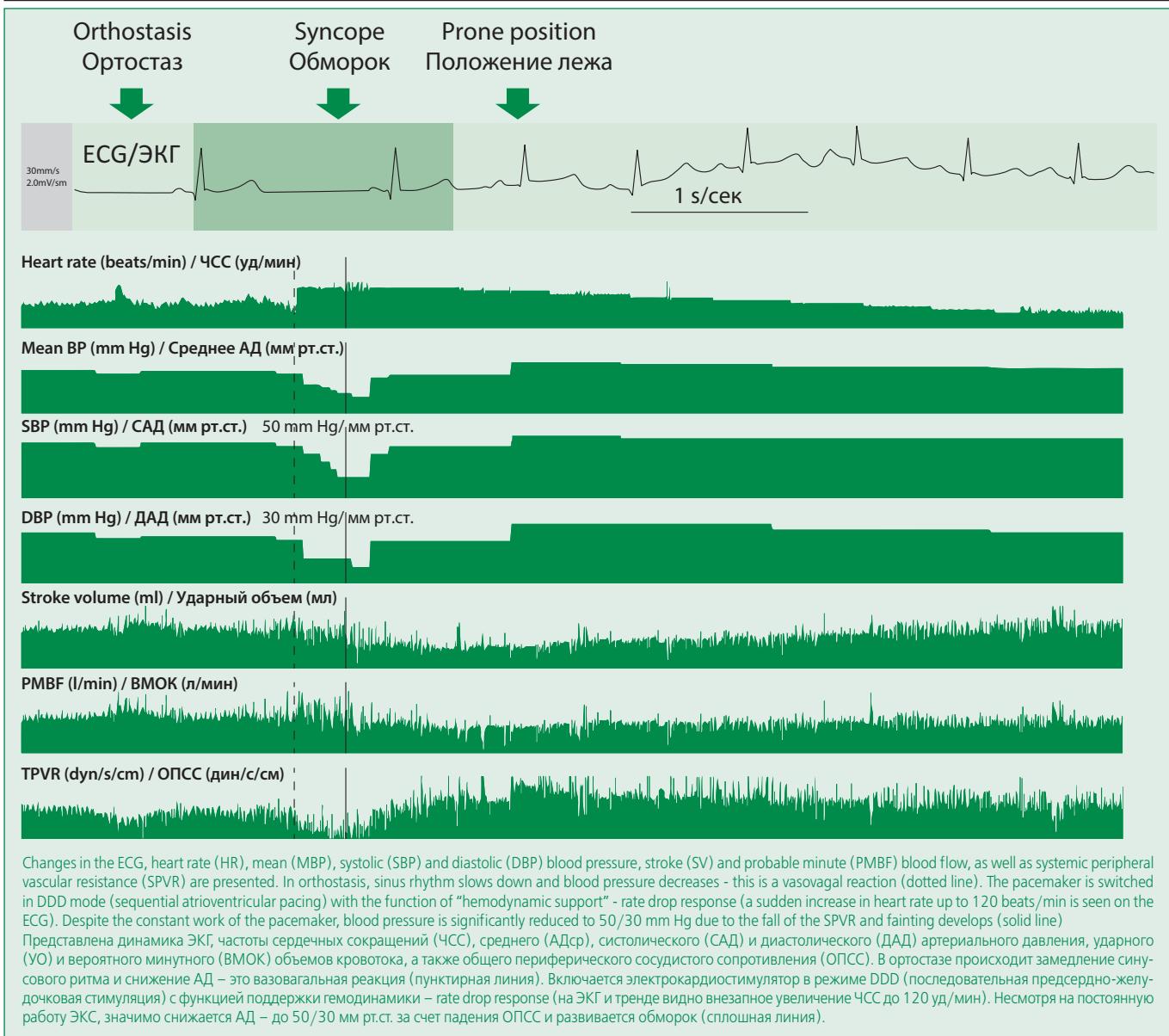


Figure 1. A fragment of the tilt test during vasovagal syncope in a 25-year-old patient with a two-chamber pacemaker implanted due to cardio-inhibitory syncope (own data)

Рисунок 1. Фрагмент тилт-теста при развитии вазовагального обморока у больной 25 лет с двухкамерным электрокардиостимулятором, установленным в связи с наличием обмороков кардиоингибиторного типа (собственные данные)

начальном этапе при повышении сократимости миокарда до появления признаков вазовагальной реакции. Тогда продолжение активации симпатической нервной системы теоретически сможет прервать дальнейшее развитие патологической цепи обморочных событий. Следуя такому пониманию проблемы, ряд авторов предложили использовать для лечения ВВО электрокардиостимуляторы, имеющие специальную программу стимуляции (с замкнутым контуром). Благодаря датчикам, определяющим показатели внутрисердечного импеданса, и соответствующие им изменения параметров сократимости миокарда ЭКС начинает вклю-

чаться и поддерживать ЧСС при явлениях гиперконтракtilности сердца задолго до наступления брадикардии [29].

По данным современного мета-анализа, включившего 6 исследований, применение имплантируемых устройств с наличием такой функции позволяет рассчитывать на улучшение результатов использования ЭКС в лечении больных ВВО [30]. Однако данные исследования не имели плацебо-контроля. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование «BIOSync» (Benefit of dual-chamber pacing with Closed Loop Stimulation) стартовало в 2017 г.,

в него планировалось включить 128 пациентов с кардиоингибиторными ВВО подтипа Б [31]. Предполагается, что результаты этой работы позволят дать окончательный ответ на вопрос о пользе ЭКС в лечении больных такой категории.

При выборе метода лечения больного с ВВО необходимо учитывать влияние обмороков на прогноз и на качество жизни. Длительное наблюдение за больными, у которых в клинической картине ВВО доминировали асистолии, без постановки им ЭКС, указывает на вполне благоприятный прогноз [18,22-25,32], что согласуется с результатами Фрамингемского эпидемиологического исследования [33]. В то же время имплантация ЭКС больным такой категории не оказывает влияния на показатели смертности, а сохранение обмороков и возможные побочные эффекты, связанные с оперативным вмешательством, не улучшают качество их жизни [22].

Становится понятным, почему на сегодняшний день при ведении пациентов с ВВО кардиоингибиторного типа доминирует терапевтический подход. Кроме того, он имеет очерченные патогенетические обоснования. Лучше предупредить болезнь, чем лечить ее начавшиеся клинические проявления. Предупреждение чрезмерного депонирования крови в сосудистых бассейнах нижних конечностей как метод воздействия на самое начальное звено рефлекса Бецольда-Яриша выглядит наиболее перспективным. В качестве немедикаментозного метода можно рассматривать ношение пациентами лечебного компрессионного трикотажа, однако его эффективность не оценивалась в контролируемых исследованиях [34].

Действие лекарственных средств, снижающих степень депонирования крови в ортостазе, у больных ВВО изучалось в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях. Эффективность минералокортикоида флюдрокортизона не была доказана [35]. Агонист постсинаптических альфа-адренорецепторов мидодрин оказался эффективным в 3-х плацебо-контролируемых исследованиях с включением небольшого числа пациентов [36-38]. На основании этих данных специалисты Американской коллегии кардиологов рекомендуют назначать мидодрин для лечения пациентов с повторяющимися вазовагальными синкопальными состояниями (класс показаний II A) [1]. Примечательно, что препарат демонстрирует свой эффект, в том числе, у больных ВВО, протекающих с асистолией [39,40]. Недавно был показан эффект ингибитора обратного захвата норадреналина атомоксетина в предупреждении обмороков, индуцированных при тилт-тесте [41].

Клиническое наблюдение

Приводим клинический пример многолетнего успешного ведения пациента с ВВО кардиоингибиторного

типа без имплантации ему ЭКС. Больной Ж. 47 лет обратился в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с жалобами на повторяющиеся приступы потери сознания. Из анамнеза заболевания известно, что первый приступ наблюдался в возрасте 15 лет при посещении стоматолога. В кабинете было жарко, и, сидя в стоматологическом кресле, больной потерял сознание на короткое время. В дальнейшем обмороки повторялись с периодичностью 1 раз в несколько лет. За 2 года перед поступлением в стационар отмечено значительное учащение приступов потери сознания до нескольких раз за год. Обмороки наблюдались в положении ортостаза при езде в общественном транспорте, после ночного мочеиспускания. Перед приступами больной испытывал слабость, потемнение в глазах. Очевидцы отмечали бледность кожных покровов и кратковременную бессознательную потерю сознания до переходом из положения стоя в положение сидя.

Хронические заболевания, в том числе, артериальную гипертонию, отрицает. Не курит, алкоголем не злоупотребляет. Работает инженером, профессиональных вредностей не имеет. Обмороки и припадки у близких родственников не наблюдались.

При поступлении состояние больного удовлетворительное. Рост 172 см, масса тела 80 кг. В легких изменений нет. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 64 уд./мин, АД лежа 120/80 мм рт.ст., стоя (в течение 3-х мин) – 120-130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Неврологической патологии не выявлено.

На электрокардиограмме (ЭКГ) синусовый ритм с ЧСС 75 уд./мин, нормальное положение электрической оси сердца, PQ, QRS и QT – в пределах нормальных значений. По данным эхокардиографии аорта и камеры сердца не расширены, зон с нарушенной сократимостью миокарда и его гипертрофии не выявлено, клапанный аппарат интактный, признаков легочной гипертензии нет. При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру: ритм синусовый, ЧСС от 44 до 113 уд./мин, пауз в работе сердца нет, одиночные наджелудочковые экстрасистолы в количестве 21, желудочковая экстрасистолия не зарегистрирована. По данным чреспищеводной электрокардиостимуляции время восстановления функции синусового узла и его корrigированное значение, время синоатриального проведения и показатель частоты стимуляции левого предсердия, обеспечивающий развитие блокады в атриовентрикулярном соединении (т.н. точка Венкебаха) – без отклонений от нормы. При компьютерной томографии головного мозга и электроэнцефалографическом исследовании патологии не выявлено.

Длительный анамнез и типичные факторы провоцирующие обмороки (медицинские манипуляции, пре-

Asystole with Vasovagal Syncope
Асистолия при вазовагальных обмороках

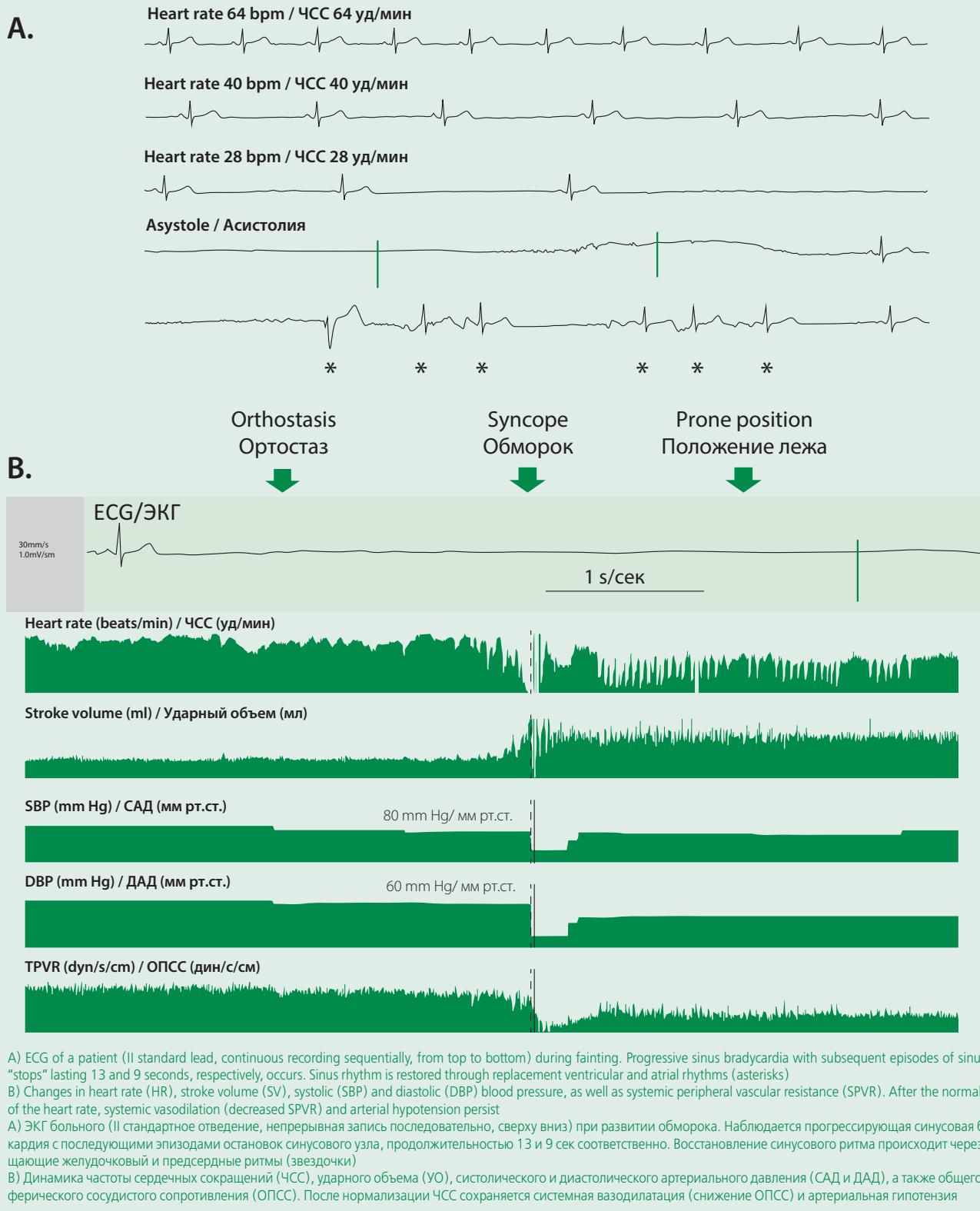


Figure 2. Fragment of a tilt test during cardio-inhibitory vasovagal syncope in patient J., 47 years old

Рисунок 2. Фрагмент тилт-теста при развитии вазовагального обморока кардиоингибиторного типа у больного Ж. 47 лет

бывание в условиях длительного ортостаза, после мочеиспускания), характерные симптомы, сопутствующие приступам в виде слабости, затемнения в глазах, бледности кожных покровов, возможность предотвращения

ряда приступов изменением положения тела, кратковременность бессознательного периода и исключение других потенциальных причин обмороков позволили заподозрить их вазовагальную природу.

Для подтверждения диагноза был выполнен тилт-тест, во время которого индуцирован ВВО кардионгибиторного типа (рис. 2). Повторный тилт-тест, проведенный через день для оценки воспроизведимости, показал индукцию ВВО со схожей гемодинамической картиной, но с менее выраженной брадикардией (отмечалось замедление частоты синусового ритма до 35 уд/мин, без развития асистолии), при этом обратный перевод больного в положении лежа на поворотном столе был осуществлен быстрее, еще на этапе развития предобмороочного состояния.

Больному был назначен мидодрин по 5 мг 3 р/сут, на 7-й день при проведении повторного тилт-теста показатели гемодинамики оставались стабильными на протяжении всей 45-минутной продолжительности исследования. Был сделан вывод об эффективности препарата в предупреждении ВВО, постоянный его прием был рекомендован пациенту в амбулаторных условиях в дозе 15 мг/сут.

С больным была проведена беседа, разъясняющая суть клинических проявлений ВВО, указаны возможные факторы провокации обмороков, которых следует избегать. Особое внимание было уделено распознаванию симптомов начала приступов с целью применения мер противодействия – переход в горизонтальное положение или, если это невозможно, например, в об-

щественном транспорте, то скрещивание и напряжение мышц ног, сжимание ручного эспандера. Эти приемы приводят к временному повышению АД и устраниению брадикардии. В домашних условиях в течение 1 мес были рекомендованы ежедневные тренировки с постепенным увеличением длительности ортостаза, стоя около стены, начиная с 5 мин и доведя время до 30 мин, увеличение приема жидкости до 2,5 л/д и повышенной соли.

Соблюдение вышеуказанных рекомендаций позволило констатировать длительную (в течение последующих 13 лет) ремиссию обмороков. Мидодрин больной принимал в течение 4-х лет, в дальнейшем препарат был отменен.

Заключение

ВВО характеризуются кластерным течением. Назначение лекарственных средств необходимо в периоды учащения обмороков, а при наличии ремиссии в течение нескольких лет возможна их отмена, при этом пациенты должны продолжать следовать рекомендациям, касающимся изменения стиля их жизни [1, 7, 15].

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Shen W, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the evaluation and management of patients with syncope. JACC. 2017;70(5):e39-e110. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.003.
2. Ganzeboom KS, Mairuhi G, Reitsma JB, et al. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35–60 years. J Cardiovasc Electrophysiol. 2006;17(11):1172-76. DOI:10.1111/j.1540-8167.2006.00595.x.
3. Chen LY, Shen WK, Mahoney DW, et al. Prevalence of syncope in a population aged more than 45 years. Am J Med. 2006;119(12):1088.e1-7. DOI:10.1016/j.amjmed.2006.01.029.
4. Kenny R.A., Brignole M., Dan G.A., et al. Syncope Unit: rationale and requirement-the European Heart Rhythm Association position statement endorsed by the Heart Rhythm Society. Europace. 2015;17:1325-40. DOI:10.1093/europace/euv115.
5. Pevzner AV, Kuchinskaya EA. Vasovagal syncope. In: Chazov E.I., Golitsyn S.P., eds. Cardiac arrhythmias guide. Moscow: GEOTAR Media; 2008: 223-244 (In Russ.) [Певзнер А.В., Кучинская Е.А. Вазовагальные обмороки. В кн.: Чазов И.Е., Голицын С.П., редакторы. Руководство по нарушениям ритма сердца. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: с. 223-44). ISBN: 978-5-9704-1643-3.
6. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Europace. 2000;2:66-76. DOI:10.1053/eucp.1999.0064.
7. Brignole M, Moya A, de Lange F, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2018;39:1-69. DOI:10.1093/euroheart/ehy037.
8. Benditt DG, Ferguson DW, Grub BP, et al. Tilt table testing for assessing syncope. American college of cardiology. J Am Coll Cardiol. 1996;28:263-75. DOI:10.1016/0735-1097(96)00236-7.
9. Pevzner AV, Kuchinskaya EA, Vershuta EV, et al. Long-term orthostatic and bicycle exercise tests in differential diagnosis of syncopal conditions of unclear origin. Ter Arkhiv. 2004;11:23-7 (In Russ.) [Певзнер А.В., Кучинская Е.А., Вершуга Е.В. и др. Возможности длительной ортостатической и велоэргометрической проб при дифференциальной диагностике синкопальных состояний неясного генеза. Терапевтический Архив. 2004;11:23-7].
10. Krahn A, Klein G, Yee R, et al. Randomized Assessment of Syncope Trial. Conventional Diagnostic Testing Versus a Prolonged Monitoring Strategy. Circulation. 2001;104:46. DOI:10.1161/01.cir.104.1.46.
11. Farwell D, Freemantle N, Sulke A. Use of implantable loop recorders in the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2004;25(14):1257-63. DOI:10.1016/j.ehj.2004.03.010.
12. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. Europace. 2009;11:671-87. DOI:10.1093/europace/eup097.
13. Moya A, Brignole M, Menozzi C, et al. on behalf of the International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt positive syncope. Circulation. 2001;104:1261-67. DOI:10.1161/hc3601.095708.
14. Van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, et al. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the physical counterpressure maneuvers trial (PC-trial). J Am Coll Cardiol. 2006;48:1652-57. DOI:10.1016/j.jacc.2006.06.059.
15. Kuchinskaya EA, Pevzner AV. Lifestyle Modification as a Method of Treatment of Vasovagal Syncope. Kardiologiya. 2020;60(1):93-8 (In Russ.) [Кучинская Е.А., Певзнер А.В. Изменение образа жизни как метод лечения вазовагальных обмороков. Кардиология. 2020;60(1):93-8]. DOI 10.18087/cardio.2020.1.n776.
16. Brignole M, Menozzi C, Bottini N, et al. Mechanisms of syncope caused by transient bradycardia and the diagnostic value of electrophysiologic testing and cardiovascular reflexivity maneuvers. Am J Cardiol. 1995;76(4):273-8. DOI:10.1016/s0002-9149(99)80080-0.
17. Lacroix D, Kouakam C, Klug D, et al. Asystolic cardiac arrest during Head-Up Tilt Test: incidence and therapeutic implications. Pacing Clin Electrophysiol. 1997;20:2746-54. DOI:10.1111/j.1540-8159.1997.tb05432.x.
18. Baron-Esquivias G, Pedrote A, Cayuela A, et al. Long-term outcome of patients with asystole induced by head-up tilt test. Eur. Heart J. 2002;23:483-89. DOI:10.1053/euhj.2001.2900.
19. Vershuta EV, Pevzner AV, Ermishkin VV, et al. Spectral indices of heart rate variability in patients with vasovagal syncopes according to evidence of 5-min ECG. Ter Arkhiv. 2009;4:17-21 (In Russ.) [Вершуга Е.В., Певзнер А.В., Ермишкин В.В., и др. Спектральные показатели вариабельности ритма сердца у больных вазовагальными обмороками по данным 5-минутных записей ЭКГ. Терапевтический Архив. 2009;4:17-21].
20. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace. 2013;15(8):1070-18. DOI:10.1093/europace/eut206.
21. Revishvili ASh, Shlyakhto EV, Popov SV, et al. Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices (2017) [cited by Jan 02, 2020]. Available from: https://vnqa.ru/upload/Recomendation_2017_30_10_2017_HR.pdf (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В., и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной ablации и применению имплантируемых антиаритмических устройств (2017) [цитировано 02.01.2020]. Доступно на: https://vnqa.ru/upload/Recomendation_2017_30_10_2017_HR.pdf].
22. Varosy PD, Chen LY, Miller AL, et al. Pacing as a Treatment for Reflex-Mediated (Vasovagal, Situational, or Carotid Sinus Hypersensitivity) Syncope: A Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope. J Am Coll Cardiol. 2017;70:664-79. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.004.

Asystole with Vasovagal Syncope
Асистолия при вазовагальных обмороках

23. Connolly S, Sheldon R, Thorpe K, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope (VPS II): a randomized trial. *JAMA*. 2003;289(17):2244-29. DOI:10.1001/jama.289.17.2224.
24. Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J*. 2004;25(19):1741-48. DOI:10.1016/j.ehj.2004.06.031.
25. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally-mediated syncope and documented asystole. Third international study on syncope of unknown etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012;125(21):2566-71. DOI:10.1161/CIRCULATIONA-HA.111.082313.
26. Ryan D, Nick S, Colette S, et al. Carotid sinus syndrome, should we pace? A multicentre, randomised control trial (Safepace 2). *Heart*. 2010;96(5):347-51. DOI:10.1136/heart.2009.176206.
27. Brignole M, Donato P, Tomaino M, et al. Benefit of pacemaker therapy in patients with presumed neurally mediated syncope and documented asystole is greater when tilt test is negative: an analysis from the third international study on syncope of uncertain etiology (ISSUE-3). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:10-16. DOI:10.1161/CIRCEP.113.001103.
28. Kheyemets GI, Pevzner AV, Pogoda AN, Golitsin CP. A five-minute tilt table test as part of diagnostic algorithm of syncope. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2017;12(3):70-4 (In Russ.) [Хеймец Г.И., Певзнер А.В., Рогоза А.Н., Гопычан С.П. Пятиминутная пассивная ортостатическая проба в алгоритме обследования больных с обмороками. Кardiologicheskiy Vestnik. 2017;12(3):70-4].
29. Occhetta E, Bortnik A, Audoglio R, et al. Closed loop stimulation in patients of vasovagal syncope. Inotropy controlled pacing in vasovagal syncope (INVASY): a multicentre randomized, single blind, controlled study. *Europace*. 2004;6:538-47. DOI:10.1016/j.eupc.2004.08.009.
30. Rattanawong P, Riengwiwat T, Chongsathidkiet P, et al. Closed-loop stimulation cardiac pacing for recurrent vasovagal syncope: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm*. 2018;34(5):556-64. DOI:10.1002/joa3.12102.
31. Brignole M, Tomaino M, Aerts A, et al. Benefit of dual-chamber pacing with Closed Loop Stimulation in tilt-induced cardio-inhibitory reflex syncope (BIOSync trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):208. DOI:10.1186/s13063-017-1941-4.
32. Brignole M, Ammirati F, Arabia F, et al. Assessment of a standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncopes. *Eur Heart J*. 2015;36(24):1529-35. DOI:10.1093/euroheartj/ehv069.
33. Soteriades E.S., Evans J.C., Larson M.G., et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002;347(12):878-85. DOI:10.1056/NEJMoa012407.
34. Pevzner AV, Kuchinskaya EA, Albitskaya KV, et al. Efficacy of compression therapy of the lower limbs in the treatment of patients with vasovagal syncopes. *Ter Arkhiv*. 2007;79(1):52-5 (In Russ.) [Певзнер А.В., Кучинская Е.А., Альбиская К.В. Эффективность компрессионной терапии нижних конечностей при лечении больных вазовагальными обмороками. Терапевтический Архив. 2007;79(1):52-5].
35. Sheldon R, Raj S, Rose S, et al. Fludrocortisone for the prevention of vasovagal syncope. A randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):1-9. DOI:10.1016/j.jacc.2016.04.030.
36. Kaufmann H, Saadia D, Voustianiouk A. Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind, randomized crossover study. *Ann Neurol*. 2002;52(3):342-45. DOI:10.1002/ana.10293.
37. Ward CR, Gray IC, Gilroy JJ, Kenny PA. Midodrine: a role in the treatment of neurocardiogenic syncope. *Heart*. 1998;79(1):45-9. DOI:10.1136/heart.79.1.45.
38. Romme J, van Dijk N, Go-Schön I, et al. Effectiveness of midodrine treatment in patients with recurrent vasovagal syncope not responding to non-pharmacological treatment (STAND-trial). *Europace*. 2011;13(11):1639-47. DOI:10.1093/europace/eur200.
39. Kuchinskaya EA, Pevzner AV, Vershuta EV, et al. Results of midodrin treatment of vasovagal syncope. *Ter Arkhiv*. 2004;76(8):38-41 (In Russ.) [Кучинская Е.А., Певзнер А.В., Вершута Е.В. и др. Результаты применения мидодрина для лечения больных с вазовагальными обмороками. Терапевтический Архив. 2004;76(8):38-41].
40. Pevzner AV, Kuchinskaya EA, Vershuta EV, et al. Successful midodrin treatment for vasovagal syncopes accompanied by asystole. *Klinicheskaya Medicina*. 2004;82(9):53-6 (In Russ.) [Певзнер А.В., Кучинская Е.А., Вершута Е.В., и др. Успешное лечение мидодрином вазовагальных обмороков, протекающих с асистолией. Клиническая Медицина. 2004;82(9):53-6].
41. Sheldon R, Lei L, Guzman J, Kus T. A proof of principle study of atomoxetine for the prevention of vasovagal syncope: the prevention of syncope trial VI. *Europace*. 2019;21:1733-41. DOI:10.1093/europace/euz250.

About the Authors / Сведения об авторах:

Александр Викторович Певзнер [Alexander V. Pevzner]
eLibrary SPIN 7029-3618, ORCID 0000-0003-1383-0559
Елена Андреевна Кучинская [Elena A. Kuchinskaya]
eLibrary SPIN 4238-4483, ORCID 0000-0002-1102-939X

Вячеслав Георгиевич Киктев [Vacheslav G. Kiktev]
eLibrary SPIN 4323-5347, ORCID 0000-0002-2628-3796
Григорий Иосифович Хеймец [Grigory I. Kheimets]
eLibrary SPIN 8304-3060

Современные рекомендации по лечению артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек

Демидова Т.Ю., Кисляк О.А.*

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

Современные представления о ведении пациентов с сахарным диабетом (СД), исходя из концепции сердечно-сосудистого континуума, предполагают не только профилактику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и профилактику и лечение хронической болезни почек (ХБП). Дело в том, что пациенты с СД и ХБП представляют особую группу больных с очень высоким риском ССЗ и сердечно-сосудистой смертности. Таким пациентам требуется ранняя диагностика и своевременное выявление факторов риска развития и прогрессирования ХБП для их адекватной коррекции. Артериальная гипертензия, наряду с гипергликемией, является основным фактором риска развития и прогрессирования ХБП у пациентов с СД. В связи с этим особое значение приобретает выбор антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с СД. Основу АГТ при СД и ХБП составляет комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II) и блокатора кальциевых каналов (БКК) или тиазидного/тиазидоподобного диуретика. Задачей проводимой АГТ является достижение целевого уровня артериального давления (АД). При этом оптимальными цифрами АД у пациентов с СД и ХБП являются значения АД в пределах 130-139/70-79 мм рт.ст. В случае недостижения целевых показателей АД необходима интенсификация антигипертензивной терапии путем добавления к терапии третьего антигипертензивного препарата: БКК или диуретика (тиазидного/тиазидоподобного или петлевого). При резистентной АГ необходимо рассмотреть возможность добавления к проводимой АГТ antagonистов минералкортикоидных рецепторов, других диуретиков или альфа-адреноблокаторов. Бета-адреноблокаторы могут добавляться на любом этапе терапии в случае наличия у пациента стенокардии напряжения, инфаркта миокарда в анамнезе, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности. Необходимость нормализации показателей АД путем назначения комбинированной АГТ у пациентов с СД и ХБП объясняется снижением почечных и сердечно-сосудистых рисков, и, следовательно, снижением риска смертности у данной когорты пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, антигипертензивная терапия.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кисляк О.А. Современные рекомендации о лечении артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):323-331. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-06.

Current Guidelines for the Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease

Demidova T.Yu., Kislyak O.A.*

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The current understanding of the management of patients with diabetes mellitus (DM) based on the concept of the cardiovascular continuum involves not only the prevention and treatment of cardiovascular diseases (CVD), but also the prevention and treatment of chronic kidney disease (CKD). The fact is that patients with DM and CKD represent a special group of patients with a very high risk of CVD and cardiovascular mortality. Such patients require early diagnosis and timely identification of risk factors for the development and progression of CKD for their adequate correction. Arterial hypertension, along with hyperglycemia, is the main risk factor for the development and progression of CKD in patients with diabetes. In this regard, the choice of antihypertensive therapy (AHT) in patients with diabetes is of particular importance. The basis of AHT in diabetes and CKD is the combination of a blocker of the renin-angiotensin-aldosterone system (an angiotensin-converting enzyme inhibitor [ACE inhibitor] or an angiotensin II receptor blocker [ARB]) and a calcium channel blocker (CCB) or a thiazide / thiazide-like diuretic. The task of the performed AHT is to achieve the target level of blood pressure (BP). At the same time, the optimal blood pressure values in patients with diabetes and CKD are blood pressure values in the range of 130-139/70-79 mm Hg. If the target blood pressure is not achieved, it is necessary to intensify antihypertensive therapy by adding a third antihypertensive drug to the therapy: CCB or a diuretic (thiazide / thiazide-like or loop). In case of resistant hypertension, it is necessary to consider the possibility of adding antagonists of mineralocorticoid receptors, other diuretics or alpha-blockers to the conducted AHT. Beta-blockers can be added at any stage of therapy if the patient has exertional angina, a history of myocardial infarction, atrial fibrillation, and chronic heart failure. The need to normalize blood pressure parameters by prescribing combined antihypertensive therapy in patients with diabetes and CKD is explained by a decrease in renal and cardiovascular risks, and, therefore, a decrease in the risk of mortality in this cohort of patients.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, chronic kidney disease, antihypertensive therapy.

For citation: Demidova T.Y., Kislyak O.A. Current Guidelines for the Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):XXX-XXX. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-06.

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

Received/Поступила: 21.01.2021

Accepted/Принята в печать: 27.01.2021

Введение

Современные представления о ведении пациентов, исходя из концепции сердечно-сосудистого континуума, предполагают не только профилактику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических артерий, но и профилактику и лечение хронической болезни почек (ХБП) [1]. Являясь наднозологическим понятием, ХБП объединяет всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 и более мес признаками повреждения почек и/или снижением их функции [2]. Морфологическим субстратом ХБП является гломерулосклероз, характеризующийся, независимо от этиологии нефропатии, запустеванием клубочков, склерозом мезангия и увеличением внеклеточного матрикса. Причинами ХБП могут быть гломерулонефриты, тубулоинтерстициальные нефриты, ССЗ, хроническая сердечная недостаточность, диффузные заболевания соединительной ткани, врожденные аномалии, обструктивные нефропатии и др., но самыми частыми причинами ХБП являются сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ), причем, зачастую наблюдается существование этих заболеваний [2-4]. Немаловажен и тот факт, что число пациентов с ХБП, в том числе, и пациентов с СД и АГ, неуклонно растет. Так, число пациентов с СД на различных типах лечения ХБП (различные виды гемодиализа, трансплантация почки) в 1997-2013 гг. в США выросло в 2 раза [5].

С другой стороны, следует отметить, что и в структуре осложнений СД ХБП встречается очень часто, так как в течение жизни пациентов с СД те или иные проявления поражения почек (микроальбуминурия, макроглобулинурия, снижение клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации [СКФ]) можно выявить в 50-70% случаев [6]. Согласно данным Государственного регистра СД в России частота ХБП составила 23% среди пациентов с СД 1 типа и 6,9% среди пациентов с СД 2 типа [7]. ХБП, являясь грозным осложнением СД, ассоциирована как со снижением продолжительности жизни, так и с ухудшением качества жизни. Установлено, что 10-летняя смертность при СД 2 типа в зависимости от проявлений ХБП драматически повышается от 4,7% при отсутствии признаков поражения почек до 17,8% при наличии альбуминурии, до 23,9% – при снижении СКФ, до 47% – при сочетании альбуминурии со снижением СКФ [8]. Проведенный Американским обществом нефрологов анализ большой группы пациентов позволил сделать важные выводы относительно риска смерти пациентов при диабетической нефропатии. Прежде всего, было отмечено, что без ХБП у пациентов с СД нет значимого повышения частоты 10-летней стандартизованной кумулятивной смертности по сравнению с общей по-

пуляцией, а наиболее высокий риск смерти в течение 10 лет имеется у пациентов с СД 2 типа при наличии ХБП. Более того, сочетание ХБП и СД было ассоциировано с более высокой 10-летней смертностью, чем суммарный риск смерти у пациентов с СД без ХБП и пациентов с ХБП без СД [8].

Таким образом, очевидно, что пациенты с СД и ХБП представляют собой группу больных с очень высоким риском ССЗ и сердечно-сосудистой смертности. Таким пациентам требуется не только ранняя диагностика, но и своевременное выявление факторов риска развития и прогрессирования ХБП для их адекватной коррекции в целях снижения сердечно-сосудистого риска, а также предотвращения развития терминальной стадии ХБП и/или замедления темпов ее развития. Наряду с гипергликемией АГ является основным фактором риска развития и прогрессирования ХБП у пациентов с СД, в связи с этим особое значение приобретает выбор антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с СД для достижения целевых значений артериального давления (АД) и нефропroteкции. Подходы к диагностике и стратификации риска при ХБП, в том числе, при наличии СД, целевые уровни АД на различных стадиях заболевания, состав АГТ, особенности ее влияния на контроль АД и маркеры повреждения почек постоянно обновляются.

Начиная с 2018 г. Европейское общество кардиологов, Европейская ассоциация по изучению СД, Американская диабетическая ассоциация, Российское кардиологическое общество, Российская ассоциация эндокринологов, Ассоциация нефрологов России опубликовали актуальные рекомендательные документы, отражающие современные представления о стратегии и тактике ведения пациентов с АГ, СД и ХБП и предлагающие практическому врачу выбор на основе результатов исследований и мнений экспертов различного профиля.

Диабетическая нефропатия и другие причины ХБП при СД: диагностика и стратификация риска

Основой любых лечебных решений в отношении пациентов с СД и ХБП является своевременная диагностика ХБП, определение стадии процесса и стратификация риска.

Основной причиной развития ХБП при СД является диабетическая нефропатия (ДН), которая представляет собой медленно развивающееся прогрессирование альбуминурии с последующим более поздним снижением СКФ ниже 60 мл/мин, что ведет к формированию конечной стадии болезни почек.

На самой ранней стадии ДН, которая может длиться примерно 5 лет, наблюдается гиперфильтрация, причем, СКФ может быть значительно выше, чем в норме.

На этой стадии морфологическим субстратом ДН являются неспецифические изменения, прежде всего, гипертрофические. Следует отметить, что в этой ситуации довольно трудно делать суждения о начале развития ДН, так как клиническое значение выявления гиперфильтрации сомнительно. На следующем этапе, который уже с полной уверенностью можно назвать начальной стадией ДН, морфологические изменения приобретают более отчетливый характер, появляется утолщение гломерулярной базальной мембранны, пролиферация мезангия, гиалиноз сосудов. Лабораторными проявлениями этой стадии является микроальбуминурия, которая со временем прогрессирует до выраженной протеинурии. Переход от нормоальбуминурии к микроальбуминурии, а затем к протеинурии обычно происходит медленно, и каждый этап продолжается 5 и более лет. Морфологическим субстратом на этой стадии «явной протеинурии» является нодулярный склероз Киммерстил-Уилсона, тубулоинтерстициальный фиброз и прогрессирующий гломерулосклероз. Именно на этой стадии выявляется ускоренное снижение СКФ на 5-10 мл/мин в год, так как до этого снижение фильтрационной функции почек происходит очень медленно, примерно на 1-2 мл/мин в течение года, что, в принципе, не отличается от такого в популяции (0,5-1,0 мл/мин в год). Поэтому значимое нарушение функции почек до самой поздней стадии у большинства пациентов с СД, как правило, не выявляется [9,10].

Помимо ДН у пациентов с СД ХБП может быть обусловлена АГ или наличием ишемической нефропатии с атеросклеротическим поражением как мелких, так и крупных артерий, а также сочетанием всех этих причин. По результатам биопсий почек у пациентов с СД 2 типа и ХБП недиабетические формы нефропатии встречаются в 25-50% случаев [11]. С учетом некоторого различия клинических и лабораторных данных у пациентов с ДН и недиабетической ХБП у пациентов с

СД (табл. 1) [12] практической целесообразности в проведении дифференциального диагноза нет, так как лечение при всех вариантах ХБП у пациентов с СД не отличается.

Частота выявления ДН при СД зависит от длительности заболевания, с максимальным пиком в сроки от 15 до 20 лет течения СД [7]. Длительность заболевания СД и стадия ХБП играет большую роль в стратификации сердечно-сосудистого риска. В 2019 г. в новых рекомендательных документах была предложена новая стратификация категорий сердечно-сосудистого риска [13,14], впервые использовавшая длительность течения СД (рис. 1). В этой стратификации к категории очень высокого риска относят пациентов с СД и ССЗ или с поражениями органов-мишеней, или с ≥ 3 факторами риска, или с ранним началом СД 1 типа и длительностью заболевания >20 лет, а также при ХБП 4-5 стадии ($\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$). К категории высокого риска относят пациентов с длительностью СД ≥ 10 лет, без поражения органов-мишеней, но с дополнительными факторами риска, а также при наличии ХБП 3 стадии ($\text{СКФ} 30-59 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$). Впервые была установлена категория умеренного риска для пациентов с СД. К ней было решено отнести молодых пациентов с СД 1 типа (< 35 лет), с СД 2 типа (< 50 лет), длительностью заболевания < 10 лет без дополнительных факторов риска.

При ДН, как и при ХБП другой этиологии, предлагается использовать систему стратификации не только сердечно-сосудистого риска, но и комбинированного риска терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП, разработанную экспертной группой KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [15], которая основана на двух основных показателях – уровне СКФ и категории альбуминурии/протеинурии (рис. 2).

Критерием снижения функции почек является уровень СКФ, находящийся ниже нормальных значе-

Table 1. Clinical and laboratory features suggestive of diabetic nephropathy or alternative kidney disease (adapted from [12])

Таблица 1. Клинические и лабораторные признаки, свидетельствующие в пользу наличия ДН или альтернативного поражения почек (адаптировано из [12])

Диабетическая нефропатия	Альтернативное поражение почек
Перsistирующая альбуминурия	Значительная протеинурия ($> 6 \text{ г/сут}$)
Изменений в осадке мочи нет, или они незначительные	Перsistирующая гематурия, или существенные изменения в осадке мочи
Медленное прогрессирование	Быстрое снижение СКФ
Снижение СКФ ассоциировано с «явной протеинурией»	Снижение СКФ при минимальной протеинурии, или при ее отсутствии
Имеются другие осложнения СД	Других осложнений СД нет, или степень их тяжести уступает проявлениям ХБП
Длительность СД > 5 лет	Длительность диабета < 5 лет Семейный анамнез недиабетических заболеваний почек, или проявления системных заболеваний
СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СД – сахарный диабет	

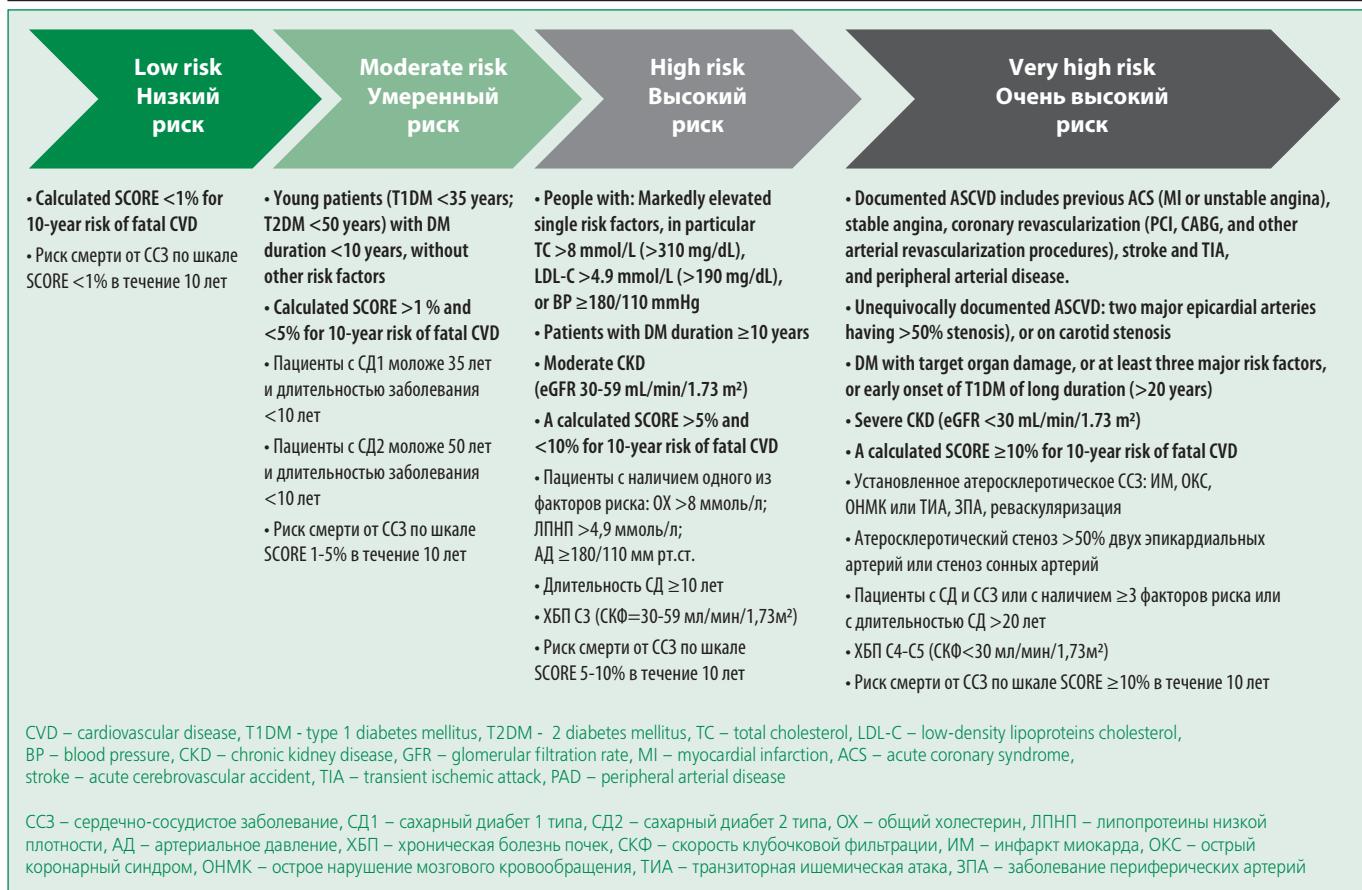


Figure 1. Categories of cardiovascular risk (adapted from [14])

Рисунок 1. Категории сердечно-сосудистого риска (адаптировано из [14])

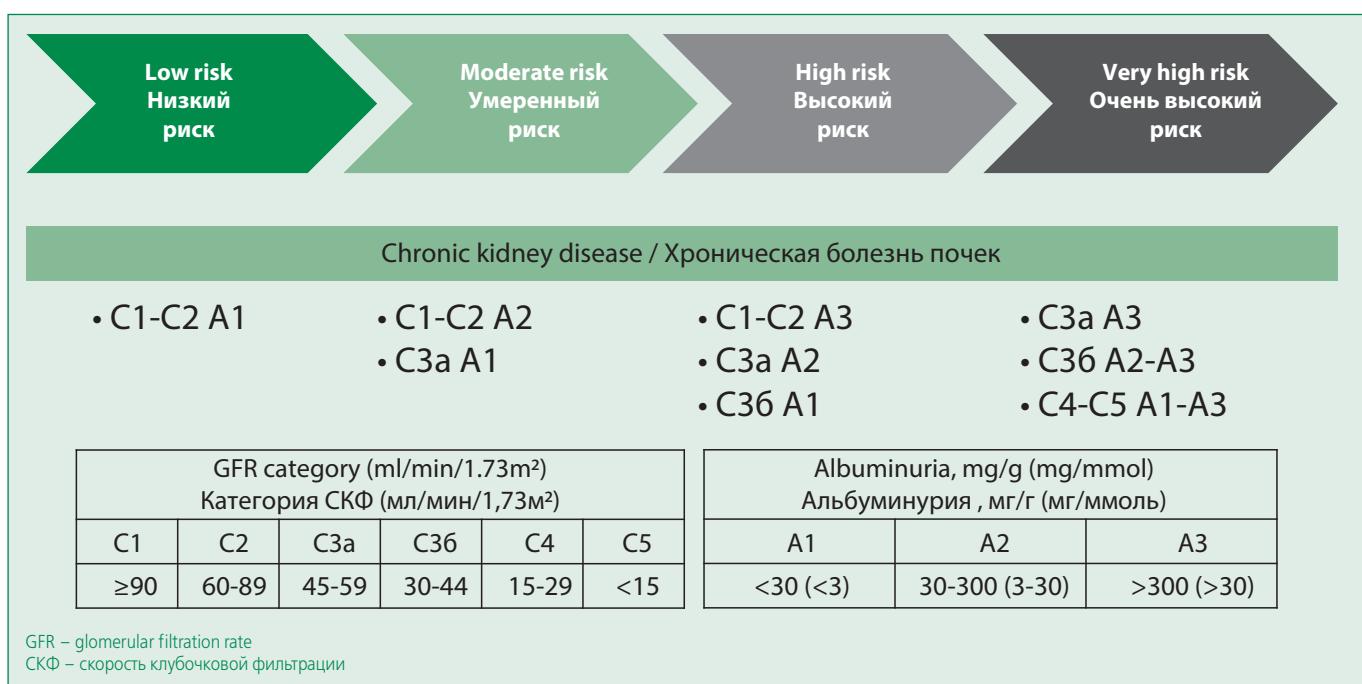


Figure 2. KDIGO scale for assessing the combined risk of end-stage renal failure and cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease, depending on the glomerular filtration rate and albuminuria (adapted from [15])

Рисунок 2. Шкала KDIGO для оценки комбинированного риска терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии (адаптировано из [15])

ний, т.е. ниже 90 мл/мин/1,73 м². При этом ХБП диагностируется в случае снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м². Если значение СКФ находится в пределах 60-89 мл/мин/1,73м², диагноз ХБП выставляется при выявлении альбуминурии (маркер раннего поражения клубочков почек). При отсутствии альбуминурии СКФ в пределах 60-89 мл/мин/1,73м² расценивают как начальное или незначительное снижение почечной функции, которое является вариантом нормы для пациентов старше 65 лет. Пациенты моложе 65 лет, имеющие уровень СКФ 60-89 мл/мин/1,73м², подлежат ежегодному скринингу и активной профилактике развития ХБП в связи с тем, что они имеют высокий риск развития ХБП [16]. В эндокринологической и нефрологической практике эта система стратификации используется не только для диагностики ХБП, установления ее стадии, но и для дифференцированного подхода к срокам обследования, целевым показателям гликемии, АД.

Антигипертензивная терапия у пациентов с СД и ХБП

Достижение целевого АД является основной задачей лечения, сформулированной в Международных и Российской рекомендациях по АГ. Было показано, что трудно контролируемая АГ наиболее часто встречается у пациентов с СД 2 типа, метаболическим синдромом, ХБП и у пациентов пожилого возраста.

Общее мнение кардиологов, нефрологов и эндокринологов касается показаний к назначению АГТ. Для первичной профилактики ХБП у пациентов с СД АГТ не показана, если у них нормальное АД, нормальный уровень альбуминурии (<30 мг/г креатинина) и нормальный уровень СКФ [17,18]. Если же у пациента с СД, но без признаков ХБП имеется АГ, лечение антигипертензивными препаратами показано в соответствии с общими принципами терапии АГ [19-21]. Лечение начинают при АД>140/90 мм рт.ст. Целевое АД у таких пациентов в возрасте 18-65 лет необходимо снижать до <140/90 мм рт.ст., что является первичной целью терапии. Однако для пациентов этого возраста более правильным считается достижение целевого систолического АД (САД) 130 мм рт.ст., а при хорошей переносимости лечения пользу может принести снижение САД<130 мм рт.ст., но не ниже 120 мм рт.ст. Пациентам с АГ и СД в возрасте ≥65 лет целевым уровнем САД является 130-139 мм рт.ст. Целевой уровень диастолического АД (ДАД) у пациентов с АГ и СД составляет 70-79 мм рт. ст. независимо от возраста.

Основу АГТ при СД, как и в других клинических ситуациях, должна составлять комбинация, желательно фиксированная, блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибитора ангиотен-

зин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) с блокатором кальциевых каналов (БКК) или с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком (ТД/ТПД). Если целевое АД не достигнуто, на следующем этапе используется тройная комбинация из тех же препаратов. При резистентной АГ и трудностях достижения целевого АД, что довольно часто бывает при СД, к лечению могут быть добавлены антагонисты минералкортикоидных рецепторов, другие диуретики, альфа- и бета-адреноблокаторы.

При наличии ХБП алгоритм лечения АГ у пациентов с СД имеет ряд отличий. Прежде всего, предлагаются другие целевые уровни АД. Первичная цель остается прежней – <140/90 мм рт.ст. Однако оптимальным при наличии ХБП считается уровень АД 130-139/70-79 мм рт.ст. независимо от возраста. К такому выводу пришли эксперты Европейского общества кардиологов [19], несмотря на разноречивые результаты ряда исследований, и такой же подход поддержан в Российских рекомендациях по АГ 2020 г. [20]. Довольно убедительными и подтверждающими правильность данного подхода являются результаты ретроспективного анализа данных крупной когорты пациентов (398419 пациентов с АГ, получающих лечение; 30% с СД,) [21]. Данный анализ показал, что самый низкий риск развития почечной стадии заболевания почек и смертности наблюдался при САД 137 и ДАД 71 мм рт.ст., а значительное повышение смертности было при САД<120 мм рт.ст. Возможно, это связано с тем, что при лечении АГ, особенно при инициации АГТ, может возникать снижение СКФ на 10-20%, что может усугублять возникшие нарушения функции почек при ХБП.

Несколько иного мнения придерживаются нефрологи, что отражено в Клинических рекомендациях по ХБП 2019 г. [16]. Для снижения почечных и сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ХБП и АГ рекомендуется добиваться снижения АД в зависимости от градации альбуминурии: САД до уровня 130-139 мм рт.ст. и ДАД<90 мм рт.ст. для пациентов ХБП всех стадий (C1-C5) при градациях альбуминурии A1-A2; САД до уровня 120-130 мм рт.ст. и ДАД<80 мм рт.ст. для пациентов ХБП C1-C5 при градациях альбуминурии A3 и выше или наличии стойкой протеинурии. В целом рекомендуется максимально индивидуализировать АГТ и избегать снижения САД<120 мм рт.ст.

Целевые уровни АД у пациентов с СД и ХБП по мнению эндокринологов [22] должны быть оптимальными для снижения риска прогрессирования ХБП, уровень АД<130/80 мм рт.ст. может рассматриваться на основании ожидаемых преимуществ и рисков.

Рекомендации по составу АГТ у пациентов с СД и ХБП идентичны во всех рекомендательных документах и соответствуют алгоритму, предложенному Европейским обществом кардиологов в 2018 г. (рис. 3) [19].

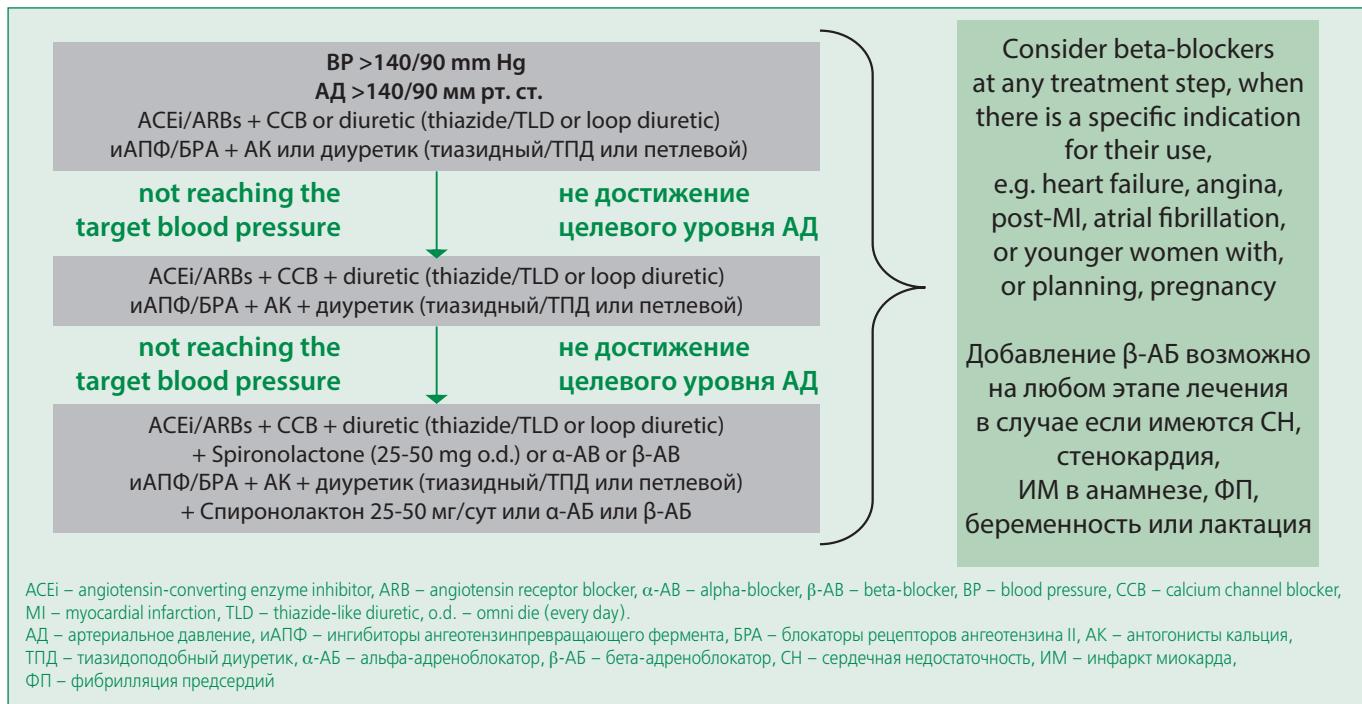


Figure 3. Pharmacotherapy strategy for hypertension in patients with chronic kidney disease (adapted from [19]).

Рисунок 3. Стратегия фармакотерапии АГ у пациентов с ХБП (адаптировано из [19]).

Обращает на себя внимание тот факт, что во всех алгоритмах по АГТ в настоящее время центральное место занимают блокаторы РААС, что определяется ролью повышения активности РААС как в патогенезе АГ, так и в формировании поражения органов-мишеней и ССЗ в рамках сердечно-сосудистого и почечного континуума. Известно, что терапия блокаторами РААС, помимо снижения АД, сопровождается многочисленными положительными эффектами, такими как регресс гипертрофии левого желудочка, восстановление или улучшение эндотелиальной функции, предотвращение сосудистого ремоделирования, замедление прогрессирования заболевания почек, а также улучшение метаболизма глюкозы, повышение чувствительности к инсулину и др. Применительно к лечению пациентов с СД и ХБП показано, что лечебные стратегии с включением в состав АГТ ИАПФ и БРА снижают альбуминурию и тормозят прогрессирование ДН и других вариантов ХБП при СД более эффективно, чем другие антигипертензивные препараты, что фактически означает их неоспоримое преимущество в осуществлении нефропротекции [23]. Блокада РААС этими препаратами снижает риск развития ХБП при СД независимо от их влияния на АД, что было продемонстрировано на пациентах с СД и АГ, но не на нормотензивных больных СД. Считается, что ИАПФ и БРА оказывают равный нефропротективный эффект и могут использоваться при СД 1 и 2 типа. Различия между ними касаются лишь некоторых аспектов их влияния на ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа. Так, ИАПФ продемонстрировали спо-

собность уменьшать альбуминурию и предотвращать ухудшение фильтрационной способности у пациентов с СД 1 типа [24], а для БРА при СД 1 типа было доказано положительное влияние на альбуминурию [25]. При СД 2 типа ИАПФ и БРА успешно уменьшают альбуминурию, предотвращают снижение СКФ и увеличивают продолжительность додиализного периода [26]. Для выбора конкретных представителей этих классов целесообразно использовать накопленные за много лет результаты клинических исследований, которые позволят не только осуществлять назначение с позиций класс-эффекта, но и выбирать препараты, ранее уже доказавшие свою эффективность. К таким препаратам можно отнести периндоприл (ADVANCE), рамиприл (HOPE), лизиноприл (EUCLID), лозартан (RENAAL), валсартан (MARVAL), ирбесартан (IDNT) и др.

При назначении блокаторов РААС пациентам с СД и ХБП следует учитывать тот факт, что у этой категории пациентов их назначение требует особой осторожности, особенно в ситуациях, когда калий сыворотки $>5,0$ ммоль/л, креатинин сыворотки >221 мкмоль/л ($>2,5$ мг/дл), рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² [2]. Назначать лечение рекомендуется с минимальных доз, особенно при рСКФ <45 мл/мин/1,73 м². Контроль сывороточных уровней креатинина и калия следует проводить через 1-2 нед после начала терапии и через 1-2 нед после последнего повышения дозы, после чего – 1 раз в 4 мес. Отмена терапии не рекомендуется при повышении уровня креатинина менее, чем на 30% [18].

Комбинировать блокаторы РААС, как уже говорилось, рекомендуется с БКК или с ТД [2]. Комбинация блокаторов РААС с БКК доказала свою высокую эффективность в отношении уменьшения смертности, развития сердечно-сосудистых осложнений и положительном влиянии на альбуминурию и функцию почек в исследовании ACCOMPLISH. В этом исследовании данная комбинация (ИАПФ+БКК) была более эффективна в отношении предотвращения повышения креатинина, но менее эффективна, чем комбинация ИАПФ+ТД в отношении влияния на протеинурию [27]. При этом необходимо учитывать, что в исследованиях ESPIRAL, AASK и др. было показано преимущество блокаторов РААС по сравнению с БКК как в отношении замедления скорости прогрессирования ХБП, так и в отношении влияния на протеинурию [28-30]. Тем не менее, данная комбинация может успешно применяться, особенно при ХБП 4 и 5 стадии, когда использование ТД лимитировано.

У пациентов с СД и ХБП применение комбинации блокаторов РААС с ТД высокоэффективно при СКФ > 30 мл/мин, однако при большем снижении СКФ ТД становятся малоэффективны, и их заменяют петлевыми диуретиками. Тем не менее, и в этом случае, как и при выборе блокатора РААС, необходимо учитывать особые свойства тех или иных ТД. Известно, что ТПД (инdapамид и хлорталидон) имеют солидную доказательную базу, подтверждающую их эффективность, способность влиять на конечные точки и безопасность. Наиболее важные результаты у пациентов с СД и ХБП были получены с ТПД индапамидом в исследовании NESTOR [31]. В этом исследовании индапамид сравнивали с ИАПФ эналаприлом у пациентов с СД 2 типа, АГ и умеренно повышенной протеинурией. В отличие от БКК индапамид в сравнении с блокатором РААС продемонстрировал сопоставимую эффективность в отношении снижения умеренно выраженной альбуминурии. Особые свойства индапамида определяют не только его нефропротективный эффект, но и значительную эффективность в отношении снижения АД. Этот препарат, как известно, обладает двойным действием. С одной стороны, он обеспечивает натрийуретическое действие, устранив избыточное содержание натрия в сосудистой стенке. С другой стороны, у него имеется первичный вазодилатирующий эффект, обусловленный регуляцией входа кальция в гладкомышечные клетки и влиянием на синтез простагландинов. Кроме того, он практически не влияет на метаболические параметры, такие как уровень глюкозы и липидов в крови, а также редко вызывает гипокалиемию [32,33]. Результаты лечения этим диуретиком, особенно в форме пролонгированного действия, подтвердили его четкий гипотензивный эффект, отвечающий самым жестким критериям эффективности, что делает его

препаратором выбора при применении в составе комбинированной терапии АГ при СД и ХБП.

Современные рекомендации по лечению АГ особое внимание уделяют повышению приверженности пациентов к лечению. Именно поэтому, как при лечении пациентов с АГ и СД, так и при назначении АГ больным с АГ, СД и ХБП, и это подчеркивается особо, выбор следует делать в пользу фиксированных комбинаций рекомендуемых антигипертензивных препаратов («стратегия одной таблетки»), так как большое число принимаемых пациентами с АГ, особенно имеющими коморбидные состояния, приводит к отказу пациентов от приема необходимых медикаментозных средств [18,20].

К фиксированным комбинациям препаратов предъявляется целый ряд требований: у препаратов должен быть различный и взаимодополняющий механизм действия; каждый из компонентов должен быть безопасным и эффективным препаратом; комбинация препаратов должна приводить к лучшему результату, уменьшению количества нежелательных явлений и улучшению переносимости по сравнению с монотерапией компонентами. Выбор фиксированной комбинации может быть основан на тех же принципах, что и выбор блокатора РААС и ТД для свободных комбинаций. Примером успешной фиксированной комбинации для лечения пациентов с АГ, СД и ХБП является комбинация ИАПФ и индапамида. Терапия данной комбинацией в исследовании ADVANCE ассоциировалась как со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, так и со снижением почечных осложнений на 21% за счет снижения риска умеренного повышения альбуминурии на 21% и замедления прогрессирования альбуминурии на 31%. Эффект лечения не зависел от уровня исходного АД [34].

Одной из современных фиксированных комбинаций ИАПФ с индапамидом является препарат Диротон® Плюс (Гедеон Рихтер, Венгрия). Данная фиксированная комбинация может быть успешно использована для лечения пациентов с АГ, СД и ХБП. В составе комбинации содержится имеющий солидную доказательную базу ИАПФ лизиноприл и ТПД индапамид в форме пролонгированного действия. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании EUCLID лизиноприл после 2-х лет его применения снизил общую экскрецию альбумина на 18%, а у пациентов с исходной микроальбуминурией – на 49,7% [35]. Именно в этом исследовании с применением лизиноприла было показано, что исходный уровень альбуминурии является предиктором эффективности терапии. В исследовании BRILLIANT сравнивалась эффективность лизиноприла и нифедипина SR у пациентов с СД 2 типа с микроальбуминурией и АГ. После года лечения было выявлено одинаковое антигипер-

тензивное влияние обоих препаратов, однако снижение экскреции альбумина определялось только при использовании лизиноприла [36]. Кроме того, на основании доказательств нефропротективного действия лизиноприла одним из показаний к его применению согласно инструкции по медицинскому применению (Диротон®) является ДН при СД 1 и 2 типа [37]. Таким образом, оба компонента фиксированной комбинации Диротон®Плюс (лизиноприл и индапамид) доказали наличие нефропротективных свойств, что и требуется для лечения больных с АГ, СД и ХБП.

Заключение

Принимая во внимание тот факт, что у пациентов с СД АГ является фактором риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых катастроф, на-

значение адекватной АГТ является неотъемлемой мерой борьбы с неблагоприятными исходами. При этом коррекция высоких значений АД должна включать в себя комбинированную терапию уже на старте лечения АГ. У пациентов с СД, ХБП и АГ предпочтение отдается комбинации блокаторов РААС (иАПФ/БРА) и ТД/ТПД и/или БКК, в связи с тем, что данные комбинации позволяют не только достичь целевых показателей АД, но и осуществить кардио- и нефропротекцию.

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

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

References / Литература

1. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4 suppl 1):S117-31. DOI:10.1016/s0272-6386(00)70239-3.
2. Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(8):7-37 (In Russ.) [Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропroteкции. *Российский Кардиологический Журнал.* 2014;(8):7-37]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
3. Held PJ, Port FK, Webbet RL, et al. Excerpts from United States Renal Data System 1995 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(4 Suppl 2):S1-186.
4. Albertus P, Morgenstern H, Robinson B, et al. Risk of ESRD in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2016 Dec;68(6):862-872. DOI:10.1053/j.ajkd.
5. The Renal Association. UK Renal Registry 2014. Available from: <https://www.renalreg.org/publications-reports/#reports>.
6. Retnakaran R, Cull CA, Thorne RI, et al. for the UKPDS Study Group. Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2006;55(6):1832-9. DOI:10.2337/db05-1620.
7. Shamkhalova MSh, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in the Russian Federation according to the Federal Register of Adult Patients with Diabetes Mellitus (2013-2016). *Diabetes Mellitus.* 2018;21(3):160-9 (In Russ.) [Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013-2016 гг.). Сахарный Диабет. 2018;21(3):160-9]. DOI:10.14341/dm9687.
8. Afkarian M, Sacha MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:302-8. DOI:10.1681/ASN.2012070718.
9. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473-83. DOI:10.1056/NEJMra054415.
10. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, et al. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4:859-63. DOI:10.1093/ndt/4.10.859.
11. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: A multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:713-20. DOI:10.1053/ajkd.2002.31988.
12. Amoah E, Glickman JL, Malchoff CD, et al. Clinical identification of nondiabetic renal disease in diabetic patients with type I and type II disease presenting with renal dysfunction. *Am J Nephrol.* 1988;8:204-11. DOI:10.1159/000167584.
13. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486.
14. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019;00:1-78. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
15. 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.* 2013;Suppl 3 (1):1-150. DOI:10.1038/kisup.2012.37.
16. Chronic kidney disease. Clinical guidelines. Association of Nephrologists of Russia (2019). Available from: http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin_guidelines_CKD_24.11_final-3-3.pdf (In Russ.) [Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. Ассоциация нефрологов России (2019). Доступно на: http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin_guidelines_CKD_24.11_final-3-3.pdf].
17. Diagnosis and treatment of arterial hypertension in chronic kidney disease. Clinical guidelines. Scientific Society of Nephrologists of Russia, Association of Nephrologists of Russia. Available from: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Клинические-рекомендации-по-лечению-АГ-при-ХБП-ГЭОТАР-последние.pdf> (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек. Клинические рекомендации. Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России (2014). Доступно на: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Клинические-рекомендации-по-лечению-АГ-при-ХБП-ГЭОТАР-последние.pdf>].
18. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care.* 2021;44 (Suppl 1):S151-67. DOI:10.2337/dc21-S011.
19. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/euroheartj/ehy339.
20. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines (2020). *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):37-86 (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации (2020). *Российский Кардиологический Журнал.* 2020;25(3):37-86]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
21. Sim JJ, Shi J, Kovesity CP, et al. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:588-97. DOI:10.1016/j.jacc.2014.04.065.
22. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 9th edition. Moscow: Russian Association of Endocrinologists; 2019 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом. 9-й выпуск. М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2019]. DOI:10.14341/DM221S1.
23. Thromopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35:922-44. DOI:10.1097/HJH.0000000000001276.
24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329:1456-62. DOI:10.1056/NEJM19931113292004.
25. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, et al. Renoprotective effects of angiotensinII receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2000;57:601-6. DOI:10.1046/j.1523-1755.2000.00880.x.
26. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004;351:1952-61. DOI:10.1056/NEJMoa042274.
27. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;375:1173-81. DOI:10.1016/S0140-6736(09)62100-0.

Hypertension in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease
АГ у пациентов с сахарным диабетом и ХБЛ

28. Trukhan DI. Arterial hypertension and chronic heart failure: two targets and one drug - fosinopril. *Consilium Medicum.* 2018;20(5):50-5 (In Russ.) [Трухан Д.И. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: две цели и один препарат - фозиноприл. *Consilium Medicum.* 2018;20(5):50-5] DOI:10.26442/2075-1753_2018.5.50-55.
29. Marin R, Ruilope LM, Aljama P, et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens.* 2001;19(10):1871-6. doi: 10.1097/00004872-200110000-00023.
30. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA.* 2002;288(19):2421-31. DOI:10.1001/jama.288.19.2421.
31. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens.* 2004;22(8):1613-22. DOI:10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
32. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A Meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5:131-40. DOI:10.2165/00044011-200727110-00001.
33. Nedogoda SV. Side effects of thiazide diuretics: focus on hypokalemia. *Consilium Medicum.* 2007;5:77-81 (In Russ.) [Недогода С.В. Побочные эффекты тиазидных диуретиков: фокус на гипокалиемию. *Consilium Medicum.* 2007;5:77-81].
34. Patel A, ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9590):829-40. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
35. Trisvetova EL. Nephroprotection with an angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril in hypertension. *International Reviews: Clinical Practice and Health.* 2013;4:85-95 (In Russ.) [Трисветова Е.Л. Нефропroteкция ингибитором ангiotензинпревращающего фермента лизиноприлом при артериальной гипертензии. *Международные Обзоры: Клиническая Практика и Здоровье* 2013;4:85-95].
36. Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnei B, et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 185-92.
37. Instructions for medical use of the drug Diroton®. registration number PN:011426/01. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%Dиротон&m=tn> (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению препарата Диротон®. Регистрационный номер ПN:011426/01. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%Dиротон&m=tn>].

About the Authors / Сведения об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна [Tatyana Yu. Demidova]
eLibrary SPIN 9600-9796, ORCID 0000-0001-6385-540X

Кисляк Оксана Андреевна [Oksana A. Kislyak]
eLibrary SPIN 3910-6585, ORCID 0000-0002-0795-8225

Лабораторные предикторы клинических исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий

Соколова А.А., Гончарова И.В., Ведерников А.А., Морозова Н.С., Напалков Д.А.*

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

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся в клинической практике нарушение ритма сердца, влияющее на внутрисердечную гемодинамику и сопровождающееся повышением смертности в связи с риском развития инсульта и системных тромбоэмболий. В последние годы для расширения возможности стратификации риска осложнений были проведены многочисленные исследования, в которых оценивалось использование биомаркеров у пациентов с ФП. Цель обзора – провести оценку возможной изолированной и комбинированной предсказательной значимости уровней NT-proBNP, тропонина Т (TnT), D-димера по отдельности в развитии и прогрессировании ФП и ее тромбоэмбологических осложнений по данным литературных источников. Определение уровня NT-proBNP может применяться для диагностики кардиоэмбологического инсульта при латентных формах ФП. У пациентов с инсультом кардиоэмбологического генеза имеются более высокие значения BNP/NT-proBNP, чем у пациентов с инсультом вследствие атеросклероза крупных сосудов и венозной эмболии. Повышенный уровень TnT независимо ассоциирован с выявлением ФП как причины ОНМК. Оценка по шкале CHADS₂ достоверно коррелирует с уровнем тропонина I (TnI). У пациентов с повышением уровня TnI $\geq 0,040$ мкг/л необходимо назначение антикоагулянтов так же, как и у пациентов с высоким показателем CHADS₂. Похожие результаты были получены при анализе данных по высокочувствительному тропонину Т (вчTnT). Уровень D-димера, равный 0,315 мг/л, был определен как оптимальное предельное значение для прогнозирования неблагоприятного функционального исхода ОНМК при ФП. У пациентов с высоким уровнем D-димера отмечался высокий риск развития тромбоэмбологических и сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на прием антикоагулянтов. Уровень D-димера положительно коррелирует со стратификацией риска инсульта по шкалам CHA₂DS₂ и CHA₂DS₂-VASC. Анализ комбинации биомаркеров выявил, что повышение уровня вчTnT и BNP связаны с инсультом у пациентов с ФП ($p < 0,05$). Однако риск по шкале ABC, включающей в себя вчTnT и NT-pro BNP, не дал более точного результата в прогнозировании инсульта, чем число баллов по шкале CHA₂DS₂-VASC. Интеграция биомаркеров в прогнозирование риска возникновения и прогрессирования ФП, появления тромбоэмбологических осложнений является перспективным направлением. Изолированный уровень биомаркеров (вчTnT, NT-proBNP и D-димера) и их взаимосвязь с клиническими факторами риска может улучшить качество прогноза кардиоэмбологических инсультов при ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, NT-proBNP, тропонин Т, D-димер, биомаркеры, тромбоэмбологические осложнения.

Для цитирования: Соколова А.А., Гончарова И.В., Ведерников А.А., Морозова Н.С., Напалков Д.А. Лабораторные предикторы клинических исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):332-340. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-14.

Laboratory predictors of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation

Sokolova A.A., Goncharova I.V., Vedernikov A.A., Morozova N.S., Napalkov D.A.*
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in clinical practice that affects intracardiac hemodynamics and is accompanied by increased mortality due to the risk of stroke and systemic thromboembolism. In recent years, numerous studies, evaluating the use of biomarkers in AF patients, have been conducted to expand the possibility of stratification the complications risks.

The aim of the review is to evaluate the possible isolated and combined predictive significance of NT-proBNP, troponin T (TnT) and D-dimer levels in the development and progression of AF and its thromboembolic complications according to published data. Determining the level of NT-proBNP can be used to diagnose cardioembolic stroke in latent forms of AF. Patients with a cardioembolic stroke have been shown to have higher BNP/NT-proBNP levels than patients with an atherothrombotic stroke and venous thromboembolism. Elevated TnT level is independently associated with AF detection as a cause of stroke. The assessment on the CHADS₂ scale significantly correlates with the level of troponin I (TnI). However, it is equally important to take into account TnI level even with a low score of CHADS₂. Patients with the level of TnI $\geq 0,040$ μg/L are considered to be prescribed anticoagulants in the same way as the patients with high CHADS₂ score. Similar results were obtained analyzing high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) data. The level of D-dimer 0,315 mg/L was determined to be the optimal limit level for predicting the adverse functional outcome of stroke owing to AF. Patients with a high level of D-dimer have shown a high risk of developing thromboembolic and cardiovascular complications despite their taking anticoagulant drugs. D-dimer levels positively correlate with the CHA₂DS₂ and CHA₂DS₂-VASC scales of stroke risk stratification. The analysis of the biomarkers combination has revealed the increase of hs-cTnT and BNP associated with stroke in AF patients ($p < 0,05$). However, ABC scale, including hs-cTnT and NT-pro BNP, hasn't given more accurate result in stroke predicting than CHA₂DS₂-VASC scale. The integration of biomarkers in predicting the risk of AF occurrence, progression and appearance of thromboembolic complications is a promising direction. An isolated level of biomarkers (hs-cTnT, NT-proBNP, D-dimer) and their combination with clinical risk factors can improve the quality of cardioembolic strokes prognosis.

Key words: atrial fibrillation, NT-proBNP, troponin T, D-dimer, biomarkers, thromboembolic events.

For citation: Sokolova A.A., Goncharova I.V., Vedernikov A.A., Morozova N.S., Napalkov D.A. Laboratory predictors of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):332-340. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-14.

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

Received/Поступила: 31.07.2020

Accepted/Принята в печать: 14.08.2020

Введение

По данным Европейского общества кардиологов (ESC) 2018 г. около 12% населения старше 50 лет имеют нарушения сердечного ритма [1]. Фибрillation предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных аритмий в клинической практике [2]. Несмотря на значимый прогресс в лечении пациентов с ФП, данная аритмия остается одной из основных причин развития инсульта, сердечно-недостаточности, внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости в мире [3]. Анализ статистических данных показывает, что частота встречаемости ФП составляет приблизительно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше [4], и в ближайшие годы прогнозируется резкое увеличение числа таких пациентов [3]. ФП независимо ассоциируется с двукратным повышением риска смерти от всех причин у женщин и с 1,5-кратным – у мужчин [5]. Кроме того, ФП является основным фактором риска развития кардиоэмболического инсульта, в связи с чем оценка тромбоэмболического риска и профилактическая антикоагулянтная терапия являются одними из главных задач в лечении ФП. В настоящее время для стратификации риска инсульта существуют шкалы CHA₂DS₂ и CHA₂DS₂-VASc [6]. Оценка по шкале CHA₂DS₂ широко использовалась и ранее, но затем в нее были добавлены дополнительные факторы риска, такие как сосудистые заболевания, пол и возраст от 65 до 74 лет. Шкала, отражающая эти факторы риска, стала называться CHA₂DS₂-VASc [7], однако эти шкалы для стратификации риска тромбоэмболических осложнений основаны на клинических данных. В последние годы для расширения возможности оценки риска осложнений были проведены многочисленные исследования, в которых оценивалось использование прогностической ценности биомаркеров у пациентов с ФП.

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению ФП использование биомаркеров никогда не упоминалось. В Рекомендациях ESC 2016 г. биомаркерам был присвоен класс рекомендаций IIb с уровнем доказательств В с дальнейшим уточнением их прогностической ценности для оценки рисков инсульта кровотечений у пациентов с ФП [3]. Тропонин и предсердный натрийуретический пептид В-типа (BNP) или N-концевой BNP (NT-pro BNP) относятся к числу биомаркеров, которые в последнее время широко изучаются и используются как составляющие характеристики оценки риска инсульта и кровотечения при ФП.

Целью данного обзора является обобщение данных по возможному прогностическому значению уровней NT-proBNP, тропонина T, D-димера в отдельности и в комбинации в развитии и прогрессировании ФП и ее тромбоэмболических осложнений в клинической практике.

Биомаркеры как предикторы тромбоэмболических осложнений у пациентов в отсутствии установленного диагноза ФП

В повседневной клинической практике у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом неуточненной этиологии для оценки возможных сердечно-сосудистых источников эмболии в план обследования включают ЭКГ, эхокардиографию, холтеровское мониторирование. Однако некоторые причины ишемического инсульта носят преходящий характер (например, пароксизмальная форма фибрillation предсердий), и могут не выявляться в момент непосредственного исследования пациента, что затрудняет своевременную диагностику и может приводить к неправильной тактике ведения больного и, как следствие, развитию повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Таким образом, расширение числа возможных предикторов, ассоциирующихся с развитием ОНМК, является актуальной проблемой современной кардиологии и неврологии.

NT-proBNP – один из основных прогностических маркеров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Помимо первичной диагностики сердечной недостаточности и определения степени ее выраженности, повышенные уровни натрийуретического пептида в крови могут ассоциироваться с развитием кардиоэмболического инсульта.

В мета-анализе V. Lombart и соавт. оценивалась клиническая ценность BNP и NT-proBNP в качестве биомаркеров инсульта и определения его этиологии путем сбора клинических и лабораторных данных о 2834 пациентах с диагностированным ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА). Исследователи обнаружили значительно повышенные уровни NT-proBNP по сравнению с BNP и рассмотрели оба маркера по отдельности. BNP был проанализирован в группе 1570 пациентов, NT-proBNP – в группе 1264 пациентов. У пациентов с кардиоэмболическим инсультом оказались более высокие значения BNP/NT-proBNP (стандартизованные BNP/NT-proBNP 2,054/2,006), чем у пациентов с инсультом вследствие атеросклероза крупных сосудов ($p < 0,0001$) и венозной эмболии ($p < 0,0001$) (стандартизованные BNP/NT-proBNP 1,493/1,598). Для BNP эти различия были значительными до 72 ч после появления симптомов, тогда как уровни NT-proBNP оставались значительно выше при сердечно-сосудистых инсулатах в течение 1 нед. Согласно выводу авторов определение уровня NT-proBNP наряду с использованием шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), оценки возраста и пола может применяться для диагностики кардиоэмболического инсульта, главным образом, в тех случаях, когда затруднено выявление ФП [8].

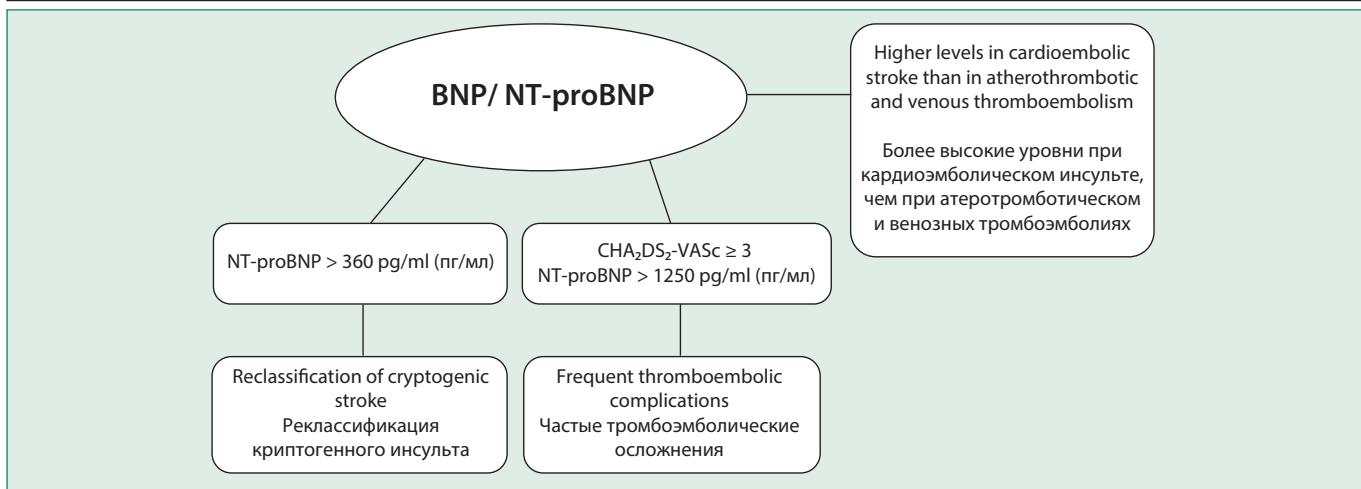


Figure 1. Levels of NT-proBNP in terms of assessing the risk of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation (adapted from [9-11, 22])

Рисунок 1. Уровни NT-proBNP с позиции оценки риска развития тромбоэмбolicических осложнений у пациентов с ФП (адаптировано из [9-11, 22])

Подобный мета-анализ также был проведен H.L. Yang и соавт., которые проанализировали данные 2958 пациентов с ишемическим инсультом из 16 исследований, и была показана связь повышения уровня NT-proBNP с инсултом кардиоэмблического происхождения [9]. Однако эти мета-анализы имеют некоторые ограничения: во-первых, из-за стандартизации значений NT-proBNP для диагностики кардиоэмблических инсультов авторы не смогли определить пограничное значение, выраженное в единицах концентрации (пг/мл). Во-вторых, число участников исследований с инсултом было невелико, и, кроме того, не проводилось дальнейшее наблюдение за пациентами.

Пороговое значение NT-proBNP, которое может быть использовано для определения причины инсульта, в своем исследовании определили M. Rodríguez-Yáñez и соавт. Исследование включало 262 пациента с ФП и первым в жизни ишемическим инсултом в течение первых 12 ч от появления симптомов. Было показано, что сывороточный уровень NT-proBNP > 360 пг/мл был ассоциирован с кардиоэмблическим инсултом, и может быть использован для реклассификации инсульта с ранее неясной этиологией. Однако у исследователей не было информации о лечении пациентов до поступления, которое могло повлиять на уровень NT-proBNP [10]. Измерение уровня NT-proBNP проводилось однократно, отсутствие данных о значении маркера до инсульта и в динамике было значительным ограничением данного исследования, т.к. нельзя было достоверно оценить предшествующее длительно существующее поражение сердца и повышение значения NTproBNP в рамках декомпенсации основного заболевания (сердечная недостаточность) у пациентов с ФП.

В Шведском исследовании оценивалось влияние уровней пяти биомаркеров (NT-proBNP, высокочув-

ствительный тропонин Т (вч-ТрТ), фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15), цистатин С и С-реактивный белок) на риск возникновения первого в жизни пароксизма ФП. Работа проводилась в 2-х группах пожилых людей без нарушений ритма в анамнезе. В первую группу (ретроспективная часть исследования) было включено 883 пациента (100% мужчин) из ранее проведенного исследования The Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM), чьи образцы крови сохранились в лаборатории. Вторая группа [проспективное исследование The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS)] состояла из 978 человек (соотношение мужчин и женщин – 1:1). Продолжительность наблюдения составила в среднем 12,6 (максимально до 20,4) лет в ULSAM когорте и 10,0 (от 0,3 до 10,9) лет – в когорте PIVUS. Первичной конечной точкой был развившийся впервые в жизни пароксизм ФП. В течение 10 лет в исследовании PIVUS у 148 участников (15,1%) возникла ФП, через 13 лет в исследовании ULSAM 113 участников (12,8%) имели ФП. У пациентов, которые изначально имели высокие уровни NT-proBNP, ФП развились довольно стремительно в обеих когортах. Другие биомаркеры не показали взаимосвязи с возникновением аритмии [11].

ShadiYaghieh соавт. после обследования 1324 пациентов сделали вывод о том, что уровень тропонина T $\geq 0,1$ нг/мл, определенный сразу после постановки диагноза ишемического инсульта, может свидетельствовать о его кардиоэмблическом генезе. Тропонин Т в исследовании определялся стандартным способом [12]. Поскольку анализ на высокочувствительный тропонин Т обладает большей чувствительностью к минимальному изменению маркера, возможно, использование именно данного маркера поможет точнее определить его связь с инсултом и, следовательно,

улучшить прогнозирование риска ишемического инсульта. В похожем исследовании, в которое было включено 1228 пациентов, использовался высокочувствительный анализ тропонина Т, повышенный уровень которого, согласно результатам, был независимо связан с последующим обнаружением ФП как причины ОНМК [13]. У вышеперечисленных исследований имеются ограничения. Во-первых, это были одноцентровые исследования, во-вторых, несмотря на то, что уровни тропонина Т были определены в течение 24 ч после госпитализации пациента, время от появления симптомов инсульта до проведения анализа варьировало. Кроме того, уровень тропонина Т измеряли однократно, следовательно, не исключался ложноотрицательный результат. К тому же существует большое количество заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность и пр., которые потенциально могут привести к повышению уровня сердечных тропонинов.

Использование натрийуретических пептидов и тропонина Т может быть полезным не только при подозрении на кардиальный источник эмболии, но и для исключения возможности такой эмболии при оценке показателей биомаркеров, и, следовательно, избавления от необходимости проведения чреспищеводной эхокардиографии или интенсивного мониторинга сердечного ритма.

Помимо изучения возможностей использования натрийуретических пептидов и тропонина Т проводились исследования, в которых оценивалась связь уров-

ней D-димера с клиническими исходами у пациентов с ишемическим инсультом.

В Китае было проведено проспективное исследование, включавшее 877 пациентов с острым ишемическим инсультом, госпитализированных в течение 72 ч после появления симптомов. Наблюдение осуществлялось в течение 90 дней. Согласно результатам в группе пациентов с высокими уровнями D-димера риск неблагоприятного функционального исхода (3-6 баллов по модифицированной шкале Рэнкина) через 90 дней был значительно выше по сравнению с пациентами, имевшими низкие уровни D-димера в плазме. Уровень D-димера 0,315 мг/л рассматривался как оптимальное предельное значение для прогнозирования неблагоприятного функционального исхода [14]. Небольшие размеры выборки пациентов, однократное измерение уровня D-димера, определение только краткосрочного прогноза ограничивают возможности обобщения полученных результатов.

Похожие выводы были сделаны в мета-анализе, в котором оценивали уровень D-димера у 2479 пациентов, госпитализированных с острым ишемическим инсультом в течение 24 ч с момента появления симптомов. Конечные точки включали рецидив на 5-дневной диффузионно-взвешенной визуализации (рецидив 5D DWI), смертность через 30 дней и неблагоприятный функциональный результат через 30 и 90 дней, оцениваемый по модифицированной шкале Рэнкина ($mRS \geq 3$). Исследователи сообщили, что более высокий уровень D-димера был ассоциирован с рецидивом

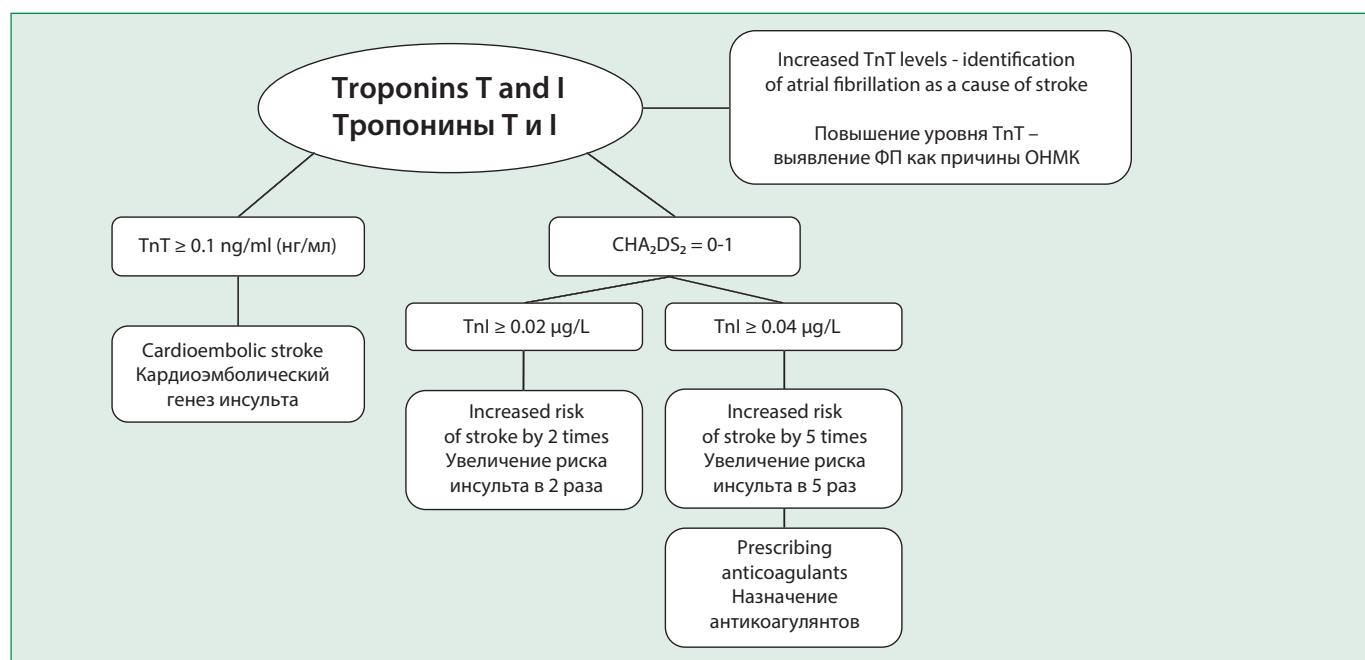


Figure 2. The predictive value of an increase in the level of cardiac troponins in the development of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation (adapted from [13, 14, 30])

Рисунок 2. Прогностическое значение повышения сердечных тропонинов в развитии тромбоэмбологических осложнений у пациентов с ФП (адаптировано из [13, 14, 30])

на 5-дневной диффузионно-взвешенной визуализации, смертностью через 30 дней и неблагоприятным функциональным результатом как через 30, так и через 90 дней [15]. Небольшое количество исследований в мета-анализе, различная терапия пациентов, отсутствие порогового значения D-димера являются основными ограничениями данной работы.

В настоящее время биомаркеры у пациентов с ФП используются только для научных целей. Определение биомаркеров тромбоэмбологических осложнений в клинической практике может помочь в скрининге лиц высокого риска ишемического инсульта, а также определения его генеза. В приведенных выше исследованиях изучалась связь лишь одного биомаркера с причиной или исходом ишемического инсульта, однако одновременное определение нескольких биомаркеров может показать более точные результаты.

Биомаркеры как предикторы прогрессирования ФП и развития тромбоэмбологических осложнений NT-proBNP

Предсердный натрийуретический пептид В-типа (BNP) секreteируется в ответ на растяжение стенок предсердия. Интеграция биомаркеров при сердечной недостаточности, включая натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-концевой BNP (NT-pro BNP), является частью многих исследований в диагностике и оценке прогноза пациентов. В рекомендациях ESC 2016 г. предлагается использовать уровни BNP 35 пг/мл и NT-pro BNP 125 пг/мл в качестве диагностического порогового значения для диагностики сердечной недостаточности у пациентов с фракцией выброса более 40% [16]. Silvet H. И соавт. в исследовании 72 стабильных амбулаторных больных с ФП, у которых были значительно повышены уровни BNP по сравнению с пациентами без ФП, средний уровень данного показателя составил 131 пг/мл [17]. В исследовании BASEL, включающем 452 человека, пациенты с ФП и ХСН имели повышенный уровень BNP, следовательно, для диагностики сердечной недостаточности у пациентов с ФП требуется более высокий пороговый уровень BNP по сравнению с пациентами с сердечной недостаточностью без нарушений сердечного ритма [18].

Высокий уровень BNP или NT-pro BNP у пациентов с ФП без признаков сердечной недостаточности является областью для исследований. Кажется очевидным, что при ФП уровень BNP или NT-proBNP может быть повышен, но точный механизм еще не полностью изучен. Некоторые исследования подтверждают, что у пациентов с ФП растяжение предсердия может приводить к повышению уровня BNP [19].

В исследовании RE-LY было обнаружено, что NT-proBNP в значительной степени ассоциировался с

возрастом, наличием ФП или застойной сердечной недостаточности, а также низким клиренсом креатинина. Уровень NT-proBNP был напрямую связан с оценкой по шкале CHADS₂, то есть, более низкий уровень NT-proBNP ассоциировался с меньшим числом баллов по шкале CHADS₂. Кроме того, значение NT-proBNP ассоциировалось с неблагоприятным клиническим исходом, но не коррелировало с риском кровотечения [20].

Повышенный уровень NT-proBNP был обнаружен у 14892 пациентов в исследовании ARISTOTLE, в среднем он составлял 715 нг/мл. В группе пациентов, у которых оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc была 3 балла и выше, а уровень NT-proBNP > 1250 нг/л, значительно чаще наблюдались тромбоэмбологические осложнения (2,45% в год), чем в группе пациентов с оценкой по шкале CHA₂DS₂-VASc < 2 и уровнем NT-proBNP < 363 нг/л (0,56% в год) [21]. Результаты двух таких крупных проспективных исследований привлекли внимание исследователей и добавили интерес к изучению использования биомаркеров у пациентов с ФП.

Проводилось определение NT-proBNP в крови у 2 групп пациентов: 60 пациентов с идиопатической пароксизмальной формой ФП и 120 пациентов без ФП в анамнезе. Исследователями был сделан вывод, что повышенные уровни NT-proBNP в крови являются маркером отдаленных пароксизмов у пациентов с ФП, и даже у пациентов без ФП, однако уровень NT-proBNP не был установлен [22].

Кроме того, в Нидерландах было проведено проспективное исследование, включающее 355 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с очередным пароксизмом фибрилляции предсердий. Наблюдение длилось 2 года, первичными конечными точками были смерть от всех причин, инфаркт миокарда или проведение реваскуляризации. По результатам исследования повышенный уровень NT-proBNP коррелировал со всеми первичными точками [23]. Но, поскольку исследование проводилось в отделении неотложной помощи, результаты нельзя экстраполировать на всех пациентов с ФП, особенно, на пациентов с бессимптомным течением ФП.

Тропонин Т

Сердечные тропонины объединяют тропонин I (TnI), тропонин T (TnT) и тропонин C (TnC). Обнаружение этих белков в периферическом кровообращении всегда указывает на повреждение миокарда [24]. Тропонин I и тропонин T обладают высокой чувствительностью и специфичностью к повреждению миокарда, в отличие от тропонина C [25]. Было показано, что при тахикардии, включая пароксизмы ФП у пациентов с полностью проходимыми коронарными артериями, наблюдался рост тропонина I [26]. Основными механизмами по-

вышения уровня тропонинов при тахикардии являются укорочение времени диастолы и субэндокардиальная ишемия, ведь большая часть коронарной перфузии происходит во время диастолы, ее укорочение приводит к ишемии миокарда. Другим возможным механизмом является растяжение миокарда во время тахикардии, о чем свидетельствует прямая связь между одновременным повышением как NT-proBNP, так и тропонинов [27].

В субисследовании RE-LY, охватывающем 6189 пациентов с ФП, оценивалась частота повышения уровня TnI и его связь с основными сердечно-сосудистыми осложнениями, такими как инсульт и сердечно-сосудистая смертность. Уровень TnI >0 был обнаружен у 57% пациентов, а повышенный его уровень – у 24,6% пациентов. Оценка по шкале CHADS₂ достоверно коррелировала с уровнем TnI. Низкий балл по шкале риска тромбоэмбологических осложнений CHADS₂ (0-1) соответствовал низкому или нулевому уровню TnI, в то время как высокий балл по шкале CHADS₂ (≥ 3) коррелировал с повышением уровня TnI. Частота тромбоэмбологических осложнений увеличивалась с увеличением балла по шкале CHADS₂ и повышением уровня TnI. Максимальная среднегодовая частота тромбоэмбологических осложнений 11,4% была обнаружена при балле CHADS₂ ≥ 3 и самых высоких уровнях TnI по сравнению с самым низким среднегодовым риском 1,48% при 0-1 баллах по шкале CHADS₂ и необнаруженном TnI. Среднегодовая смертность в группе с высоким уровнем TnI составила 6,56% по сравнению с 1,04% у пациентов с необнаруженным TnI [21].

Hijazi Z. и соавт., изучая 930 пациентов, делают акцент не на корреляции высокого уровня TnI и балла по шкале CHADS₂, а на добавлении значения уровня TnI к низкому баллу CHADS₂ для дополнительной стратификации риска тромбоэмбологических осложнений. Было показано, что при низком балле по шкале CHADS₂ (0-1) повышение уровня TnI $\geq 0,020$ мкг/л удваивало риск инсульта, в то время как повышение уровня TnI $\geq 0,040$ мкг/л при любом балле по шкале CHADS₂ увеличивало риск инсульта в 5 раз. Исследователями сделан вывод, что пациентам с повышением уровня TnI $\geq 0,040$ мкг/л необходимо назначение антикоагулянтов так же, как и пациентам с высоким показателем CHADS₂ [21]. Аналогичные результаты были показаны и в отношении шкалы риска тромбоэмбологических осложнений CHA₂DS₂-VASc. Похожие результаты были получены при анализе высокочувствительного TnT [28].

В 2017 г. был опубликован мета-анализ, где также оценивалась прогностическая ценность повышения уровня тропонинов у пациентов с ФП. Исследования в сумме включали 22697 пациентов, из выбранных 6

исследований 4 были проспективными и 2 – ретроспективными, период наблюдения – от 1,76 до 2,9 года. Было показано, что повышение уровня тропонинов ассоциировалось с повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Более того, такая связь была наиболее сильной для высокочувствительного тропонина Т, нежели для высокочувствительного тропонина I [29].

В 2018 г. в Германии было проведено исследование, где определяли уровень вчTnT у 2898 пациентов с ФП, поступивших в отделение неотложной помощи с тромбоэмбологическими осложнениями. В группе пациентов с невыявленными уровнями вчTnT было 4 летальных исхода, в группе пациентов с уровнем вчTnT на 99-м процентиле или ниже – 79, а в группе пациентов с повышенным уровнем вчTnT – 479 летальных исхода. После анализа результатов было отмечено, что повышенный уровень вчTnT в значительной степени связан с увеличением риска смертности и предоставляет дополнительную прогностическую информацию для тромбоэмбологических осложнений, которая не зависит от других основных факторов риска и клинических характеристик пациента [30]. Поскольку исследование было ретроспективным и наблюдению были доступны не все пациенты, некоторые данные могут быть не учтены.

D-димер

D-димер является продуктом распада фибринна, то есть, биомаркером, указывающим на активацию процессов коагуляции и фибринолиза. D-димер считается биохимическим «золотым стандартом» для диагностики пациентов с подозрением на венозные тромбоэмболии. Исследования показали, что уровень D-димера может предсказать возникновение тромбоэмбологических и сердечно-сосудистых осложнений, таких как острый инфаркт миокарда или острая диссекция аорты у пациентов с фибрилляцией предсердий, особенно, у пациентов с клиническими факторами риска этих осложнений.

Sadanaga T. и соавт. было проведено проспективное наблюдательное исследование 269 пациентов с ФП (возраст 74 \pm 9 лет), получавших варфарин (целевое МНО 1,5-3,0). У всех пациентов было проведено однократное измерение уровня D-димера. Конечные точки исследования – тромбоэмбологические осложнения, инфаркт миокарда, смерть. Уровни D-димера оказались повышенны ($>0,5$ мкг/мл) у 63 (23%) пациентов. В течение всего периода наблюдения (756 \pm 221 дней) произошло 27 сердечно-сосудистых осложнений, из них 10 тромбоэмбологических осложнений (8 ишемических инсультов, 1 ТИА и 1 периферическая эмболия), 9 смертей от сердечной недостаточности, 3 внезапных сердечных смерти, 2 инфаркта

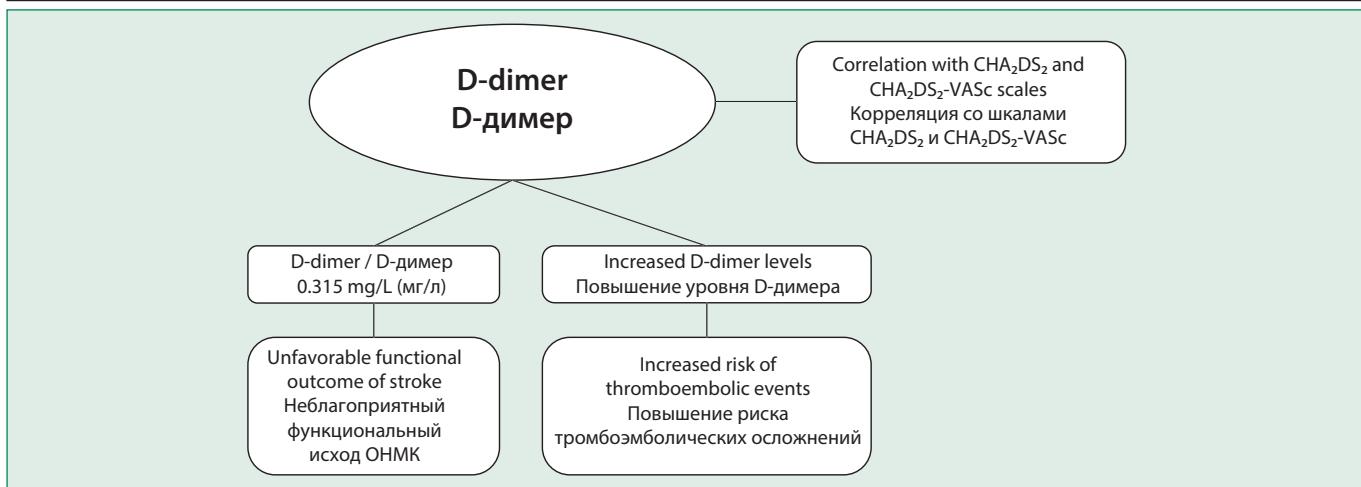


Figure 3. D-dimer level and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation (adapted from [15, 33-35])

Рисунок 3. Уровень D-димера и тромбоэмбологические осложнения у пациентов с ФП (адаптировано из [15, 33-35])

миокарда и 3 геморрагических инсульта. Статистический анализ показал, что повышенные уровни D-димера были ассоциированы как с тромбоэмбологическими, так и с другими сердечно-сосудистыми осложнениями. Исследование имеет существенные ограничения: во-первых, это было одноцентровое исследование с небольшим количеством пациентов, а во-вторых, целевое значение МНО на варфарине было ниже целевого уровня. Кроме того, однократное измерение уровней D-димера не дает представление о динамике его изменений [31].

Mahé I. и соавт. проводилось проспективное исследование, включавшее 425 пациентов с ФП (средний возраст 77 лет), продолжительностью 16 мес. За этот период у 26 пациентов была зафиксирована первичная конечная точка (тромбоэмбологические и сердечно-сосудистые осложнения). Пациенты с уровнем D-димера ниже 334 нг/мл имели очень низкий риск развития сердечно-сосудистых событий (1,7%). У пациентов с высоким уровнем D-димера развивались тромбоэмбологические и сердечно-сосудистые осложнения, несмотря на прием антикоагулянтных препаратов [32].

В ретроспективном исследовании Y. Li-Rui и соавт. были проанализированы данные 323 пациентов (206 мужчин и 117 женщин, средний возраст $75,2 \pm 10,46$ лет), не получающих антикоагулянтную терапию, из которых 78 пациентов уже перенесли ОНМК. По результатам уровень D-димера возрастал с возрастом и положительно коррелировал со стратификацией риска инсульта по шкалам CHA₂DS₂ и CHA₂DS₂-VASc [33].

Комбинированная оценка биомаркеров у пациентов с ФП

Bilonda K. и соавт. в своем исследовании изучали связь трех биомаркеров (вЧтнТ, БНР и D-димер) с частотой инсультов у пациентов с ФП, а также выраженность взаимосвязи между этими биомаркерами и шка-

лой CHA₂DS₂-VASc [34]. В исследование были включены 455 пациентов с ФП, которых разделили на две группы (наблюдательное исследование «случай-контроль»). Группы были разделены на основании наличия инсульта в анамнезе. В результате оказалось, что повышение уровня вЧтнТ и БНР коррелируют с наличием инсульта у пациентов с ФП ($p < 0,05$), а повышение уровня D-димера с этим не связано ($p > 0,05$). Несмотря на то, что размер выборки не был одинаковым в обеих группах, результаты соответствуют исследованию BEST по оценке риска инсульта [35]. Вывод об отсутствии связи уровня D-димера с возникновением инсульта противоречит другим исследованиям, которые показывают, как повышение D-димера у пациентов с ФП с множественными факторами риска тромбоэмбологических осложнений ассоциировано с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [36]. Однако с учетом дизайна исследования «случай-контроль» невозможно судить о динамике показателей данных биомаркеров в течение длительного периода наблюдения.

В настоящее время существует шкала оценки риска инсульта ABC, в которую включены биомаркеры, и которая получила рекомендацию класса IIb в рекомендациях ESC 2016 г. [16]. Ее валидизация была осуществлена в рамках исследований ARISTOTLE и STABILITY. Для оценки риска по шкале ABC необходимо только 4 параметра: возраст, вЧтнТ, уровень NT-proBNP и наличие инсульта/ТИА в анамнезе [3], однако было проведено исследование и сделаны выводы о том, что риск по шкале ABC не дал более точного результата в прогнозировании инсульта, чем балл CHA₂DS₂-VASc [37].

Заключение

В последние годы большое внимание уделяется поиску дополнительных факторов риска и предикторов неблагоприятных исходов ФП, поскольку достаточно

трудно оперировать только имеющимися в наличии шкалами. Для расширения возможности оценки риска осложнений в настоящее время активно проводятся многочисленные исследования, в которых рассматривается использование биомаркеров у пациентов с ФП. Основное внимание среди биомаркеров ФП сконцентрировано вокруг маркера миокардиального стресса NT-proBNP, маркеров некроза миокарда тропонинов Т и I, маркера фибринолиза D-димера, а также маркеров почечной дисфункции (расчетная скорость клубочковой фильтрации), цистатина С и маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, интерлейкина-6 и др. Роль NT-proBNP, D-димера и сердечных тропонинов относительно инициации и прогрессирования ФП, а также управления клиническими эпизодами ФП активно обсуждается на протяжении последнего десятилетия. Понимание механизмов действия и цифр пороговых значений конкретных биомаркеров может обозначить новые принципы стратификации риска инсульта и кровотечений, а также позволит внести корректизы в стратегии лечения ФП и специфических сопутствующих заболеваний, связанных с ФП. В данном обзоре мы рассмотрели эти три биомаркера с точки зрения их возможного выступления в качестве предикторов тромбоэмбологических осложнений у пациентов без диагностированной ФП и в качестве предикторов прогрессирования аритмии у пациентов с ФП.

Немаловажной является роль биомаркеров у пациентов с ФП в прогнозировании риска развития инсульта и тромбоэмбологических осложнений. Доказано,

что у пациентов с уровнем NT-proBNP > 1250 нг/л тромбоэмбологические осложнения наблюдаются значительно чаще. Уровень D-димера 0,315 мг/л был определен как оптимальное предельное значение для прогнозирования неблагоприятного функционального исхода, при этом большой проблемой является то, что у пациентов с высоким уровнем D-димера тромбоэмбологические осложнения развиваются, даже несмотря на прием антикоагулянтов. Особое внимание стоит обратить на уровень сердечных тропонинов при ФП, а при их повышенных значениях в дальнейшем, вероятно, будет приниматься решение об интенсификации антикоагулянтной терапии. Измерение уровня тропонинов может улучшить прогнозирование риска инсульта у пациентов с ФП и стать важным дополнением к шкале CHA₂DS₂-VASc, которая основывается только на клинических переменных.

Интеграция биомаркеров в прогнозирование риска возникновения ФП, прогрессирования ФП, появления тромбоэмбологических осложнений является перспективным направлением. Большой потенциал в связи с этим имеет сочетанная оценка уровня высокочувствительного тропонина, NT-proBNP и D-димера и их корреляция с клиническими характеристиками пациентов для улучшения стратификации риска прогрессирования ФП и развития тромбоэмбологических осложнений, во многом определяющих дальнейшую судьбу пациента.

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

References / Литература

1. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society. Circulation. 2018;138:421. DOI:10.1161/CIR.0000000000000549.
2. Conen D. Epidemiology of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39:1323-4. DOI:10.1093/euroheartj/ehy171.
3. Kirchhof P, Benussi S, Koteka D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1016/j.rec.2016.11.033.
4. Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. J Am Heart Assoc. 2015;4:e001486. DOI:10.1161/JAH.114.001486.
5. Andersson T, Magnusson A, Bryngelsson I, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. Eur Heart J. 2013;34:1061-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehs469
6. Voukalis C, Lip G, Shantsila E. Emerging tools for stroke prevention in atrial fibrillation. EBioMedicine 2016;4:26-39. DOI:10.1016/j.ebiom.2016.01.017.
7. Fuster V, Rydén L, Cannon D, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Circulation. 2006;114:e257-354. DOI:10.1016/j.jacc.2006.07.009.
8. Llombart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A, et al. B-Type Natriuretic Peptides Help in Cardioembolic Stroke Diagnosis. Pooled Data Meta-Analysis. Stroke. 2015;46:1187-95. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.008311.
9. Yang HL, Lin YP, Long Y, et al. Predicting cardioembolic stroke with the B-type natriuretic peptide test: a systematic review and meta-analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23:1882-9. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.02.014.
10. Rodríguez-Yáñez M, Sobrino T, Blanco M, et al. High serum levels of pro-brain natriuretic peptide (pro BNP) identify cardioembolic origin in undetermined stroke. Dis Markers. 2009;26:189-95. DOI:10.3233/DMA-2009-0630.
11. Svennberg E, Lindahl B, Berglund L, et al. NT-proBNP is a powerful predictor for incident atrial fibrillation — Validation of a multimarker approach. International Journal of Cardiology. 2016;223:74-81. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.08.001.
12. Yaghi S, Chang A, Ricci B, et al. Early Elevated Troponin Levels After Ischemic Stroke Suggests a Cardioembolic Source. Stroke. 2018;49:121-6. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.019395.
13. Scheitz J, Erdur H, Haesler K, et al. Insular cortex lesions, cardiac troponin, and detection of previously unknown atrial fibrillation in acute ischemic stroke: insights from the troponin elevation in acute ischemic stroke study. Stroke. 2015;46:1196-201. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.008681.
14. Yao T, Tian B, Li G, et al. Elevated plasma D-dimer levels are associated with short-term poor outcome in patients with acute ischemic stroke: a prospective, observational study. BMC Neurol. 2019;19:175. DOI:10.1186/s12883-019-1386-3.
15. Zhang J, Liu L, Tao J, et al. Prognostic role of early D-dimer level in patients with acute ischemic stroke. PLoS ONE. 2019;14(2):e0211458. DOI:10.1371/journal.pone.0211458.
16. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
17. Silvet H, Young-Xu Y, Waller D, et al. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. American Journal of Cardiology. 2003;92(9):1124-7. DOI:10.4065/80.8.1029.
18. Breidhardt T, Noveanu M, Cayir S, et al. The use of B-type natriuretic peptide in the management of patients with atrial fibrillation and dyspnea. International Journal of Cardiology. 2009;136(2):193-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2008.04.045.
19. Goetze J, Friis-Hansen L, Rehfeld J, et al. Atrial secretion of B-type natriuretic peptide. Eur Heart J. 2006;27(14):1648-50. DOI:10.1093/eurheartj/ehl109.
20. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. Circulation. 2012;125(13):1605-16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038729.

Laboratory predictors of outcomes for atrial fibrillation
Лабораторные предикторы исходов при фибрилляции предсердий

21. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation. *JACC*. 2013;61(22):2274-84. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.082.
22. Dudink EA, Weijns B, Tull S, et al. The Biomarkers NT-proBNP and CA-125 are Elevated in Patients with Idiopathic Atrial Fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2018;11(4):2058. DOI:10.4022/jafib.2058.
23. Holl MJ, van den Bos EJ, van Domburg RT, et al. NT-proBNP is associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation presenting to the emergency department. *Clin Cardiol*. 2018;41:400-5. DOI:10.1002/clc.22883.
24. Sharma S, Jackson PG, Makani J. Cardiac troponins. *Journal of Clinical Pathology*. 2004;57(10):1025-6. DOI:10.1136/jcp.2003.015420.
25. Maynard SJ, Menown I, Adgey A. Troponin T or troponin I as cardiac markers in ischaemic heart disease. *Heart*. 2000;83(4):371-3. DOI:10.1177/0192623316668276.
26. Redfearn DP, Ratib K, Marshall HJ, et al. Supraventricular tachycardia promotes release of troponin I in patients with normal coronary arteries. *Int J Cardiol*. 2005;102(3):521-2. DOI:10.1016/j.ijcard.2004.05.076.
27. Awke J, Halfor B, Kim E, et al. A review of cardiac and non-cardiac causes of troponin elevation and clinical relevance part I: cardiac causes. *Cardiol Curr Res*. 2017;(10):3. DOI:10.15406/jccr.2018.11.00360.
28. Roldan V, Marin F, Diaz J, et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost*. 2012;10(8):1500-7. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04812.x.
29. Fan Y, Zhao X, Li X, et al. Cardiac troponin and adverse outcomes in atrial fibrillation: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2018;477:48-52. DOI:10.1016/j.cca.2017.11.040.
30. Stoyanov KM, Giannitsis E, Biener M, et al. Prognostic value of elevated high-sensitivity cardiac troponin T in patients admitted to an emergency department with atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20(4):582-8. DOI:10.1093/europace/eux063.
31. Sadanaga T, Sadanaga M, Ogawa S. Evidence that D-dimer levels predict subsequent thromboembolic and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2225-31. DOI:10.1016/j.jacc.2009.12.049.
32. Mahé I, Bergmann JF, Chassany O, et al. A multicentric prospective study in usual care: D-dimer and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2012;129:693-9. DOI:10.1016/j.thromres.2011.08.014.
33. Li-Rui Y, Mei T. The association of high D-dimer level with high risk of ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Medicine* 2018;97(43):e12622. DOI:10.1097/MD.0000000000012622.
34. Paulin BK, Cedric KK, Tamom AG, Hui YD. Assessment of cardiac biomarkers (troponin, B-type natriuretic peptide, and D-dimer) in patients with non-valvular atrial fibrillation and stroke. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2019;13(6):3-12. PMID: 31745392; PMCID: PMC6852499.
35. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: A biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1582-90. DOI:10.1093/eurheartj/ehw054.
36. Yucel O, Yucel H, Zorlu A. D-dimer is a predictor of cardiovascular death, and new-onset atrial fibrillation in patients with systolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017;247:39. DOI:10.1536/ihj.18-237.
37. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Long-term stroke risk prediction in patients with atrial fibrillation: Comparison of the ABC-stroke and CHA₂DS₂-VASc scores. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006490. DOI:DOI:10.1161/JAHA.117.006490.

About the Authors / Сведения об авторах:

Соколова Анастасия Андреевна [Anastasiya A. Sokolova]
eLibrary 2153-3542, ORCID 0000-0001-5938-8917
Гончарова Ирина Викторовна [Irina V. Goncharova]
ORCID 0000-0001-5655-0712
Ведernиков Андрей Андреевич [Andrey A. Vedernikov]
ORCID 0000-0003-2661-6893

Морозова Наталья Сергеевна [Natalia S. Morozova]

eLibrary 1124-6231, ORCID 0000-0002-4262-5020

Напалков Дмитрий Александрович [Dmitry A. Napalkov]

eLibrary 2894-5010, ORCID 0000-0001-6241-2711

Особенности ведения больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом

Резник Е.В.^{1,2,3*}, Нгуен Т.Л.¹, Голухов Г.Н.³

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Городская клиническая больница имени В.М. Буянова, Москва, Россия

³Городская клиническая больница №31, Москва, Россия

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) встречается у 4,3-28% пациентов с сахарным диабетом и обусловлена ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и прямым неблагоприятным влиянием инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гипергликемии на миокард. Сахарный диабет встречается у 12-47% больных с ХСН. Он развивается в течение нескольких лет после постановки диагноза ХСН у 22% пациентов в связи с развитием инсулинорезистентности на фоне ухудшения кровоснабжения тканей. У больных с ХСН наличие сахарного диабета приводит к большей выраженности клинической симптоматики, учащению госпитализаций, ухудшению качества жизни и прогноза. У больных с сахарным диабетом снижение фракции выброса левого желудочка является независимым предиктором неблагоприятного прогноза. Алгоритм лечения ХСН у пациентов с/без сахарного диабета принципиально не отличается, но требует учета метаболических эффектов назначаемых препаратов. Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина все чаще используются в клинической практике и постепенно вытесняют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны при ХСН как без сахарного диабета, так и при его наличии. Недавно была доказана эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у больных с ХСН с сахарным диабетом и без него. Обзор посвящен проблеме взаимосвязи сахарного диабета и ХСН, а также ведению таких коморбидных пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, фракция выброса левого желудочка, медикаментозная терапия, ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, SGLT2, натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа.

Для цитирования: Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Голухов Г.Н. Особенности ведения больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):341-350. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-05.

Management of Patients with Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus

Reznik E.V.^{1,2,3*}, Nguyen T.L.¹, Golukhov G.N.³

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov, Moscow, Russia

³City Clinical Hospital №31, Moscow, Russia

Chronic heart failure (CHF) occurs in 4.3-28% of patients with diabetes mellitus and is most often associated with the presence of coronary heart disease, arterial hypertension and the direct adverse effects of insulin-resistance, hyperinsulinemia and hyperglycemia on the myocardium. Diabetes mellitus occurs in 12-47% of patients with CHF and can develop within several years after a diagnosis of HF in 22% of patients due to insulin-resistance of failure tissues. The presence of diabetes mellitus leads to a greater severity of clinical symptoms and hospitalization rate, worsening of quality of life and prognosis in CHF. A decreased left ventricular ejection fraction is an independent predictor of the poor prognosis in the patients with diabetes mellitus. The algorithm of the treatment of CHF in the patients with and without diabetes mellitus is not fundamentally different, but it requires taking into account the metabolic effects of the prescribed drugs. Angiotensin receptor-neprilisin inhibitor are increasingly used in clinical practice and are gradually replacing angiotensin-converting enzyme inhibitors and sartans in CHF both without diabetes mellitus and in its presence. Recently, the effectiveness of type 2 sodium glucose cotransporter inhibitors has been proven in patients with CHF with and without diabetes mellitus. This review is devoted to the relationship of diabetes mellitus and CHF, as well as the approaches to the management of such comorbid patients.

Keywords: chronic heart failure, diabetes mellitus, left ventricular ejection fraction, pharmacotherapy, angiotensin receptor-neprilisin inhibitor, SGLT-2, sodium-glucose cotransporter -2.

For citation: Reznik E.V., Nguyen T.L., Golukhov G.N. Management of Patients with Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):341-350. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-05.

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

Эпидемиология хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой парадоксальную плату за достижения терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Количество больных с ХСН в мире 64 миллиона, в Рос-

сийской Федерации (РФ) – 12,34 млн человек. Распространенность ХСН в мире – от 4,7 до 13,3% (в среднем 11,8%), в РФ – 7-10% [1,2]. К 2030 г. прогнозируется увеличение числа больных с ХСН на 46%. Смертность при ХСН в 4-10 раз выше, чем в общей популяции соответствующего возраста. Ежегодная смертность составляет 12-33%, в РФ – 612 тыс. человек в год. Пятилетняя летальность после появления симптомов достигает 50% [1,3-5].

Received/Поступила: 29.03.2021

Accepted/Принята в печать: 05.04.2021

Эпидемиология сахарного диабета

Количество больных сахарным диабетом (СД) в мире составляет 425 млн, в РФ – 4,4 млн человек, на 2 тип СД приходится 90-95%. СД 2 типа встречается у 3-13% населения, в среднем – у 8,5% населения [1]. К 2045 г. прогнозируется увеличение количества больных с СД на 53% [4]. Ежегодно умирает 4 млн пациентов с СД – 0,9% от общего количества больных [4].

Распространенность сахарного диабета среди больных с сердечной недостаточностью

У лиц с ХСН распространенность СД (15-47%) выше, чем у пациентов без сердечной недостаточности (табл. 1 см. дополнительные материалы) [1]. Причем, чаще СД встречается у больных ХСН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) левого желудочка (ЛЖ) и с острой сердечной недостаточностью [1].

В реальной клинической практике распространенность СД среди больных с ХСН составляет 12-30% (табл. 2 см. дополнительные материалы) и также чаще встречается у больных ХСН, чем у пациентов без сердечной недостаточности: 24% и 3% в Англии, 18% и 10% в Нидерландах, 30% и 13% в Италии, 12% и 3% в Исландии [1]. В нашей стране из 1629 пациентов, получавших стационарное лечение по поводу ХСН в многопрофильном стационаре города Москвы в 2014-2017 гг., ФВ ЛЖ<45% была у 20,4%, СД 2 типа – у 23,4% [6].

Распространенность сердечной недостаточности среди больных с сахарным диабетом

В клинических исследованиях распространенность ХСН у больных с СД составляла 4,3-28% [1]. Более 10 лет сердечно-сосудистые (СС) события и исходы оцениваются во всех клинических исследованиях са-хароснижающих препаратов.

Риск развития сердечной недостаточности при сахарном диабете и сахарном диабете при сердечной недостаточности

Риск развития СД у пациентов с ХСН в 1,5 раза выше, чем у пациентов без сердечной недостаточности, и прямо пропорционален тяжести последней [1,7,8]. Наоборот, риск развития ХСН у пациентов с СД выше в 2 и 5 раз у мужчин и женщин соответственно, чем при отсутствии СД (табл. 3 см. дополнительные материалы) [7,9].

Взаимосвязь сахарного диабета с выраженностю клинической симптоматики

У больных с СД и ХСН независимо от ФВ ЛЖ более выражены симптомы и признаки сердечной недостаточности, выше функциональный класс (ФК), хуже

переносимость физических нагрузок и качество жизни, чем у больных без СД [1,10].

Взаимосвязь сахарного диабета с прогнозом

По данным Российского национального регистра 30% пациентов с СД 2 типа умирает от ХСН [11]. В популяционных исследованиях риск общей и сердечно-сосудистой смертности выше в 1,3-3,2 раза у больных ХСН с СД 2 типа, чем без СД [1]. В большинстве клинических исследований риск общей и СС смертности также был выше (в 1,1-2,0 раза) у больных ХСН и СД 2 типа, чем без СД [1]. Смертность в течение 1 года при ХСН с СД составляет 31%, тогда как при ХСН без СД – 23%. В отдаленном периоде смертность при ХСН и СД на 50% выше, чем при ХСН без СД [12]. У пациентов с СД 2 типа старше 65 лет с сопутствующей ХСН риск смертности в 10 раз выше, чем у пациентов без сердечной недостаточности [13]. СД ассоциирован с повышением смертности как при ХСН ишемической, так и неишемической этиологии [1].

Вышеизложенное иллюстрирует, что взаимосвязь между ХСН и СД 2 типа двунаправленная, каждое из этих состояний увеличивает риск развития и ухудшает прогноз другого [14].

Патофизиологические аспекты взаимосвязи сердечной недостаточности и сахарного диабета

Взаимосвязь СС заболеваний и СД необходимо рассматривать в рамках единой концепции кардио-рено-церебрально-метаболического, или кардио-рено-церебрально-диабетического континуума, поскольку она носит непрерывный характер и обусловлена общими факторами риска и механизмами прогрессирования [15-17].

Развитию СД у больных с ХСН могут способствовать нарушение кровоснабжения тканей, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатоадреналовой систем, которые способствуют развитию инсулинерезистентности [12].

Развитию ХСН у пациентов с СД могут способствовать ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония (АГ) и прямое неблагоприятное влияние инсулинерезистентности, гиперинсулинемии, гипергликемии на миокард. Поражение сердца при СД при отсутствии данных за ИБС и АГ К. Lundbaek в 1954 г. предложил называть диабетической кардиомиопатией [18]. С развитием эхокардиографических методик и широким внедрением магнитно-резонансной томографии сердца (с поздним усилением гадолиния и Т1 взвешенными изображениями, позволяющими визуализировать миокардиальное интерстициальное пространство) стала возможна ранняя диаг-

ностика поражения сердца при СД до развития АГ и ИБС. Выделено 6 стадий развития диабетической кардиомиопатии: I – интерстициальный фиброз миокарда, II – нарушение продольной деформации и торсионного вращения ЛЖ, III – диастолическая дисфункция ЛЖ, IV – гипертрофия ЛЖ, V – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), VI – СНнФВ. Развитие всех стадий у всех пациентов с СД необязательно [19].

Гипергликемия может приводить к фрагментации и дисфункции митохондрий, увеличению выработки активных радикалов кислорода, воспалению и накоплению конечных продуктов гликирования в кардиомиоцитах и эндотелии, что способствует развитию гипертрофии ЛЖ и его диастолической дисфункции, нарушению сократимости кардиомиоцитов, дисфункции эндотелия, в том числе, мелких коронарных сосудов. Это способствует увеличению проницаемости капилляров, снижению выработки NO, развитию микросудистых осложнений (рис. 1) [15].

При СД миокард поглощает и накапливает избыточное количество свободных жирных кислот, что приводит к стеатозу сердца и диастолической дисфункции [1,20]. При этом уменьшается окисление и утилизация глюкозы. Количества кислорода, необходимого для синтеза АТФ, при окислении свободных жирных кислот

требуется больше, чем при окислении глюкозы. Это тоже может усугублять дисфункцию миокарда [12].

Накопление конечных продуктов гликирования, окислительный стресс и снижение синтеза NO в коронарных артериях приводят к увеличению внутриклеточного кальция в диастолу, повышает жесткость миокарда и нарушает расслабление, что приводит к диастолической дисфункции [20].

Кроме того, в патогенезе ХСН при СД важную роль играют нейрогуморальная активация, дисфункция автономной нервной системы, резистентность канальцев к предсердному натрийуретическому пептиду [21,22].

У ряда пациентов с СД развивается СНсФВ (реактивный фенотип), у остальных – СНнФВ (дилатационный фенотип) [23,24]. При СНсФВ основным патогенетическим механизмом является гипертрофия миокарда и эндотелиальная дисфункция, при СНнФВ – некроз и апоптоз кардиомиоцитов вследствие ишемии или токсических влияний [25]. СНсФВ обычно ассоциируется с легкими, тогда как СНнФВ ассоциируется с более тяжелыми осложнениями СД [26], что может свидетельствовать о том, что тяжесть и длительность гипергликемии могут определять тип дисфункции ЛЖ.

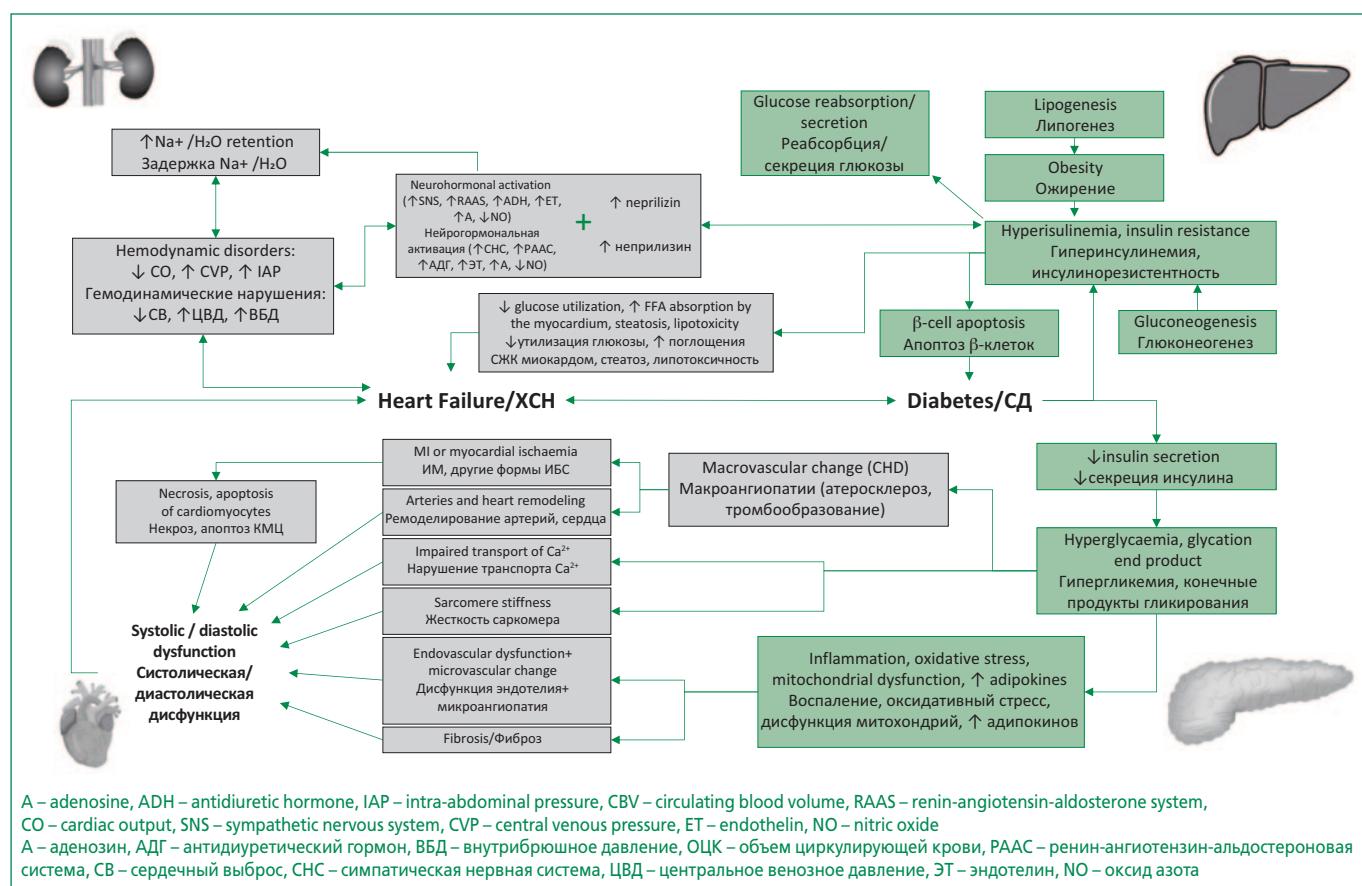


Figure 1. The relationship between heart failure and diabetes mellitus (adapted from [12])

Рисунок 1. Взаимосвязь сердечной недостаточности и сахарного диабета (адаптировано из [12])

Недавно показано, что развитию СНсФВ и аритмий (особенно – фибрилляции предсердий) может способствовать эпикардиальная жировая ткань. Она обеспечивает микроциркуляцию нижележащего миокарда и даже в норме вырабатывает цитокины, влияющие на сердце. При хроническом воспалении повышается секреция провоспалительных адипокинов, которые могут вызывать фиброз предсердий и желудочков. Лекарственные средства, способствующие накоплению эпикардиальной жировой ткани (инсулин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа [ДПП-4]), могут приводить к ХСН. Препараты, не увеличивающие провоспалительный потенциал эпикардиального жира (ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа [SGLT-2], агонисты глюкагоноподобного пептида 1 [ГПП-1], статины, метформин), могут снижать риск развития ХСН [27].

Интерстициальный и периваскулярный фиброз миокарда как результат воспаления эндотелия сосудов и миокарда увеличение производства конечных продуктов гликирования повышают жесткость коллагена за счет перекрестных связей, усиливая диастолическую дисфункцию [28]. Фиброз, хотя и развивается при обоих фенотипах ХСН, более выражен при дилатационном [29].

Лечение сердечной недостаточности при сахарном диабете

Современные подходы к лечению ХСН эффективны у больных с/без СД, но требуют учета метаболических особенностей лекарственных препаратов [1,30].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) снижают риск смерти на 16-44% по сравнению с плацебо как у больных с СД, так и без него [31]. При отсутствии противопоказаний они должны применяться у больных ХСН I-IV ФК с ФВ ЛЖ<40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций, улучшения симптоматики (IA) [32].

В исследовании ATLAS при сравнении низких 2,5-5,0 мг и высоких 32,5-35,0 мг доз лизиноприла у больных с ХСН и СД эффект высоких доз был значительно выше, чем низких [1]. В исследовании HOPE в группе рамиприла реже развивались диабет-ассоциированные осложнения, чем в группе плацебо [1].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) при непереносимости ИАПФ при отсутствии противопоказаний должны применяться у больных ХСН I-IV ФК с ФВ ЛЖ<40% как без СД, так и с СД для снижения риска комбинации смертности и госпитализаций по поводу ХСН (IB) [32].

В исследовании CHARM у больных с ХСН и СД в группе кандесартана риск гиперкалиемии был в 2 раза выше, чем у больных без СД [1,31]. В связи с этим при СД назначение ИАПФ или БРА требует строгого мониторирования уровня калия и креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) через 7 дней после начала терапии и увеличения дозы, а затем 1 р/4 мес [33].

ИАПФ и БРА снижают риск развития СД у больных с ХСН на 16,5% [12]. Причиной этого может быть улучшение кровоснабжения скелетных мышц и чувствительности к инсулину, а также повышение уровня брадикинина под влиянием ИАПФ. БРА не влияют на брадикинин, поэтому их эффективность при лечении ХСН с СД может быть меньшей [12].

Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы (ББ: небиволол у лиц младше 70 лет, бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат), как и ИАПФ, при отсутствии противопоказаний должны применяться у больных ХСН II-IV ФК с ФВ ЛЖ <40%, т.к. снижают смертность на 34-38%, а также риск повторных госпитализаций (IA) [32].

ББ первого поколения повышали риск развития СД после 10 лет лечения [34]. Исследование ARIC показало, что пропранолол и тимолол повышают риск СД на 28% [35]. ББ второго поколения, такие как атенолол и метопролол, были связаны со снижением чувствительности к инсулину на 13% и 20% соответственно [36,37]. Карведилол в исследовании COMET, наоборот, ассоциировался со сниженной частотой развития СД у пациентов с ХСН по сравнению с метопролола тартратом [38]. В исследовании MERIT-HF побочные эффекты метопролола сукцината чаще наблюдались у пациентов с СД, чем у пациентов без СД [1]. В исследовании GEMINI у больных с АГ гликрованый гемоглобин (HbA1c) увеличивался на фоне метопролола, но снижался на фоне карведилола [12]. Это можно объяснить вазодилатацией и улучшением чувствительности к инсулину на фоне карведилола [12]. Небиволол не продемонстрировал ухудшения чувствительности к инсулину [39]. В связи с этим карведилол и небиволол можно рассматривать в качестве препаратов выбора при ХСН с СД и предиабетом.

Теоретически ББ могут маскировать гипогликемические состояния при СД. Однако на практике частота гипогликемий в исследовании MERIT-HF у пациентов, получающих инсулиновую терапию, в сочетании с метопрололом сукцинатом выявлялась в 0,8% случаев, что было сопоставимо с плацебо (0,6%, p>0,05) [1,31,32].

Диуретики

Теоретически тиазидные диуретики могут приводить к инсулинерезистентности и ухудшению гликемического

контроля, но прямых подтверждений этого у больных с ХСН с/без СД нет [1]. Принципы назначения диуретиков при ХСН с СД те же, что и без него [40].

Анtagонисты минералкортикоидных рецепторов

Снижение смертности у больных с СНиФВ под влиянием антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР; спиронолактона в исследовании RALES и эплеренона в EMPHASIS-HF, EPHESUS) было одинаковым у пациентов с/без СД [41,42]. Эплеренон имеет нейтральный метаболический профиль и не увеличивает риск развития СД у пациентов с ХСН [43]. Спиронолактон у больных с СД и АГ приводил к небольшому повышению HbA1c, но у больных с неалкогольной жировой болезнью печени, наоборот, уменьшал инсулинерезистентность, что может быть обусловлено взаимодействием со стероидными рецепторами. Канренон показал нейтральное, либо положительное влияние на углеводный обмен, кроме того, при СД и АГ АМКР снижали альбуминурию [12]. На фоне лечения АМКР обязательно мониторирование функции почек и сывороточного калия. Спиронолактон не показан при СКФ < 30 мл/мин/1,73м², эплеренон – при < 50 мл/мин/1,73м² [1]. Добавление БРА (или ингибитора ренина) к комбинации ИАПФ и АМКР запрещено из-за повышенного риска дисфункции почек и гиперкалиемии [32].

Ингибитор неприлизина и рецепторов ангиотензина

Ингибитор неприлизина и рецепторов ангиотензина (АРНИ) сакубитрил/валсартан состоит из 6 молекул сакубитрила и 6 молекул валсартана. Сакубитрил ингибирует неприлизин, разрушающий натрийуретические пептиды, предотвращает их расщепление и приводит к пролонгации их благоприятного воздействия. Поскольку неприлизин разрушает ангиотензин II, его ингибиция приводит к накоплению ангиотензина II, поэтому сакубитрил следует сочетать с БРА (валсартаном). Неприлизин также расщепляет брадикинин, ингибиция неприлизина ведет к накоплению брадикинина, соответственно, из-за высокого риска развития ангионевротического отека сакубитрил нельзя использовать одновременно с ИАПФ, его необходимо назначать не ранее, чем через 36 ч после отмены последних [44].

В исследовании PARADIGM-HF у больных с СНиФВ с/без СД сакубитрил/валсартан снижал риск СС и внезапной смертности на 20%, общей смертности – на 16% и риск госпитализаций – на 40% по сравнению с эналаприлом. В течение 3 лет терапии в группе сакубитрил/валсартана HbA1c был ниже, необходимость в инсулинотерапии была меньше на 29%, новой

пероральной сахароснижающей терапии – на 23% по сравнению с эналаприлом [45].

В исследовании PARAGON-HF у больных с СНиФВ было 43% пациентов с СД, однако субанализ в этой подгруппе больных пока не представлен [46].

Исследование TRANSITION, в которое было включено 46% пациентов с СД, показало, что терапию сакубитрил/валсартаном одинаково безопасно начинать у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, как в условиях стационара сразу после стабилизации гемодинамики, так и на амбулаторном этапе вскоре после выписки [47-50]. В исследовании PIONEER-HF, в которое было включено 19% пациентов с СД, назначение сакубитрил/валсартана в стационаре после стабилизации при острой декомпенсации сердечной недостаточности сопровождалось снижением относительного риска по комбинированной клинической конечной точке (смерть, госпитализация по причине ХСН, имплантация поддерживающих устройств ЛЖ, включение в лист ожидания трансплантации сердца) на 46% в течение 8 нед по сравнению с терапией ИАПФ [51]. В исследованиях PIONEER-HF, TRANSITION суб-анализ пациентов с СД и без него пока не проводился.

Регистр CHAMP-HF также подтверждает преимущества сакубитрил/валсартана по сравнению с ИАПФ/БРА в снижении выраженности симптоматики, частоты госпитализаций и количества летальных исходов при ХСН с СД и без него [12].

Механизм улучшения гликемического контроля под влиянием сакубитрил/валсартана может быть обусловлен снижением инсулинерезистентности валсартаном. Кроме того, неприлизин участвует в деградации ГПП-1. Сакубитрил приводит к повышению концентрации ГПП-1. ГПП-1 усиливает секрецию инсулина поджелудочной железой, что приводит к снижению глюкозы крови. Брадикинин также способствует улучшению чувствительности к инсулину и ослабляет липолиз, сакубитрил приводит к повышению брадикинина. Кроме того, неприлизин стимулирует мобилизацию липидов из жировой ткани, увеличивает пост-прандиальное окисление липидов, усиливает высвобождение адипонектина и повышает окислительную способность мышечной ткани. Сакубитрил также приводит к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата, который способствует расширению сосудов, усилиению почечного кровотока, ускорению СКФ, натрийурезу, диурезу, снижению артериального давления (АД) [12].

В соответствии с актуальными Российскими и международными клиническими рекомендациями больным с ХСН II-III ФК с систолической дисфункцией, не требующей внутривенного введения диуретиков или удвоения дозы пероральных диуретиков, с систоли-

ческим АД > 100 мм рт.ст. (в процессе лечения > 95 мм рт.ст.) рекомендуется перевод с ИАПФ/БРА (при их переносимости) на АРНИ с целью дополнительного снижения риска смерти и госпитализаций по поводу ХСН (IB) [32]. АРНИ можно рассмотреть в качестве стартовой терапии (вместо ИАПФ/БРА) для снижения риска смерти и госпитализаций по поводу ХСН (IIaC) [31,32,52]. При увеличении ФВ ЛЖ > 40% на фоне лечения АРНИ целесообразно продолжить прием этой группы препаратов для улучшения прогноза [53].

Сердечная ресинхронизирующая терапия и имплантация кардиовертера-дефибриллятора

Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор и сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора снижают общую смертность больных с ХСН за счет эффективной профилактики внезапной смерти. Клинические исследования подтверждают эффективность такого подхода как у пациентов без СД, так и с СД [1].

Другие препараты для лечения сердечной недостаточности

Дигоксин у больных с ХСН может снижать риск госпитализаций по всем причинам и по поводу сердечной недостаточности как у пациентов с СД, так и без него [12].

Комбинация изосорбида динитрата с гидralазином рекомендуется афроамериканцам с ХСН III-IV ФК при сохранении симптоматики, несмотря на лечение блокаторами РААС и ББ, а также с противопоказаниями к блокаторам РААС и ББ. Результаты у больных с СД не сообщались [12].

Ивабрадин также рекомендован для снижения частоты госпитализаций у больных с ХСН II-III ФК с ФВЛЖ <= 35%. Различий между пациентами с СД и без него не выявлено [12].

Лечение сахарного диабета при сердечной недостаточности

В соответствии с рекомендациями ESC/EASD по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям целевой уровень HbA1c должен определяться индивидуально, и для большинства взрослых он меньше 7,0% [54], а при хорошей переносимости возможно его снижение менее 6,5%. Гипогликемическая терапия у пожилых может считаться адекватной при более мягком подходе к целевым значениям HbA1c < 8% или даже < 9% [54].

При лечении СД важен не только гликемический контроль, но и предотвращение гипогликемических состояний и увеличения массы тела [11]. Инсулин, препараты сульфонилмочевины, глиниды могут приводить к гипогликемиям и увеличению массы тела.

Метформин, агонисты ГПП-1, ингибиторы ДПП-4, ингибиторы SGLT2, как правило, не вызывают гипогликемий и не увеличивают массу тела (табл. 4 см. дополнительные материалы) [1,11,54].

Несмотря на достижение целевых уровней гликемии и других факторов риска, у пациентов с сердечной недостаточностью и СД риск госпитализации по поводу ХСН на 45% выше, чем без СД [9]. Поэтому крайне важно, чтобы сахароснижающая терапия не приводила к ухудшению течения ХСН.

Инсулин

Инсулин, необходимый пациентам с СД 1 типа, а также с СД 2 типа при истощении β-клеток островков Лангерганса задерживает натрий, что в сочетании с подавлением глюкозурии может уменьшить выведение жидкости и привести к нарастанию ХСН. Клинических исследований с инсулином при ХСН не проводилось. В наблюдательных исследованиях инсулин при СД ассоциировался с более высокой смертностью и частотой госпитализаций [1].

Метформин

Метформин улучшает чувствительность к инсулину, снижает глюконеогенез и увеличивает поглощение глюкозы скелетными мышцами [54]. В наблюдательных исследованиях при ХСН метформин ассоциирован с меньшей смертностью и частотой госпитализаций, чем препараты сульфонилмочевины или инсулина. Не было отмечено статистически значимого роста случаев лактатацидоза, что привело к отмене ранее существовавших ограничений по использованию метформина при ХСН. В рандомизированном контролируемом исследовании метформин снижал смертность и заболеваемость СС-заболеваниями у пациентов с СД 2 типа. Это было подтверждено когортными исследованиями и метаанализом [55-57]. В актуальных рекомендациях метформин является терапии первой линии для лечения СД при ХСН и СКФ > 30 мл/мин/1,73м² (IIa, C) [54].

Препараты сульфонилмочевины

Производные сульфонилмочевины увеличивают секрецию инсулина и снижают его выведение печенью. Некоторые данные наблюдательных исследований свидетельствуют о повышенном риске смерти на фоне лечения препаратами сульфонилмочевины по сравнению с метформином [1], поэтому производные сульфонилмочевины при ХСН необходимо применять с осторожностью [1].

Глиниды

Глиниды также увеличивают секрецию инсулина поджелудочной железой. В исследовании NAVIGATOR у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе

и имеющих риск развития или установленные ССЗ на-
теглинид не снижал риск развития СД или СС-ослож-
нений, включая госпитализации из-за ХСН [15].

Тиазолидиндионы (глิตазоны)

Тиазолидиндионы (глита зоны) являются селектив-
ными агонистами рецепторов, активируемыми перок-
сисомными пролифераторами (PPAR), снижают про-
дукцию глюкозы в печени и увеличивают чувствитель-
ность тканей к инсулину [15]. Они могут вызывать за-
держку натрия и воды, повышать риск ухудшения ХСН
и госпитализаций, поэтому противопоказаны пациентам
с сердечной недостаточностью [54].

Ингибиторы альфа-глюказидазы

Ингибиторы альфа-глюказидазы приводят к сни-
жению расщепления углеводов до моносахаридов и
всасывания глюкозы в кишечнике. Данные о СС-без-
опасности, в том числе при ХСН, отсутствуют [15].

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1

ГПП-1 стимулирует постпрандиальную секрецию
инсулина и ингибирует высвобождение глюкагона.
Кроме того, имеются данные о прямом влиянии
ГПП-1 на миокард с увеличением сократимости [15].
Два рандомизированных клинических исследования
с лираглутидом не показали влияния на функцию ЛЖ,
комбинированную конечную точку смерть/госпита-
лизация по поводу ХСН/изменение уровня мозгового
натрийуретического пептида [1]. Имеются доказатель-
ства, что агонисты ГГП-1 могут снижать риск МАСЕ и
смертности у пациентов с СД, безопасны при ХСН, но
не предотвращают развитие сердечной недостаточности
[12].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

ДПП-4 приводит к деградации глюкагоноподобного
пептида-1. Ингибиторы ДПП-4, глиптины, увеличивают
концентрацию ГГП-1 [15]. Ситаглиптин, линаглиптин
не влияют на риск госпитализации у пациентов с ХСН
и могут использоваться при лечении ХСН, недавнее
исследование линаглиптина у больных с СД 2 типа и
хронической болезнью почек (ХБП) с повышенным
риском СН не выявили доказательств повышения риска
госпитализаций. Сравнительное исследование линаг-
липтина и глиметирида продемонстрировало их
СС-безопасность, но у линаглиптина риск развития
гипогликемии и увеличения массы тела был меньше
[12]. Ранее была показана способность саксаглиптина
и алоглиптина ухудшать течение СН и увеличивать
частоту госпитализаций при ХСН, а недавно завершено
исследование MEASURE-HF, сравнивающее ситаглиптин
и саксаглиптина при ХСН с СД, результаты которого
скоро будут опубликованы [58].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Ингибиторы SGLT-2 («метаболодиуретики») – един-
ственный класс препаратов с независимым от инсулина
механизмом действия [15]. Рандомизированные
клинические исследования и исследования в реальной
клинической практике показали, что ингибиторы
SGLT-2 снижают число госпитализаций по поводу ХСН,
летальных исходов, риск инфаркта миокарда и инсульта
у пациентов с СД и высоким риском СС-осложнений,
с/без ХСН (табл. 5 см. дополнительные материалы)
[58-62]. Ингибиторы SGLT2 обладают ренопротектор-
ным эффектом: дапаглифлозин показал снижение по-
чечной комбинированной конечной точки (снижение
СКФ на 40% от исходной или <60 мл/мин/1,73м²
и/или наступление конечной стадии ХБП, и/или по-
чечная или СС-смерть) на 24% по сравнению с плацебо
[62].

Возможные механизмы действия ингибиторов
SGLT-2:

- 1) Подавление реабсорбции глюкозы в проксимальных
канальцах, глюкозурия (потеря 70-80 г глюкозы в
сутки) [62], увеличение диуреза. Глюкозурия при-
водит к снижению гликемии и HbA1c, увеличению
чувствительности к инсулину, уменьшению глюко-
зотоксичности, уменьшению фиброза и воспаления,
замедлению прогрессирования атеросклероза. Глю-
козурия способствует отрицательному балансу ка-
лорий, уменьшению массы тела (на 1-2 кг) и массы
жировой ткани, в том числе, эпикардиального жира.
В связи со снижением гликемии и инсулина в плазме
увеличивается уровень глюкагона (подобно состоя-
нию «натощак»), происходит мобилизация липидов
и активация кетогенеза в печени, в результате чего
кетоновые тела становятся основным субстратом
для синтеза АТФ в миокарде. Кетоновые тела более
энергоэффективны, чем свободные жирные кислоты,
это может улучшать энергетическую эффективность
работы сердца. Это гипотеза «экономного субстрата»,
которую пытаются подтвердить в исследовании
EMPA-TROPISM [63].
- 2) Подавление реабсорбции натрия в проксимальных
канальцах, натрийурез, увеличение диуреза, сни-
жение АД (системического на 3-7 мм рт.ст., диасто-
лического на 2 мм рт.ст.) без увеличения ЧСС. Нат-
риуретический эффект способствует уменьшению
жесткости артерий со снижением постнагрузки на
миокард и улучшением субэндокардиального кро-
вотока. Уменьшение объема циркулирующей крови,
интерстициального объема с минимальным изме-
нением внутрисосудистого объема приводят к сни-
жению активности симпатической нервной системы,
РААС, уменьшению преднагрузки на миокард и

риска желудочковых аритмий. Гипотеза «умного диуретика» предполагает, что ингибиторы SGLT2 могут модулировать функцию проксимальных каналцев, приводя к натрийурезу, глюкозурии и последующему осмотическому диурезу. Действие на проксимальный каналец и натрийуретический эффект влияют на тубулогломерулярную обратную связь, что приводит к сужению приносящей артериолы, снижению внутриклубочковой гипертензии, уменьшению гиперфильтрации и антиальбуминурическому эффекту [63]. Диуретический эффект ингибиторов SGLT2 сопровождается минимальным влиянием на функцию почек (уменьшением нагрузки и гипоксии почек) [64, 65], увеличением СКФ, снижением уровня мочевой кислоты [12].

- 3) Повышение гемоглобина и гематокрита связано с внутренними почечными механизмами, такими как восстановление тубулоинтерстициальной гипоксии и увеличение продукции эритропоэтина. Это может приводить к улучшению доставки кислорода к миокарду и увеличивать эффективность его работы [63].
 - 4) Ингибирование Na^+/H^+ -обменника 1-й (NHE1) и 3-й изоформ (NHE3). При ХСН активация NHE1 в миокарде приводит к увеличению натрия и кальция в цитоплазме клеток и повреждению кардиомицитов. Ингибиторы SGLT2 приводят к уменьшению уровней натрия и кальция в цитоплазме при одновременном увеличении уровня кальция в митохондриях миокарда и кардиопротекции. SGLT2 не экспрессируется в сердце, ингибиторы SGLT2 действуют на сердце опосредованно. При ХСН под влиянием минералкортикоидов в проксимальных канальцах нефрона увеличивается экспрессия NHE3, вызывая увеличение реабсорбции натрия. AMPK ингибируют NHE1 и NHE3. Ингибирование экспрессии NHE3 под влиянием ингибиторов SGLT2 может способствовать натрийурезу [15, 63].
 - 5) Влияние на секрецию лептина, который при ХСН с ожирением способствует задержке натрия, развитию фиброза в сердце и почках [15].
- Ингибиторы SGLT2 при отсутствии противопоказаний должны применяться у всех больных СД с высоким риском ХСН для снижения риска повторных госпитализаций и развития сердечной недостаточности (IA) [58] и в качестве сахароснижающей терапии у больных ХСН. Их сердечно-сосудистые преимущества превышают потенциальные побочные эффекты (в т.ч.

развитие генитального кандидоза, некротизирующий фасциит промежности, эулигемический диабетический кетоацидоз, а также у канаглифлозина – увеличение риска ампутации нижних конечностей, переломов) [12].

Комбинация АРНИ и ингибиторов SGLT2

В исследовании DAPA-HF, показавшем преимущества дапаглифлозина по сравнению с плацебо, 11% больных в каждой группе получали сакубитрил/валсартан [66]. В исследовании эмпаглифлозина EMPEROR-REDUCED количество пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, составляло 18%, что свидетельствует о более широком внедрении данного класса препаратов в клиническую практику [67]. Хотя механизм действия у этих препаратов различен, при одновременном назначении возможно усиление эффективности, но и увеличение вероятности развития побочных эффектов (например, снижения АД, острого почечного повреждения, особенно у пожилых пациентов, на фоне терапии диуретиками, у больных с амилоидозом сердца). В связи с этим необходимы дополнительные тщательно разработанные проспективные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования и регистры пациентов из реальной клинической практики, подтверждающие эффективность и безопасность комбинации АРНИ и ингибиторов SGLT2 у больных с ХСН и СД.

Заключение

Сочетание сахарного диабета 2 типа и сердечной недостаточности встречается часто, ассоциировано с высоким риском госпитализаций, ухудшением качества жизни, смертности и требует «агрессивной оптимизации» терапии как ХСН, так и СД. Некоторые подходы к лечению ХСН и СД могут быть похожими в связи с общностью патогенеза данных состояний. Среди них важную роль должны играть АРНИ, ингибиторы SGLT2 и, возможно, их комбинация.

Кардиодиабетическая команда должна включать кардиолога, терапевта, эндокринолога, невролога, врача общей практики, диетолога и врачей других специальностей.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):853-72. DOI:10.1002/ejhf.1170.
2. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Prevalence, Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211-1259. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
3. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-52. DOI:10.1002/ejhf.483.
4. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al., IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-81. DOI:10.1016/j.diabres.2018.02.023.
5. Fomin I.V. Chronic Heart Failure in Russian Federation: What Do We Know and What To Do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(8):7-13 (In Russ.) [Фомин И.В., Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский Кардиологический Журнал.* 2016;8:7-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.]
6. Reznik EV, Presnova ED, Lazarev VA. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2018;33 Issue suppl_1:i1-i660. DOI:10.1093/ndt/gfy104.
7. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care.* 2004;27(8):1879-84. DOI:10.2337/diacare.27.8.1879.
8. Demant MN, Gislason GH, Kober L, et al. Association of heart failure severity with risk of diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetologia.* 2014;57(8):1595-600. DOI:10.1007/s00125-014-3259-z.
9. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379(7):633-44. DOI:10.1056/NEJMoa1800256.
10. Larina VN, Vartanyan EA, Bart BYa, et al. Heart failure: topical issues of diagnosis, treatment and prevention from the standpoint of evidence-based medicine. Moscow: Pirogov Russian National Research Medical University, 2020 (In Russ.) [Ларина В.Н., Вартянян Е.А., Барт Б.Я., и др. Сердечная недостаточность: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики с позиций доказательной медицины. Москва: РНИМУ им. Н.И.Пирогова, 2020].
11. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus - 8th edition. *Diabetes.* 2017; 20 (15): 1-121 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом - 8-й выпуск. Сахарный Диабет. 2017;20(15):1-121].
12. Butler J, Januzzi JL, Rosenstock J. Management of heart failure and type 2 diabetes mellitus: Maximizing complementary drug therapy. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(8):1243-62. DOI:10.1111/dom.14042.
13. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(3):699-703. DOI:10.2337/diacare.27.3.699.
14. Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghiade M, et al. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol.* 2015;40(1):7-43 DOI:10.1016/j.cpcardiol.2014.09.002.
15. Kobalava ZD, Yeshniyazov NV, Medovchshikov VV, Khasanova ER. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis. *Kardiologija.* 2019;59(4):76-87 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Ешинязов Н.Б., Медовчшиков В.В., Хасанова Э.Р. Сахарный диабет 2го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. Кardiologija. 2019;59(4):76-87. DOI:10.18087/cardio.2019.4.10253].
16. Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part II): prognostic value, prevention and treatment (literature review). *Archive of Internal Medicine.* 2019;2(46):93-107 (In Russ.) [Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть II): прогностическое значение, профилактика и лечение (обзор литературы). *Архив Внутренней Медицины.* 2019;2(46):93-107].
17. Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (Part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology (literature review). *Archive of Internal Medicine.* 2019;1(45):5-22 (In Russ.) [Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архив Внутренней Медицины.* 2019;1(45):5-22].
18. Lundbaek K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. *Lancet.* 1954;266(6808):377-9. DOI:10.1016/S0140-6736(45)90924-1.
19. Tadic M, Cuspidi C, Calicchio F, et al. Diabetic cardiomyopathy: How can cardiac magnetic resonance help? *Acta Diabetol.* 2020;57(9):1027-34. DOI:10.1007/s00592-020-01528-2.
20. Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2018;39(48):4243-54. DOI:10.1093/euroheartj/ehy596.
21. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia.* 2016;59(7):1333-9. DOI:10.1007/s00125-016-3956-x.
22. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;309(11):F889-900. DOI:10.1152/ajprenal.00267.2015.
23. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36(27):1718-27. DOI:10.1093/eurheartj/ehv134.
24. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
25. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation.* 2011;123(18):1996-2004. DOI:10.1161/CIRCULATION-AHA.110.981341.
26. Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus: prevalence and association with myocardial and vascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(1):24-31. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.109.855510.
27. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2360-72. DOI:10.1016/j.jacc.2018.03.509.
28. Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;90:84-93. DOI:10.1016/j.yjmcc.2015.12.011.
29. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation.* 2008;117(1):43-51. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550.
30. Reznik EV, Lazarev VA, Kalova MR, Nikitin IG. Management of patients with chronic heart failure and diabetes mellitus from the standpoint of modern recommendations and in real clinical practice. *Consilium Medicum.* 2020;22(5):50-6. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200198 (In Russ.) [Резник Е.В., Лазарев В.А., Калова М.Р., Никитин И.Г. Ведение больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом с позиций современных рекомендаций и в реальной клинической практике. *Consilium Medicum.* 2020;22(5):50-6]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200198]
31. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019. DOI:10.1002/ejhf.1531.
32. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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 J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. DOI:10.1002/ejhf.592.
33. Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular Risk and Chronic Kidney Disease: Cardio-Nephroprotection Strategies. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(8):7-37 (In Russ.) [Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нейропroteкции. *Российский Кардиологический Журнал.* 2014;(8):7-37]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37].
34. Samuelsson O, Hedner T, Berglund G, et al. Diabetes mellitus in treated hypertension: incidence, predictive factors and the impact of non-selective beta-blockers and thiazide diuretics during 15 years treatment of middle-aged hypertensive men in the Primary Prevention Trial Goteborg, Sweden. *J Hum Hypertens.* 1994;8(4):257-63.
35. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med.* 2000;342(13):905-12. DOI:10.1056/NEJM20000303421301.
36. Pollare T, Lithell H, Morlin C, et al. Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double-blind study with parallel groups. *J Hypertens.* 1989;7(7):551-9. DOI:10.1097/00004872-198907000-00006.
37. Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ.* 1989;298(6681):1152-7. DOI:10.1136/bmj.298.6681.1152.
38. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart.* 2007;93(8):968-73. DOI:10.1136/hrt.2006.092379.
39. Ladage D, Schwinger RH, Brixius K. Cardio-selective beta-blocker: pharmacological evidence and their influence on exercise capacity. *Cardiovasc Ther.* 2013;31(2):76-83. DOI:10.1111/j.1755-5922.2011.00306.x.
40. Mareev YuV, Mareev VYu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologija.* 2017;57(45):19-30 (In Russ.) [Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХЧ, госпитализированных в стационаре. *Кардиология.* 2017;57(45):19-30]. DOI:10.18087/cardio.2433.
41. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. DOI:10.1056/NEJM199909023411001.
42. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21. DOI:10.1056/NEJMoa1009492.
43. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(2):136-45. DOI:10.1016/j.jchf.2014.08.004.
44. Nicolas D, Kerndt CC, Reed M. Sacubitril/Valsartan. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507904/>.
45. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2017;5(5):333-40. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30087-6.

Management of Patients with CHF and Diabetes Mellitus
Ведение пациентов с ХЧН и сахарным диабетом

46. Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, et al. Baseline Characteristics of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the PARAGON-HF Trial. *Circ Heart Fail.* 2018;11(7):e004962. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004962.
47. Senni M, Wachter R, Witte KK, et al. Initiation of sacubitril/valsartan shortly after hospitalisation for acutely decompensated heart failure in patients with newly diagnosed (*de novo*) heart failure: a subgroup analysis of the TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(2):303-12. DOI:10.1002/ejhf.1670.
48. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, et al. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction: TRANSITION Study. *JACC Heart Fail.* 2020;8(10):822-33. DOI:10.1016/j.jchf.2020.05.012.
49. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):998-1007. DOI:10.1002/ejhf.1498.
50. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, et al. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan. *ESC Heart Failure.* 2018;5(2):327-36. DOI:10.1002/ejhf2.12246.
51. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Rationale and design of the comParison Of sacubitril/valsartan versus Enalapril on Effect on nt-pRo-BNP in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial. *Am Heart J.* 2018;198:145-51. DOI:10.1016/j.ahj.2018.01.004.
52. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134> (In Russ.) [Терещенко С.Н., Галевич А.С., Агеев Ф.Т., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации (2020). Доступно из: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>].
53. Mareev YU, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(6S):8-158 (In Russ.) [Мареев ЮВ, Фомин ИВ, Агеев ФТ и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РФМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХЧН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.
54. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *Eur Heart J.* 2019;40(39):3215-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehz687.
55. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2011;13(3):221-8. DOI:10.1111/j.1463-1326.2010.01349.x.
56. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
57. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia.* 2006;49(5):930-6. DOI:10.1007/s00125-006-0176-9.
58. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486.
59. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720.
60. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526-34. DOI:10.1093/eurheartj/ehv728.
61. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation.* 2018;137(4):323-34. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038.
62. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389.
63. Brito D, Bettencourt P, Carvalho D, et al. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in the Failing Heart: a Growing Potential. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(3):419-36. DOI:10.1007/s10557-020-06973-3.
64. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17. DOI:10.1007/s00125-018-4670-7.
65. Patel DK, Strong J. The Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Beyond the Glycemic Benefit. *Diabetes Therapy.* 2019;10(5):1771-92. DOI:10.1007/s13300-019-00686-z.
66. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(10):811-8. DOI:10.1016/j.jchf.2020.04.008.
67. Packer M, Anker SD, 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.

About the Authors / Сведения об авторах

Резник Елена Владимировна [Elena V. Reznik]

eLibrary SPIN 3494-9080, ORCID 0000-0001-7479-418X

Нгуен Тхань Луан [Nguyen Thanh Luan]

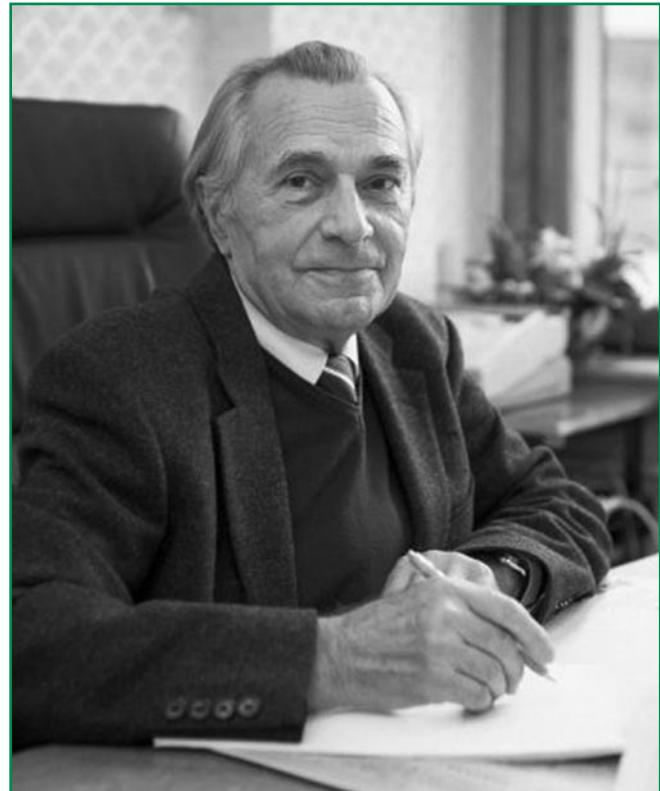
ORCID 0000-0002-8856-4542

Голухов Георгий Натанович [George N. Golukhov]

eLibrary SPIN 5414-2026, ORCID 0000-0002-0161-005X

К юбилею Николая Алексеевича Мазура

2 февраля 2021 г. исполнилось 85 лет видному российскому кардиологу, доктору медицинских наук, профессору, лауреату Государственной премии СССР, Заслуженному деятелю науки Российской Федерации Николаю Алексеевичу Мазуру.



Свой путь в медицине Николай Алексеевич начал в 1960 г., когда после окончания медицинского института он поступил в клиническую ординатуру, а затем – в аспирантуру по кардиологии в Институт терапии АМН СССР под руководством А.Л. Мясникова. Первые научные работы Николая Алексеевича были посвящены проблеме лечения и организации помощи больным инфарктом миокарда, эффективности тромболитических препаратов, снижения риска внезапной смерти на догоспитальном этапе и на ранних сроках заболевания. С конца 60-х годов в Москве и других городах СССР в рамках проведения эпидемиологических исследований был разработан «Регистр инфаркта миокарда», и в Институте кардиологии был создан консультативный центр под руководством Н.А. Мазура с регистрацией ЭКГ по телефону, что позволило более чем в 2 раза увеличить в Москве число госпитализированных больных инфарктом миокарда в течение первых суток от начала заболевания. В 1976 г. Н.А. Мазуром в институте им. А.Л. Мясникова было организовано отделение нарушений ритма сердца (первое в СССР), где в практику были внедрены холтеровское мониторирование ЭКГ и внутрисердечное электрофизиологическое исследование больных с нарушениями ритма сердца. В рамках программы по изучению внезапной сердечной смерти было выполнено большое проспективное исследование факторов риска внезап-

ной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, изучены возможности ее профилактики при использовании бета-адреноблокатора обиздана. Основные результаты этого исследования Николай Алексеевич изложил в монографии «Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца» (1985 г.). В 1979 г. при непосредственном участии Н.А. Мазура в НИИ клинической кардиологии Всесоюзного кардиологического научного центра была организована лаборатория клинической фармакологии, где проводились масштабные исследования фармакодинамики и фармакокинетики антиангинальных и антиаритмических препаратов, международные исследования по изучению разработанного в Кардиоцентре совместно с Институтом фармакологии антиаритмика этозина, получившего международное признание. В 1984 г. была опубликована монография «Пароксизмальные нарушения ритма сердца», в которой Николаем Алексеевичем были описаны представления о механизмах нарушений ритма сердца, их диагностики, собственные данные об электрофизиологических особенностях возникновения различных форм аритмий в клинической практике, предложена новая классификация пароксизмальных аритмий, подробно описаны антиаритмические лекарственные средства и методы их применения для лечения и профилактики приступов тахикардии, электроимпульсная терапия. В 1986 году

Н.А. Мазур и Ю.С. Соболь были удостоены Государственной премии СССР «За разработку, серийное освоение и внедрение в медицинскую практику диагностического микропроцессорного комплекса «Лента-МТ» для исследования сердечно-сосудистой системы человека». Настоящее призвание Н.А. Мазур нашел в преподавательской деятельности, когда в 1987 г. пришел на должность заведующего кафедрой кардиологии в Академию последипломного образования, где подготовил целое поколение практических кардиологов. Под руководством профессора Н.А. Мазура защищились 7 докторов и 30 кандидатов медицинских наук. Он является автором более 600 научных работ, многочисленных монографий, руководств, учебных пособий, посвященных проблемам неотложной кар-

диологии, артериальной гипертонии, нарушениям ритма сердца, ишемической болезни сердца. За вклад в развитие отечественной науки, Н.А. Мазур удостоен звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». Высокий научный потенциал, активная жизненная позиция, педагогический талант, постоянное желание идти вперед – составляющие несомненного авторитета Николая Алексеевича Мазура.

Редакционный совет и Редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» поздравляют Николая Алексеевича с юбилеем и желают здоровья, благополучия, дальнейших научных и педагогических успехов!

Received/Поступила: 15.04.2021

Accepted/Принята в печать: 20.04.2021

Ренату Сулеймановичу Акчурину 75 лет

2 апреля 2021 года исполняется 75 лет выдающемуся кардиохирургу, руководителю отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, заместителю Генерального директора по хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, академику РАН Ренату Сулеймановичу Акчурину.



Р.С.Акчурин - выпускник 1-го Московского медицинского института им. И.М.Сеченова. Первый самостоятельный врачебный опыт Ренат Сулейманович получил в городских клиниках Москвы и Подмосковья, где в течение трех лет после окончания института трудился и совмещал работу врача городской больницы, дежурного врача-хирурга отделения общей хирургии и травматолога.

В 1973г. Р.С.Акчурин поступил в клиническую ординатуру по хирургии и после ее окончания в 1975г. продолжил работу во Всесоюзном научном центре хирургии АМН СССР в отделении микрохирургии сосудов в должности младшего, а впоследствии старшего научного сотрудника, где под руководством профессора В.С.Крылова был в числе первых специалистов в стране, работавших в области реплантационной хирургии – соавтором операций по реплантации пальцев, пересадке пальцев стопы на кисть, сложносоставленных пластических операций по восстановлению беспалой кисти, пересадке кожно-мышечных лоскутов взамен мышечных и кожных дефектов шеи, предплечья, нижних конечностей. Итогом работы в этом направлении стала защита в 1978г. кандидатской («Организация и показания к микрохирургической ре-

плантации пальцев кисти»), а в 1985г. докторской диссертации на тему: «Реконструктивная микрохирургия беспалой кисти». В 1982 году удостоен Государственной премии СССР за достижения в области травматологической хирургии.

Однако полная реализация творческого потенциала Р.С.Акчурина, его истинный талант и настоящее призвание раскрылись в последующие годы. В начале 80-х годов Ренат Сулейманович отдает предпочтение кардиохирургии, и, после предложения академика Е.И.Чазова и стажировки в клинике известного американского хирурга Майкла Дебейки, начиная с 1985г. бессменно руководит отделом сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ВКНЦ АМН СССР, в настоящее время ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Ренат Сулейманович – кардиохирург высочайшей квалификации, виртуозно выполняющий все виды операций на сердце и сосудах. В 1996 году первый президент России Б.Н.Ельцин был пациентом Р.С.Акчурина.

В современной России с именем Рената Сулеймановича Акчурина связаны все ключевые направления развития сосудистой и кардиохирургии – академик

Акчурин является создателем кардиомикрохирургии и гибридной кардиохирургии в нашей стране.

Начиная с первых дней работы в Кардиоцентре, одним из самых важных и значимых достижений академика Акчурина стало внедрение в клиническую практику впервые в нашей стране и Европе высокоэффективной микрохирургической техники при операциях на коронарных артериях, что позволило значительно снизить смертность и сократить количество осложнений при проведении реваскуляризации миокарда.

Помимо внедрения микрохирургии при операциях на сердце, наиболее важными научными результатами работы академика Акчурина является внедрение методики использования внутренних грудных артерий для коронарного шунтирования, разработка и совершенствование специализированного микрохирургического инструментария и шовного материала отечественного производства для реконструктивной микрохирургии коронарных артерий; отработка методики операций прямой реваскуляризации миокарда без искусственного кровообращения и создание для этой цели оригинального стабилизатора миокарда «Космейя», разработка и совершенствование сложных хирургических вмешательств при сочетанных операциях на сердце и сосудах у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (в том числе и онкозаболеваниями); внедрение в практику и совершенствование передовых хирургических методик лечения нарушений ритма и проводимости сердца при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, а также освоение, развитие и внедрение в нашей стране нового направления сердечно-сосудистой хирургии – эндоваскулярных и гибридных вмешательств при клапанной патологии сердца и атеросклеротическом поражении магистральных сосудов, в лечении аневризм аорты и её ветвей.

Заместитель генерального директора Р.С.Акчурин руководит отделом сердечно-сосудистой хирургии, в котором была разработана и реализована его концепция преемственности лечебно-диагностических, хирургических и реабилитационных этапов лечения, как неотъемлемая составляющая успеха высокотехнологичной хирургии.

Помимо лечебной и научной работы, Р.С.Акчурин большое внимание уделяет преподавательской и учебной деятельности – он руководит Кафедрой сердечно-

сосудистой хирургии и ангиологии с курсом анестезиологии и реаниматологии Института подготовки кадров высшей квалификации ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, является создателем общепризнанной кардиохирургической школы - под его руководством подготовлены и защищены 9 докторских и 33 кандидатских диссертации. Ренат Сулейманович - автор более 750 научных работ, в т.ч. 8 монографий и 31 авторского свидетельства.

Благодаря своим выдающимся достижениям, профессионализму, опыту и эрудиции академик Акчурин признан во всем мире, избран Президентом Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, является экс-президентом и действительным членом научного совета международного общества хирургов им.М.Дебэйки.

Ренат Сулейманович - член редакционной коллегии и совета нескольких журналов: "Вестник хирургии им.И.И.Грекова", «Неотложная медицинская помощь», Russian Electronic Journal of Radiology (REJR), «Патология кровообращения», «Ангиология и сосудистая хирургия», «Евразийский кардиологический журнал», «Кардиологический вестник».

Р.С.Акчурин - лауреат Государственной премии СССР и РФ, Премии Правительства РФ и Республики Татарстан, награжден орденом Знак Почета (1996г), Орденом Дружбы (2016г), Большой золотой медалью им. Н.И.Пирогова РАН (2018г), иностранными орденами.

Академик Акчурин удостоен звания Почетный профессор ГУ Российской Научный Центр Хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН, Почетный профессор Московского Государственного Университета им. М.В. Ломоносова, Почетный член АН Республики Башкортостан, Почетный член АН Республики Татарстан, Почетный член Национальной АН Республики Казахстан.

29 марта 2021 года Указом Президента В.В. Путина «За большой вклад в развитие здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу» Ренат Сулейманович Акчурин награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени.

Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» сердечно поздравляет Рената Сулеймановича с юбилеем и желает ему здоровья и благополучия, новых идей и свершений, удачи в жизни и профессиональных успехов!

Received/Поступила: 15.04.2021

Accepted/Принята в печать: 20.04.2021

К юбилею Владимира Валентиновича Якусевича

3 апреля 2021 г. исполнилось 70 лет заслуженному врачу Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору Владимиру Валентиновичу Якусевичу.

В.В. Якусевич окончил лечебный факультет Ярославского медицинского института (сейчас Ярославский государственный медицинский университет) в 1974 г.

Работу в практической медицине начал в студенческие годы в должности фельдшера, а по окончании вуза – врача станции скорой медицинской помощи Ярославля. В 1977 г. он поступил в аспирантуру при кафедре факультетской терапии и защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-иммунологическая характеристика семейного ревматоидного артрита», на этой кафедре он работал в должности ассистента.

С началом преподавания клинической фармакологии в ВУЗе В.В. Якусевич стал одним из первых сотрудников соответствующего отдельного межфакультетского курса, а с 1986 г. – кафедры (сегодня – кафедра клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО), последовательно пройдя путь от ассистента до профессора и защитив докторскую диссертацию на тему «Макро- и микрореологические нарушения при эссенциальной артериальной гипертонии и их модификация под действием основных классов антигипертензивных средств».

Последние 20 лет В.В. Якусевич в основном рабо-



тает в системе последипломного образования, проводит курсы повышения квалификации и первичной переподготовки врачей различных специальностей в области клинической фармакологии и фармакотерапии. Его лекции органично сочетают актуальность тематики и глубину охвата материала с образным и доступным изложением.

Научные интересы В.В. Якусевича лежат в области клинико-фармакологических аспектов лечения различной патологии, прежде всего, сердечно-сосудистой. Им опубликовано более 300 научных работ по терапии, кардиологии и гемореологии, он принимал участие в подготовке клинических рекомендаций (в том числе, национальных). Владимир Валентинович – постоянный участник крупных национальных и зарубежных научных форумов, член отечественных и европейских врачебных сообществ, член редколлегий ряда авторитетных журналов, входит в состав членов правления Российской Ассоциации по изучению артериальной гипертонии им. Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова, Национального общества доказательной фармакотерапии, возглавляет ярославский филиал Российского общества по кардиосоматической реабилитации. Под руководством В.В. Якусевича защищены 1 докторская и 13 кандидатских диссертаций.

В 1998 г. В.В. Якусевич организовал один из первых в стране региональных центров клинических испытаний эффективности и безопасности лекарственных средств, и в качестве главного исследователя провел более 150 рандомизированных контролируемых исследований всех фаз. Этот центр неоднократно отмечался организаторами исследований как лучший по итогам конкретных испытаний.

Безусловным приоритетом профессора В.В. Якусевича являлось и является практическое врачевание. Работа палатного врача и четвертьвековая непрерывная цепьочных дежурств, вылеты по санитарной авиации в настоящее время сменились консультативной работой в клинике со сложными, рефрактерными к стандартной терапии пациентами.

За свои профессиональные достижения В.В. Якусевич награжден Почетным знаком «Отличник здравоохранения» и удостоен почетного звания «Заслуженный врач Российской Федерации».

Коллеги, ученики и пациенты В.В.Якусевича высоко ценят его профессионализм, открытость и доброжелательность. Помимо профессиональной деятельно-

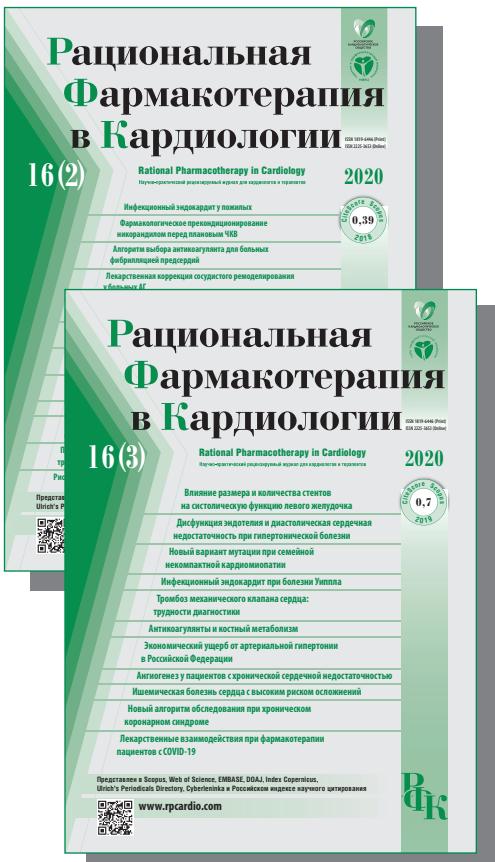
сти, сфера увлечений В.В. Якусевича включает литературу, музыку и спорт: он играет на нескольких музыкальных инструментах, вместе со своим коллегой и другом Александром Черным организовал и более 20 лет возглавлял студенческий Театр миниатюр университета – лауреата Всесоюзного конкурса СТЭМов, а написанные ими песни, пародии и миниатюры (около 200) до сих пор звучат в студенческих аудиториях вуза.

Превратившись с возрастом из активного спортсмена-разрядника в болельщика-физкультурника, он более четверти века не утрачивал связи со спортом, работая консультантом профессиональных спортивных команд и элитных спортсменов Ярославля в области диетологии и восстановительной терапии. Именно его ученики сегодня работают врачами в ведущих хоккейном, футбольном и волейбольном клубах города.

Редакционный совет и Редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» поздравляют Владимира Валентиновича с юбилеем и желают ему здоровья, благополучия, дальнейших научных и педагогических успехов!

Received/Поступила: 15.04.2021

Accepted/Принята в печать: 20.04.2021



Уважаемые читатели!

Подпишитесь на журнал

«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
на первое полугодие 2021 г. вы можете не только с помощью:

объединенного каталога (индекс 81306)

- «Пресса России», «УРАЛ ПРЕСС»
- интернет-каталога агентства «Книга-Сервис»
- каталогов стран СНГ

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)

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

Кассир



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 этом листе должна быть отмечена только поле „Ф.И.О., адрес получателя”

**Р
ПК**

Анкета читателя

Фамилия
Имя
Отчество
Почтовый индекс
Адрес доставки (подробно)

Контактный телефон с кодом города Индивидуальный Для предприятий и организаций
Вид подписки:

ФОРТЕЛИЗИН®

Опережая время, сохраняем жизнь



Регистрационный номер: ЛП 001941 от 18.12.2012 г.
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
Для получения полной информации обратитесь к инструкции по медицинскому
применению лекарственного препарата Фортелизин®.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ
- ЭФФЕКТИВНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС
- МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ



119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф.: +7(495) 287-9807,
www.fortelyzin.ru, info@supergene.ru

ЕЩЁ 736 МАМИНЫХ ИСТОРИЙ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 раза/день к терапии АСК у пациентов с хронической ИБС способствует:

↓ 26%

снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта*¹

↓ 23%

снижению риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС*¹

↓ 44%

снижению риска инсульта*¹

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений*^{2,3}



Ацетилсалициловая кислота

75–100 мг 1 раз/день

+



Ксарелто®

2,5 мг 2 раза/день

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки пленочной оболочкой. 1 таблетка покрыта пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышенным кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой и с ацетилсалициловой кислотой и тиенопирдинами – клопидогrelом или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой. Повышенная чувствительность ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутристернальное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущий к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек ($\text{КtCr} < 15 \text{ мл/мин}$) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инуду или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированного гепарином, низкомолекулярными гепаринами или эноксапарином, дalteparinом и др.), производными гепарина (фondапарином и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, алискабан, 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; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечений (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутристернальном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоспазмов или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек ($\text{КtCr} 30\text{--}49 \text{ мл/мин}$), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек ($\text{КtCr} 15\text{--}29 \text{ мл/мин}$).

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 нормалинфрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КтCr 15–29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений и любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постемораторической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут выражены в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развития которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛУ у пациентов, принимавших препарат, являются кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в коньюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и живота, дициспазия, тошнота, запор⁴, диарея, рвота⁵, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁶, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁷), нарушения функции почек (включая повышенение концентрации креатинина крови, повышенная концентрация мочевины крови⁸, лихорадка⁹, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышенная активность печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая постоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома).

⁴Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

⁵Наблюдались при лечении ВЧ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС; в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

¹Фатальные, внутристернальные, кровотечения в жизненно важные органы, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

1. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



Стимулятор



Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни

 Адемпас®
риоцигут

АДЕМПАС®. Международное непатентованное наименование: риоцигут. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. **Показания к применению:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ, группа 4 по классификации ВОЗ); для лечения взрослых пациентов при неоперабельной ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения. Для улучшения переносимости физической нагрузки, улучшения функционального класса по ВОЗ; легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ; для лечения взрослых пациентов с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, функционального класса ВОЗ и задержки клинического ухудшения. II–III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами); идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как сildenafil, тадалифил, vardенafil); тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность

и период грудного вскармливания; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как амилнитрит) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛП-ИИП); возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (системическое артериальное давление менее 95 мм рт.ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулантную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов CYP и Р-gp/BCRP,

кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир), в связи с выраженным увеличением экспозиции риоцигуата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тиразинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами Р-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция риоцигуата; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнтерит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. **Актуальная версия инструкции:** от 23.09.2020. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®. Материал для специалистов здравоохранения.

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; РГЦ – растворимая гуанилатцилаза.

АО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-Я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

РЕКЛАМА

от 07 октября 2020 года



СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

Эта болезнь может коснуться каждой семьи.

Каждую минуту в России погибает приблизительно один пациент с ХСН, и смертность от нее примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции 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 – РММОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острые декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6). DOI: 10.18087 / cardio. 2475
2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7–13
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. 193811/LCZ696/AII/0421/1