

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

17 (3)

2021

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов



Динамика факторов сердечно-сосудистого риска
у жителей Сибирского региона

Нарушения костно-мышечного статуса у пациентов
с ишемической болезнью сердца

Вторичная профилактика венозных
тромбоэмбологических осложнений

Приверженность наблюдению и отдаленная
выживаемость после ОНМК

Причины и профилактика медикаментозно
обусловленной брадикардии

Маркеры эндотелиальной дисфункции и миокардиального
стресса при гипертрофической кардиомиопатии

Оценка коронарного кальция по данным
ультра-низкодозной компьютерной томографии

Хроническая сердечная недостаточность
у пациентов с обструктивным апноэ сна

Прокальцитонин у пациентов с острым коронарным синдромом

Микробно-тканевой комплекс кишечника и хроническая
сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной
фракцией выброса

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



www.rpcardio.com

Р
Ф
К



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!

КАСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана миокрилизированного. 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 ТДА. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние; диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов головного или спинного мозга; операции на пищеводе, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, дalteпарин 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 (КтКр <15 мл/мин) [клинические данные о применении ривароксабана в данной категории пациентов отсутствуют]; выраженный дефицит лактазы, непереносимость лактозы; глюкозо-глактозная 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 болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, соудостной ретинопатии, бронхоктозах или легочном кровотечении в азмии); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КтКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функций почек (КтКр 15-29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антикоагулянты, другие антитромботические 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 (КтКр 15-29 мл/мин), повышенным 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 посттромбозной азии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими

на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечается анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематомы, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, дислепсия, тошнота, запор⁴, диарея, рвота⁴, кожный зуд (включая нечесные случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁴, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышенную концентрацию креатинина, повышение концентрации мочевины⁴), лихорадка⁴, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «плеченночных трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечения из раны), гематома⁴. Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

^{*} наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

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

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

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. ⁴ 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 различными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, глаукоза). Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

PP-XAR-RU-0434-1

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество
Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2021; т.17, №3 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2021; v.17, N 3

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

Соучредители – ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗ РФ и физическое лицо

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы.

Объединенный каталог «Пресса России» – 81306:

– «УРАЛ ПРЕСС»

– интернет-каталог агентства «Книга-Сервис»,

– каталоги стран СНГ

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:

000 «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)
E-mail: rpc@sticom.ru
URL: www.rpcardio.com

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

Номер подписан в печать 27 июня 2021 г. Цена свободная.
© РФК, 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)
Кутишэнко Н. П. (Москва)
Кухарчук В. (Москва)
Лукьянин М. М. (Москва)
Мартынов А. И. (Москва)
Напалков Д. А. (Москва)
Небиериձե Ծ. (Москва)
Олейников В.Э. (Пенза, Россия)
Погосова Н.В. (Москва)
Подзолков В. И. (Москва)
Поздняков Ю. М. (Жуковский)
Раджеш Раджан (Индия)
Савенков М. П. (Москва)
Смирнова М.И. (Москва)
Сычев Д.А. (Москва)
Ткачева О. Н. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Шостак Н. А. (Москва)
Якушевич В. В. (Ярославль)
Якушин С. С. (Рязань)

Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)
Вардас П. (Ираклион, Греция)
Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)
Демария А. (Сан Диего, США)
Джусипов А. К. (Алматы, Казахстан)
Закирова А.Н. (Уфа, Россия)
Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)
Коваленко В.Н. (Киев, Украина)
Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия)
Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)
Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)
Матюшин Г.В., (Красноярск, Россия)
Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)
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)

Oleynikov V. E. (Penza, Russia)

Pogosova N.V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Rajesh Rajan (India)

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)

Dzhusipov A. (San Diego, USA)

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)

Lopatin Yu. M. (Volgograd, Russia)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk, Russia)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

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)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Динамика факторов сердечно-сосудистого риска у жителей Сибирского региона (по данным эпидемиологических исследований)
Артамонова Г.В., Максимов С.А., Цыганкова Д.П.,
Баздырев Е.Д., Индукаева Е.В., Мулерова Т.А., Шаповалова Э.Б.,
Агиенко А.С., Нахратова О.В., Барбараши О.Л.362
- Распространенность вариантов нарушения костно-мышечного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца**
Баздырев Е.Д., Терентьева Н.А., Кривошапова К.Е., Масенко В.Л.,
Вегнер Е.А., Коков А.Н., Помешкина С.А., Барбараши О.Л.369
- Вторичная профилактика венозных тромбозомбolicеских осложнений в реальной клинической практике по данным анкетирования врачей**
Лобастов К.В., Навасардян А.Р., Счастливцев И.В.376
- Приверженность посещению поликлиники и отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, по данным амбулаторного этапа наблюдения в регистре РЕГИОН-М (посещение поликлиники и выживаемость после инсульта)**
Марцевич С.Ю., Толпигина С.Н., Чернышева М.И., Загребельный А.В.,
Воронина В.П., Лукьянов М.М., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А.,
Лерман О.В., Лукина Ю.В., Благодатских С.В., Окшина Е.Ю.,
Парсаданян Н.Э., Драпкина О.М.386
- Причины, предрасполагающие факторы и направления профилактики медикаментозно обусловленной брадикардии (по результатам Госпитального Регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов ГРОЗА)**
Никулина Н.Н., Селезнев С.В., Чернышева М.Б., Якушин С.С.394
- Тромбополитическая терапия в лечении пациентов с тромбозомбolicеской легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРЕНА**
Черепанова Н.А., Муллова И.С., Павлова Т.В., Эрлих А.Д.,
Барбараши О.Л., Бернс С.А., Шмидт Е.А., Дупляков Д.В.401
- КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ**
- Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией**
Богатырева Ф.М., Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В.,
Шакарьянц Г.А., Яценко Д.А., Емельянов А. В., Лишута А.С.,
Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н.408
- Возможность оценки коронарного кальция по данным ультра-низкодозной компьютерной томографии, используемой в проекте «московский скрининг рака легкого**
Николаев А.Е., Шапиев А.Н., Коркунова О.А., Мухутдинова Г.З.,
Ткачева П.В., Сулейманова М.М., Шапиева А.Н., Рамазанова Д.М.,
Рзаев М.Н., Гомболовский В.А.414
- Новые возможности количественной оценки альбуминурии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек**
Соколова А.А., Скрипка А.И., Иванов И.И., Когай В.В.,
Листратов А.И., Гиндис А.А., Напалков Д.А.423
- Функция левого предсердия при различных по интенсивности режимах пульсурежающей терапии бета-адреноблокаторами у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии**
Кохан Е.В., Киякбаев Г.К., Озова Е.М., Романова В.А.,
Кобалава Ж.Д.429
- Влияние клинических характеристик и параметров стента на механическую диссинхронию левого желудочка**
Мостафа Ш., Санад У., Шоки М., Магди М., Элькешк Э.438

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

- Changes in Cardiovascular Risk Factors in Residents of the Siberian Region (According to Epidemiological Studies)**
Artamonova G.V., Maksimov S.A., Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D.,
Indukaeva E.V., Mulerova T.A., Shapovalova E.B., Agienko A.S.,
Nakhratova O.V., Barbarash O.L.362
- Prevalence of Musculoskeletal Disorders in Patients with Coronary Artery Disease**
Bazdyrev E.D., Terentyeva N.A., Krivoshapova K. E., Masenko V.L.,
Wegner E.A., Kokov A.N., Pomezhkina S.A., Barbarash O. L.369
- Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Real Clinical Practice Based on Health Care Professional Survey**
Lobastov K.V., Navasardyan A.R., Schastlivtsev I.V.376
- Adherence to Attendance at Outpatient Clinic and Longterm Survival of Patients after Stroke in Outpatient Setting: the Data of REGION-M Registry**
Martsevich S.Y., Tolpygina S.N., Chernysheva M.I., Zagrebelny A.V.,
Voronina V.P., Lukyanov M.M., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A.,
Lerman O.V., Lukina Y.V., Blagodatskikh S.V., Okshina E.Y.,
Parsadanyan N.E., Drapkina O.M.386
- Causes, Predisposing Factors and Prevention Directions of Drug-induced Bradycardia (Based on the Results of the Hospital Register of Cardiac Medications Overdoses STORM)**
Nikulina N.N., Seleznev S.V., Chernysheva M.B., Yakushin S.S.394
- Thrombolytic Therapy in Treatment in Patients with Pulmonary Embolism not High-risk: SIRENA Registry Data**
Cherepanova N.A., Mollova I.S., Pavlova T.V., Erlikh A.D.,
Barbarash O.L., Berns S.A., Schmidt E.A., Duplyakov D.V.401
- NOTES FROM PRACTICE**
- Assesment of Markers of Endothelial Dysfunction and Myocardial Stress in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy**
Bogatyreva F.M., Kaplunova V.Yu., Kozhevnikova M.V.,
Shakaryants G.A., Yatsenko D.A., Emelianov A.V., Lishuta A.S.,
Khabarova N.V., Privalova E.V., Belenkov Yu.N.408
- Ability of Evaluation Coronary Calcium Index Based on Ultra-Low-Dose Computed Tomography Used in Moscow Lung Cancer Screening Project**
Nikolaev A.E., Shapiev A.N., Korkunova O.A., Mukhutdinova G.Z.,
Tkacheva P.V., Suleymanova M.M., Shapieva A.N., Ramazanova D.M.,
Rzayev M.N., Gombolevsky V. A.414
- New Possibilities in Quantitative Assessment of Albuminuria in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease**
Sokolova A.A., Skripka A.I., Ivanov I.I., Kogay V.V., Listratov A.I.,
Gindis A.A., Napalkov D.A.423
- Left Atrial Function in Different Modes of Heart-Rate Lowering Therapy with Beta-Blockers in Patients with Recurrent Atrial Fibrillation and Hypertension**
Kokhan E.V., Kiyakbaev G.K., Ozova E.M., Romanova V.A.,
Kobalava Zh.D.429
- The Effect of Clinical Characteristics and Stent Parameters on Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony**
Mostafa S., Sanad O., Shawky M., Magdy M., Elkeshk E.438



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}



- 5 + 10 + 10 мг №30**
- 5 + 10 + 20 мг №30**
- 10 + 20 + 10 мг №30**
- 10 + 20 + 20 мг №30**

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



ГЕДЕОН РИХТЕР

На правах рекламы

ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

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

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



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

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

ПРАДАКСА® 150 мг. Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит действующее вещество 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. Код АТХ: B01A07. Показания: профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с некапиллярной фиброплияцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥ 75 лет, хроническая сердечная недостаточность (2й функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистые заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте); лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозомилия легочной артерии (ТЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Противопоказания: известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или в любому из вспомогательных веществ; результатом приема значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии, в том числе имевшегося или текущего; наличие избыточного или недостаточного количества мозговых субстратов спирта, недавно полученного в виде инъекций, венозной пичеводы, проксимальные артериовеносные дефекты, содружественные аневризмы, или большие внутризапечатанные содружественные аномалии; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, никомолекулярных гепаринов (НМГ) (иноксапарин, датапарин и др.), производных гепарина (фondапариник и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, дикарбазин, аспиксайд и др.), для исключения случаев перехода личинки с или на препарат ПРАДАКСА и в случае применения нефракционированного гепарина; циклопарпин, итракозид, таракозид, таракозид и др.; нарушение функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, требующего одновременного назначения мощных ингибиторов калланазола для системного применения; циклопарпин, итракозид, таракозид и др.; нарушение функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, требующего одновременного назначения антикоагулянтной терапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст ≥ 18 лет (клинические данные отсутствуют). Способ применения и дозы: капсулы следует принимать внутрь независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулы. Особые указания при приеме капсул из блистера: оторвать один индивидуальный блистер от блистера-упаковки по линии перфорации; вымыть капсулу из блистера, отсыпав фольгу; не выдавливайте капсулу через фольгу. Побочное действие. Часто ($>10\%$, $<10\%$ случаев): анемия, носовое кровотечение, жалюно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, билиарные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, в т.ч. гематурия. Переход всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечения. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие различной локализации. Снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита является основанием для поиска источника кровотечения. В ситуациях опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, когда требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта Праксбайнд[®] (идаруцизумаб). Тщательное клиническое наблюдение. Тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения или анемии рекомендуется на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу несколько факторов риска. Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Не помешивать капсулы в таблетницы и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистере). Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать по истечении срока годности. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

ПРАКСБАЙНД[®]. Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-005017. Международное непатентованное наименование: идаруцизумаб. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. Состав на 1 фляжку. Действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 У. Показания к применению. Препарат ПРАКСБАЙНД[®] – это специфический антителоганглиозид дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагуляントных эффектов дабигатрана, а именно, при: экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. Противопоказания. Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 фляжки по 2,5/50 мг). Препарат (2 фляжки по 2,5/50 мг) вводится внутривно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД[®] в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагулации – активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT) и эквивалентное время свертывания (ЭВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. Препарат ПРАКСБАЙНД[®] не следует смешивать с другими лекарственными препаратами. Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) и до и после инфузии препарата. Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается. До начала использования запечатанный фляжок может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия фляжка идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должно оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД[®] – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. Возобновление антигемостатической терапии. Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД[®] при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антигемостатические препараты (например, никомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антигемостатической терапии подтверждается пациентом риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. Почки недостаточность У пациентов с нарушением функции почек коррекции доз не требуется. Почки недостаточность не влияет на антигемостатический эффект идаруцизумаба. Побочное действие. Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД[®] была изучена в исследовании III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или извращенными процедурами во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследовании IV фазы. Побочные реакции не выявлены. Условия хранения. Хранить при температуре 2–8 °С в картонной пачке для защиты от света. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

PC-10643 02/2020

Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне: возможные варианты патогенетической терапии
Яковлев А.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Яковлева Н.Ф.,
Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Ефремов И.А.444

Состояние сердца у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом по данным эхокардиографии
Манахов К.М., Царенко О.е., Чевплянская О.Н., Багаутдинова Л.И.,
Мельников А.В., Малинин О.В., Дударев М.В., Сарксян Д.С.,
Платонов А.Е., Малеев В.В.450

Оценка уровней прокальцитонина у пациентов с различными формами острого коронарного синдрома в зависимости от наличия неблагоприятных госпитальных исходов
Драпкина О.М., Захарова В.А.456

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Микробно-тканевой комплекс кишечника и хроническая сердечная недостаточность (часть 1): патогенез
Власов А.А., Саликова С.П., Головкин Н.В., Гриневич В.Б.462

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Фенотип «инвертированной» сезонной вариабельности артериального давления
Горбунов В.М., Смирнова М.И., Кошеляевская Я.Н.,
Пануева Н.Н., Фурман Н.В., Долотовская П.В.470

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы
Щендырина А.А., Жбанов К.А., Привалова Е.В., Юсупова А.О.,
Данилоргская Ю.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я.,
Цацурова С.А., Агеева А.А., Беленков Ю.Н.476

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Комплексный подход к ведению мультиморбидного пациента с фибрилляцией предсердий с позиций современных рекомендаций: в фокусе внимания ривароксабан
Ларина В.Н., Ойноткинова О.Ш., Майорова А.П.,
Егiazарян Г.А., Демидова Т.Ю.484

Сравнительная характеристика бета-адреноблокаторов при лечении пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT
Прошляков А.Ю., Чомахидзе П.Ш., Новикова Н.А.492

Оптимальная медикаментозная терапия хронического коронарного синдрома: реальности и перспективы
Лебедев П.А., Петрухина И.К., Гаранин А.А., Паранина Е.В.498

Chronic Heart Failure in Patients with Arterial Hypertension Associated with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Possible Options to Pathogenetic Therapy
Yakovlev A.V., Shilov S.N., Berezikova E.N., Yakovleva N.F.,
Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kopeva K.V., Efremov I.A.444

Heart Condition in Convalescents of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome According to Echocardiography Data
Manakhov K.M., Tsarenko O.E., Chevplyanskaya O.N.,
Bagautdinova L.I., Melnikov A.V., Malinin O.V., Dudarev M.V.,
Sarksyan D.S., Platonov A. E., Maleev V.V.450

Evaluation of Procalcitonin Levels in Patients with Various Forms of Acute Coronary Syndrome, Depending on the Presence of Adverse Hospital Outcomes
Drapkina O.M., Zakharova V.A.456

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Intestinal Microbial-tissue Complex and Chronic Heart Failure (part 1): Pathogenesis
Vlasov A.A., Salikova S.P., Golovkin N.V., Grinevich V.B.462

POINT OF VIEW

The “Inverse” Seasonal Blood Pressure Variability Phenotype
Gorbunov V.M., Smirnova M.I., Koshelyaevskaya Y.N.,
Panueva N.N., Furman N.V., Dolotovskaya P.V.470

Heart Failure with Perserved Ejection Fraction Current Diagnostic and Therapeutic Approaches
Shchendrygina A.A., Zhbanov K.A., Privalova E.V., Yusupova A.O.,
Danilovgorskaya Yu.A., Salakheeva E.Yu., Sokolova I.Ya.,
Tsatsurova S.A., Ageeva A.A., Belenkov Yu.N.476

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

An Integrated Approach to the Management of a Multimorbid Patient with Atrial Fibrillation from the Standpoint of Modern Guidelines: Rivaroxaban is in Focus
Larina V.N., Oynotkinova O.Sh., Majorova A.P.,
Egiazarian G.A., Demidova T.Yu.484

Comparative Characteristics of Beta-Blockers in Patients with Congenital Long QT Syndrome
Proshlyakov A.Yu., Chomakhidze P.Sh., Novikova N.A.492

Optimal Medical Therapy for Chronic Coronary Syndrome: Realities and Prospects
Lebedev P.A. , Petrukhina I.K., Garanin A.A., Paranina E.V.498

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика факторов сердечно-сосудистого риска у жителей Сибирского региона (по данным эпидемиологических исследований)

Артамонова Г.В.¹, Максимов С.А.², Цыганкова Д.П.¹, Баздырев Е.Д.^{1*}, Индукаева Е.В.¹, Мулерова Т.А.¹, Шаповалова Э.Б.¹, Агиенко А.С.¹, Нахратова О.В.¹, Барбараши О.Л.¹

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

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

Цель. Изучить распространенность факторов сердечно-сосудистого риска в Кемеровской области по результатам эпидемиологических исследований (2013 и 2016 гг.).

Материал и методы. В основу исследования легли два крупных эпидемиологических исследования, проводившихся на территории Кемеровской области: в 2013 г. – «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации» и в 2016 г. – «Проспективное исследование городской и сельской эпидемиологии: изучение влияния социальных факторов на хронические неинфекционные заболевания в странах с низким, средним и высоким уровнем доходов». В работе анализировались факторы сердечно-сосудистого риска, данные, полученные в ходе обследований с помощью идентичных анкетных, функциональных, антропометрических, биохимических средств и измеренные в идентичных шкалах. В итоге анализировались распространенность курения, сахарного диабета (СД), избыточной массы тела и ожирения, абдоминального ожирения, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, высокого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Результаты. Однофакторный анализ свидетельствует о том, что в выборке 2016 г. по сравнению с выборкой 2013 г. статистически значимо меньше была распространенность курения, и, напротив, была выше распространенность СД, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. У женщин частота абдоминального ожирения по сравнению с 2013 г. в 2016 г. меньше: в 35-44 лет отношение шансов (ОШ)=0,67 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,44-1,03, в 45-54 лет ОШ=0,47 при 95%ДИ 0,31-0,72, в 55-65 лет ОШ=0,49 при 95%ДИ 0,30-0,79. Высокая частота СД, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии характерны преимущественно для женщин старшего возраста (55-65 лет): соответственно, ОШ=1,96 при 95%ДИ 1,19-3,22, ОШ=1,42 при 95%ДИ 1,02-1,97, ОШ=1,51 при 95%ДИ 1,08-2,12. Мужчины в возрастной группе 45-54 лет в 2016 г. по сравнению с 2013 г. статистически значимо реже курили, ОШ=0,59 при 95%ДИ 0,36-0,96. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в обеих выборках одинаковая: у женщин ОШ по избыточной массе тела в разных возрастных группах в пределах 0,74-0,87, у мужчин – в пределах 0,95-1,78; по ожирению ОШ у женщин составляют от 0,70 до 0,79, у мужчин – от 1,03 до 1,34.

Заключение. Существенным достоинством проведенного исследования является анализ изменений распространенности факторов риска в половозрастных группах, который показал по некоторым из них существенные различия динамики у мужчин и женщин в разных возрастных категориях. Анализ динамики распространенности факторов сердечно-сосудистого риска позволяет оценить эффективность государственной и региональной политики в сфере охраны здоровья и, в первую очередь, групп риска, требующих более пристального внимания, разработки и внедрения адресных здоровье-сберегающих технологий.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, эпидемиологические исследования, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, избыточная масса тела.

Для цитирования: Артамонова Г.В., Максимов С.А., Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Индукаева Е.В., Мулерова Т.А., Шаповалова Э.Б., Агиенко А.С., Нахратова О.В., Барбараши О.Л. Динамика факторов сердечно-сосудистого риска у жителей Сибирского региона (по данным эпидемиологических исследований). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):362-368. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-02.

Changes in Cardiovascular Risk Factors in Residents of the Siberian Region (According to Epidemiological Studies)

Artamonova G.V.¹, Maksimov S.A.², Tsygankova D.P.¹, Bazdyrev E.D.^{1*}, Indukaeva E.V.¹, Mulerova T.A.¹, Shapovalova E.B.¹, Agienko A.S.¹, Nakhratova O.V.¹, Barbarash O.L.¹

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

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

Aim. To analyze prevalence of cardiovascular risk factors in the Kemerovo region based on the results of epidemiological studies (2013 and 2016).

Material and methods. The study was based on two large epidemiological studies of the Kemerovo region: on 2013, «The epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the Russian Federation» and on 2016, «The prospective study of urban and rural epidemiology: study of the influence of social factors on chronic non-infectious diseases in low, middle and high income countries». In the study we analyzed cardiovascular risk factors using identical questionnaires, functional, anthropometric, biochemical means and measured on identical scales. As a result, we analyzed the prevalence of smoking, diabetes mellitus, overweight and obesity, abdominal obesity, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, high levels of low-density lipoprotein (LDL).

Results. Univariate analysis indicates that in the sample of 2016, compared to the sample of 2013, the prevalence of smoking is statistically significantly lower, as well as the proportion of participants with high cholesterol levels, but not taking lipid-lowering drugs. In contrast, the prevalence of diabetes, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia is higher. In women, the frequency of abdominal obesity on 2016 is lower than on 2013: at 35-44 age group odds ratio (OR) =0.67 with 95% confidence interval (CI) 0.44-1.03, at 45-54 age group OR =0.47 with 95% CI 0.31-0.72, 55-65 age group OR =0.49 with 95% CI 0.30-0.79. A high incidence of diabetes, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia is characteristic mainly of older women (55-65 age group): accordingly, OR =1.96 with 95% CI 1.19-3.22, OR =1.42 with 95% CI 1, 02-1.97, OR =1.51 at 95% CI 1.08-2.12. In the 45-54 age group of men, they smoked statistically significantly less often on 2016 compared to 2013, OR =0.59 with 95% CI

0.36-0.96. The prevalence of overweight and obesity in both samples is the same: for women, the OR for overweight in different age groups is within 0.74-0.87, for men – within 0.95-1.78; for obesity OR in women is from 0.70 to 0.79, in men – from 1.03 to 1.34.

Conclusion. A significant advantage of the study is the analysis of changes in prevalence in age and gender groups, which showed significant differences in the dynamics of men and women in different age categories for a number of risk factors. Analysis of the dynamics of the prevalence of cardiovascular risk factors makes it possible to assess the effectiveness of state and regional policies in the field of health protection and, first of all, "risk groups" that require closer attention, development and implementation of targeted health-saving technologies.

Key words: cardiovascular risk, epidemiological studies, diabetes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, overweight.

For citation: Artamonova G.V., Maksimov S.A., Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Indukaeva E.V., Mulerova T.A., Shapovalova E.B., Agienko A.S., Nakhratova O.V., Barbarash O.L. Changes in Cardiovascular Risk Factors in Residents of the Siberian Region (According to Epidemiological Studies). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):362-368. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-02.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): edb624@mail.ru

Received/Поступила: 02.04.2021

Accepted/Принята в печать: 06.04.2021

Введение

Состояние здоровья населения изменяется в соответствии с глобальными, национальными и региональными изменениями общественных, социально-экономических, управлеченческих и других условий проживания. Регистрация и анализ этих изменений популяционного здоровья важны не только как констатация факта, но и с позиций осмысления новых тенденций, реагирования на них, оценки эффективности имеющихся и поиска требуемых здоровье-сберегающих технологий. Крупные исследования трендов сердечно-сосудистого здоровья в развитых странах демонстрируют успехи по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, количества их осложнений, повышению качества жизни больных, по улучшению качества и доступности кардиологической помощи населению. С другой стороны, общемировой тенденцией является глобальное постарение населения, и это бросает новые вызовы здравоохранению и требует разработки и реализации новых научных, общественных и управлеченческих решений.

Официальные данные государственной статистики во многом обеспечивают информационные потребности по показателям популяционного здоровья, в первую очередь, по смертности, как общей, так и по классам заболеваний, продолжительности жизни. В то же время в силу особенностей их сбора они не могут гарантировать репрезентативность показателей по ряду классов заболеваний (в частности, сердечно-сосудистых) и факторов их риска. Как отмечают исследователи, эпидемиологический мониторинг на основе выборочных популяционных исследований призван обеспечить необходимую информацию для планирования программ профилактики хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска [1]. В России несколько последовательно проведенных эпидемиологических срезов популяционного здоровья позволили анализировать динамику распространен-

ности основных факторов сердечно-сосудистого риска [2-4]. В Кемеровской области в рамках двух крупных эпидемиологических исследований в 2013 г. («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации») и в 2016 г. («Проспективное исследование городской и сельской эпидемиологии: изучение влияния социальных факторов на хронические неинфекционные заболевания в странах с низким, средним и высоким уровнем доходов») проводился эпидемиологический скрининг, включивший в себя выявление основных факторов сердечно-сосудистого риска на репрезентативной выборке.

Цель настоящего исследования – анализ распространенности факторов сердечно-сосудистого риска в Кемеровской области по результатам эпидемиологических исследований (2013 и 2016 гг.).

Материал и методы

Характеристика выборки

В основу исследования легли два крупных эпидемиологических исследования, проводившихся на территории Кемеровской области (Западная Сибирь, Россия). Репрезентативность выборки обеспечивалась случайным отбором в 3 последовательных этапа по методу Киша [5]: отбор муниципальных лечебно-профилактических учреждений, врачебных участков и домовладений. На последнем этапе методика отбора участников исследования различалась: в 2013 г. от домовладения приглашался к участию в исследовании 1 человек, самый младший по возрасту из исследуемой возрастной группы, в 2016 г. – все представители домовладения, подходящие по возрасту (35-65 лет).

В общий анализ вошли 2679 респондентов, которые были обследованы в 2013 г. (1297 – 48,4%) и в 2016 г. (1382 – 51,6%). Основные характеристики выборок представлены в табл. 1. Сравниваемые выборки статистически значимо различаются по возрасту

Table 1. Characteristics of the 2013 and 2016 samples
Таблица 1. Характеристики выборок 2013 и 2016 гг.

Характеристика	2013 г.	2016 г.	р-уровень
Объем выборки, n (%)	1297 (48,4)	1382 (51,6)	-
Мужчины, n (%)	546 (42,1)	426 (30,8)	<0,001
Возраст, лет	51,1±8,4	52,1±8,9	<0,001
Возрастные группы			
35-44 лет, n (%)	332 (25,6)	350 (25,3)	<0,001
45-54 лет, n (%)	434 (33,5)	379 (27,4)	
55-65 лет, n (%)	531 (40,9)	653 (47,2)	
Наличие работы, n (%)	926 (71,4)	833 (60,3)	<0,001
Высшее образование, n (%)	453 (34,9)	492 (35,6)	0,720
Наличие семьи, n (%)	796 (61,7)	958 (69,3)	<0,001
Проживание в городе, n (%)	1034 (80,6)	950 (68,7)	<0,001

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

(средний возраст соответственно $51,1 \pm 8,4$ лет и $52,1 \pm 8,9$ лет, $p < 0,001$), половому составу, наличию работы, семейному положению, доли городского и сельского населения.

Оба исследования выполнены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протоколы исследования одобрены Этическим комитетом НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Факторы сердечно-сосудистого риска

Так как протоколы двух эпидемиологических исследований отличались, в работе анализировались факторы сердечно-сосудистого риска, данные по которым получены в ходе обследований с помощью идентичных анкетных, функциональных, антропометрических, биохимических средств, измеренные в идентичных шкалах. В итоге анализировались распространенность курения, сахарного диабета (СД), избыточной массы тела и ожирения, абдоминального ожирения, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, высокого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Оценку курения и наличия СД проводили по данным анкетирования. Рост измеряли с точностью до 0,5 см, массу тела – с точностью до 0,2 кг с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг)/рост² (м). В соответствии с национальными рекомендациями [6] под избыточной массой тела подразумевали значения ИМТ 25-29,9 кг/м², под ожирением – ≥ 30 кг/м². Абдоминальное ожирение определяли по окружности талии: у мужчин – > 94 см, у женщин – > 80 см.

Гиперхолестеринемия классифицировалась при концентрации общего холестерина $> 5,0$ ммоль/л, ги-

пертриглицеридемия – триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л, высокий уровень ЛПНП – при значениях $> 3,0$ ммоль/л.

Статистический анализ

Описательная статистика включала расчет среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) для количественных показателей и частоты – для качественных показателей. Для оценки различий количественных показателей применялся критерий Манна-Уитни. Различия распространенности факторов сердечно-сосудистого риска в 2013 и 2016 гг. оценивались с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.

В связи с тем, что сравниваемые выборки различаются по основным характеристикам, проведена корректировка полученных результатов на ковариаты с помощью логистического регрессионного анализа. Выборка 2013 г. кодировалась как «0», выборка 2016 г. – как «1». В качестве ковариат, влияние которых устранилось, рассматривались пол, возраст, наличие работы, высшее образование, наличие семьи, проживание в городе. Для оценки модифицирующего эффекта пола и возраста логистический регрессионный анализ по каждому фактору проведен в 6 половозрастных группах. При этом в качестве ковариат рассматривались наличие работы, высшее образование, наличие семьи, проживание в городе. Рассчитывались ОШ и 95%ДИ.

Критическим уровнем статистической значимости принимался 0,05. Статистический анализ данных проведен в программе Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США).

Результаты

Основные различия в выборках 2013 и 2016 гг.

Однофакторный анализ свидетельствует о том, что в выборке 2016 г., по сравнению с выборкой 2013 г., статистически значимо меньше была распространенность курения (табл. 2), и, напротив, выше распространенность СД, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. По распространенности избыточной массы тела, ожирения, абдоминального ожирения, высокого уровня ЛПНП различий не выявлено.

Корректировка результатов по полу, возрасту и социальным факторам по результатам регрессионного анализа привела к тому, что различия частоты курения в выборках 2013 и 2016 гг. оказались статистически незначимыми (табл. 3).

Статистически не значимые по однофакторному анализу (Хи-квадрат Пирсона) различия частоты абдоминального ожирения после корректировки стали статистически значимыми: ОШ=0,70 при 95%ДИ 0,59-0,84. Остальные ассоциации остались без изменений. Так, для выборки 2016 г. по сравнению с 2013 г. характерна более высокая частота СД (ОШ=1,48 при 95%ДИ 1,06-2,07), гиперхолестеринемии

Table 2. Prevalence of cardiovascular risk factors in 2013 and 2016

Таблица 2. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска в 2013 и 2016 гг.

Факторы	2013 г.	2016 г.	p-уровень
Курение, n (%)	376 (29,0)	334 (24,2)	0,005
Сахарный диабет, n (%)	62 (4,8)	115 (8,3)	<0,001
ИМТ			
Норма, n (%)	328 (25,3)	349 (25,2)	0,950
Избыточная масса тела, n (%)	438 (33,9)	362 (33,4)	
Ожирение, n (%)	527 (40,8)	571 (41,4)	
Абдоминальное ожирение, n (%)	929 (71,8)	953 (69,0)	0,110
Высокий уровень ЛПНП, n (%)	914 (71,1)	941 (68,1)	0,100
Гиперхолестеринемия, n (%)	754 (58,6)	887 (64,2)	0,003
Гипертриглицеридемия, n (%)	286 (22,2)	371 (26,9)	0,006
ИМТ – индекс массы тела, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности			

(ОШ=1,23 при 95%ДИ 1,04-1,44) и гипертриглицеридемии (ОШ=1,23 при 95%ДИ 1,02-1,48).

Половозрастные особенности

Частота факторов сердечно-сосудистого риска в выборках 2013 и 2016 гг. в половозрастных группах представлены в табл. 3-4. Частота абдоминального ожирения у мужчин в двух исследованиях одинаковая во всех возрастных группах. У женщин частота абдоминального ожирения в 2016 г. по сравнению с 2013 г. меньше.

По другим факторам сердечно-сосудистого риска отмечаются единичные модифицирующие эффекты. Так, высокая частота СД, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии характерны преимущественно для женщин старшего возраста (55-65 лет). В других половозрастных группах отличия статистически не значимы, хотя в основном отражают тенденцию более высокой частоты в выборке 2016 г.

Table 3. The odds ratio for cardiovascular risk factors in 2016 compared to 2013 in the general sample and in women

Таблица 3. Отношение шансов для факторов сердечно-сосудистого риска в 2016 г. по сравнению с 2013 г. в общей выборке и у женщин

Факторы риска	n	Все		Женщины					
		ОШ	95%ДИ	35-44 лет		45-54 лет		55-65 лет	
Курение	2656	0,95	0,79-1,15	0,98	0,60-1,61	1,40	0,90-2,17	1,49	0,91-2,42
Сахарный диабет	2644	1,48	1,06-2,07	-	-	1,23	0,47-3,22	1,96	1,19-3,22
Абдоминальное ожирение	2653	0,70	0,59-0,84	0,67	0,44-1,03	0,47	0,31-0,72	0,49	0,30-0,79
Высокий ЛПНП	2645	0,84	0,71-1,00	0,62	0,40-0,96	0,74	0,49-1,13	0,94	0,66-1,34
Гиперхолестеринемия	2645	1,23	1,04-1,44	1,16	0,75-1,79	1,32	0,89-1,97	1,42	1,02-1,97
Гипертриглицеридемия	2645	1,23	1,02-1,48	1,12	0,60-2,10	0,89	0,58-1,38	1,51	1,08-2,12
Избыточная масса тела	2652	0,92	0,77-1,11	0,87	0,57-1,33	0,74	0,49-1,13	0,78	0,52-1,18
Ожирение	2652	0,86	0,73-1,01	0,70	0,44-1,12	0,73	0,50-1,06	0,79	0,59-1,08

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

В выборках 2013 и 2016 гг. различий частоты курения не выявлено. Однако в 2016 г. по сравнению с 2013 г. у женщин 45-54 лет и 55-65 лет отмечается большая, но статистически не значимая частота курения, в то время как у мужчин – меньшая. В возрастной группе 45-54-летних мужчин по сравнению с 2013 г. в 2016 г. статистически значимо реже курили (табл. 4).

Распространенность избыточной массы тела и ожирения в обеих выборках одинаковая: у женщин ОШ по избыточной массе тела в разных возрастных группах в пределах 0,74-0,87, у мужчин – в пределах 0,95-1,78; по ожирению ОШ у женщин составило от 0,70 до 0,79, у мужчин – от 1,03 до 1,34.

Обсуждение

Сахарный диабет

Исследование Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic в 370 странах мира продемонстрировало общемировой тренд увеличения за период 1980-2008 гг. как среднего уровня гликемии, так и распространенности СД [7]. Распространенность СД выросла с 8,3 % у мужчин и 7,5 % у женщин в 1980 г. до 9,8% и 9,2% соответственно, в 2008 г., что преимущественно связывают со старением населения.

Российские исследования свидетельствуют о схожести с общемировыми тенденциями. Так, с 2000 по 2009 гг. в Нижегородской, Ростовской, Свердловской и Тюменской областях на 2,4% увеличилась частота СД 1 типа и на 45,5% – 2 типа [8]. По данным Федерального регистра СД, включающего 79 регионов Российской Федерации, отмечается рост общей численности пациентов в 2000-2016 гг. [9] с 2,043 млн. до 4,348 млн., то есть, за 15 лет – на 2,3 млн. Как свидетельствует многоцентровое российское исследование NATION 2013-2015 гг., реальная частота СД выше [3]:

Changes in Cardiovascular Risk Factors
Динамика факторов сердечно-сосудистого риска

Table 4. The odds ratio for cardiovascular risk factors in 2016 compared to 2013 in men

Таблица 4. Отношение шансов для факторов сердечно-сосудистого риска в 2016 г. по сравнению с 2013 г. у мужчин

Факторы риска	35-44 лет		45-54 лет		55-65 лет	
	ОШ	95%ДИ	ОШ	95%ДИ	ОШ	95%ДИ
Курение	0,98	0,59-1,60	0,59	0,36-0,96	0,84	0,53-1,34
Сахарный диабет	-	-	1,43	0,52-3,95	0,91	0,42-1,98
Абдоминальное ожирение	1,01	0,63-1,64	1,00	0,63-1,60	0,83	0,53-1,31
Высокий ЛПНП	0,84	0,51-1,39	1,08	0,64-1,82	1,04	0,64-1,69
Гиперхолестеринемия	0,92	0,57-1,48	1,45	0,88-2,37	1,07	0,68-1,67
Гипертриглицеридемия	1,30	0,75-2,25	1,51	0,90-2,54	1,20	0,72-1,99
Избыточная масса тела	1,06	0,62-1,80	1,78	0,97-3,26	0,95	0,56-1,61
Ожирение	1,34	0,79-2,27	1,03	0,63-1,68	1,03	0,66-1,63

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

распространенность СД 2 типа составила 5,4%, включая всего лишь 2,5% ранее диагностированного и 2,9% ранее не диагностированного.

Результаты настоящего регионального исследования соответствуют общемировым и общероссийским тенденциям. Характерно, что наиболее выражен (достигает статистически значимого уровня) рост частоты СД в старшей возрастной группе, что, по-видимому, отражает наметившуюся в России тенденцию снижения смертности и увеличения продолжительности жизни больных СД [8,9]. Вероятно, это следствие сочетания прироста новых случаев СД и сохранения жизни пациентов с давно диагностированным заболеванием, что дает максимальный рост распространенности в старшей возрастной группе.

Ожирение

Исследование NCD Risk Factor Collaboration, включающее 19,2 миллиона участников 18 лет и старше из 186 стран мира, в период с 1975 по 2014 гг. показало общемировую тенденцию увеличения показателей ИМТ [10]. Распространенность ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м 2) у мужчин увеличилась с 3,2% в 1975 г. до 10,8% в 2014 г., у женщин – с 6,4% до 14,9%. Аналогичное исследование в период 1980-2013 гг. также выявило рост удельного веса лиц с избыточной массой тела и ожирением, при этом ни одна из стран не продемонстрировала какой-либо значительной динамики снижения распространенности ожирения [11]. Распространенность абдоминального типа ожирения также увеличивается [12,13].

В России отдельные эпидемиологические исследования в разные периоды свидетельствуют о росте распространенности ожирения, в том числе, абдоминального типа [4,14,15]. В то же время данные ВОЗ по России не так однозначны [16,17]. Если у мужчин регистрируется в целом увеличение распространенности

избыточной массы тела (2008 г. – 56,2%, 2010 г. – 57,2%, 2014 г. – 60,9%) и ожирения (18,6%, 17,6% и 20,3%), то у женщин – снижение в период с 2008 по 2010 гг., с последующим незначительным увеличением в 2014 г. (избыточная масса тела: 62,8%, 55,6% и 56,8%; ожирение: 32,9%, 26,2% и 27,4% соответственно).

Полученные в настоящем исследовании данные в основном соответствуют данному тренду. У женщин статистически не значимо частота избыточной массы тела и ожирения в 2016 г. ниже, чем в 2013 г., у мужчин – в разных возрастных группах одинаковая, либо выше. Различия частоты абдоминального ожирения по полу более выражены: в 2016 г. распространенность у женщин ниже, чем в 2013 г., а у мужчин – одинаковая.

Дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия)

Глобальных исследований распространенности гиперхолестеринемии и триглицеридемии не проводилось, хотя национальные исследования в развитых странах свидетельствуют о росте данной патологии, несмотря на существенные различия распространенности [18,19]. Увеличение доли пациентов, принимающих гиполипидемические препараты, возрастает в большинстве развитых стран [20-22], что, как правило, сопровождается снижением средних популяционных уровней холестерина на фоне роста распространенности гиперхолестеринемии [20,22]. По средним уровням триглицеридов и распространенности гипертриглицеридемии также отмечают тенденцию к увеличению [23], однако гораздо менее выраженную, чем по холестерину. В то же время в ряде стран отмечается снижение средних уровней триглицеридов [24,22].

В России о динамике гиперхолестеринемии можно осторожно судить по сопоставлению данных ВОЗ и

результатов недавних эпидемиологических исследований. Так, по данным ВОЗ в России в 2008 г. среди населения в возрасте от 25 лет и старше распространенность гиперхолестеринемии составляла 52,6%, в том числе, среди мужчин 47,8%, среди женщин – 56,4% [16]. В 2012-2013 гг. исследование ЭССЕ-РФ на выборке 25-64 лет показало среднюю региональную распространенность гиперхолестеринемии 57,6%, в том числе, среди мужчин 58,4%, среди женщин – 56,3% [4], что при сопоставлении с данными ВОЗ в целом свидетельствует о росте данной патологии.

По данным исследования PROMETHEUS [25] в российской популяции можно говорить о тенденции увеличения распространенности гипертриглицеридемии: в 2011 г. – 28,3%, в 2012 г. – 28,4%, в 2013 г. – 30,1%. Настоящий анализ эпидемиологических данных в Кемеровской области подтверждает общероссийский, а также общемировой тренд увеличения распространенности гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. При том, что тенденция прироста частоты проявляется в большинстве половозрастных групп, она наиболее выражена и статистически значима у женщин 55-65 лет.

Курение

Общемировой тенденцией (исследование в 187 странах мира) является снижение распространенности курения с 41,2% в 1980 г. до 31,1% в 2012 г. у мужчин и с 10,6% до 6,2% у женщин, с существенными различиями по странам, полу и возрасту [26]. Исследование в 195 странах мира в 2015 г. показало сохранение данной динамики, но с меньшими темпами [27]. Отмечается, что в большинстве стран эти тенденции проявились с 1990 по 2005 гг.

В России по данным ВОЗ распространенность курения за период 2008-2012 гг. изменялась неоднозначно [16,17,28]. Если общая распространенность курения не имеет динамики (2008 г. – 40,5%, 2010 г. – 43,3%, 2011 г. – 40,0%, 2012 г. – 38,8%), то у мужчин можно выделить тенденцию к снижению распространенности курения (2008 г. – 65,5%, 2010 г. – 61,0%, 2011 г. – 59,0%, 2012 г. – 59,3%), а у женщин, наоборот, к увеличению (2008 г. – 19,7%, 2010 г. – 22,1%, 2011 г. – 25,0%, 2012 г. – 22,0%). Данные статистики охватывают взрослое население, начиная с 15 лет, что не позволяет проводить прямое сопоставление с результатами настоящего исследования, однако можно констатировать схожесть общероссийских (по данным ВОЗ) и региональных (полученных в настоящем исследовании) тенденций. Аналогичные результаты

показаны в выборочных эпидемиологических исследованиях в России [29]: «Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения» в 1993 г., «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» в 2003-2004 гг. и ЭССЕ-РФ в 2012-2014 гг. В частности, среди мужчин распространенность курения снизилась с 59,8% (1993 г.) и 58,8% (2003-2004 гг.) до 39,0% (2012-2014 гг.), а у женщин – увеличилась с 9,1% (1993 г.) и 8,4% (2003-2004 гг.) до 13,6% (2012-2014 гг.). По-видимому, меры государственной политики в отношении табакокурения в последние десятилетия вместе с меняющимися социальными установками и агрессивным маркетингом табачных изделий обусловливают такие гендерные общероссийские тенденции. Интересно, что схожая ситуация описывается в Литве, наряду с Россией являющейся одной из стран постсоветского пространства [30,31].

Заключение

Таким образом, результаты сравнительного анализа распространенности факторов сердечно-сосудистого риска в 2013 и 2016 гг. в Кемеровской области в основном соответствуют общемировым и российским трендам. Существенным достоинством проведенного исследования является анализ изменений распространенности в половозрастных группах, который показал по ряду факторов риска существенные различия динамики у мужчин и женщин в разных возрастных категориях. Обращают на себя внимание большие по количеству и по выраженности изменения в 2016 г. у женщин, чем у мужчин, а также рост распространенности ряда факторов сердечно-сосудистого риска (СД, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия) в старшей возрастной группе. Анализ динамики распространности факторов сердечно-сосудистого риска позволяет оценить эффективность государственной и региональной политики в сфере охраны здоровья и, в первую очередь, групп риска, требующих более пристального внимания, разработки и внедрения адресных здоровье-сберегающих технологий.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке компании Пфайзер (грант Р0915).

Financing. The study was supported by Pfizer (grant Р0915).

References / Литература

- Hudson SE, Feigenbaum MS, Patil N, et al. Screening and socioeconomic associations of dyslipidemia in young adults. *BMC Public Health*. 2020;20(1):104. DOI:10.1186/s12889-019-8099-9.
- Maksimov SA, Indukaeva EV, Skripchenko AE, et al. Prevalence of the main factors of cardiovascular risk in the Kemerovo region: results of a multicenter epidemiological study "ESSE-RF". *Medicine in Kuzbass*. 2014;3:36-42 (In Russ.) [Максимов С.А., Индукаева Е.В., Скрипченко А.Е., и др. Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска в Кемеровской области: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ЭССЕ-РФ». Медицина в Кузбассе. 2014;3:36-42].
- Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-12 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный Диабет. 2016;19(2):104-12]. DOI:10.14341/DM2004116-17.
- 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 ECVDF-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.
- Kish L. *Survey Sampling*. New York: John Wiley and Sons; 1965.
- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases. *National Clinical Guidelines*, 2017 [cited 01/10/2021]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (In Russ.) [Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации, 2017 [цитировано 10.01.2021]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf].
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Effects of diabetes definition on global surveillance of diabetes prevalence and diagnosis: a pooled analysis of 96 population-based studies with 331,288 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(8):624-37. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00129-1.
- Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: what has changed over the past decade? *Ter Arkhiv*. 2019;91(10):4-13 (In Russ.) [Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический Архив. 2019;91(10):4-13].
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):13-41 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный Диабет. 2017;20(1):13-41]. DOI:10.14341/DM8664.
- Di Cesare M, Benthem J, Stevens GA, et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19, 2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-96. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2 627-42. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
- Europe's visible epidemic. *Bull. World Health Organ*. 2013;91:549-50. DOI:10.2471/BLT.13.020813.
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e92. DOI:10.1161/CIR.0000000000000558.
- Vilkov VG, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity trends in populations of the Russian Federation and the United States of America. Thirty-year long dynamics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):67-72 (In Russ.) [Вилков В.Г., Шалниова С.А., Деев А.Д., и др. Тренды ожирения в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. Тридцатилетняя динамика. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(4):67-72]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-4-67-72.
- Simonova GI, Mustafina SV, Shcherbakova LV. Prevalence of abdominal obesity in the Siberian population. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2015;1:60-4 (In Russ.) [Симонова Г.И., Мустафина С.В., Щербакова Л.В. Распространенность абдоминального ожирения в сибирской популяции. Сибирский Научный Медицинский Журнал. 2015;1:60-4].
- Noncommunicable Diseases Country Profiles. WHO global report, 2011 [cited by Jan 10, 2021]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44704/9789241502283_eng.pdf;jsessionid=0578D013B02925105903C9A33CACE225?sequence=1.
- Global status report on noncommunicable diseases 2014. WHO, 2014 [cited by Jan 10, 2021]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf?sequence=1.
- Borodulin K, Vartiainen E, Peltonen M. Forty-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Eur J Public Health*. 2015;25:539-46. DOI:10.1093/ejph/cku174.
- Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, et al. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(2 Suppl):9-37. DOI:10.1177/2047487315589011.
- Peters SAE, Munther P, Woodward M. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. *Circulation*. 2019;139(8):1025-35. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035550.
- Jeong JS. Prevalence and clinical characteristics of dyslipidemia in Koreans. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(1):30-5. DOI:10.3803/EnM.2017.32.1.30.
- QuickStats: Percentage of Adults Aged \geq 20 Years Told Their Cholesterol Was High Who Were Taking Lipid-Lowering Medications, by Sex and Age Group — National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006 to 2015-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(27):771. DOI:10.15585/mmwr.mm6727a6.
- Rabani S, Sardarinia M, Akbarpour S, et al. 12-year trends in cardiovascular risk factors (2002-2005 through 2011-2014) in patients with cardiovascular diseases: Tehran lipid and glucose study. *PLoS One*. 2018;16;13(5):e0195543. DOI:10.1371/journal.pone.0195543.
- Nuotio J. Cardiovascular risk factors in 2011 and secular trends since 2007: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Scand J Public Health*. 2014;42:563-71. DOI:10.1177/1403494814541597.
- Karpov YuA. Prevalence of hypertriglyceridemia: new all-Russian data. *Research PROMETHEUS. Кардиология*. 2016;56(7):63-71 (In Russ.) [Карпов Ю.А. Распространенность гипертриглицеридемии: новые всероссийские данные. Исследование PROMETHEUS. Кардиология. 2016;7:63-71]. DOI: 10.18565/cardio.2016.56(7).63-71.
- Ng M, Freeman MK, Fleming TD, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA*. 2014;311(2):183-92. DOI:10.1001/jama.2013.284692.
- Reitsma MB, Fullman N, Ng M, et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1885-906. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30819-X.
- Noncommunicable Diseases Country Profiles. WHO global report, 2014 [cited by Jan 10, 2021]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/128038/9789241507509_eng.pdf?sequence=1.
- Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. The prevalence of smoking in Russia. What has changed in 20 years? *Preventive Medicine*. 2015;6:47-52 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шалниова С.А., Деев А.Д., и др. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? Профилактическая Медицина. 2015;6:47-52]. DOI:10.17116/profmed201518647-52.
- Tamosiunas A, Klumbiene J, Petkeviciene J, et al. Trends in major risk factors and mortality from main non-communicable diseases in Lithuania, 1985-2013. *BMC Public Health*. 2016;16(717):1-10. DOI:10.1186/s12889-016-3387-0.
- Klumbiene J, Sakyte E, Petkeviciene J, et al. The effect of tobacco control policy on smoking cessation in relation to gender, age and education in Lithuania, 1994-2010. *BMC Public Health*. 2015;15(181):1-10. DOI:10.1186/s12889-015-1525-8.

About the Authors / Информация об авторах

- Артамонова Галина Владимировна** [Galina V. Artamonova]
eLibrary SPIN 3972-2791, ORCID 0000-0003-2279-3307
- Максимов Сергей Алексеевич** [Sergey A. Maksimov]
eLibrary SPIN 4362-1967, ORCID: 0000-0003-0545-2586
- Цыганкова Дарья Павловна** [Daria P. Tsygankova]
eLibrary SPIN 8064-3000, ORCID 0000-0001-6136-0518
- Баздырев Евгений Дмитриевич** [Evgeny D. Bazdyrev]
eLibrary SPIN 4545-0791, ORCID 0000-0002-3023-6239
- Индукова Елена Владимировна** [Elena V. Indukaeva]
eLibrary SPIN 9164-5554, ORCID 0000-0002-6911-6568

Мулерова Татьяна Александровна [Tatiana A. Mulerova]

eLibrary SPIN 1497-5896, ORCID 0000-0002-0657-4668

Шаповалова Эвелина Борисовна [Evelina B. Shapovalova]

eLibrary SPIN 3339-4670, ORCID 0000-0002-4497-0661

Агиенко Алена Сергеевна [Alena S. Agienko]

eLibrary SPIN 7252-5646, ORCID 0000-0001-5521-4653

Нахратова Ольга Владимировна [Olga V. Nakhratova]

eLibrary SPIN 5397-6580, ORCID 0000-0002-2778-6926

Барбараши Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]

eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610

Распространенность вариантов нарушения костно-мышечного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца

Баздырев Е.Д.^{1*}, Терентьева Н.А.¹, Кривошапова К.Е.¹, Масенко В.Л.¹, Вегнер Е.А.², Коков А.Н.¹, Помешкина С.А.¹, Барбараши О.Л.¹

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

²Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Цель. Изучить распространность различных вариантов нарушения костно-мышечного статуса у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включены 387 пациентов со стабильной ИБС, поступивших в клинику для плановой реваскуляризации миокарда в возрасте 50-82 лет (медиана возраста 65 лет [59;69]). Большую часть выборки составили лица мужского пола – 283 (73,1%). Артериальную гипертензию (АГ) имели 83,5% пациентов, ранее перенесенный инфаркт миокарда – 57,1%, четверть пациентов имели в анамнезе сахарный диабет (СД) 2-го типа. Исследование костно-мышечного статуса включало выявление саркопении в соответствии с критериями EWGSOP (2019 г.), верификацию остеопенического синдрома (остеопения/остеопороз) согласно критериям ВОЗ (2008 г.); при наличии сочетания саркопении с остеопенией/остеопорозом диагностировали остеосаркопению.

Результаты. При первичном скрининге саркопении в соответствии с рекомендациями EWGSOP (2019 г.) клинические признаки (по данным опросника SARC-F) были выявлены 41,3%, но дальнейшее проведенное обследование (динамометрия, количественная оценка мышечной ткани) подтвердило данный диагноз лишь у 19,9% пациентов с ИБС. Среди обследованных пациентов с ИБС снижение Т-критерия по данным DEXA (двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) выявлено у 53 (13,7%), причем в 10 раз чаще диагностировалась остеопения, чем остеопороз (90,6% против 9,4%). Далее, при сочетании низкой плотности кости (остеопения/остеопороз) и сниженной мышечной массы и силы (саркопения) у одного пациента была верифицирована остеосаркопения. Так, в ходе исследования было выявлено, что различные варианты нарушения костно-мышечного статуса наблюдались у 105 (27,1%) пациентов со стабильной ИБС. Самой распространенной формой нарушения стала изолированная саркопения – 52 случая (13,4%); изолированный остеопенический синдром (остеопения/остеопороз) выявлен у 28 больных (7,2%), остеосаркопения у 25 (6,5%). Наиболее выраженные клинические проявления саркопении и остеопенического синдрома, отражением которого является более высокий балл по опроснику SARC-F, меньшая сила сжатия кисти, меньшая площадь мышечной ткани, снижение скелетно-мышечного индекса, а также минимальный показатель, характеризующий минеральную плотность костной ткани, наблюдались у пациентов с остеосаркопенией. Пациенты с изолированным остеопеническим синдромом не имели различий с больными без признаков нарушения костно-мышечного статуса, исключениями составили Т-критерий, средний балл по опроснику SARC-F и мышечная сила у мужчин. Проведенный корреляционный анализ показал не только связь между параметрами, характеризующими костно-мышечную функцию, но и их ассоциацию с возрастом, длительностью течения АГ, ИБС и СД 2-го типа.

Заключение. Различные варианты нарушения костно-мышечного статуса отмечены практически у трети пациентов с ИБС. Преобладающим вариантом явилась изолированная саркопения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, костно-мышечный статус, остеопения, остеопороз, саркопения, остеосаркопения.

Для цитирования: Баздырев Е.Д., Терентьева Н.А., Кривошапова К.Е., Масенко В.Л., Вегнер Е.А., Коков А.Н., Помешкина С.А., Барбараши О.Л. Распространенность вариантов нарушения костно-мышечного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(3):369-375. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-03.

Prevalence of Musculoskeletal Disorders in Patients with Coronary Artery Disease

Bazdyrev E.D.^{1*}, Terentyeva N.A.¹, Krivoshapova K.E.¹, Masenko V.L.¹, Wegner E.A.², Kokov A.N.¹, Pomezhkina S.A.¹, Barbarash O.L.¹

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

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Aim. To study the prevalence of musculoskeletal disorders in patients with stable coronary artery disease (CAD).

Material and methods. Patients with stable CAD (n=387) were included in the study. The subjects were admitted to the hospital for planned myocardial revascularization (ages of 50-82). The median age was 65 [59;69] years. Most of the sample consisted of males – 283 (73.1%). 323 (83.5%) patients had arterial hypertension (AH), 57.1% – history of myocardial infarction, and a quarter of the patients had type 2 diabetes mellitus (DM). The study of musculoskeletal system included the identification of sarcopenia in accordance with The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP, 2019); verification of osteopenia/osteoporosis according to the WHO criteria (2008); diagnosing osteosarcopenia in case of sarcopenia and osteopenia/osteoporosis coexistence.

Results. At the initial screening of sarcopenia in accordance with EWGSOP, clinical signs (according to the Strength, assistance with walking, rising from a chair, climbing stairs, and falls (SARC-F) questionnaire) were detected in 41.3% of cases, but further examination (dynamometry, quantitative assessment of skeletal muscle) confirmed this diagnosis only in 19.9% of patients with CAD. Among the examined patients with CAD a low T-score according to DEXA was found in 53 (13.7%) of cases, and osteopenia was diagnosed 10 times more often than osteoporosis (90.6% vs. 9.4%). Furthermore, due to combination of low bone density (osteopenia/osteoporosis) and reduced muscle mass and strength (sarcopenia), osteosarcopenia was verified in one patient. Thus, the study revealed the prevalence of particular types of musculoskeletal disorders in 105 (27.1%) patients with stable CAD. The most common type of musculoskeletal disorder was sarcopenia – 52 cases (13.4%); osteopenia/osteoporosis was detected in 28 patients (7.2%), osteosarcopenia in 25 (6.5%). The most pronounced clinical manifestation of sarcopenia and osteopenia/osteoporosis, reflected by a higher score on the SARC-F questionnaire, low handgrip strength, small area of muscle tissue, low musculoskeletal index, as well as low values of bone mineral density, were observed in patients with osteosarcopenia. Patients with osteopenia/osteoporosis did not differ significantly from patients without musculoskeletal conditions in most parameters, with the exception of the T-score, the average SARC-F score, and muscle strength in men. The conducted correlation analysis revealed not only the relationship between the parameters of musculoskeletal function, but also their association with age, duration of AH, CAD, and type 2 DM.

Conclusion. Several types of musculoskeletal disorders were found in a third of patients with CAD. Sarcopenia was revealed to be the most frequent type of musculoskeletal disorder.

Keywords: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, musculoskeletal disorder, osteopenia, osteoporosis, sarcopenia, osteosarcopenia.

For citation: Bazdyrev E.D., Terentyeva N.A., Krivoshapova K. E., Masenko V.L., Wegner E.A., Kokov A.N., Pomeshkina S.A., Barbarash O. L. Prevalence of Musculoskeletal Disorders in Patients with Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):369-375. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-03.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): edb624@mail.ru

Received/Поступила: 02.04.2021

Accepted/Принята в печать: 06.04.2021

Введение

Старение населения по всему миру становится все более серьезной социальной проблемой. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) доля пожилых людей во многих странах (включая Китай) к 2050 г. превысит 30% [1]. Бессспорно, данный демографический сдвиг повлечет за собой множество проблем, в том числе, увеличение экономического бремени, обусловленное ростом не только числа хронических заболеваний, но инвалидизации и смертности. Экспоненциальный рост пожилого населения увеличивает интерес к исследованиям возраст-ассоциированных заболеваний во всем мире [2-6].

Прогрессирующая потеря функции, снижение fertильности и рост смертности представляют собой фундаментальные процессы биологического старения, присущие большинству клеточных систем. Старение закономерно связано с изменением костно-мышечного статуса (КМС), проявляющимся снижением не только минеральной плотности костной ткани, но и мышечной массы, и приводит к возраст-ассоциированным заболеваниям и синдромам. К нарушению КМС относятся хорошо изученные остеопения/остеопороз, саркопения и новый синдром – остеосаркопения [2, 3]. Остеосаркопения сочетает низкую плотность кости (остеопения/ остеопороз) и сниженную мышечную массу, силу (саркопения) [3]. В научной литературе широко обсуждается распространенность сарко-, остеопении и остеопороза у пациентов кардиологического профиля, при этом работ, посвященных сочетанию данных состояний (остеосаркопении), крайне мало. Эта проблема у пациентов с болезнями системы кровообращения рассматривается исключительно с позиции риска падения, переломов и связанных с ними госпитализации и прогноза [3-5]. Исследования, посвященные диагностике нарушения КМС у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), оценке клинического статуса, а также важности этих данных в прогнозе ранних и отдаленных сроков кардиохирургического вмешательства, единичны, что и послужило предпосылкой для проведения данной работы. С учетом тенденции постарения населения и, следовательно, роста числа лиц пожилого и старческого возраста, высокого мульти-

морбидного фона у пациентов с ИБС становится очевидной актуальность настоящего исследования, целью которого явился анализ распространенности различных вариантов нарушения КМС у пациентов со стабильной ИБС.

Материал и методы

В исследование включены 387 пациентов со стабильной ИБС, поступившие для плановой реваскуляризации миокарда в Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ). До включения в исследование больные подписывали информированное согласие установленной формы, одобренное локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ, протокол № 12 от 27.12.2019 г. Выборка пациентов формировалась одномоментно в сплошном порядке после исключения лиц с наличием в анамнезе или верифицированных на момент поступления заболеваний нервно-мышечной системы, а также больных, длительное время получавших кортикостероидные препараты, антидепрессанты, цитостатики, барбитураты или миорелаксанты. Основные критерии включения: возраст старше 50 лет, стабильная ИБС, плановая реваскуляризация миокарда.

В исследование вошли пациенты в возрасте 50-82 лет. Большую часть выборки составили лица мужского пола (табл. 1). Практически все включенные в исследование пациенты имели артериальную гипертензию (АГ), половина пациентов – ранее перенесенный инфаркт миокарда, четверть пациентов имели в анамнезе сахарный диабет (СД) 2-го типа. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИБС представлена в табл. 1.

В настоящее время отсутствуют национальные рекомендации по верификации остеосаркопении. В рамках данной работы, по аналогии с исследованиями зарубежных коллег [2-5], диагностический алгоритм включал верификацию саркопении в соответствии с критериями EWGSOP (2019 г.) [7] и остеопенического синдрома (остеопения/остеопороз) согласно критериям ВОЗ (2008 г.) для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет [8]. При наличии сочетания саркопении с остеопенией/остеопорозом диагностировали остеосаркопению [2-5].

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with coronary artery disease

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИБС

Показатель	Ме [25%;75%]
Мужчины/женщины, n (%)	283 (73,1)/104 (26,9)
Возраст, лет	65 [59;69]
Индекс массы тела, кг/м ²	29,3 [26,6;32]
АГ, n (%)	323 (83,5)
Длительность АГ, лет	10 [5,0;16,5]
ФК стенокардии	2,0 [1,0;2,0]
Длительность ИБС, лет	2 [1,0;5,0]
ИМ в анамнезе, n (%)	221 (57,1)
Нарушения ритма сердца, n (%)	38 (9,8)
СД 2-го типа, n (%)	98 (25,3)
Длительность СД 2-го типа, лет	5 [1,0;10,0]
ОНМК в анамнезе, n (%)	36 (9,3)

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ФК – функциональный класс

В соответствии с вышеописанным диагностическим алгоритмом скрининг саркопении осуществляли с использованием опросника SARC-F. При выявлении клинических признаков саркопении (≥ 4 балла по данной шкале) проведена оценка мышечной силы. Динамометрию выполняли с помощью электронного медицинского динамометра ДМЭР-120 (АО «Твес», Россия). Силу сжатия кисти измеряли дважды на каждой руке, фиксировали наилучший результат. Согласно рекомендациям EWGSOP критерием снижения силы считается результат менее 27 кг у мужчин и 16 кг у женщин. Заключительный этап диагностики саркопении у пациентов со сниженной мышечной силой по результатам динамометрии включал количественную оценку скелетных мышц.

Количественную оценку мышечной ткани проводили на мультиспиральном компьютерном томографе Somatom Sensation 64 (Siemens, Германия). На уровне дистального края тела L3-позвонка вручную очерчивали контуры всех мышц, включая паравертебральные, подвздошно-реберные мышцы, наружные косые мышцы живота, квадратную мышцу спины, большую поясничную мышцу. Для изолированного выделения мышечной ткани диапазон аттенуации ограничивался значениями от -29 до $+150$ HU, что позволяло селективно вычислить площадь мышечной ткани на исследуемом уровне. В дальнейшем на основании полученных значений площади мышечной ткани рассчитывали скелетно-мышечный индекс (СМИ, $\text{см}^2/\text{м}^2$), представляющий собой значение площади мышечной ткани, нормализованной к квадрату показателя роста пациента. За пороговое значение СМИ, ниже которого состояние мышечной ткани оценивается как саркопения, принимали $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин

[9]. Показано, что уменьшение объема скелетно-мышечной массы на данном уровне коррелирует со снижением общей скелетной мускулатуры [10].

«Золотым стандартом» оценки остеопенического синдрома (остеопения/остеопороз) является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, DEXA). Данный метод применяют для измерения минеральной плотности костной ткани (МПК, $\text{г}/\text{см}^2$) в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости. Плотность костной ткани определяется как значение плотности, измеряемой в граммах на квадратный сантиметр на уровне тел позвонков L1-L4 или шейки бедра с автоматическим определением показателей T- и Z-критерия. Учитывая возраст исследуемых пациентов (старше 50 лет), оценивали только T-критерий. Данный критерий соответствует числу стандартных отклонений, на которые плотность кости отличается от ее среднего значения у молодых здоровых людей того же пола и этнической принадлежности. Показатель применяют для женщин в менопаузе и мужчин старше 50 лет. ВОЗ устанавливает значения для T-критерия, которые определяют остеопению и остеопороз. Показатель T-критерия от $-1,0$ и выше соответствует норме; остеопороз диагностируют при T-критерии $-2,5$ или ниже, а остеопению – если данный показатель находится в интервале от $-1,0$ до $-2,5$ [8].

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Распределение всех количественных данных отличалось от нормального. Качественные показатели представлены в виде частот ($n, \%$), количественные – центральными тенденциями и рассеянием: медианой (Ме) и интерквартильным размахом [25-й и 75-й процентили]. Сравнение трех и более независимых групп проводили с помощью рангового анализа вариаций по Краскелю-Уоллису. Для оценки различий относительных величин использовали анализ таблиц сопряженности 2×2 . Проверку гипотез проводили по критерию χ^2 Пирсона. При малом числе наблюдений применяли двусторонний точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для анализа связей между признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия средних и корреляционные связи считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

При первичном скрининге саркопении проведено анкетирование по опроснику SARC-F. Клинические признаки саркопении верифицированы у 160 (41,3%)

пациентов с ИБС. Вторым этапом скрининга было определение мышечной силы путем выполнения динамометрии. Снижение мышечной силы среди 160 больных выявлено у 110 (68,7%). Заключительный этап верификации саркопении состоял в количественной оценке мышечной ткани, по результатам которой лишь у 77 (19,9%) пациентов диагностирована саркопения.

С целью оценки распространенности остеопенического синдрома, включающего наличие остеопении и остеопороза, проанализированы результаты двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Снижение Т-критерия выявлено у 53 (13,7%) из 387 включенных в исследование пациентов; из них у 5 (9,4%) диагностирован остеопороз, у 48 (90,6%) выявлена остеопения.

Таким образом, у одной пятой пациентов с ИБС старше 50 лет, поступивших для плановой реваскуляризации миокарда, диагностирована саркопения. Нарушение архитектоники и плотности костной ткани обнаружено у 13,7% больных, причем, в 10 раз чаще диагностировалась остеопения, чем остеопороз (90,6 против 9,4%).

При наличии диагностированной саркопении в сочетании с остеопенией/остеопорозом пациент был отнесен к группе остеосаркопении. Таким образом, в группу больных с нарушением КМС вошли 105 (27,1%) пациентов с ИБС; у 52 (49,5%) пациентов выявлена изолированная саркопения, у 28 (26,7%) – изолированный остеопенический синдром (остеопения/остеопороз), у 25 (23,8%) пациентов диагностирована остеосаркопения. Сравнительный анализ параметров, характеризующих КМС у пациентов с ИБС, представлен в табл. 2.

Table 2. Comparative characteristics of patients with coronary artery disease, depending on the type of the musculoskeletal status disorders (n = 387)

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с ИБС в зависимости от варианта нарушения костно-мышечного статуса (n=387)

Клинико-анамнестический фактор	I группа (изолированная саркопения)	II группа (изолированный остеопенический синдром)	III группа (остеосаркопения)	IV группа (без нарушения КМС)
Численность группы, n (%)	52 (13,4)	28 (7,2)	25 (6,5)	282 (72,9)
Индекс массы тела, кг/м ²	27 (25;30)***	30,4 (26,6;32,5)†	28 (25,1;30)*	30 (27;32,6)
Балл по SARC-F	5 (5;6)****†††††	0 (0;1)****†††	6 (5; 6)***	2 (0;1)
T-критерий (шейка бедренной кости), ед	-0,2 (-0,4;0,3)****†††	-1,3 (-1,65;-0,95)*	-1,4 (-1,8;-1,2)***	-0,2 (-0,7;0,6)
Площадь мышц, см ²	140,9 (128,2;154,5)****†	143,9 (105,1;163,9)†	112 (101,7;143,3)**	161,5 (122;174,3)
Динамометрия				
Мужчины, кг	26 (25;26)****†††	31 (29;35)****†††	26 (26; 26)***	30 (28;34)
Женщины, кг	15 (12;14)**†	19,5 (17,5;30)†††	15(11;15)***	20 (18;30)
Скелетно-мышечный индекс				
Мужчины, см ² /м ²	47,9 (43,7;50,2)****††	56,4 (54,3;59,6)†††	45,4 (40,3;50,6)***	56,8 (54;60,6)
Женщины, см ² /м ²	37,03 (35;37,2)****†††	41,75 (40;45,2)†	33,2 (32,3;34,2)*	42,3 (40,3;43,6)

Данные представлены в виде Мe (25%; 75%), если не указано иное

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с группой 4; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с группой 3; ‡p<0,05, ‡p<0,01, ‡‡p<0,001 по сравнению с группой 2

Пациенты всех анализируемых групп характеризовались избыточным весом или ожирением, оцененным согласно индексу массы тела (ИМТ). Наибольшие значения показателя регистрировали у пациентов с изолированным остеопеническим синдромом (II группа) и лиц без нарушений КМС (IV группа). Средние значения ИМТ соответствовали ожирению I степени. Средние значения ИМТ у пациентов с изолированной саркопенией (I группа) и остеосаркопенией (III группа) были ниже и соответствовали показателям избыточного веса.

Наиболее выраженные клинические проявления саркопении и остеопенического синдрома, отражением которых является более высокий балл по опроснику SARC-F, меньшая сила сжатия кисти, меньшая площадь мышечной ткани, СМИ, а также минимальный показатель, характеризующий МПК, отмечены у пациентов III группы – с остеосаркопенией. Больные с изолированным остеопеническим синдромом (II группа) не имели различий с пациентами без признаков нарушения КМС (IV группа), исключения составили Т-критерий, средний балл по опроснику SARC-F и мышечная сила у мужчин.

При проведении корреляционного анализа выявлена связь между показателями, оценивающими состояние КМС и клинико-анамнестического статуса. Так, возраст пациентов имел разнонаправленную связь с площадью ($r=-0,569$; $p=0,021$) и силой мышц ($r=-0,735$; $p<0,001$), а также со СМИ ($r=-0,627$; $p=0,002$). Выявлена односторонняя связь силы сжатия кисти с площадью мышц ($r=0,58$; $p=0,000$). ИМТ имел положительную корреляционную связь с площадью мышц ($r=0,54$; $p=0,005$) и СМИ ($r=0,62$;

$p<0,001$) и отрицательную – с баллом по шкале SARC-F ($r=0,97$; $p=0,021$). Кроме этого, выявлена положительная связь среднего балла по опроснику SARC-F с длительностью АГ ($r=0,68$; $p=0,019$), ИБС ($r=0,97$; $p=0,021$) и СД 2-го типа ($r=0,84$; $p=0,053$).

Таким образом, проведенный корреляционный анализ показал не только связь между параметрами, характеризующими костно-мышечную функцию, но и их ассоциацию с возрастом, длительностью течения АГ, ИБС и СД 2-го типа.

Обсуждение

Нарушения костно-мышечного статуса выявляют у 27,1% пациентов со стабильной ИБС в возрасте 65 [59;69] лет. Самой распространенной формой нарушения КМС является изолированная саркопения (13,4% случаев); изолированный остеопенический синдром (остеопения/остеопороз) отмечен у 7,2% больных, остеосаркопения – у 6,5%.

По разным оценкам саркопения развивается у 5-13% людей в возрасте 60-70 лет и у 50% восьми-девяностилетних, что согласуется с полученными нами данными (13,4%). Так, в Азии распространенность саркопении варьирует от 4,1% до 11,5% среди общего пожилого населения [11, 12], в Польше этот показатель составляет 12,6% [12], в Индии – до 17,5% [12], в Бразилии – от 5 до 50% [13]. Согласно российским исследованиям, данная патология встречается у 37% пациентов в возрасте 66-80 лет [14]. Ряд ученых продемонстрировали неблагоприятное влияние саркопении у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Так, в исследовании N. Zhang и соавт. [15] среди 345 пожилых пациентов (средний возраст 74 года), госпитализированных со стабильной ИБС и острым коронарным синдромом, у 78 (22,6%) диагностирована саркопения. При этом больные саркопенией значительно чаще незапланированно обращались за медицинской помощью, чем лица без саркопении (34,2 против 21,8%; $p=0,036$). Наиболее частыми причинами обращения были стенокардия/инфаркт миокарда и инфекционные заболевания. Кроме того, выживаемость без учета больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий у пациентов с саркопенией была значительно ниже, чем у пациентов без саркопении ($\chi^2=4,102$; $p=0,043$). У больных хронической сердечной недостаточностью саркопения встречалась на 20% случаев чаще по сравнению со здоровыми людьми того же возраста [16]. При этом M. Hajahmadi и соавт. показали еще более высокую распространенность заболевания: у 47% молодых пациентов (<55 лет), страдающих дилатационной кардиомиопатией [17].

Если изолированной остеопении посвящены немногочисленные исследования, то проблема остео-

пороза широко освещена. Несмотря на это, в ряде публикаций продемонстрировано, что у большинства пациентов с переломами МПК находится в диапазоне диагностики остеопении, что позволяет сделать вывод о том, что численность популяции с остеопенией выше, чем с остеопорозом [18,19]. В ходе настоящего исследования среди пациентов, поступивших для хирургического лечения ИБС, у 7,2% отмечены диагностические критерии остеопенического синдрома (остеопения/остеопороз), причем, практически в 10 раз чаще диагностировали остеопению, а не остеопороз (90,6 и 9,4% случаев соответственно). Распространенность остеопенического синдрома в представленной работе не соотносится с данными других исследователей (продемонстрирована меньшая встречаемость). Вероятно, это связано с тем, что мы анализировали не только распространенность остеопенического синдрома, но и других вариантов нарушения КМС, а также включали пациентов обоих полов.

Так, в исследование R. Xu и соавт. [19] были включены 122 женщины с ИБС в постменопаузе (средний возраст $64,31\pm4,71$ года), у 19,6% пациентов диагностирован остеопороз и в два раза чаще – остеопения (41,8% случаев). При этом логистический регрессионный анализ показал взаимосвязь между остеопорозом/остеопенией и более тяжелым поражением коронарного русла (отношение шансов [ОШ] 2,51, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,153-5,657; $p=0,003$). Международные данные о распространенности остеопороза весьма противоречивы. В рамках исследования BEST (Bone Evaluation Study) остеопороз у пациентов старше 50 лет выявлен у 24% женщин и 6% мужчин. У женщин старше 75 лет эти показатели приближаются к 50% [20]. В исследовании NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) в общей популяции в возрастной группе от 70 до 79 лет распространенность остеопороза составила 16,4%, в возрастной группе 80 лет и старше достигала 26,2% [21]. В исследовании, проведенном среди мужчин в Тайване в возрасте $70\pm9,3$ года, распространенность остеопороза составила 9,7% [22]. В то же время исследование в США в сходной возрастной группе (от 65 до 99 лет) продемонстрировало распространенность остеопороза до 24% [23]. В отечественной научной медицинской литературе также широко представлено изучение ассоциации остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. Так, ранее проведенные в НИИ КПССЗ исследования продемонстрировали остеопенический синдром у 71,6% больных с ангиографически подтвержденной ИБС, при этом более тяжелое поражение коронарного русла было характерно для пациентов с остеопорозом ($p=0,029$) [24]. В другом исследовании в результате оценки группы мужчин с ИБС и наличием клинически подтвержденного остеопороза трехсосу-

дистое поражение коронарных артерий определялось у 46,1% пациентов, при этом высокая градация тяжести поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX выявлена у 17,6% больных, а выраженный кальциноз коронарных артерий – у 57,8% [25]. В недавнем исследовании определено, что наиболее часто остеопенический синдром регистрировался у пациентов с сочетанием ИБС и АГ – 63,7% случаев (из них в 38,9% выявлен остеопороз, у 24,8% – остеопения). В контрольной группе пациентов (без признаков ИБС) встречалась только остеопения – 26,8% случаев [26].

У пожилых людей часто сочетаются потеря мышечной массы и снижение плотности костной ткани; в ряде исследований продемонстрирована тесная связь между компонентами остеопороза и саркопении, то есть остеосаркопения [27]. Так, в когорте из 590 финских женщин в постменопаузе пациентки с саркопенией имели в 12,9 раза более высокий риск остеопороза по сравнению с женщинами без саркопенией (95%ДИ 3,1-53,5) [4]. Среди 232 пожилых людей саркопения демонстрировала в пять раз более высокий риск развития остеопороза (95% ДИ 1,16-19,41). Два последующих одномоментных [28,29] и одно наблюдательное [30] исследования показали, что остеопороз увеличивает риск саркопении, и наоборот. Исследование, включавшее 3334 пожилого участника, показало, что у пациентов с вероятной и подтвержденной саркопенией (по сравнению с ее отсутствием) отмечена более низкая МПК [31]. Как видно, двунаправленная связь существует между остеопорозом и саркопенией, что приводит к развитию остеосаркопении. По данным B.R. Nielsen и соавт. (2018) [27] и N. Fahimfar и коллег (2019) [32] распространенность остеосаркопении увеличивается с возрастом: у мужчин с 14,3-16,4% (60-64 лет) до 32-59,4% (≥ 75 лет), у женщин с 20,3-25,5% (60-64 лет) до 48,3-82,6% (≥ 75 лет). По результатам настоящего исследования остеосаркопения выявлена у 6,5% пациентов старше 50 лет с ИБС, поступивших для реваскуляризации миокарда, причем, данная группа больных составила практически четверть (23,8%) пациентов из всех вариантов нарушения КМС.

При сравнительном анализе атрибутов КМС продемонстрировано, что больные остеосаркопенией имели худшие параметры, характеризующие костно-мышечную функцию, а пациенты с изолированным остеопеническим синдромом практически не имели различий в сравнении с участниками без признаков нарушения КМС. Кроме того, в результате корреляционного анализа выявлена не только закономерная связь между диагностическими компонентами нарушения КМС и возрастом, но и длительностью течения таких заболеваний, как АГ, ИБС и СД 2-го типа, что, вероятно, свидетельствует о тесной взаимосвязи с нарушением функции костно-мышечной системы.

Выявленные взаимосвязи согласуются с данными других работ [33-35]. Так, согласно исследованию, проведенному в Китае, у пациентов с СД 2-го типа риск саркопении в 1,56 раза выше, чем у здоровых людей. Корейские исследователи сообщили, что риск снижения мышечной массы увеличивается в 2-4 раза у пациентов с СД 2-го типа. Они предполагают, что, с одной стороны, инсулин стимулирует синтез белка, а его недостаточная секреция или инсулинерезистентность приводят к недостаточному синтезу и усиленному распаду мышечного белка, что может привести к развитию саркопении [34]. С другой стороны, стойкая гипергликемия вызывает накопление AGE (конечные продукты продвинутого гликирования) в мышцах и хрящах, что приводит к жесткости и дисфункции мышц [35]. Кроме этого, AGE способствуют воспалению и дисфункции эндотелиальных клеток в микроциркуляции скелетных мышц через рецепторы AGE, что приводит к саркопении [33]. Также у пациентов с ИБС [36] и больных СД 2-го типа [33] выявлен более высокий уровень провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь оказывают отрицательное влияние как на мышечную массу, так и ее функцию.

Заключение

Результаты настоящего исследования позволили прийти к выводу, что почти у трети (27,1%) пациентов с ИБС, поступивших для плановой реваскуляризации миокарда, выявлены различные варианты нарушения КМС. Большинство пациентов страдали изолированной саркопенией (13,4%), в два раза реже верифицированы изолированный остеопенический синдром (7,2%) и остеосаркопения (6,5%).

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках договора № 1327/2020/223 на выполнение работ (оказание услуг) по соглашению № 075-15-2020-766 от 14.12.2020 г с ФГБОУВО «Кемеровский государственный университет» по теме «Персонифицированные подходы к диагностике и реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца и остеосаркопенией, подвергшихся коронарному шунтированию».

Financing. The study was supported by Federal State Budgetary Institution of Higher Education “Kemerovo State University” (Contract №1327/2020/223, under the Agreement №075-15-2020-766 made as of 14th of December, 2020, entitled “Patient-centered care for patients with coronary artery disease and osteosarcopenia who underwent coronary artery bypass graft surgery”).

References / Литература

1. Su SW, Wang D. Health-related quality of life and related factors among elderly persons under different aged care models in Guangzhou, China: a cross-sectional study. *Qual Life Res.* 2019;28(5):1293-303. DOI:10.1007/s11136-019-02107-x.
2. Fatima M, Brennan-Olsen SL, Duque G. Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019;11:1759720X19867009. DOI:10.1177/1759720X19867009.
3. Kirk B, Al Saedi A, Duque G. Osteosarcopenia: a case of geroscience. *Aging Med (Milton).* 2019;2(3):147-56. DOI:10.1002/agm.212080.
4. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment - facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(3):609-18. DOI:10.1002/jcsm.12567.
5. Sepúlveda-Loyola W, Phu S, Bani Hassan E, et al. The joint occurrence of osteoporosis and sarcopenia (osteosarcopenia): definitions and characteristics. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;21(2):220-5. DOI:10.1016/j.jamda.2019.09.005.
6. Shilov SN, Teplyakov AT, Yakovleva IV, et al. Clinical and pathogenic relationship between chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(1):6-13 [In Russ.] [Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Яковлева И.В. и др. Клиническая и патогенетическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза. Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2018;7(1):6-13. DOI:10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13.]
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169.
8. Mel'nicenko GA, Belya ZhE, Rozhinskaya LyA, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(6):392-426 [In Russ.] [Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы Эндокринологии. 2017;63(6):392-426.] DOI:10.14341/probl2017636392-426.
9. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population based study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):629-35. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70153-0.
10. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169.
11. Chen LK, Lee WJ, Peng LN, et al. Recent advances in sarcopenia research in Asia: 2016 update from the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(8):767.e1-7. DOI:10.1016/j.jamda.2016.05.016.
12. Springer J, Springer JJ, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail.* 2017;4(4):492-8. DOI:10.1002/ehf2.12237.
13. De Moraes Santana N, Mendes RML, da Silva NF, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity as prognostic predictors in hospitalized elderly patients with acute myocardial infarction. *Einstein (Sao Paulo).* 2019;17(4):eAO4632. DOI:10.31744/einstein_journal/2019AO4632.
14. Bocharova KA, Gerasimenko AV, Zhaboeva SL. Sarkopenia association with the leading somatic pathology in elderly age. *Modern Problems of Science and Education.* 2014;(6):1150. [In Russ.] [Боcharova К.А., Герасименко А.В., Жабоева С.Л. Ассоциация саркопении с ведущей соматической патологией в пожилом возрасте. Современные Проблемы Науки и Образования. 2014;(6):1150.]
15. Zhang N, Zhu WL, Liu XH, et al. Prevalence and prognostic implications of sarcopenia in older patients with coronary heart disease. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16(10):756-63. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.10.002.
16. Springer J, Springer JJ, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail.* 2017;4(4):492-8. DOI:10.1002/ehf2.12237.
17. Hajahmadi M, Shemshadi S, Khalilipour E, et al. Muscle wasting in young patients with dilated cardiomyopathy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(4):542-8. DOI:10.1002/jcsm.12193.
18. Wu CH, Hung WC, Chang IL, et al. Pharmacologic intervention for prevention of fractures in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women: systemic review and meta-analysis. *Bone Rep.* 2020;13:100729. DOI:10.1016/j.bonr.2020.100729.
19. Xu R, Cheng XC, Zhang Y, et al. Association of severity of coronary lesions with bone mineral density in postmenopausal women. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(3):211-6. DOI:10.5935/abc.20180035.
20. Hadji P, Klein S, Gothe H, et al. The epidemiology of osteoporosis - Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(4):52-7. DOI:10.3238/arztebl.2013.0052.
21. Wright NC, Looker AC, Saag KG, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res.* 2014;29(11):2520-6. DOI:10.1002/jbm2.2269.
22. Ko CH, Yu SF, Su FM, et al. High prevalence and correlates of osteoporosis in men aged 50 years and over: a nationwide osteoporosis survey in Taiwan. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(12):2212-8. DOI:10.1111/1756-185X.13409.
23. Colon-Emeric CS, Pieper CF, Van Houten CH, et al. Limited osteoporosis screening effectiveness due to low treatment rates in a national sample of older men. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(12):1749-59. DOI:10.1016/j.mayocp.2018.06.024.
24. Kokov AN, Masesko VL, Tarasov RS, et al. Evaluation of coronary artery disease in men with osteoporosis syndrome and coronary artery disease. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2014;86(3):65-70 [In Russ.] [Коков А.Н., Масеко В.Л., Тарасов Р.С., и др. Оценка поражения коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом и ишемической болезнью сердца. Терапевтический Архив. 2014;86(3):65-70.]
25. Voronina AV, Raskina TA, Letaeva MV, et al. Association of mineral bone density and risk of osteoporotic fractures with coronary and carotid atherosclerosis in male patients with stable angina. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2018;3(1):51-62 [In Russ.] [Воронина А.В., Раскина Т.А., Летаева М.В., и др. Связь тяжести коронарного и каротидного атеросклероза у мужчин с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Фундаментальная и Клиническая Медицина. 2018;3(1):51-62]. DOI:10.23946/2500-0764-2018-3-1-51-62.
26. Platitsyna NG, Bolotnova TV. Bone mineral density, vitamin d status in patients with cardiovascular pathology. *Medicinskaja Nauka i Obrazovanie Urala.* 2019;20(1):36-42 [In Russ.] [Платицьна Н.Г., Болотнова Т.В. Минеральная плотность костной ткани, статус витамина D у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Медицинская Наука и Образование Урала. 2019;20(1):36-42.]
27. Nielsen BR, Abdulla J, Andersen HE, et al. Sarcopenia and osteoporosis in older people: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med.* 2018;9:419-34. DOI:10.1007/s41999-018-0079-6.
28. Pereira FB, Leite AF, de Paula AP. Relationship between pre-sarcopenia, sarcopenia and bone mineral density in elderly men. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(1):59-65. DOI:10.1590/2359-3997000000011.
29. Lima RM, de Oliveira RJ, Raposo R, et al. Stages of sarcopenia, bone mineral density, and the prevalence of osteoporosis in older women. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):38. DOI:10.1007/s11657-019-0591-4.
30. Locquet M, Beaudart C, Reginster JY, et al. Association between the decline in muscle health and the decline in bone health in older individuals from the SarcoPhAge cohort. *Calcif Tissue Int.* 2019;104(3):273-84. DOI:10.1007/s00223-018-0503-4.
31. Scott D, Johansson J, McMillan LB, et al. Associations of sarcopenia and its components with bone structure and incident falls in Swedish older adults. *Calcif Tissue Int.* 2019;105(1):26-36. DOI:10.1007/s00223-019-00540-1.
32. Fahimfar N, Zahedi Tairishi F, Gharibzadeh S, et al. Prevalence of osteosarcopenia and its association with cardiovascular risk factors in Iranian older people: Bushehr Elderly Health (BEH) Program. *Calcif Tissue Int.* 2020;106(4):364-70. DOI:10.1007/s00223-019-00646-6.
33. Cui M, Gang X, Wang G, et al. A cross-sectional study: Associations between sarcopenia and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(2):e18708. DOI:10.1097/MD.00000000000018708.
34. Aleman-Mateo H, Lopez Teros MT, Ramirez FA, et al. Association between insulin resistance and low relative appendicular skeletal muscle mass: evidence from a cohort study in community-dwelling older men and women participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(7):871-7. DOI:10.1093/gerona/glt193.
35. Semba RD, Bandinelli S, Sun K, et al. Relationship of an advanced glycation end product, plasma carboxymethyl-lysine, with slow walking speed in older adults: the InCHIANTI study. *Eur J Appl Physiol.* 2010;108(1):191-5. DOI:10.1007/s00421-009-1192-5.
36. Chen X, Wang R, Chen W, et al. Decoy receptor-3 regulates inflammation and apoptosis via PI3K/AKT signaling pathway in coronary heart disease. *Exp Ther Med.* 2019;17(4):2614-22. DOI:10.3892/etm.2019.7222.

About the Authors / Сведения об авторах:

- Баздырев Евгений Дмитриевич** [Evgeny D. Bazdyrev]
eLibrary SPIN 4545-0791, ORCID 0000-0002-3023-6239
- Терентьева Наталья Александровна** [Natalia A. Terentyeva]
ORCID 0000-0002-2314-9487
- Кривошапова Кристина Евгеньевна** [Kristina E. Krivoshapova]
eLibrary SPIN 4272-7552, ORCID 0000-0003-2384-5682
- Масенко Владислава Леонидовна** [Vladislava L. Masesko]
eLibrary SPIN 5437-0710, ORCID 0000-0003-3970-4294

Вегнер Елена Александровна [Elena A. Vegner]

ORCID 0000-0002-1175-0785

Коков Александр Николаевич [Alexander N. Kokov]

eLibrary SPIN 8455-4271, ORCID 0000-0002-7573-0663

Помешкина Светлана Александровна [Svetlana A. Pomeshkina]

eLibrary SPIN 2018-0860, ORCID 0000-0003-3333-216X

Барбара Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]

eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610

Вторичная профилактика венозных тромбоэмбологических осложнений в реальной клинической практике по данным анкетирования врачей

Лобастов К.В.¹, Навасардян А.Р.^{2*}, Счастливцев И.В.¹

¹Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²АО «Байер», Москва, Россия

Цель. Оценить длительность применения антикоагулянтов для лечения венозных тромбоэмбологических осложнений (ВТЭО) у различной категории пациентов в условиях реальной клинической практики путем опроса практикующих специалистов, а также соответствие этой длительности актуальным клиническим рекомендациям.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели были изучены данные, полученные при электронном анкетировании практикующих врачей-хирургов в рамках коммерческого исследования по оценке бренда (Brand Adoption Monitoring), которое проводилось аналитическим агентством «Validata» по заказу и при финансовой поддержке АО «Байер». Для прохождения электронного анкетирования приглашались стационарные и амбулаторные сосудистые хирурги, а также амбулаторные хирурги общей практики. Количество опрошенных специалистов за одну волну составило 100 человек: 50 стационарных сосудистых хирургов и 50 амбулаторных специалистов, среди которых доля сосудистых хирургов (флебологов, ангиологов) составила около 20%. В исследовании участвовало более 20 городов России с населением не менее 200000 человек из всех федеральных округов, кроме Северного Кавказа и Республики Крым. Критериями отбора участников анкетирования являются: стаж работы по специальности ≥ 3 лет, стаж работы на текущем месте ≥ 6 мес, наблюдение ≥ 5 пациентов с ВТЭО в течение последнего месяца.

Результаты. Всего было проанкетировано 104 врача, за период с 11 декабря 2019 г. по 20 января 2020 г., из них 50 стационарных сосудистых хирургов и 54 амбулаторных. По данным сосудистых хирургов городских стационаров 75% (6 [5;10]) пациентов были госпитализированы с первичным эпизодом ВТЭО и 25% (2 [1;4]) – с повторным тромботическим событием за месяц. У амбулаторного хирурга 27,5% (3 [2;5]) пациентов были пролечены амбулаторно без госпитализации в стационар, 34,7% (3[2;5]) пришли на прием сразу после выписки из стационара и 38,8% (2 [1;4]) пришли по поводу ранее перенесенного ВТЭО. Чаще всего хирурги наблюдали эпизоды клинически неспровоцированных ВТЭО (27,3%), далее – тромботические события, спровоцированные большим транзиторным (12,2%), малым транзиторным (13,3%) и малым персистирующими факторами (12,6%) и онко-ассоциированным тромбозом (13,5%). Большинство хирургов предпочло назначить антикоагулянтную терапию (АКТ) более 3 мес. Около половины специалистов назначили терапию на длительный период – на год и более при онко-ассоциированных тромбозах и ВТЭО рецидивирующего течения. При лечении первого эпизода клинически неспровоцированного ВТЭО около половины респондентов предпочла проведение АКТ сроком от 3 до 6 мес. Около 60% специалистов назначили терапию сроком от 3 до 6 мес пациентам с малым временным или постоянным фактором риска и пациентам с ВТЭО на фоне большого временного фактора риска.

Заключение. Соответствие длительности антикоагулянтной терапии в условиях реальной клинической практики международным клиническим рекомендациям варьирует в пределах 4-50% и в среднем не превышает 30%. Это несоответствие было как в ситуациях, когда длительность терапии был ниже рекомендованной, так и наоборот, когда в ней не было никакой необходимости.

Ключевые слова: вторичная профилактика, венозные тромбоэмбологические осложнения, антикоагулянтная терапия.

Для цитирования: Лобастов К.В., Навасардян А.Р., Счастливцев И.В. Вторичная профилактика венозных тромбоэмбологических осложнений в реальной клинической практике по данным анкетирования врачей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):376-385. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-01.

Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Real Clinical Practice Based on Health Care Professional Survey

Lobastov K.V.¹, Navasardyan A.R.^{2*}, Schastlivtsev I.V.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Bayer JSC, Moscow, Russia

Aim. To assess the duration of the anticoagulant treatment of venous thromboembolism (VTE) in various categories of patients in real clinical practice through survey of practitioners, as well as correspondence of the duration with current clinical guidelines.

Material and methods. Data obtained from electronic survey of practicing surgeons as part of a commercial brand assessment (Brand Adoption Monitor) was studied. Survey was carried out by the "Validata" analytical agency at the request and with the financial support of Bayer. Inpatient and outpatient vascular surgeons, as well as general outpatient surgeons were invited to complete the electronic questionnaire. The number of interviewed specialists was 100: 50 inpatient vascular surgeons and 50 outpatient specialists, among whom the share of vascular surgeons (phlebologists, angiologists) was about 20%. The study was completed in 20 cities of Russia with a population of at least 200,000 people from all federal districts except the North Caucasus and the Republic of Crimea. The selection criteria for participants were: work experience in the specialty ≥ 3 years, work experience at the current organization ≥ 6 months, ≥ 5 patients with VTE during in the last month.

Results. In total, 104 doctors were surveyed during the period from December 11, 2019 to January 20, 2020, of which 50 were inpatient vascular surgeons and 54 were from outpatient setting. According to the survey of vascular surgeons in hospitals, 75% (6 [5;10]) of patients were hospitalized with a primary episode of VTE and 25% (2 [1;4]) with a recurrent thrombotic event. In an outpatient surgeon, 27.5% (3 [2;5]) of patients were treated in an outpatient setting without hospitalization, 34.7% (3 [2;5]) came to an appointment immediately after discharge from the hospital and 38.8% (2 [1;4]) were a repeat visit regarding a previous VTE. Most often, surgeons observed episodes of clinically unprovoked VTE in 27.3% of cases, thrombotic events provoked by major transient risk factors were 12.2%, event provoked by small transient risk factors were 13.3% and events provoked by small persistent risk factors were 12.6%, while cancer-associated thrombosis represented 13.5%. Most surgeons chose to prescribe

anticoagulant therapy beyond 3 months. About half of the specialists prescribed therapy for a year or longer for cancer-associated thrombosis and recurrent VTE. When treating the first episode of clinically unprovoked VTE, about half of the respondents chose anticoagulation for a period of 3 to 6 months. About 60% of specialists prescribed anticoagulant therapy for a period of 3 to 6 months to patients with minor transient or persistent risk factors and patients with VTE provoked by major transient risk factor (trauma or surgery).

Conclusion. Correspondence of the duration of anticoagulant therapy in real clinical practice with the international clinical guidelines varies within 4-50% range and, on average, does not exceed 30%. This discrepancy was both in situations when the duration of therapy was lower than recommended, but also in situations when treatment extension would not have been recommended.

Key words: secondary prevention, venous thromboembolism, anticoagulant therapy.

For citation: Lobastov K.V., Navasardyan A.R., Schastlivtsev I.V. Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Real Clinical Practice Based on Health Care Professional Survey. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):376-385. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-01.

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

Received/Поступила: 12.03.2021

Accepted/Принята в печать: 24.03.2021

Введение

Медицинское и социальное значение венозных тромбоэмбологических осложнений (ВТЭО) сложно переоценить [1]. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает третье место в структуре летальности от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта и инсульта с расчетной величиной ежегодных смертей на уровне 9,4-32,3 случаев против 105,5 и 42,3 случаев на 100000 населения соответственно [2]. После временного снижения смертности от ТЭЛА с 14,2 случаев в 1999 г. до 13,5 случаев на 100000 населения в 2013 г. последнее десятилетие ознаменовалось повторным увеличением летальности до 14,4 случаев на 100000 населения к 2018 г. [3]. Аналогичная тенденция наблюдается и в отношении частоты госпитализации по поводу ВТЭО, которая возросла от 93 случаев в 2003 г. до 99 случаев на 100000 населения в 2013 г., преимущественно за счет легочной эмболии [4]. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей не представляет непосредственной угрозы жизни, но ассоциируется с формированием посттромботической болезни, которая через 5-10 лет регистрируется примерно у трети пациентов и отрицательно влияет на качество жизни [5]. Кумулятивная частота повторных тромботических событий, увеличивающих риск летального исхода и формирования посттромботической болезни, достигает 25-45% через 5-10 лет наблюдения [5-8]. Таким образом, рецидивирующие ВТЭО наряду с увеличенным риском поражения артериального русла и повышенной вероятностью наличия фонового злокачественного новообразования определяют снижение общей продолжительности жизни после перенесенного тромбоза [9-15]. Летальный исход в течение 8 лет настает 35% и 65% больных, перенесших ТГВ и ТЭЛА соответственно, что значительно превышает аналогичный скорректированный по возрасту и полу показатель в общей популяции [9].

Антикоагулянтная терапия является основным методом лечения и вторичной профилактики ВТЭО. Ее режим и длительность регламентируются современными клиническими рекомендациями, изданными от имени Ассоциации флебологов России (2015 г.) [16], Американской коллегии торакальных врачей (2016 г.) [17], Европейского общества кардиологов (2020 г.) [18], Американского общества клинических онкологов (2020 г.) [19]. Названные документы единогласно утверждают, что минимальный срок использования антикоагулянтов составляет 3 мес для любого ВТЭО и 6 мес – для онко-ассоциированного ВТЭО. При этом в случае положительного индивидуального баланса пользы и риска возможно продление терапии на неопределенно долгий период. Основным фактором, определяющим вероятность рецидива ВТЭО после отмены антикоагулянтов, является наличие клинической провокации первичного эпизода. На сегодняшний день принято выделять следующие категории венозных тромбоэмбологических осложнений: спровоцированные большим транзиторным фактором (большая хирургическая операция, травма с иммобилизацией, острое терапевтическое заболевание с постельным режимом >3 сут), спровоцированные малым транзиторным фактором (беременность, роды, прием гормональных контрацептивов, травма без иммобилизации, длительный авиаперелет, малое хирургическое вмешательство, острое терапевтическое заболевание без постельного режима), спровоцированные малым персистирующим фактором (воспалительное заболевание толстой кишки, аутоиммунное заболевание, парезы и параличи нижних конечностей, хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность, ожирение и др.), спровоцированные большим персистирующим фактором (злокачественное новообразование, антифосфолипидный синдром). Отдельно рассматриваются повторные эпизоды ВТЭО, не связанные с воздействием

больших транзиторных факторов. Между тем в условиях реальной клинической практики длительность использования антикоагулянтов может отличаться от рекомендованной и варьировать в широких пределах [20], оптимальным способом получения подобных сведений является анализ данных, полученных из текущих регистров [21]. Другим важным источником информации могут служить опросы практикующих специалистов [22].

Целью данного исследования явилась оценка длительности применения антикоагулянтов для лечения венозных тромбоэмбологических осложнений у различной категории пациентов в условиях реальной клинической практики, и соответствие этой длительности актуальным международным клиническим рекомендациям.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели были использованы данные, полученные при электронном анкетировании практикующих врачей-хирургов в рамках коммерческого исследования по оценке бренда (Brand Adoption Monitoring), которое проводилось аналитическим агентством «Validata» по заказу и при финансовой поддержке АО «Байер». Вся информация, полученная в рамках исследования, принадлежит компании АО «Байер». Исследование является волновым, т.е. проводится с определенной периодичностью с 2014 г., посвящено мониторингу бренда препарата «Ксарелто» (ривароксабан), назначаемого по показаниям лечения и вторичной профилактики ТГВ и ТЭЛА.

Для прохождения электронного анкетирования приглашаются стационарные и амбулаторные сосудистые хирурги, а также амбулаторные хирурги общей практики. Количество опрошенных специалистов за одну волну составляет 100 человек: 50 стационарных сосудистых хирургов и 50 амбулаторных специалистов, среди которых доля сосудистых хирургов (флебологов, ангиологов) должна составлять около 20%. Из каждого лечебно-профилактического учреждения опрашивается не более одного врача. В исследовании участвует более 20 городов России с населением не менее 200000 человек из всех федеральных округов, кроме Северного Кавказа и Республики Крым.

Критериями отбора участников анкетирования являются: стаж работы по специальности ≥ 3 лет, стаж работы на текущем месте ≥ 6 мес, наблюдение ≥ 5 пациентов с ВТЭО в течение последнего месяца.

Данные собираются методом личного интервьюирования врача сотрудником аналитического агентства по вопросам формализованной анкеты, внесенным в специальное приложение «Simple Forms» (<http://www.simpleforms.ru/>) на планшете под управлением операционной системы «Android» (перечень

вопросов представлен в Приложении 1 онлайн). Длительность одного интервью составляет в среднем 30-35 мин. Анкетирование проводится в свободное от работы время и оплачивается респонденту. Дополнительной информации, кроме той, что была приведена в анкете, врачам не предоставлялась.

Статистический анализ. Пакет обезличенных результатов анкетирования был предоставлен авторам в виде таблиц формата Microsoft Office Excel. Статистическая обработка данных произведена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 26. Проверка распределения произведена с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Абсолютные величины представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25%; 75%]. Для сравнения абсолютных величин использован тест Манна-Уитни, для сравнения относительных – точный тест Фишера. Статистически значимым принято значение $p < 0,05$.

Результаты

Для анализа были использованы данные восьмой волны электронного анкетирования 104 врачей, собранные в период с 11 декабря 2019 г. по 20 января 2020 г. Выборку составили 50 стационарных сосудистых хирургов и 54 амбулаторных специалиста, из которых 12 являлись сосудистыми хирургами, флебологами или ангиологами и 42 – хирургами общей практики. За предшествующий анкетированию месяц работы респонденты наблюдали от 5 до 100 (10 [6;12]) пациентов с ВТЭО (общее число больных – 1236). При этом в стационарных условиях наблюдались от 5 до 40 (10 [6;13]) больных (общее число – 568), а в амбулаторных учреждениях – от 5 до 100 (10 [6;12]) пациентов (общее число – 668).

По данным сосудистых хирургов городских стационаров, 6 [5;10] пациентов были госпитализированы с первичным эпизодом ВТЭО и 2 [1;4] больных находились на лечении с повторным тромботическим событием. Таким образом, доля пациентов с первичным и повторным эпизодом ВТЭО составила 75% и 25% соответственно. Амбулаторные хирурги сообщили, что 2 [1;4] пациента были пролечены по поводу подтвержденного эпизода ВТЭО в амбулаторных условиях без предварительной госпитализации в стационар, что составило 27,5% от всех наблюдаемых за последний месяц больных. На прием к амбулаторному хирургу сразу после выписки из стационара пришло 3 [2;5] пациента, что соответствовало 34,7%. Амбулаторные учреждения по поводу ранее перенесенного ВТЭО посещали 2 [1;4] человека, что составило 36,8% от их общего числа. Оставшийся 1% пациентов с ВТЭО (0-3 пациента на каждого респондента) посещали амбулаторного хирурга по другим причинам, характер которых не был отражен в предоставленных данных.

Table 1. Etiological characteristics of venous thromboembolic complications observed by the surveyed surgeons

Таблица 1. Этиологическая характеристика ВТЭО, наблюдавшихся опрошенными хирургами

Характеристика ВТЭО	Всего		Стационарные хирурги		Амбулаторные хирурги		p
	n	%	n	%	n	%	
Онко-ассоциированное ВТЭО	1 (0-2)	13,5	2 (0-3)	17,6	0 (0-1)	10,0	<0,001
Повторный эпизод ВТЭО после завершения терапии антикоагулянтами	1 (0-2)	9,3	1 (0-2)	10,2	0 (0-2)	8,5	0,178
Повторный эпизод ВТЭО на фоне терапии антикоагулянтами	0 (0-1)	11,7	0 (0-1)	4,9	0 (0-2)	17,5	0,076
Первичный эпизод клинически неспровоцированного ВТЭО	2 (1-5)	27,3	2 (1-5)	28,7	2 (1-5)	26,2	0,565
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного малым транзиторным фактором	1 (0-2)	13,3	2 (1-3)	16,2	1 (0-2)	10,8	0,061
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного малым персистирующим фактором	1 (0-2)	12,6	0 (0-2)	13,0	1 (0-2)	12,3	0,504
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного большим транзиторным фактором	1 (0-2)	12,2	0 (0-2)	9,3	1 (0-2)	14,7	0,200

Абсолютные величины представляют собой медиану (с интерквартильным размахом) количества пациентов с ВТЭО, наблюдавшихся респондентами в течение предыдущего месяца, рассчитанные на основании индивидуальных ответов; проценты рассчитаны по отношению к общему числу наблюдавшихся всеми респондентами пациентов (всего – 1236, стационарные хирурги – 568, амбулаторные хирурги – 668); p вычислено для различий между стационарными и амбулаторными хирургами с помощью теста Манна-Уитни на основании медианы индивидуальных ответов ВТЭО – венозные тромбоэмбolicкие осложнения

Этиологическая структура наблюдавшихся венозных тромбоэмбolicких осложнений представлена в табл. 1. Чаще всего хирурги наблюдали эпизоды клинически неспровоцированных ВТЭО (27,3%), примерно с одинаковой частотой встречались тромботические события, спровоцированные большим транзиторным, малым транзиторным и малым персистирующим факторами: 12,2%, 13,3% и 12,6% соответственно. Также часто наблюдались тромботические события, ассоциированные с активным онкологическим заболеванием (13,5%). Реже хирурги сообщали о выявлении повторных эпизодов ВТЭО, возникших на фоне проведения (11,7%) или после завершения (9,3%) терапии антикоагулянтами. Статистически значимые различия по этиологической структуре тромботических событий в условиях стационарных и амбулаторных учреждений обнаруживались лишь по частоте встречаемости онко-ассоциированных тромбозов, которые чаще наблюдали стационарные хирурги (17,6% против 10,0%). Тенденцию в отношении повторного эпизода ВТЭО, возникшего на фоне терапии антикоагулянтами, чаще наблюдали амбулаторные хирурги (17,5% против 4,9%). Противоположная тенденция была выявлена в отношении ВТЭО, спровоцированного малым транзиторным фактором, который чаще наблюдали хирурги стационаров (16,2% против 9,8%).

На вопрос о длительности антикоагулянтной терапии при ВТЭО различной этиологии отвечали только те хирурги, которые наблюдали соответствующие категории пациентов в течение последнего месяца. Результаты представлены в табл. 2 и на рис. 1. В большинстве случаев специалисты отдавали предпочтение продленному режиму использования антикоагулянтов. При онко-ассоциированном тромбозе 89% хирургов предпочли длительность лечения более 3 мес, а 50%

респондентов поддержали прием антикоагулянта до 1 года и более. При этом стационарные хирурги были более склонными к продлению лечения сверх 12 мес (49% против 20%, p=0,08). При повторном эпизоде ВТЭО, возникшем после завершения антикоагулянтной терапии, только половина респондентов, как среди стационарных (48%), так и амбулаторных (50%) хирургов, поддержали продленное лечение свыше одного года. При рецидиве ВТЭО, возникшем на фоне терапии антикоагулянтами, доля специалистов, склоняющихся к продленному лечению, оказалась еще ниже (37%), в особенности, среди амбулаторных хирургов (33% против 43%, p=0,729). Стоит отметить, что только 38 из 104 (37%) опрошенных специалистов столкнулись с подобной категорией венозных тромбоэмбolicких осложнений, и вопрос о качестве антикоагулянтной терапии (режим дозирования, достижение целевых показателей МНО, комплаентность и пр.) у этих пациентов не входил в задачи проведенного анкетирования. При лечении первого эпизода клинически неспровоцированного ВТЭО половина респондентов предпочла проведение антикоагулянтной терапии ограниченной длительности (3-6 мес.). Продленную терапию до 1 года и более поддержали только 28% стационарных и 12% амбулаторных хирургов (p=0,101). Лечение первого эпизода ВТЭО, спровоцированного малым транзиторным фактором, более 60% специалистов предложило завершить через 3-6 мес. Что касается тромботического события, возникшего на фоне малого персистирующего фактора, то 85% респондентов высказалось за продление терапии сверх 3 мес с относительно равномерным распределением приверженцев лечения на протяжении 6, 12 мес и более. При лечении ВТЭО, спровоцированного большим транзиторным фактором риска, большинство специалистов (61%) высказалось за те-

Table 2. Duration of prescription of anticoagulants by the surveyed surgeons, depending on the etiological characteristics of venous thromboembolic complications

Таблица 2. Длительность назначения антикоагулянтов опрошенными хирургами в зависимости от этиологической характеристики ВТЭО

Характеристика ВТЭО	Все хирурги				Стационарные хирурги				Амбулаторные хирурги			
	До 3-х мес.	3-6 мес.	7-12 мес.	Более 12 мес.	До 3-х мес.	3-6 мес.	7-12 мес.	Более 12 мес.	До 3-х мес.	3-6 мес.	7-12 мес.	Более 12 мес.
Онко-ассоциированное ВТЭО	6/54 (11)	21/54 (39)	6/54 (11)	21/54 (39)	4/35 (11)	10/35 (29)	4/35 (11)	17/35 (49)	2/19 (11)	11/19 (58)	2/19 (11)	4/19 (20)
Повторный эпизод ВТЭО после завершения терапии антикоагулянтами	5/55 (9)	13/55 (24)	10/55 (18)	27/55 (49)	4/31 (13)	7/31 (23)	5/31 (16)	15/31 (48)	1/24 (4)	6/24 (25)	5/24 (21)	12/24 (50)
Повторный эпизод ВТЭО на фоне терапии антикоагулянтами	4/38 (10)	12/38 (32)	8/38 (21)	14/38 (37)	2/14 (14)	1/14 (7)	5/14 (36)	6/14 (43)	2/24 (8)	11/24 (46)	3/24 (13)	8/24 (33)
Первичный эпизод клинически неспровоцированного ВТЭО	23/83 (28)	43/83 (52)	12/83 (14)	5/83 (6)	9/42 (21)	21/42 (51)	9/42 (21)	3/42 (7)	14/41 (34)	22/41 (54)	3/41 (7)	2/41 (5)
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного малым транзиторным фактором	20/72 (28)	45/72 (62)	4/72 (6)	3/72 (4)	10/38 (26)	23/38 (61)	3/38 (8)	2/38 (5)	10/34 (29)	22/34 (65)	1/34 (3)	1/34 (3)
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного малым персистирующим фактором	8/53 (15)	17/53 (33)	14/53 (26)	14/53 (26)	2/24 (8)	7/24 (29)	8/24 (34)	7/24 (29)	6/29 (21)	10/29 (35)	6/29 (21)	7/29 (23)
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного большим транзиторным фактором	17/54 (31)	33/54 (61)	3/54 (6)	1/54 (2)	4/22 (18)	17/22 (77)	1/22 (5)	0/22 (0)	13/32 (41)	16/32 (50)	2/32 (6)	1/32 (3)

Данные приведены в виде абсолютных величин и процентов (указаны в скобках); на вопрос отвечали только те хирурги, которые наблюдали соответствующих пациентов в течение последнего месяца; процент рассчитан по отношению к числу полученных ответов

ВТЭО – венозные тромбоэмбolicеские осложнения

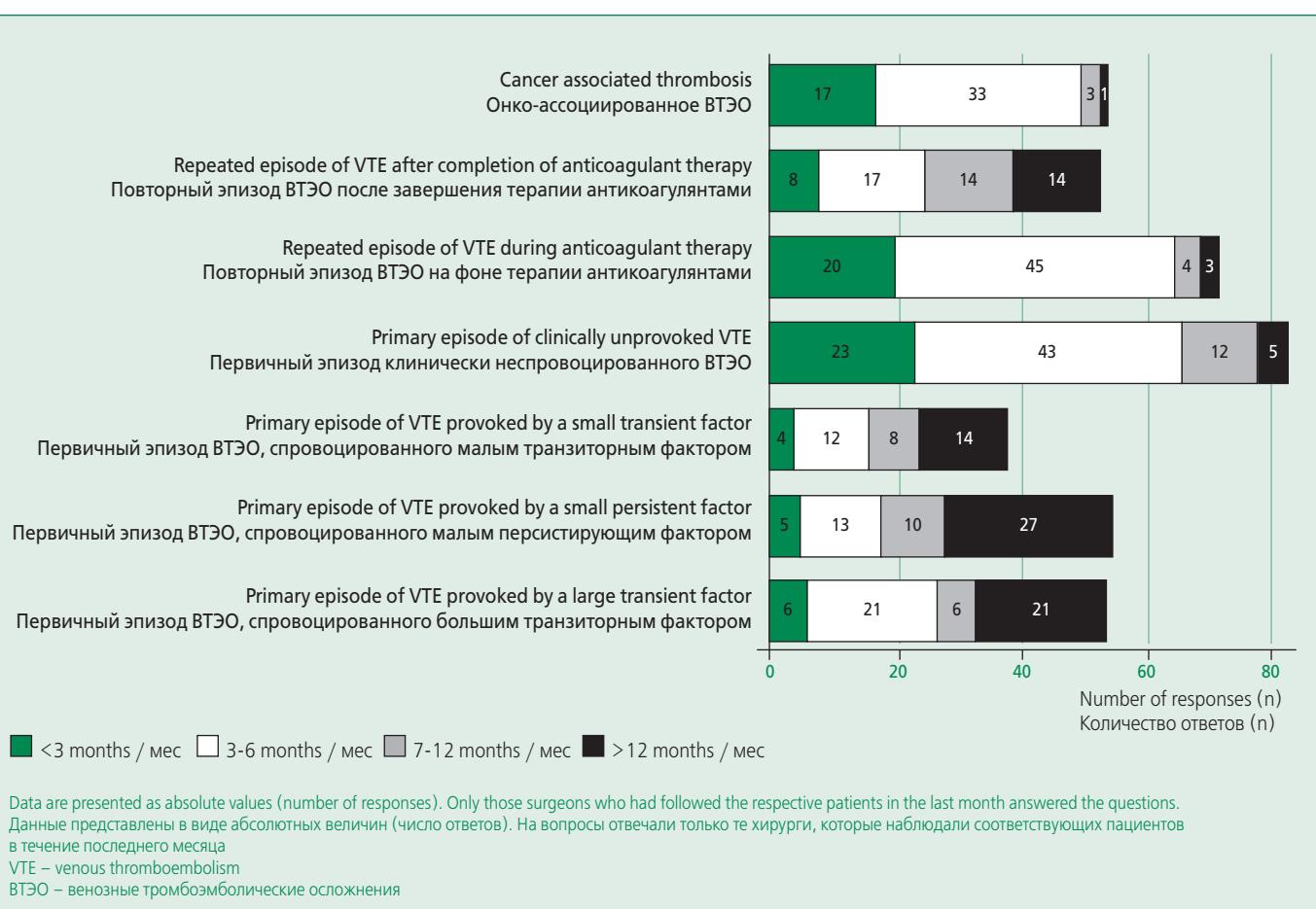


Figure 1. Duration of anticoagulant therapy depending on the characteristics of venous thromboembolic complications.

Рисунок 1. Длительность антикоагулянтной терапии в зависимости от характеристики ВТЭО.

Table 3. Compliance of the preferences of the surveyed surgeons on the duration of anticoagulant therapy for venous thromboembolic complications to the current clinical guidelines of the European Society of Cardiology [18]

Таблица 3. Соответствие предпочтений опрошенных хирургов по длительности антикоагулянтной терапии ВТЭО актуальным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов [18]

Рекомендация	Уровень рекомендации	Частота соблюдения рекомендации				
		Все хирурги	Стационарные хирурги	Амбулаторные хирурги	Сосудистые хирурги	Общие хирурги
Антикоагулянтная терапия ≥3 мес рекомендуется всем пациентам	I A	Не подлежит оценке, т.к. меньшая длительность терапии не была предусмотрена вариантами ответов				
Пациентам с первым эпизодом ВТЭО, спровоцированным большим транзиторным фактором, рекомендовано прекращение антикоагулянтной терапии спустя 3 мес	I B	17/54 (32)	4/22 (18)	13/32 (41)	6/31 (19)†	11/23 (48)†
Лечение в течение неопределенного длительного срока рекомендовано пациентам, имеющим рецидив ВТЭО, не связанный с большим транзиторным фактором риска*	I B	27/55 (49) 14/38 (37)	15/31 (48) 6/14 (43)	12/24 (50) 8/24 (33)	19/39 (49) 10/20 (50)	8/16 (50) 4/18 (22)
Неопределенную длительную антикоагулянтную терапию следует рассмотреть пациентам без идентифицированного фактора риска, вызвавшего первый эпизод	IIa A	5/83 (6)	3/42 (7)	2/41 (5)	4/52 (8)	1/31 (3)
Онко-ассоциированные тромбозы рекомендуется лечить на протяжении 3-6 мес	IIa A	21/54 (39)	10/35 (29)†	11/19 (58)†	14/30 (32)†	7/10 (70)†
Для пациентов с онкологическим заболеванием следует продлить антикоагулянтную терапию сверх 6 мес на неопределенном долгий срок или до тех пор, пока онкологический процесс не будет извлечен**	IIa B	27/54 (50)	21/35 (60)†	6/19 (32)†	25/44 (57)†	2/10 (20)†
Антикоагулянтную терапию в течение неопределенного долгого времени следует рассмотреть пациентам с первым эпизодом ВТЭО, связанным с персистирующим фактором риска, отличным от антифосфолипидного синдрома	IIa C	14/53 (26)	7/24 (29)	7/22 (24)	11/31 (36)	3/22 (14)
Антикоагулянтную терапию в течение неопределенного долгого времени следует рассмотреть пациентам с первым эпизодом ВТЭО, спровоцированным малым транзиторным фактором	IIa C	3/72 (4)	2/38 (5)	1/34 (3)	2/48 (4)	1/23 (4)
Данные представлены в виде абсолютных величин (число правильных ответов по отношению к общему числу ответов) и процента (в скобках), рассчитанного в отношении общего числа ответов						
*рубрика объединяет две категории ВТЭО из формализованной анкеты: повторный эпизод ВТЭО после завершения терапии антикоагулянтами (верхняя строка) и повторный эпизод ВТЭО на фоне терапии антикоагулянтами (нижняя строка)						
**статус онкологического заболевания не уточнялся в вопросах формализованной анкеты						
† $p<0,05$ при сравнении числа ответов среди стационарных и амбулаторных хирургов, ‡ $p<0,05$ при сравнении числа ответов среди сосудистых и общих хирургов						
ВТЭО – венозные тромбоэмбolicеские осложнения						

терапию антикоагулянтами в течение 3-6 мес. При этом 5% стационарных и 9% амбулаторных хирургов были готовы продлевать лечение до 1 года и более ($p=0,638$).

Полученные ответы были сопоставлены с международными рекомендациями по длительности антикоагулянтной терапии ВТЭО Европейского общества кардиологов [18]. Результаты выполненного анализа представлены в табл. 3. Общее совпадение ответов с положениями международных рекомендаций варьировало от 4% для эпизода ВТЭО, спровоцированного малым транзиторным фактором, до 50% для онко-ассоциированного тромбоза. Статистически значимые различия между стационарными и амбулаторными хирургами наблюдались в категории онко-ассоции-

рованного тромбоза. Ответы специалистов амбулаторного звена в большей степени соответствовали рекомендациям по проведению антикоагулянтной терапии стандартной длительности 3-6 мес (58% против 29%). Стационарные хирурги, в свою очередь, чаще предполагали проведение более длительного лечения, что соответствует категории пациентов, не излеченных от онкологического заболевания в течение первого полугода наблюдения (60% против 32%). Аналогичные различия наблюдались и при сравнении ответов сосудистых и общих хирургов. Сосудистые хирурги чаще демонстрировали следование рекомендации продленного лечения онко-ассоциированного тромбоза (57% против 20%), в то время как общие хирурги в большей степени поддерживали терапию стандартной

Table 4. Tactics of patient management after making a decision on the end of anticoagulant therapy

Таблица 4. Тактика ведения пациента после принятия решения о завершении антикоагулянтной терапии

Характеристика ВТЭО	Все хирурги		Стационарные хирурги		Амбулаторные хирурги	
	Отмена	Другой препарат	Отмена	Другой препарат	Отмена	Другой препарат
Онко-ассоциированное ВТЭО	14/20 (70)	6/20 (30)	5/7 (71)	2/7 (29)	9/13 (69)	4/13 (31)
Повторный эпизод ВТЭО после завершения терапии антикоагулянтами	9/16 (56)	7/16 (44)	4/6 (67)	2/6 (33)	5/10 (50)	5/10 (50)
Повторный эпизод ВТЭО на фоне терапии антикоагулянтами	11/18 (61)	7/18 (39)	4/6 (67)	2/6 (33)	7/12 (58)	5/12 (42)
Первичный эпизод клинически неспровоцированного ВТЭО	31/42 (74)	11/42 (26)	17/22 (77)	5/22 (22)	14/20 (70)	6/20 (30)
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного малым транзиторным фактором	61/67 (91)	6/67 (9)	32/34 (94)	2/34 (6)	29/33 (88)	4/33 (12)
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного малым персистирующим фактором	11/23 (48)	12/23 (52)	4/10 (40)	6/10 (60)	7/13 (54)	6/13 (46)
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного большим транзиторным фактором	55/59 (93)	4/59 (7)	30/32 (94)	2/32 (6)	25/27 (93)	2/27 (7)

Данные приведены в виде абсолютных величин и процентов (указаны в скобках); на вопрос отвечали только те хирурги, которые рассматривали завершение терапии в определенный промежуток времени; процент рассчитан по отношению к числу полученных ответов

ВТЭО – венозные тромбоэмбolicкие осложнения

длительности 3-6 мес (70% против 32%). Ответы об щих хирургов также чаще соответствовали современ ным рекомендациям по ограниченной длительности лечения тромботических событий, спровоцированных большим транзиторным фактором (48% против 19%). В среднем только 30% всех ответов опрошенных спе циалистов согласовывались с актуальными рекомен дациями.

Варианты дальнейшей тактики ведения пациента после принятия решения о завершении антикоагу ляントной терапии представлены в табл. 4. В большинстве случаев респонденты поддерживали полную отмену любых антитромботических препаратов, но в отдельных ситуациях предлагали продолжить лечение альтернативными средствами. Чаще всего подобное пред ложение высказывалось в отношении пациентов, перенесших ВТЭО, спровоцированное малым персисти рующим фактором (52%), рецидив ВТЭО (39-44%), онко-ассоциированный тромбоз (30%) и клинически неспровоцированное тромботическое событие (26%). Реже всего альтернативные средства рассматривались для больных, имевших большую клиническую прово кацию. Для вторичной профилактики тромбоза пред лагались ацетилсалициловая кислота (АСК), клопи дрогрел, дипиридамол, суподексид, диосмин и цило стазол.

Обсуждение

В основе эффективной терапии ВТЭО лежит не только выбор адекватного препарата, соблюдение ре

жима его дозирования и сохранение высокой ком плаентности, но и определение оптимальной продол жительности лечения. На сегодня установлено, что минимальный период применения антикоагулянта со ставляет 3 мес для любого тромбоза и 6 мес для онко ассоциированного эпизода. Объединенные данные из рандомизированных клинических исследований демонстрируют, что ранее прекращение лечения ас социируется с 1,5-кратным увеличением риска реци дива ВТЭО [23]. В условиях реальной клинической практики преждевременное завершение антикоагу ляントной терапии (в том числе, по причине геморра гических осложнений) ассоциируется с 8-кратным увеличением вероятности неблагоприятного исхода (фатальная ТЭЛА, внезапная смерть, симптоматический рецидив ВТЭО) на протяжении последующего месяца наблюдения [24], при этом частота летального исхода достигает 1%. Между тем, дальнейшее увеличение длительности антикоагулянтной терапии не влияет на опасность рецидива ВТЭО по ее завершению [23], иначе говоря, после стандартных 3 мес лечения пациент защищен от повторных тромботических событий лишь до тех пор, пока продолжает принимать препарат, но после завершения лечения риск рецидива ВТЭО воз вращается к некому индивидуальному уровню. Оценка величины последнего и его соотношение с риском геморрагических осложнений лежит в основе опреде ления показаний для продленной терапии [25]. В со ответствии с актуальной версией клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов риск

повторного тромбоза может считаться низким при вероятности его развития менее 3% в год, умеренным – 3-8% в год и высоким – более 8% в год [18].

Минимальной (стремящейся к нулю) опасностью рецидива характеризуются эпизоды ВТЭО, спровоцированные операцией и травмой (большой транзиторный фактор), поэтому продление терапии сверх стандартных 3-х мес в таких случаях не рекомендуется [26].

Промежуточное место занимают тромбозы, спровоцированные малыми (нехирургическими) транзиторными факторами, при которых вероятность рецидива может достигать 4% в год [26]. Среди последних противоречивыми характеристиками обладают тромбозы, спровоцированные оральными контрацептивами. В одних работах утверждается, что риск рецидива ВТЭО, возникшего на фоне приема эстроген-содержащих препаратов, не отличается от такового при клинически неспровоцированном тромбозе, и достигает 3,8% в год [27]. В то же время другие работы утверждают, что вероятность повторного тромбоза снижается в два раза при провокации первичного эпизода гормональными контрацептивами в сравнении с отсутствием клинической провокации, составляя те же самые 3,7% в год [28]. Объединенный анализ исследований EINSTEIN Extension и Choice, оценивших эффективность и безопасность применения ривароксабана в дозе 10 мг и 20 мг/сут в сравнении с плацебо и ацетилсалicyловой кислотой в рамках продленной терапии ВТЭО показал, что частота рецидива ТГВ и ТЭЛА, спровоцированных малым транзиторным фактором, достигает 7,1% в год на фоне применения плацебо и 4,2% в год при использовании АСК, и статистически значимо не отличается от такового при клинически неспровоцированном тромбозе [29]. Относительно новой группой являются ВТЭО, спровоцированные малым персистирующим фактором. Ежегодная частота повторных тромботических событий при таких состояниях достигает 10,7% после прекращения антикоагулянтной терапии и 4,5% при переходе на АСК, и также статистически значимо не отличается от вероятности рецидива при клинически неспровоцированном тромбозе [8]. Венозные тромбоэмбolicкие осложнения, возникающие в отсутствие идентифицированного фактора риска (клинически неспровоцированные или идиопатические) отличаются умеренно-высоким риском рецидива, достигающего 8-10% в течение первого года с кумулятивной частотой на уровне 13-19% через 2 года, 21-29% через 5 лет и 28-45% через 10 лет после отмены антикоагулянтов [6]. Высокая вероятность повторных тромботических событий при отсутствии ясных причин требует индивидуального подхода к определению длительности антикоагулянтной терапии, для чего были разработаны специальные

шкалы и предиктивные модели (HERDOO2, VPM, DASH, DAMOVES) [25]. Современные рекомендации Европейского общества кардиологов объединяют ВТЭО, спровоцированные малыми транзиторными и персистирующим факторами, а также клинически неспровоцированные эпизоды в группу умеренного риска рецидива, для которой рекомендуется продленная антикоагулянтная терапия сверх стандартных 3 мес [18]. Между тем, сила рекомендации варьирует в зависимости от характеристики первичного эпизода (табл. 3).

Высоким риском рецидива характеризуются онкоассоциированные тромбозы, при которых кумулятивная частота развития повторных ВТЭО превышает 20% за первый год наблюдения и достигает 43% через 5 лет [8], именно поэтому они относятся к группе высокого риска рецидива [18]. В таких ситуациях Европейское общество кардиологов рекомендует проводить антикоагулянтную терапию в течение 3-6 мес и продлевать ее до полного излечения рака. Американское общество клинических онкологов уточняет, что минимальная длительность применения антикоагулянтов у пациентов со злокачественным новообразованием составляет 6 мес, и продление требуется в том случае, если сохраняется активное онкологическое заболевание (продолжается специфическое лечение, имеются метастазы или местный рецидив опухоли) по прошествии указанного периода [19]. Частота рецидива ВТЭО у пациентов с подтвержденным антифосфолипидным синдромом достигает 3-24% в год, что также позволяет отнести их к группе высокого риска и рекомендовать продленную антикоагулянтную терапию [30-32]. Следует отметить, что применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у такой категории больных не рекомендуется в связи с недостаточной эффективностью последних, в особенности – у лиц, одновременно имеющих три серологических маркера (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеиду-1) или артериальные тромботические события в анамнезе [33,34]. В подобных ситуациях предпочтение следует отдавать антагонистам витамина К (АВК). Что касается рецидивирующих эпизодов ВТЭО, то их точное влияние на риск повторного тромбообразования не рассчитано. Авторы рекомендаций 2012 г. Американской коллегии торакальных врачей предположили, что повторный эпизод клинически неспровоцированного тромбоза увеличивает риск рецидива ВТЭО в 1,5 раза, что соответствует 15% в год и также позволяет отнести этот сценарий к категории высокого риска [35]. Для всех больных из группы высокого риска рекомендуется антикоагулянтная терапия на протяжении неопределенного долгого периода времени.

Несмотря на наличие ясных клинических рекомендаций длительность лечения ТГВ и ТЭЛА с помощью

антикоагулянтов в условиях реальной клинической практики может существенно отличаться. При анализе данных из регистра RIETE было показано, что специалисты склонны продлевать терапию до 12 мес и более не только при онко-ассоциированных (43,2% случаев) и клинически неспровоцированных (55,1% случаев) эпизодах ВТЭО, но и при тромботических событиях, спровоцированных транзиторным фактором (41,9% случаев) [20]. Таким образом, была выявлена общая тенденция к увеличению длительности лечения антикоагулянтами даже при отсутствии объективных показаний. С другой стороны, появление прямых оральных антикоагулянтов, в том числе, их редуцированных (профилактических) доз, обеспечило повышение безопасности продленной терапии ВТЭО. Современные мета-анализы демонстрируют, что ПОАК в рамках вторичной профилактики ТГВ и ТЭЛА по эффективности не уступают АВК, но не увеличивают риск развития больших геморрагических осложнений в сравнении с отказом от профилактики [36]. Более того, в условиях реальной клинической практики использование ПОАК по сравнению с АВК ассоциируется со снижением общей смертности на 27%, преимущественно за счет снижения риска развития фатальных ВТЭО и кровотечений [37]. Указанные факты находят отражение в современных клинических рекомендациях, которые призывают ограничивать длительность антикоагулянтной терапии тремя месяцами только при эпизодах ВТЭО, спровоцированных большим транзиторным фактором.

Проведенный опрос показывает, что российские хирурги недостаточно объективно оценивают риск рецидива ВТЭО по клинической характеристике первичного эпизода. Наибольшая согласованность с современными международными рекомендациями была продемонстрирована для онко-ассоциированного тромбоза, наименьшая – для тромбоза, спровоцированного малым транзиторным и персистирующим факторами. Между тем, последние две категории слабо отражены в актуальной версии отечественных клинических рекомендаций [16]. К сожалению, названный документ следует считать устаревшим, поэтому ответы респондентов было решено сверять с наиболее свежими международными рекомендациями. Недостаточная настороженность хирургов была выявлена

также в отношении рецидивирующих ВТЭО. Менее половины специалистов высказалось в пользу продленного свыше 12 мес лечения вопреки наличию подобного предписания в отечественных рекомендациях.

Полученные данные являются первой попыткой оценить паттерн применения антикоагулянтов для лечения и вторичной профилактики ВТЭО в условиях реальной клинической практики на территории России. Основным ограничением исследования является то, что оно исходно имело коммерческое направление, авторы не участвовали в формулировке вопросов для анкетирования, которые не всегда соответствовали задачам анализа, а трактовка ответов осуществлялась на усмотрение авторов. Как бы то ни было, полученная информация позволяет оценить степень осведомленности хирургов о показаниях к продленной антикоагулянтной терапии ВТЭО и может служить основой для дальнейшего повышения квалификации врачей.

Заключение

Соответствие длительности антикоагулянтной терапии в условиях реальной клинической практики международным клиническим рекомендациям варьирует в пределах 4-50% и в среднем не превышает 30%. Хирурги, занимающиеся ведением пациентов с ВТЭО, определяя длительность антикоагулянтной терапии, демонстрируют тенденцию к ее ограничению в ситуациях, когда целесообразен длительный прием антикоагулянтов (клинически неспровоцированные и рецидивирующие ВТЭО) и, наоборот, к увеличению продолжительности лечения, когда в этом нет никакой необходимости (ВТЭО, спровоцированные большим транзиторным фактором).

Отношения и Деятельность: Навасардян А.Р. на момент написания публикации являлся федеральным медицинским советником компании АО «Байер». Компания АО «Байер» осуществляла только научную поддержку данной публикации. Эти факты не повлияли на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities: A.R.N. was a federal medical advisor to Bayer JSC at the time of writing. Bayer JSC provided only scientific support for this publication. These facts did not affect the authors' own opinions.

References / Литература

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363-71. DOI:10.1161/atvaha.114.304488.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340-7. DOI:10.1161/circresaha.115.306841.
3. Martin KA, Molsberry R, Cuttica MJ, et al. Time Trends in Pulmonary Embolism Mortality Rates in the United States, 1999 to 2018. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(17):e016784. DOI:10.1161/JAHA.120.016784.
4. Brahmamad A, Abougergi MS, Ochoa Chaar CI National trends in hospitalizations for venous thromboembolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(5):621-629.e2. DOI:10.1016/j.jvs.2017.04.006.
5. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):1-7. DOI:10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001.
6. Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2019;366:i4363. DOI:10.1136/bmj.i4363.
7. Mearns ES, Coleman CI, Patel D, et al. Index clinical manifestation of venous thromboembolism predicts early recurrence type and frequency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1043-52. DOI:10.1043.52.10.1111/jth.12914.
8. Heit JA, Lahr BD, Ashrani AA, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence, adjusted for treatments and interim exposures: a population-based case-cohort study. *Thromb Res.* 2015;136(2):298-307. DOI:10.1016/j.thromres.2015.06.030.
9. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med.* 1999;159(5):445-53. DOI:10.1001/archinte.159.5.445.
10. Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2006;4(9):1891-6. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.02058.x.
11. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual vein thrombosis and the risk of subsequent serious complications. *Thromb Res.* 2015;136(1):178-9. DOI:10.1016/j.thromres.2015.04.038.
12. Biloni F, Ceresa M, Milan M, et al. The impact of deep vein thrombosis on the risk of subsequent cardiovascular events: a 14-year follow-up study. *Int Angiol.* 2017;36(2):156-9. DOI:10.23736/s0392-9590.16.03664-6.
13. Golemi i, Cote L, Iftekhar O, et al. Incidence of major adverse cardiovascular events among patients with provoked and unprovoked venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica Registry. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):353-359.e1. DOI:10.1016/j.jvs.2019.03.011.
14. Young L, Ockelford P, Milne D, et al. Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006;4(9):1919-24. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.02120.x.
15. Savory L, Harper P, Ockelford P. Posttreatment ultrasound-detected residual venous thrombosis: a risk factor for recurrent venous thromboembolism and mortality. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(5):403-8. DOI:10.1097/MCP.0b013e32821642fb.
16. Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kirienko AI, et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE). *Флебология.* 2015. 9(4-2):1-52 (In Russ.) [Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015;9(4-2):1-5].
17. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-52. DOI:10.1161/j.chest.2015.11.026.
18. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. E.S.C.S.D., 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/euroheartj/ehz405.
19. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520. DOI:10.1200/jco.19.01461.
20. Ageno W, Samperiz A, Caballero R, et al. Duration of anticoagulation after venous thromboembolism in real world clinical practice. *Thromb Res.* 2015;135(4):666-72. DOI:10.1016/j.thromres.2015.02.001.
21. Bikdeli B, Jimenez D, Hawkins M, et al. Design and Methodology of the Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost.* 2018;118(1):214-24. DOI:10.1160/th17-07-0511.
22. Jones TL, Baxter MA, Khanduja V. A quick guide to survey research. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013;95(1):5-7. DOI:10.1308/003588413x13511609956372.
23. Boutitie F, Pineau L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ.* 2011;342:d3036. DOI:10.1136/bmj.d3036.
24. Nieto JA, Mora D, Bikdeli B, et al. Thirty-day outcomes in patients with proximal deep vein thrombosis who discontinued anticoagulant therapy prematurely. *Thrombosis Research.* 2020;189:61-8. DOI:10.1016/j.thromres.2020.03.001.
25. Lobastov KV. Contemporary approaches to determine the duration of anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Khirurgija.* 2019;(5):94-103 (In Russ.) [Лобастов К.В., Современные подходы к определению длительности антикоагулянтной терапии венозных тромбоэмболических осложнений. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019(5):94-103]. DOI:10.17116/hirurgia20190519426.
26. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.* 2003;362(9383):523-6. DOI:10.1016/S0140-6736(03)14111-6.
27. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after a first oestrogen-associated episode. Data from the REVERSE cohort study. *Thromb Haemost.* 2010;104(3):498-503. DOI:10.1160/th09-10-0685.
28. Tosoletti A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1019-25. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x.
29. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv.* 2018;2(7):788-96. DOI:10.1182/bloodadvances.2018017160.
30. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med.* 1996;100(5):530-6. DOI:10.1016/s0002-9343(96)00060-5.
31. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1133-8. DOI:10.1056/NEJMoa035241.
32. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):848-53. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01340.x.
33. Fazili M, Stevens SM, Woller SC. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome with venous thromboembolism: Impact of the European Medicines Agency guidance. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 2020;4(1):9-12. DOI:10.1002/rth2.12287.
34. Bauersachs R, Langer F, Kalka C, et al. Treatment of the antiphospholipid syndrome with direct oral anticoagulants Position statement of German societies. *Vasa.* 2019;48(6):483-486. DOI:10.1024/0301-1526/a000815.
35. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419s-e496s. DOI:10.1378/chest.11-2301.
36. Mai V, Bertoletti L, Cucherat M, et al. Extended anticoagulation for the secondary prevention of venous thromboembolic events: An updated network meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214134. DOI:10.1371/journal.pone.0214134.
37. Bounaimeaux H, Haas S, Farjat AE, et al. Comparative effectiveness of oral anticoagulants in venous thromboembolism: GARFIELD-VTE. *Thromb Res.* 2020;191:103-112. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.036.

About the Authors / Информация об авторах

Лобастов Кирилл Викторович [Kirill V. Lobastov]

eLibrary SPIN 2313-0691, ORCID 0000-0002-5358-7218

Навасардян Артур Рубенович [Artur R. Navasardyan]

eLibrary SPIN 8497-8485, ORCID 0000-0002-4022-2981

Счастливцев Илья Вениаминович [Ilya V. Schastlivtsev]

eLibrary SPIN 7329-6994, ORCID 0000-0002-1306-1502

Приверженность посещению поликлиники и отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, по данным амбулаторного этапа наблюдения в регистре РЕГИОН-М (посещение поликлиники и выживаемость после инсульта)

Марцевич С.Ю.¹, Толпигина С.Н.^{1*}, Чернышева М.И.², Загребельный А.В.¹,
Воронина В.П.¹, Лукьянов М.М.¹, Кутишенко Н.П.¹, Дмитриева Н.А.¹, Лерман О.В.¹,
Лукина Ю.В.¹, Благодатских С.В.¹, Окшина Е.Ю.¹, Парсаданян Н.Э.², Драпкина О.М.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины,
Москва, Россия

²Городская Поликлиника №218, Москва, Россия

Цель. Оценить двухлетнюю выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), в зависимости от приверженности посещению ими районной поликлиники до и после выписки из стационара.

Материал и методы. В амбулаторную часть регистра РЕГИОН-М были включены 684 пациента, прикрепленных к Городской поликлинике №64 г. Москвы, выписанных из Городской клинической больницы им. Ф.И. Иноземцева г. Москвы в период с 1.01.2012 г. по 30.04.2017 г. с подтвержденным диагнозом ОНМК (мозговой инсульт/транзиторная ишемическая атака).

Результаты. Из всей когорты посещали поликлинику в течение года перед развитием референсного ОНМК 83,2% пациентов и 84,2% – после выписки из стационара. Пациенты, посещавшие поликлинику до и после референсного ОНМК, были старше, чаще имели сахарный диабет, коморбидные заболевания и инвалидность. За 22 мес наблюдения смертность составила 28,8% (197 из 684 человек). Среди лиц, обращавшихся или не обращавшихся в поликлинику до референсного ОНМК, различие в смертности оказалось статистически не значимым (27,4% против 35,7%, $p < 0,1$), при этом смертность была почти в два раза ниже среди пациентов, обращавшихся в поликлинику хотя бы 1 раз после выписки (25,7%), чем среди пациентов, не обратившихся туда после выписки ни разу – 45,4% ($p < 0,0001$). При введении поправки на пол и возраст (относительный риск смерти для них составил 1,009; 95% доверительный интервал 1,005-1,012, $p < 0,0001$), сохранилась статистическая значимость снижения риска смерти при приверженности посещению поликлиники пациентами после выписки – относительный риск смерти 0,366; 95% доверительный интервал 0,269-0,500, $p < 0,0001$.

Заключение. Более низкая смертность среди лиц, посещавших районную поликлинику после перенесенного ОНМК, подтверждает важную роль врачебного наблюдения в постгоспитальном периоде. При этом существует резерв в улучшении отдаленного прогноза жизни больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку, за счет большего охвата пациентов врачебным наблюдением в поликлинике.

Ключевые слова: мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, регистр, отдаленная выживаемость, летальность, врачебное наблюдение, приверженность посещению поликлиники.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Толпигина С.Н., Чернышева М.И., Загребельный А.В., Воронина В.П., Лукьянов М.М., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Благодатских С.В., Окшина Е.Ю., Парсаданян Н.Э., Драпкина О.М. Приверженность посещению поликлиники и отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, по данным амбулаторного этапа наблюдения в регистре РЕГИОН-М (посещение поликлиники и выживаемость после инсульта). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):386-393. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-04.

Adherence to Attendance at Outpatient Clinic and Longterm Survival of Patients after Stroke in Outpatient Setting: the Data of REGION-M Registry

Martsevich S.Yu.¹, Tolpygina S.N.^{1*}, Chernysheva M.I.², Zagrebelsky A.V.¹, Voronina V.P.¹, Lukyanov M.M.¹, Kutishenko N.P.¹, Dmitrieva N.A.¹, Lerman O.V.¹, Lukina Yu.V.¹, Blagodatskikh S.V.¹, Okshina E.Yu.¹, Parsadanyan N.E.², Drapkina O.M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

²Moscow City Polyclinic №218, Moscow, Russia

Aim. Assess the two-year survival rate of patients who have undergone acute cerebral circulation disorder, depending on their commitment to visiting the district polyclinic before and after discharge from the hospital.

Material and methods. The outpatient part of the REGION-M register included 684 patients attached to the Moscow City Polyclinic №64, discharged from the Moscow City Clinical Hospital n.a. F.I. Inozemtsev of from 01.01.2012 to 04.30.2017 with a confirmed diagnosis of acute cerebral circulation disorder (cerebral stroke / transient ischemic attack).

Results. Of the entire cohort, 83.2% of patients and 84.2% after hospital discharge attended the clinic during the year before the development of reference acute cerebral circulation disorder. Patients who attended the clinic before and after the reference stroke were older, more likely to have diabetes, comorbid disease and disability. For 22 months of follow-up, mortality was 28.8% (197 out of 684 people). Among those who applied and did not apply to the clinic before the reference acute cerebral circulation disorder, the difference in mortality tended to be reliable (27.4% versus 35.7%, $p < 0.1$), while mortality was almost twice as low among patients who applied to the clinic at least 1 time after discharge (25.7%) than among patients who did not apply after discharge – 45.4%, $p < 0.0001$. When adjusting for sex and age (the relative risk of death for them was 1.009, 95% confidence interval 1.005-1.012, $p < 0.0001$), the statistical validity of reducing the risk of death was maintained when patients were committed to visiting the clinic after discharge – the relative risk of death 0.366 (95% confidence interval 0.269-0.500, $p < 0.0001$).

Conclusion. Lower mortality among those who visited the district polyclinic after undergoing stroke confirms the important role of medical observation in the posthospital period. At the same time, there is a reserve in improving the long-term prognosis of the lives of patients who have suffered a cerebral stroke or transient ischemic attack, due to greater coverage of patients with medical supervision in the clinic.

Key words: cerebral stroke, transient ischemic attack, registry, long-term survival, mortality, medical follow-up, adherence to visiting a polyclinic.

For citation: Martsevich S.Y., Tolpygina S.N., Chernysheva M.I., Zagrebelyn A.V., Voronina V.P., Lukyanov M.M., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V., Lukina Y.V., Blagodatskikh S.V., Okshina E.Y., Parsadanyan N.E., Drapkina O.M. Adherence to Attendance at Outpatient Clinic and Longterm Survival of Patients after Stroke in Outpatient Setting: the Data of REGION-M Registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):386-393. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-04.

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

Received/Поступила: 18.05.2021

Accepted/Принята в печать: 24.05.2021

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) остается одной из значимых причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире [1]. Большая часть этих пациентов умирает в острой стадии болезни, однако и выжившие больные имеют неблагоприятный прогноз, в первую очередь, из-за высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и повторных ОНМК [1,2]. Особенности развития и исходы острой фазы ОНМК/транзиторной ишемической атаки (ТИА) были изучены в целом ряде российских регистров [3-6]. Представленная публикация является первой, в которой приводятся результаты двухлетнего наблюдения пациентов, перенесших ОНМК, из поликлинической части регистра РЕГИОН-М (РЕГИСТР больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар) с учетом факта посещения ими районной поликлиники. Данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что раннее начало комплекса мер по вторичной профилактике ССО у лиц, перенесших ОНМК, способно значительно снизить риск развития повторного инсульта [7,8], но для этого необходимо продолжение врачебного наблюдения и лечения на амбулаторном этапе. Немаловажную роль в обеспечении эффективной вторичной профилактики ССЗ играет приверженность пациентов не только к лечению, но и к посещению лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), в т.ч. после выписки из стационара. В литературе имеются данные российского регистра ЛИС-3 [9,10], не выявившее статистически значимого влияния на риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и острого коронарного синдрома (ОКС) приверженности к посещению ЛПУ до развития референсного события, но выявившее повышение качества терапии у пациентов, регулярно посещавших ЛПУ. На настоящий момент нет опубликованных результатов исследований, изучавших влияние приверженности посещению ЛПУ на ближайший и отдаленный прогноз жизни перенесших инсульт пациентов.

Учитывая высокую социальную значимость инсульта и важность вторичной профилактики ССО, представляется важным изучить влияние приверженности к

посещению ЛПУ на выживаемость пациентов после перенесенного ОНМК/ТИА в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики.

Цель исследования: оценить двухлетнюю выживаемость больных, перенесших ОНМК или ТИА, в зависимости от приверженности к посещению ими районной поликлиники до и после выписки из стационара.

Материал и методы

Подробно протокол всего госпитально-поликлинического ретроспективно-проспективного регистра РЕГИОН и отдельных его частей был опубликован ранее [11-13]. В данной части исследования использованы данные амбулаторной проспективной части регистра РЕГИОН-М, в которую были включены все пациенты, прикрепленные к Городской поликлинике №64 г. Москвы, выписанные из Городской клинической больницы им. Ф.И. Иноземцева г. Москвы в период с 1.01.2012 г. по 30.04.2017 г. с подтвержденным диагнозом ОНМК: мозговой инсульт или ТИА. Факт прикрепления к Городской поликлинике №64 г. Москвы устанавливается по адресу регистрации, указанному пациентом или его родственниками при поступлении в стационар. На основании электронной базы данных Городской поликлиники №64 были выделены 684 пациента, выписанных за указанный период из данного стационара с диагнозом «ОНМК». Информация, содержащаяся в амбулаторных картах больных, такая как социально-демографические признаки, тип перенесенного ОНМК, наличие факторов риска (ФР), сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний, факта посещения поликлиники и назначенной в поликлинике лекарственной терапии до поступления в стационар по поводу ОНМК, в первые 6 мес после выписки и в более поздние сроки (6-22 мес после выписки), во время последнего состоявшегося визита в поликлинику на момент завершения периода наблюдения, вносились в КИН (Карту Индивидуального Наблюдения). В КИН вносились данные из амбулаторной карты и из документов, вложенных в нее. Учитывались данные о последнем обращении пациентов в поликлинику к врачам любой специальности и терапии, назначенной врачами следующих специальностей:

стей: кардиолог, терапевт, невролог, психиатр. Наличие заболевания фиксировалось на основании любого упоминания в диагнозе до референсного ОНМК. Под приверженностью пациентов посещению ЛПУ понимали зарегистрированный в амбулаторной карте пациента факт обращения в поликлинику по месту жительства (№64) к врачам любой специальности. Медиана длительности наблюдения составила 22 мес (13-37,7). В качестве конечной точки была выбрана «смерть от всех причин» как наиболее точно оцениваемый исход наблюдения. Лиц с неустановленным жизненным статусом на момент завершения периода наблюдения не было, но, поскольку часть больных, включенных в амбулаторно-поликлиническую часть регистра РЕГИОН-М, после выписки из стационара в поликлинику не обращалась, то статус их жизни устанавливался на основании данных ЕМИАС или в телефонном разговоре с родственниками. Доля пациентов, посещавших и не посещавших поликлинику в течение 12 мес до референсного ОНМК, составила 569 из 684 (83,2%), а посещавших хотя бы один раз после выписки за 2 года наблюдения – 576 из 684 (84,2%)

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов применялся пакет статистических программ SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде M (среднее значение) $\pm \sigma$ (среднеквадратичное отклонение), при ненормальном – в виде медианы (ME) и межквартильного диапазона [25%; 75%]. Номинальные и порядковые переменные представлены в виде абсолютного количества и % от общего числа. Различия между группами пациентов определялись при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Для определения прогностической значимости влияния конкретных факторов на общую смертность использовался регрессионный анализ с определением относительного риска (ОР) и 95% доверительных интервалов (ДИ) с корректировкой на заведомо значимые показатели (пол и возраст больных). Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Результаты

Из 684 больных, включенных в амбулаторную часть регистра РЕГИОН-М, мужчин было 286 (41,8%), женщин – 398 (58,2%). Средний возраст мужчин был $65,1 \pm 12,8$ лет, женщин – $71,1 \pm 14,5$ год, т.е. женщины были статистически значимо старше ($p < 0,01$). В табл. 1 представлена клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в амбулаторную часть регистра РЕГИОН-М. Как видно из таблицы, большая часть пациентов перенесла ишемический инсульт (75%) или ТИА (17%) и имела значительную

коморбидную отягощенность как сердечно-сосудистыми (артериальная гипертензия [АГ], ишемическая болезнь сердца [ИБС], хроническая сердечная недостаточность [ХСН], фибрилляция предсердий [ФП]), так и иными соматическими заболеваниями (сахарный диабет [СД], хроническая болезнь почек, хронические заболевания легких). Кроме того, почти 18% пациентов перенесли инсульт ранее.

Несмотря на наличие у большинства пациентов хронических заболеваний, 16,8% пациентов не посещали поликлинику в течение последнего года перед развитием референсного инсульта, а после выписки из стационара 15,6% вообще не появились в районной поликлинике в течение 22 мес наблюдения. Доля пациентов, посетивших поликлинику в первые 6 мес после выписки, была статистически значимо меньше, чем до референсного ОНМК и позже 6 мес (табл. 2).

Для выяснения факторов, которые могли стать причиной обращения и необращения пациентов в поли-

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients who underwent acute cerebrovascular accident in the outpatient part of the REGION-M register (n=684)

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика больных, перенесших ОНМК, в амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М (n=684)

Признак	n (%)
Тип ОНМК	
• ТИА	118 (17,2)
• ишемический	514 (75,1)
• геморрагический	48 (7)
• ишемический+геморрагический	4 (0,05)
ИБС	423 (61,8)
ИМ в анамнезе	84 (12,3)
ОНМК/ТИА в анамнезе	121 (17,7)
ХСН	103 (15)
Фибрилляция предсердий	112 (16,4)
Артериальная гипертензия	574 (83,9)
Порок сердца	13 (2)
Заболевания щитовидной железы	91 (13,3)
Хронические болезни легких	99 (14,5)
Анемия	39 (5,4)
Массивные кровотечения	6 (0,9)
Тромбозы в анамнезе	8 (1,1)
Хроническая болезнь почек	97 (14,2)
Онкологические заболевания	64 (9,4)
Сахарный диабет	122 (17,8)
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака	

Table 2. Visiting the polyclinic by patients who underwent acute cerebrovascular accident at various stages of follow-up (n=684)

Таблица 2. Посещение поликлиники больными, перенесшими ОНМК, на различных этапах наблюдения (n=684)

Параметр	Посещение поликлиники	
	Да	Нет
До ОНМК, n (%)	569 (83,2)	115 (16,8)
После ОНМК (в любое время), n (%)	576 (84,2)	108 (15,8)
В первые 6 мес после выписки из стационара после перенесенного референсного ОНМК, n (%)	438 (64,0)	246 (36,0)**
Позже, чем 6 мес после ОНМК, n (%)	536 (78,4)	148 (21,6)

**p<0,01 по сравнению с пациентами, посещавшими поликлинику
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

клинику после референсного ОНМК, была проанализирована возможная взаимосвязь с наличием инвалидности и СД, при которых пациенты имеют право на льготное лекарственное обеспечение, а также ряда хронических сопутствующих заболеваний. Было установлено, что пациенты, посещавшие поликлинику до референсного ОНМК, чаще имели инвалидность (38,5% против 11,3%, p<0,001), они были статистически значимо старше ($69,1 \pm 13,7$ против $66,2 \pm 16,1$ лет, p<0,05), среди них было больше жен-

щин (59,5% против 47%, p<0,05), они чаще имели АГ, ИБС, СД, ОНМК в анамнезе, ХСН, ФП, заболевания почек, онкологические заболевания (рис. 1).

Таким образом, проведенный анализ показал, что посещали поликлинику до референсного ОНМК преимущественно коморбидные и имеющие инвалидность пациенты. Так, пациенты, имевшие инвалидность до референсного ОНМК, статистически значимо чаще посещали поликлинику как до него, так и в первые 6 мес и позже (p<0,001 для всех).

Пациенты, посещавшие поликлинику после референсного ОНМК, также чаще имели инвалидность (56% против 32,0%, p<0,001), были статистически значимо старше ($69,1 \pm 13,7$ против $66,2 \pm 16,1$ лет, p<0,05), среди них было больше мужчин (45% против 35%, p<0,05), они чаще имели АГ, ИБС в том числе, ИМ в анамнезе (15,6% против 4,8%, p<0,001), СД, ОНМК в анамнезе, ХСН, ФП, заболевания почек, онкологические заболевания (рис. 2).

Таким образом, приверженность пациентов посещению поликлиники могла быть обусловлена наличием хронических заболеваний и льгот на получение лекарственных препаратов. Так, из 122 больных СД посещали поликлинику до референсного ОНМК 110 (90,2%) и 104 (85%) после него. Среди 232 лиц, имевших инвалидность до госпитализации, посещали поликлинику до референсного ОНМК 219 (94,4%) и 209 (90,1%) после него.

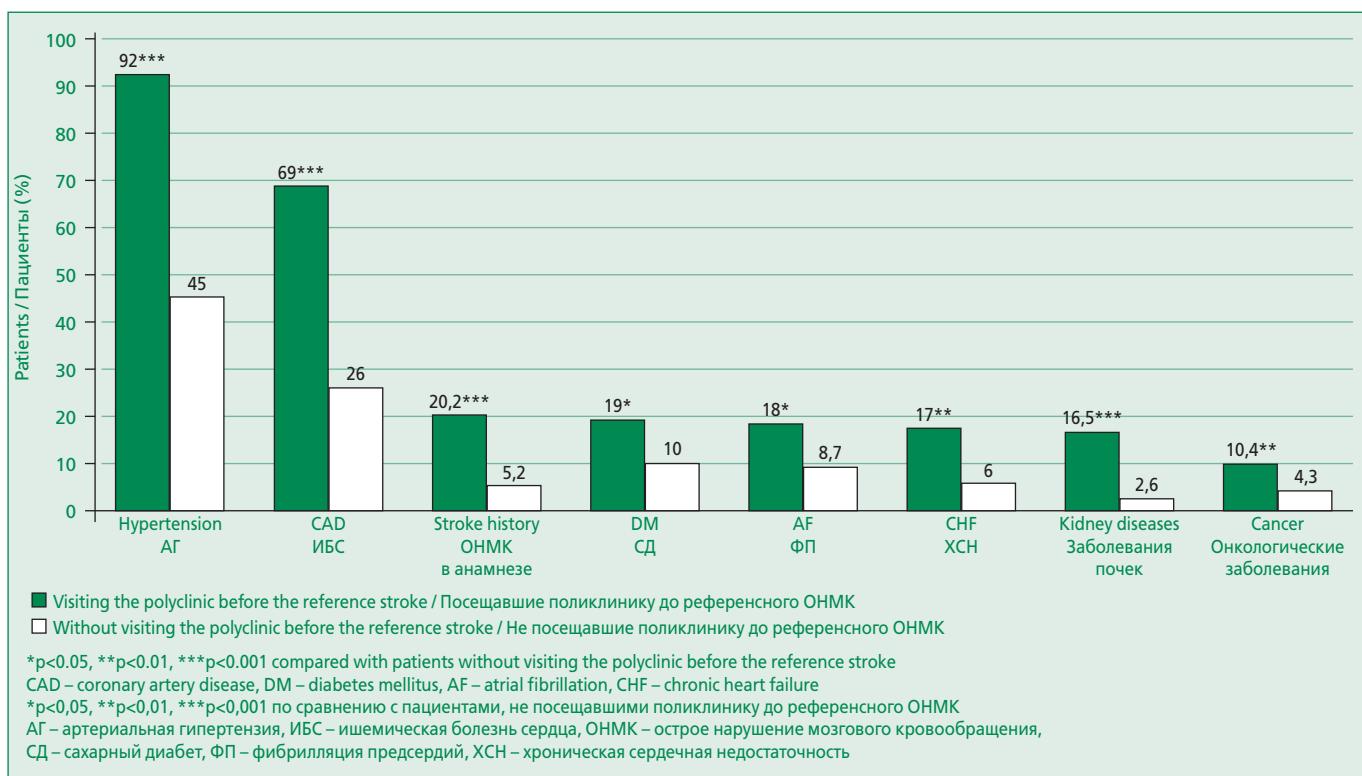


Figure 1. Clinical characteristics of patients depending on the visit to the polyclinic before the reference stroke
Рисунок 1. Клиническая характеристика пациентов, посещавших и не посещавших поликлинику до референсного ОНМК

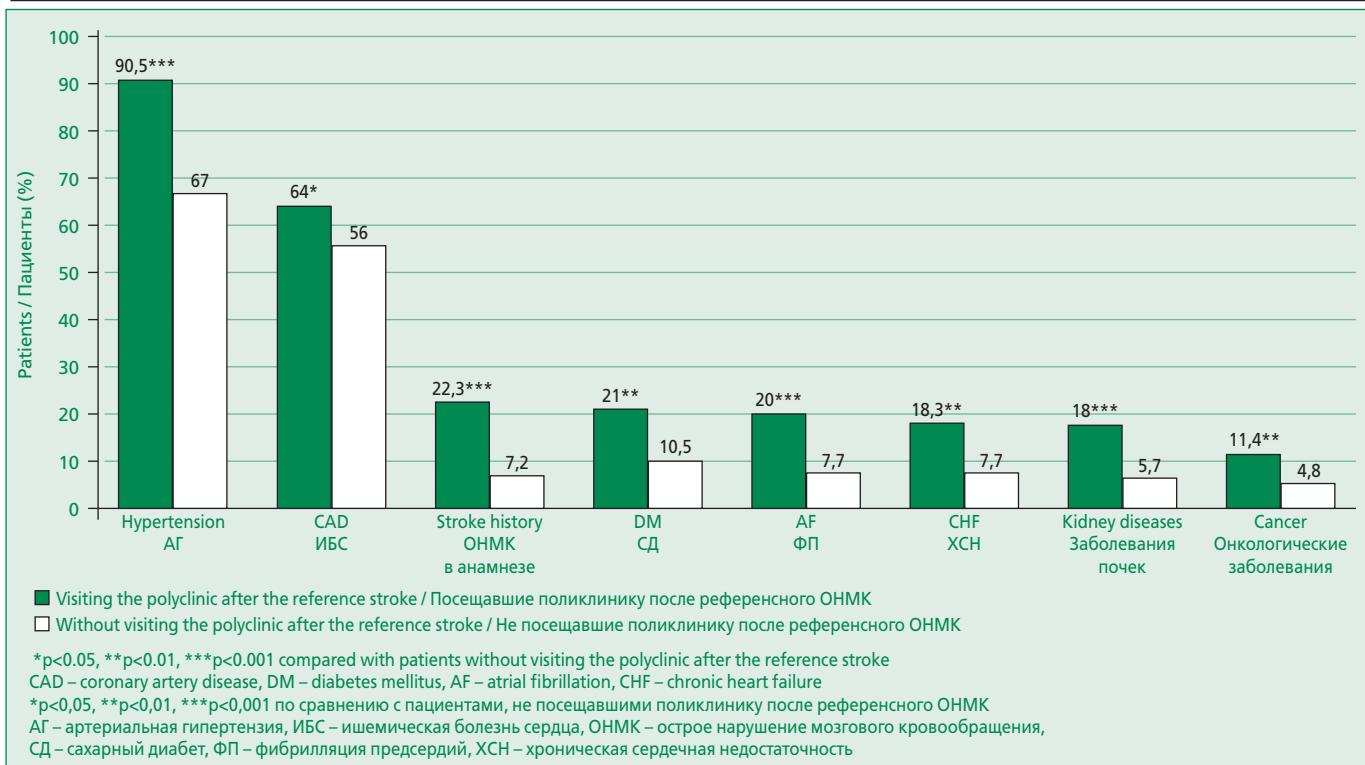


Figure 2. Clinical characteristics of patients depending on the visit to the polyclinic after the reference stroke

Рисунок 2. Клиническая характеристика пациентов, посещавших и не посещавших поликлинику после референсного ОНМК

За 2 года наблюдения по данным ЕМИАС умерло 28,8% (197 из 684) пациентов, выписанных из стационара после перенесенного ОНМК. Среди умерших доля мужчин была меньше, чем женщин (37,6% против 62,4%, $p<0,001$). Средний возраст умерших больных был выше, чем у оставшихся в живых и составил $76,7 \pm 11,2$ лет против $65,3 \pm 13,9$ лет ($p<0,001$).

При раздельном анализе смертности в подгруппах пациентов, перенесших ОНМК, обратившихся и не обратившихся в поликлинику в течение 2 лет после выписки из стационара, было выявлено, что среди обращавшихся хотя бы 1 раз умерло 25,7% ($n=148$ из 576), а среди не обратившихся ни разу – 45,4%, ($n=49$ из 108), $p<0,0001$ (рис. 3).

Различие по смертности среди лиц, обращавшихся и не обращавшихся в поликлинику до референсного ОНМК, имело лишь тенденцию к статистической значимости (27,4% против 35,7%, $p<0,1$).

При внесении поправки на пол и возраст независимый вклад фактора посещения поликлиники после референсного ОНМК в многофакторном анализе сохранялся. ОР смерти для посещения поликлиники составил 0,366 (95% ДИ 0,269-0,500, $p<0,001$), для пола/возраста – 1,009 (95%ДИ 1,005-1,012), $p<0,001$. Таким образом, приверженность посещению поликлиники после выписки из стационара оказалась самостоятельным прогностически благоприятным фактором.

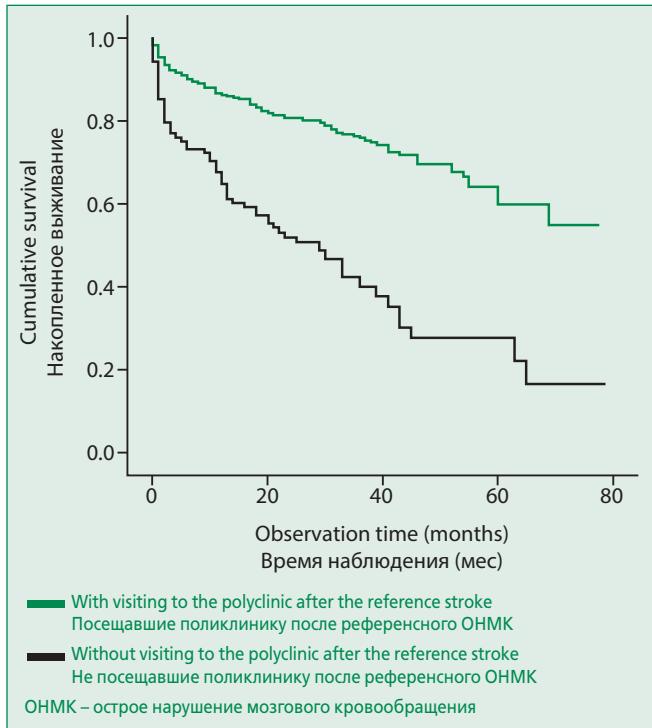


Figure 3. Kaplan-Meier curves for patient survival with and without the polyclinic visiting after the reference stroke

Рисунок 3. Кривые Каплана-Майера для выживаемости пациентов, посещавших и не посещавших поликлинику после развития референсного ОНМК

Обсуждение

В нашем исследовании при анализе обращаемости в поликлинику пациентов до развития ОНМК установлено, что около 83% всех больных посещали поликлинику в течение последних 12 мес до референсного события. Углубленный анализ показал, что посещали поликлинику преимущественно пациенты, имеющие инвалидность и хронические заболевания, т.е. коморбидные. Тем не менее, под наблюдением врачей до развития референсного ОНМК находились не все пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском, у которых должна была проводиться первичная и вторичная профилактика ССО. Схожая ситуация была выявлена в больничном регистре ЛИС-2, где до развития референсного ОНМК лечение получала лишь небольшая часть пациентов [14].

После выписки в течение года обратились в поликлинику только 84,2% пациентов. Причину неявки пациентов в поликлинику после выписки из стационара установить точно не представлялось возможным, лишь у 5% пациентов в карте была пометка, что они наблюдаются в другом лечебном учреждении. Можно было предположить, что часть пациентов не смогли прийти в поликлинику из-за моторных нарушений, возникших после ОНМК, однако такие тяжелые последствия обычно ведут к получению пациентом группы инвалидности, а анализ показал, что из 289 пациентов с инвалидностью после референсного ОНМК 266 (92%) посещали поликлинику после выписки из стационара. Количество пациентов, обратившихся в поликлинику в первые 6 мес, было статистически значимо меньше, чем до госпитализации и позднее 6 мес. Из этого следует, что пациенты, посетившие поликлинику за первые 6 мес после выписки из стационара, продолжали посещать ее в дальнейшем, а часть пациентов, не пришедших в поликлинику сразу после выписки, пришли позднее. Однако 15,8% пациентов не посетили поликлинику ни разу за 2 года после выписки из стационара. В доступной нам литературе не было найдено данных о факторах, влияющих на посещение больными поликлиник после выписки из стационара после перенесенного ОНМК, но есть данные по пациентам, перенесшим ОКС. В рамках госпитального регистра ЛИС-3 было показано, что до развития ОКС только 43,4% выписанных из стационара больных регулярно посещали врачей лечебно-профилактических учреждений, а 24,4% ни разу не посетили ЛПУ по поводу ССЗ. В этом исследовании к факторам, положительно ассоциированным с приверженностью к посещению ЛПУ, явились: женский пол, возраст, ведение малоподвижного образа жизни, наличие высшего образования, наличие в анамнезе ССЗ (ИБС, ранее перенесенный ИМ, ОНМК, АГ, сахарный диабет), а к факторам, отрицательно ассоциированным с приверженностью к

посещению ЛПУ – курение и занятость на работе [9-10].

Другой возможной причиной неявки пациентов в поликлинику представлялось то, что некоторые пациенты после референсного ОНМК не нуждались в больничном листе или выдаче бесплатных лекарств, не имели инвалидности или поводов для обращения к врачу, т.е. были «легче», чем посетившие поликлинику. В пользу данного предположения говорит более молодой возраст не обратившихся в поликлинику после выписки ($66,2 \pm 16,1$ года против $69,1 \pm 13,7$, $p < 0,05$), меньший процент инвалидов (32% против 56%, $p < 0,001$) и коморбидных пациентов, что схоже с результатами изучения приверженности посещению ЛПУ пациентами после ОКС в исследовании ЛИС-3. Среди причин непосещения ЛПУ пациентами после ОКС ($n=53$) в ходе телефонного опроса были названы: отсутствие свободного времени/хорошее самочувствие (24,5%), трудности записи на прием (11,3%), физические трудности передвижения (20,8%), неверие в необходимость посещения (24,5%), предпочтение стационарного лечения амбулаторному (5,7%) [15].

Тем более удивительным оказался тот факт, что смертность в течение 2 лет наблюдения среди лиц, не посетивших поликлинику ни разу после референсного ОНМК и изначально менее отягощенных, была почти в 2 раза выше, чем у пациентов, посещавших ее (45,4% против 25,7%, $p < 0,001$). Возможно, различия в уровне смертности объясняются тем, что пациенты, обращающиеся в поликлинику после перенесенного инсульта, находятся под врачебным наблюдением и получают лечение, направленное на вторичную профилактику. Данное предположение соответствует данным Ю.В. Семеновой с соавт., говорящим о том, что, хотя сама по себе приверженность к посещению ЛПУ не влияла на ближайший прогноз после ОКС, но статистически значимо улучшала качество лекарственной терапии получаемой до и после ОКС [9, 10, 15]. Также косвенное подтверждение мы нашли в результатах Российского клинического исследования [16] по реабилитации пациентов после перенесенного ОНМК на амбулаторном этапе. В нем была выявлена значительная разница в уровне смертности среди пациентов, получавших эффективную вторичную профилактику ССО, как немедикаментозную (отказ от вредных привычек, повышение физ. активности, снижение веса), так и медикаментозную. За период в среднем пятилетнего наблюдения умер 61 из 350 больных, поэтому смертность составила 17,4%, ежегодная смертность – 5,5%. Наиболее частой причиной смерти были повторный инсульт, инфаркт миокарда или острая сердечно-сосудистая недостаточность. Большинство ($n=281$) больных проводили эффективную профилактику повторного инсульта, и только небольшая часть (45 из 326)

больных отказывалась от регулярного приема лекарственных средств даже при наличии рекомендаций со стороны врачей. Смерть от инсульта, инфаркта или острая сосудистая смерть развилась у 5% из 281 больного, которые принимали регулярное лечение, и у 47% из 45 больных, которые постоянно не принимали ни антигипертензивные препараты, ни антитромбоцитарные средства после перенесенного ишемического инсульта. От регулярного приема лекарственных средств статистически значимо чаще отказывались мужчины, курильщики, злоупотребляющие алкоголем пациенты. В группе больных, перенесших ишемический инсульт и регулярно принимающих лечение, значительно реже, чем у пациентов, отказавшихся от регулярного лечения, возникали повторный инсульт (3% и 16% соответственно), ИМ (1% и 7%), смерть от ССЗ (1% и 13,8%). Таким образом, вероятной причиной более высокой смертности среди пациентов, не посещавших поликлинику после перенесенного ОНМК, явилось их не желание заниматься своим здоровьем, посещать врача и принимать лекарственные препараты.

Несмотря на выявленные недостатки в проведении вторичной профилактики ССЗ на амбулаторном этапе у пациентов, перенесших ОНМК, которые будут представлены нами в отдельных публикациях, приверженность посещению ЛПУ после выписки из стационара повышала выживаемость пациентов, находящихся под наблюдением врачей поликлиники.

Заключение

Более низкая смертность среди лиц, находящихся на амбулаторном лечении после перенесенного ОНМК, подтверждает важную роль врачебного наблюдения в постгоспитальном периоде. При этом существует резерв в улучшении отдаленного прогноза жизни больных, перенесших ОНМК, за счет большего охвата пациентов врачебным наблюдением и лечением на амбулаторном этапе.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-603. DOI:10.1161/CIR.000000000000485.
2. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYu, et al., on behalf of the working group study "LIS-2" The study of anamnestic factors and their role in estimation of short-term (in-hospital) prognosis in patient underwent brain stroke or transient ischemic attack, by the data LIS-2 registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;6(122):14-9 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишено Н.П., Суворов А.Ю., и др. от имени рабочей группы исследования "ЛИС-2". Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2. Российский Кардиологический Журнал. 2015;6(122):14-9]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-6-14-19.]
3. Boytsov SA, Martsevich SYu, Ginzburg ML, et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):114-22 (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):114-22]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-2-114-122.
4. Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan Region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50 (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;6:44-50]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
5. Chugunova SA, Nikolaeva TY, Kuzmina ZM, et al. Stroke epidemiology in Yakutsk based on the population-based register in 2015. *Far East Medical Journal*. 2017;3:80-5 (In Russ.) [Чугунова С.А., Николаева Т.Я., Кузьмина З.М., и др. Эпидемиология инсульта в Якутске по данным территориально-популяционного регистра за 2015 г. Дальневосточный Медицинский Журнал. 2017;3:80-5].
6. Khutieva LS, Efremov VV. Clinical and epidemiological characteristics and stroke risk factors in Ingushetia. *New Technologies*. 2012;1:234-9 (In Russ.) [Хутиева Л.С., Ефремов В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и факторы риска мозговых инсультов в республике Ингушетия. Новые Технологии. 2012;1:234-9].
7. Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(1):4-10 (In Russ.) [Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Профилактическая Медицина. 2018;21(1):4-10]. DOI:10.17116/profmed20182114-10].
8. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with Stroke or transient ischemic attack A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:227-76. DOI:10.1161/strokeaha.111.614933.
9. Semenova YuV, Kutishenko NP, Zagrebelny AV, et al. Adherence to attendance at outpatient clinic, quality of prehospital therapy, and direct outcome of acute coronary syndrome: analysis within LIS-3 registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):430-4 (In Russ.) [Семенова Ю.В., Кутишено Н.П., Загребельный А.В., и др. Приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений, качество терапии и ближайшие исходы острого коронарного синдрома: исследование в рамках регистра ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):430-4]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-4-430-434.
10. Semenova YuV, Kutishenko NP, Zagrebelny AV, et al. Influence of patients' prehospital attendance at outpatient clinics on long-term outcomes of Acute Coronary Syndrome: LIS-3 study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):363-9 (In Russ.) [Семенова Ю.В., Кутишено Н.П., Загребельный А.В., и др. Влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений на отдаленные исходы острого коронарного синдрома: исследование ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(3):363-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-3-363-369.
11. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. The study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):645-53 (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишено Н.П., и др. Исследование «Регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(6):645-53]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-6-645-65.
12. Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. The study Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):32-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишено Н.П., Лукьянов М.М. и др. Исследование «Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)»: портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(6):32-8]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
13. Voronina VP, Zagrebelny AV, Lukina YuV, et al. Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):60-5 (In Russ.) [Воронина В.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В., и др. Особенности течения мозгового инсульта у больных сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(5):60-5]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-5-60-65].

14. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYu, et al. The study of anamnestic factors and their role in estimation of short-term (in-hospital) prognosis in patients underwent brain stroke or transient ischemic attack by the data from LIS-2 REGISTRY (lyubertsy study mortality in patients after stroke). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;6(122):14-9 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутиненко Н.П., Суворов А.Ю. и др. Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2 (люберцкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;6(122):14-9]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-6-14-19.
15. Martsevich SYu, Semenova YuV, Kutishenko NP, et al. Assessment of patients compliance for ambulatory institution visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. Russian Cardiology Journal. 2016;134(6):55-60 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутиненко Н.П., и др. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. Российский Кардиологический Журнал. 2016;134(6):55-60]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-6-55-60.
16. Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke: international recommendations and clinical practice. Neurology J. 2014;2:4-10 (In Russ.) [Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика. Неврологический Журнал. 2014;2:4-10]. DOI:10.18821/1560-9545-2014-19-2-4-10.

Сведения об Авторах/About the Authors

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362

Толпигина Светлана Николаевна [Svetlana N. Tolpygina]
ORCID 0000-0003-0160-0158

Загребельный Александр Васильевич [Alexander V. Zagrebelny]
ORCID 0000-0003-1493-4544

Чернышева Маргарита Ивановна [Margarita I. Chernysheva]
ORCID 0000-0002-4631-6997

Воронина Виктория Петровна [Victoria P. Voronina]
ORCID: 0000-0001-5603-7038

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]
eLibrary SPIN 7893-9865, ORCID 0000-0001-6395-2584

Дмитриева Надежда Анатольевна [Nadezhda A. Dmitrieva]
ORCID 0000-0001-8119-9645

Лерман Ольга Викторовна [Olga V. Lerman]
ORCID 0000-0002-3299-1078

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]
eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099

Благодатских Светлана Владимировна
[Svetlana V. Blagodatskikh] ORCID 0000-0001-8445-0153

Лукьянов Михаил Михайлович [Mikhail M. Lukyanov]
eLibrary SPIN 6842-9870, ORCID 0000-0002-5784-4525

Окшина Елена Юрьевна [Elena Yu. Okshina]
ORCID 0000-0001-7891-3721

Парсаданян Нателла Эдуардовна [Natella E. Parsadanyan]
ORCID 0000-0001-7037-8277

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Причины, предрасполагающие факторы и направления профилактики медикаментозно обусловленной брадикардии (по результатам Госпитального Регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов ГРОЗА)

Никулина Н.Н.*, Селезнев С.В., Чернышева М.Б., Якушин С.С.

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

Цель. Изучить причины и предрасполагающие факторы медикаментозно обусловленной брадиаритмии (МОБ) и разработать рекомендации для практических врачей по ее профилактике.

Материал и методы. В регистр включались последовательно все случаи госпитализации в Региональный сосудистый центр (г. Рязань) по причине МОБ в 2017 г. (n=114), 2018 г. (n=167), и ретроспективно – в 2014 г. (n=44). Из зарегистрированных 325 случаев МОБ доза принятых накануне лекарственных препаратов (ЛП) с брадикардическим действием была известна в 227 случаях, которые и были включены в окончательный анализ.

Результаты. Превышение разовой и/или суточной дозы ЛП (абсолютная передозировка) имело место лишь в 10,6% случаев и чаще всего было связано с попыткой пациента самостоятельно справиться с ухудшением заболевания или острой клинической ситуацией. В остальных случаях назначение ЛП проводилось согласно инструкции по их применению. При этом наблюдалось угнетение активности проводящей системы сердца, характерное для передозировки ЛП (так называемая «относительная» передозировка) из-за суммирования/потенцирования брадикардическим действием нескольких ЛП или изменения их фармакокинетики. Различий по клинико-демографическим характеристикам пациентов и оказании медицинской помощи в группах с абсолютной и «относительной» передозировками не было ($p>0,05$). Исключение составила большая частота брадикардии <40 уд/мин при абсолютной передозировке (75,0% против 49,8%, $p=0,019$) и, как следствие, госпитализации в отделение реанимации (66,7% против 39,9%, $p=0,012$). Статистически значимых различий по частоте приема ЛП с брадикардическим действием перед госпитализацией в группах абсолютной и относительной передозировок также не было ($p>0,05$), а частота приема при МОБ бета-адреноблокаторов, прочих антиаритмических препаратов, сердечных гликозидов за 5-летний период не изменилась, возросла частота приема агониста I₁-имидазолиновых рецепторов моксонидина (в 8,9 раза), снизилась частота приема недигидропиридиновых антагонистов кальция (в 4,0 раза). В 56,8% случаев имел место прием одновременный прием более одного ЛП с брадикардическим действием. На момент госпитализации снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м² зарегистрировано в 56,8% случаях, <30 мл/мин/1,73 м² – в 31,8%, <15 мл/мин/1,73 м² – в 10,9% ($p>0,05$). Госпитальная летальность в группе абсолютной передозировки была 4,2%, относительной передозировки – 5,4% ($p>0,05$).

Заключение. Основные причины МОБ: превышение рекомендованной дозы, неучтенное суммирование/потенцирование брадикардического действия нескольких ЛП и/или изменение фармакокинетики ЛП. Предрасполагающие факторы: самолечение пациентов при ухудшении течения сердечно-сосудистого заболевания или острой клинической ситуации, прием нескольких ЛП с брадикардическим действием, развитие заболевания сердца, проявляющейся брадиаритмии, снижение СКФ, пожилой и старческий возраст.

Ключевые слова: медикаментозно обусловленная брадикардия, брадиаритмия, брадикардическое действие, нежелательная лекарственная реакция, передозировка, безопасность медикаментозной терапии.

Для цитирования: Никулина Н.Н., Селезнев С.В., Чернышева М.Б., Якушин С.С. Причины, предрасполагающие факторы и направления профилактики медикаментозно обусловленной брадикардии (по результатам Госпитального Регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов ГРОЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(3):394-400. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-10.

Causes, Predisposing Factors and Prevention Directions of Drug-induced Bradycardia (Based on the Results of the Hospital Register of Cardiac Medications Overdoses STORM)

Nikulina N.N.*; Seleznev S.V.; Chernysheva M.B.; Yakushin S.S.
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Aim. Analysis of drug-induced bradiarrhythmia (DIB) causes and predisposing factors, followed by the development of recommendations for practitioners on its prevention.

Material and methods. The register included consistently all cases of hospitalization at the Regional Vascular Center (Ryazan) due to DIB in 2017 (n=114), 2018 (n=167), and retrospectively in 2014 (n=44). In total, 325 cases were reported: men – 26.1%, age 76.0 [68.0; 82.0] years; patients ≥ 65 years – 83.7%, and patients ≥ 75 years – 57.9%. The dose of medications with bradycardic action (BCA) taken the day before was known in 227 cases (69.8%), which allowed us to analyze the correctness of the intake regime in these cases.

Results. The excess of a single and / or daily medication dose (absolute overdose, AOD) occurred only in 10.6% of cases and was associated with the patient's attempt to cope with the deterioration of the disease or an acute clinical situation on their own. In other cases, there was no formal violation of the Instructions, but there was an inhibition of the heart's conducting system activity, characteristic of an overdose of medication (the so-called "relative" overdose, ROD). It was due to the summation/potentiation of BCA of several medications or changes in the medication pharmacokinetics. There were no differences in the clinical and demographic characteristics of patients and the provision of medical care in the groups with AOD and ROD ($p>0,05$). The exception was a high frequency of bradycardia <40 beats / min in AOD group (75.0% vs 49.8%, $p=0,019$) and, as a result, - management in the conditions of the Intensive Care Unit (66.7% vs 39.9%, $p=0,012$). Frequency of pre-admission receiving medications in AOD and ROD groups also did not differ ($p>0,05$): beta-blockers – an average of 64.3%, antiarrhythmic drugs with BCA – 41.0%, cardiac glycosides 25.1% (frequency each of these medications in DIB cases over the 5-year period has not changed), an agonist of the I₁-imidazoline receptors – moxonidine (12.3%, its frequency has increased 8.9 times in 5 years, $p=0,004$), non-dihydropyridine calcium antagonists – 7.9% (decrease frequency over 5 years 4.0 times, $p=0,002$), other – 16.7%. In 56.8% of cases, medications with BCA were used in combination. At admission, a decrease in

glomerular filtration rate (GFR) <45 ml/min/1.73 m² was registered in 56.8% of cases, <30 ml/min/1.73 m² – in 31.8%, <15 ml/min/1.73 m² – in 10.9% (differences between groups with p>0.05). Hospital lethality in the AOD group is 4.2%, in the ROD group- 5.4% (p>0.05).

Conclusion. The main reasons of DIB are excess of the recommended dose, unrecorded summation/potentiation of BCA of several medications, and / or changes in the medication pharmacokinetics. Predisposing factors are self-medication of patients with worsening cardiovascular disease or acute clinical situations (e.g., hypertensive crisis), taking multiple medications with BCA, accession of heart disease, manifested by bradyarrhythmia, decrease in GFR, elderly and senile age.

Keywords: drug-induced bradycardia, bradyarrhythmia, bradycardic action, adverse drug reaction, overdose, medication therapy safety.

For citation: Nikulina N.N., Seleznev S.V., Chernysheva M.B., Yakushin S.S. Causes, Predisposing Factors and Prevention Directions of Drug-induced Bradycardia (Based on the Results of the Hospital Register of Cardiac Medications Overdoses STORM). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):394-400. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-10.

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

Received/Поступила: 19.05.2020

Accepted/Принята в печать: 20.08.2020

Введение

В условиях высокой частоты сердечно-сосудистых заболеваний [1], их мультиморбидности, многокомпонентной медикаментозной терапии и связанного с ней риска лекарственных взаимодействий контролировать и предотвращать нежелательные явления, обусловленные лекарственной терапией, становится все сложнее [2-4].

Медикаментозно обусловленные брадиаритмии (МОБ) традиционно ассоциируются с тремя группами лекарственных препаратов (ЛП): недигидропиридиновыми антагонистами кальция [5,6], сердечными гликозидами [7,8] и бета-адреноблокаторами [6,9]. Для перечисленных групп ЛП брадикардическое действие (БКД) хорошо известно кардиологам и терапевтам, однако существуют также препараты с потенциальным пульсурежающим действием, которые не относятся к кардиологическим, например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, миорелаксанты, анестетики и др. [10]. Более того, за последние десятилетия существенно расширился перечень как кардиологических ЛП с БКД (например, появились ивабрадин, тикагрелор), так и некардиологических препаратов с БКД [10,11].

В литературе регулярно появляется описание отдельных клинических случаев или серии случаев МОБ [5,9,12], а также систематические обзоры проблемы [6-8]. Но, во-первых, в подавляющем большинстве это иностранные источники, а во-вторых, они не свидетельствуют об увеличении актуальности МОБ в последние годы, тогда как в своей клинической практике мы столкнулись с существенным ростом госпитализаций по причине МОБ. Было проведено пилотное исследование (18 мес), подтвердившее данное наблюдение и обосновавшее необходимость дальнейшего изучения проблемы МОБ [13].

Целью данной работы стал анализ причин и предрасполагающих факторов МОБ с последующей разработкой рекомендаций для практических врачей по ее профилактике.

Материал и методы

Этические аспекты

Исследование выполнено на клинической базе Государственного бюджетного учреждения Рязанской области Областной клинический кардиологический диспансер (ГБУ РО ОККД, выполняет роль Регионального сосудистого центра Рязанской области) в рамках Госпитального Регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ГБУ РО ОККД (Протокол заседания №12А, 21.12.2016).

Дизайн исследования

Всего за анализируемый период (2014, 2017, 2018 гг.) госпитализировано 325 пациентов с верифицированной МОБ, 2017 г. – 114, 2018 г. – 167, 2014 г. – 44.

Критерии включения: 1) возраст 18 лет и старше; 2) подтвержденный диагноз брадиаритмии; 3) исчезновение/значимое уменьшение признаков данной брадиаритмии после «отмычочного периода», составляющего не менее 3-5 периодов полуыведения (T_{1/2}) ЛП; 4) подписание пациентом или (в случае летального исхода) родственниками пациента информированного согласия на обработку персональных и клинических данных.

Критерий исключения: брадиаритмия вследствие острого коронарного синдрома, инфекции, гипотермии, клинически значимых электролитных и гормональных нарушений, в т.ч., если они развились на фоне терапии ЛП с БКД. Никаких дополнительных вмешательств в

диагностику или лечение пациентов в рамках регистра не выполнялось.

Пациенты

Из зарегистрированных 325 клинических случаев МОБ доза принятых накануне госпитализации ЛП с БКД была известна в 227 случаях (69,8%), которые и были включены в окончательный анализ. При анализе медикаментозной терапии до госпитализации в расчет принимались ЛП как назначенные лечащим врачом, так и принимаемые пациентом по собственной инициативе.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Соответствие распределения количественных переменных нормальному определялось при помощи критерия Шапиро-Уилка. Частота события/признака представлена в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. Количественные переменные, не удовлетворяющие критериям нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1;Q3]. Сравнение групп по количественным признакам про-

водили с использованием критерия Манна-Уитни. При сравнении качественных бинарных признаков в двух независимых группах использовали критерий χ^2 Пирсона, при наименьшем значении ожидаемого признака <5 – точный критерий Фишера. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считали $p<0,05$.

Результаты

Превышение рекомендуемой в инструкции к ЛП разовой и/или суточной дозы ЛП с БКД (абсолютная передозировка – группа АП) выявлено лишь в 24 случаях (10,6% из анализируемых 227 случаев МОБ). В остальных случаях нарушения инструкции по применению ЛП не было, но при этом наблюдалось угнетение активности проводящей системы сердца, характерное для их передозировки. Далее эти случаи описываются как «относительная» передозировка (группа ОП; n=203).

Клинико-демографические показатели и оказание медицинской помощи в изучаемых группах статистически значимо не различались (табл. 1), за исключением большей частоты брадикардии <40 уд/мин в группе АП и, как следствие, госпитализаций в отделение реанимации.

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

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп

Параметры	Группа АП (n=24)	Группа ОП (n=203)	Все пациенты (n=227)	p ^a
Мужчины, n (%)	3 (12,5)	50 (24,6)	53 (23,3)	0,184
Возраст, лет	77,0 [71,0; 81,5]	77,0 [68,0; 82,0]	77,0 [69,0; 82,0]	1,000
Клинические проявления				
ЧСС<60 уд/мин, n (%)	22 (91,7)	189 (93,1)	211 (93,0)	0,795
в т.ч. <40 уд/мин	18 (75,0)	101 (49,8)	119 (52,4)	0,019
Синоатриальная блокада, n (%)	8 (33,3)	54 (26,6)	62 (27,3)	0,484
Синдром Фредерика, n (%)	2 (8,3)	17 (8,4)	19 (8,4)	0,995
Сердечная пауза >3 с, n (%)	3 (12,5)	12 (5,9)	15 (6,6)	0,219
Синкопе/приступы МЭС, n (%)	11 (45,8)	69 (34,0)	80 (35,2)	0,251
Атриовентрикулярная блокада, n (%)				
1 степени	2 (8,3)	17 (8,4)	19 (8,4)	0,995
2 степени	1 (4,2)	19 (9,4)	20 (8,8)	0,396
3 степени	3 (12,5)	30 (14,8)	33 (14,5)	0,765
Особенности оказания медицинской помощи и исход				
Госпитализация по СМП, n (%)	23 (95,8)	191 (94,1)	214 (94,3)	0,728
Ведение в условиях реанимации, n (%)	16 (66,7)	81 (39,9)	97 (42,7)	0,012
Временная ЭКС, n (%)	4 (16,7)	19 (9,4)	23 (10,1)	0,262
Постоянная ЭКС, n (%)	0 (0)	19 (9,4)	19 (8,4)	0,117
Летальный исход, n (%)	1 (4,2)	11 (5,4)	12 (5,3)	0,796
Назначены ЛП с БКД на момент выписки, n (%)	13 (54,2)	108 (53,2)	121 (53,3)	0,762

Данные представлены в виде Me [Q1;Q3], если не указано иное

^aпоказатель статистической значимости различий между группами АП и ОП

АП – абсолютная передозировка, ОП – относительная передозировка, ЧСС – частота сердечных сокращений, МЭС – Морганы-Эдемса-Стокса, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СМП – скорая медицинская помощь, ЭКС – электрокардиостимуляция, ЛП – лекарственный препарат, БКД – брадикардитическое действие

Table 2. Comparative analysis of drugs with a negative chronotropic effect taken before hospitalization in the study groups
Таблица 2. Сравнительный анализ пульсурежающей терапии накануне госпитализации в изучаемых группах

Параметры	Группа АП (n=24)	Группа ОП (n=203)	Все пациенты (n=227)	p
ЛП с пульсурежающим действием, которые пациент получал накануне госпитализации				
Бета-адреноблокаторы, n (%)	15 (62,5)	131 (64,5)	146 (64,3)	0,844
Антиаритмические препараты, n (%)	11 (45,8)	82 (40,4)	93 (41,0)	0,608
Сердечные гликозиды, n (%)	5 (20,8)	52 (25,6)	57 (25,1)	0,609
Агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, n (%)	5 (20,8)	23 (11,3)	28 (12,3)	0,181
Недигидропиридиновые антагонисты кальция, n (%)	2 (8,3)	16 (7,9)	18 (7,9)	0,938
Другие, n (%)	4 (16,7)	34 (16,7)	38 (16,7)	0,992
Количество ЛП с пульсурежающим действием, которые пациент одновременно получал накануне госпитализации				
≥ 2 , n (%)	19 (79,2)	110 (54,2)	129 (56,8)	0,038
≥ 3 , n (%)	15 (62,5)	39 (19,2)	54 (23,8)	<0,001
≥ 4 , n (%)	7 (29,2)	14 (6,9)	21 (9,3)	<0,001

АП – абсолютная передозировка, ОП – относительная передозировка, БКД – брадикардическое действие, ЛП – лекарственный препарат

Table 3. The filtration function of the kidneys in the studied groups

Таблица 3. Состояние фильтрационной функции почек в изучаемых группах

Параметр	Группа АП (n=24)	Группа ОП (n=203)	Все пациенты (n=227)	p ^a
Известен уровень креатинина на момент госпитализации, n (%) из них:				
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	24 (100)	196 (96,6)	220 (96,9)	0,356
в т.ч. СКФ <45 мл/мин/1,73 м ²	19 (79,2)	155 (79,1)	174 (79,1)	0,992
в т.ч. СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	16 (66,7)	109 (55,6)	125 (56,8)	0,302
в т.ч. СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²	6 (25,0)	64 (32,7)	70 (31,8)	0,447
Известен уровень креатинина на момент госпитализации и на момент выписки, n (%) из них:				
• Улучшение уровня креатинина на момент выписки, n (%)	10 (41,7)	64 (31,5)	74 (33,6)	0,316
• в т.ч. улучшение уровня креатинина >5% от исходного уровня, n (%)	9 (90,0)	49 (76,6)	58 (78,4)	0,337
• в т.ч. улучшение показателей креатинина >10% от исходного уровня, n (%)	9 (90,0)	43 (67,2)	52 (70,3)	0,142
• в т.ч. улучшение показателей креатинина >10% от исходного уровня, n (%)	6 (60,0)	39 (60,9)	45 (60,8)	0,955

^aпоказатель статистической значимости различий между группами АП и ОП

АП – абсолютная передозировка, ОП – относительная передозировка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Многокомпонентная терапия ЛП с БКД перед госпитализацией чаще регистрировалась в группе АП (табл. 2), что, на первый взгляд, кажется парадоксальным, но возможные причины этого будут обсуждены далее. Частота приема отдельных групп ЛП с БКД статистически значимо не различалась ($p>0,05$). При этом чаще всего применялись бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты, сердечные гликозиды (табл. 2). Характерно, что частота каждой из этих групп ЛП в структуре МОБ за 5-летний период (2014-2018 гг.) не изменилась. На четвертом месте по частоте приема находился агонист I_1 -имидазолиновых рецепторов – моксонидин, при этом частота приема при МОБ за 5 лет возросла в 8,9 раза ($p=0,004$). Пятое место занимали недигидропиридиновые антагонисты кальция, и это единственная группа ЛП, частота использования которой за 5-летний период снизилась (в 4,0 раза, $p=0,002$). На все остальные ЛП с БКД [10,11] приходится 16,7%.

Далее была оценена фильтрационная функция почек как возможная причина/предрасполагающий фактор МОБ. На момент госпитализации снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м² зарегистрировано более чем у половины пациентов. Различий между группами по этим показателям получено не было ($p>0,05$). На фоне проводимой в стационаре терапии отмечалось улучшение фильтрационной функции почек (табл. 3).

Изучаемые группы были сопоставимы по частоте летальных исходов (табл. 1). В остальных случаях во время госпитализации пересматривались целесообразность, безопасность назначения и режим приема ЛП с БКД. В результате в 53,3% случаев (различие между группами статистически незначимо) сочли необходимым и безопасным продолжение назначения ЛП с БКД, безусловно, с необходимой коррекцией количества и доз ЛП.

Обсуждение

Абсолютная передозировка ЛП как причина МОБ была вполне ожидаема. В одних случаях превышение рекомендованной дозы наблюдалось при попытке пациента самостоятельно справиться с ухудшением заболевания или острой ситуацией (например, гипертоническим кризом, пароксизмом фибрилляции предсердий). Пациенты увеличивали дозу препарата по причине недостижения ожидаемого ими эффекта, не принимая во внимание БКД терапии. В контексте данной информации следует повторить, что доля назначения моксонидина у пациентов с МОБ за период 2014-2018 гг. возросла в 8,9 раз ($p=0,004$), при этом одни пациенты использовали моксонидин только для купирования гипертонического криза, другие – и для купирования, и для плановой терапии.

В других случаях оптимальная ранее доза ЛП стала избыточной на фоне снижения фильтрационной функции почек, что, согласно инструкции по применению ЛП, требовало снижения дозы или отмены препарата, но не было учтено лечащим врачом. В результате пациент либо длительно принимал избыточную дозу, либо принял ее однократно в острой клинической ситуации. Нельзя исключить, что эти острые клинические ситуации (например, гипертонический криз) сами по себе привели к временному/обратимому ухудшению фильтрационной функции почек и, соответственно, изменению фармакокинетики ЛП. Так, в этой группе во время госпитализации в 6 из 10 случаев отмечено улучшение уровня креатинина более чем на 10%, что может свидетельствовать об обратимости ухудшения фильтрационной функции почек и косвенно – об обратимости ее причин.

Достаточно неожиданной для исследователей оказалась высокая частота случаев клинических проявлений передозировки ЛП с БКД без превышения терапевтической дозы (в т.ч., с учетом фильтрационной функции почек). При этом согласно принятой терминологии эти случаи нельзя отнести ни к «нежелательным лекарственным реакциям» (опасные для организма реакции, возникающие при приеме лекарственного средства в дозах, использующихся у человека с целью профилактики, диагностики и(или) лечения заболеваний... [14]), ни к «токсическим эффектам» (действие препарата при абсолютной передозировке [14]). В противовес абсолютной передозировке для описываемого феномена мы использовали термин «относительная» передозировка.

Относительная передозировка имеет, с одной стороны, признаки нежелательной лекарственной реакции (а именно: рекомендованные в инструкции дозы не превышены), а с другой – абсолютной передозировке (эффект похож на тот, что наблюдается при превышении дозы, т.е., его можно отнести к токсическим).

Согласно результатам исследования основным (54,2%) предрасполагающим к относительной передозировке фактором является одновременный (плановый, экстренный, экстренный на фоне планового) прием нескольких ЛП, способных подавлять активность проводящей системы сердца. Такая многокомпонентная терапия может быть результатом врачебных назначений, самовольного решения пациента, а также сочетания этих факторов.

С учетом сказанного кажется парадоксальной более высокая частота (79,2% против 54,2%, $p=0,038$) многокомпонентной терапии ЛП с БКД в группе абсолютной передозировки (табл. 2). Объяснить ее можно тем, что в этих случаях пациенты пытались справиться с острой клинической ситуацией, одновременно или последовательно сочетая две тактики: увеличение дозы ЛП и добавление других ЛП.

Вторым предрасполагающим к относительной передозировке фактором, на наш взгляд, следует считать развитие у пациента нарушений со стороны сердца, которые сами по себе могут способствовать развитию/усугублению брадиаритмии, т.е., на фоне которой оптимальные ранее дозы ЛП с БКД становятся избыточными. Примером таких ситуаций могут быть синдром слабости синусового узла и атриовентрикулярная блокада [10]. В группе относительной передозировки тяжелые состояния, требующие постоянной электрокардиостимуляции (ЭКС), зарегистрированы в 9,4% случаев. Своевременное выявление показаний к постоянной ЭКС позволило бы избежать МОБ и, при необходимости, безопасно продолжить терапию ЛП с БКД [10].

Наконец, и в этой группе значимую роль сыграло ухудшение фильтрационной функции почек. Здесь необходимо уточнить, что не для всех ЛП в инструкции по применению четко указан метод определения фильтрационной функции почек, количественный уровень, требующий снижения дозы/отмены препарата, а также рекомендуемая в этих случаях доза. В основном, это касается ЛП, введенных в клиническую практику достаточно давно. В таких случаях принятие решения о необходимости коррекции дозы основывается, прежде всего, на опыте врача и может отличаться у разных специалистов. При этом нарушения инструкции к ЛП формально не будет.

Более того, в клинической фармакологии признается тот факт, что даже при соблюдении рекомендуемой дозы ЛП (и даже в случае монотерапии) могут наблюдаться явления передозировки, т.к. указанные в инструкции дозы ориентированы на среднестатистического человека с весом 60 кг. Для лиц пожилого и старческого возраста с кахексией, измененной фармакокинетикой ЛП, эти дозы тем более могут быть избыточны [14].

Следует также отметить, что все анализируемые нами случаи МОБ развились вследствие перорального

приема ЛП с БКД, тогда как W.H. Frishman с соавт. описывают угнетающее влияние на проводящую систему сердца бета-адреноблокаторов, используемых в офтальмологической практике [15]. Полагаем, что эту возможность следует учитывать при подборе фармакотерапии.

Безусловно, полностью отказаться от назначения ЛП с БКД в современной кардиологии невозможно. Даже в анализируемой когорте пациентов, перенесших относительно тяжелую, потребовавшую госпитализации МОБ, более чем в половине случаев на момент выписки эта терапия была продолжена, с необходимой коррекцией состава и режима приема. Поэтому основным принципом профилактики МОБ следует считать обеспечение обоснованности и безопасности назначения ЛП с БКД.

Для выполнения этого предложены следующие направления. Во-первых, лечащие врачи должны четко информировать пациентов, желательно в виде понятных напечатанных алгоритмов, о поведении в случае ухудшения состояния или острой клинической ситуации, максимально разрешенных (разовой и суточной) дозах ЛП и опасности их превышения, значимых потенциальных нежелательных явлениях со стороны медикаментозной терапии и, в целом, об опасности самолечения, особенно в критической ситуации.

Во-вторых, кардиологи и терапевты должны знать перечень ЛП с потенциальным БКД, в т.ч., тех ЛП, которые могут быть назначены другими специалистами (табл. 4), и оценивать с точки зрения риска развития МОБ всю проводимую терапию в комплексе.

В-третьих, необходимо постоянное динамическое наблюдение за пациентами, принимающими ЛП с БКД, особенно в комбинации, с целью своевременного выявления показаний к снижению дозы или отмене препаратов (особое внимание должно уделяться контролю фильтрационной функции почек, оценке безопасности терапии при добавлении новых ЛП, свое-

временному выявлению заболеваний, для которых характерна склонность к брадиаритмии, в т.ч. показаний к постоянной ЭКС).

В-четвертых, целесообразна более высокая информированность кардиологов и терапевтов о мировом опыте ограничений ЛП с БКД, особенно в комбинации, в гериатрической практике (STOPP-критерии, критерии Бирса и др.) [16]. Данный пункт в настоящее время мы считаем особенно актуальным, с учетом включения в Клинические рекомендации по диагностике и ведению хронических коронарных синдромов [17] комбинации бета-адреноблокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция без указания четких критериев контроля безопасности этой комбинации и необходимости ее ограничения у лиц пожилого и старческого возраста.

На основании результатов исследования разработано Информационно-методическое письмо «О предупреждении МОБ в терапевтической, кардиологической и гериатрической практике» для врачей Рязанской области (утверждено Министерством здравоохранения Рязанской области 17.12.2019).

Заключение

Выявлены следующие причины МОБ: абсолютная передозировка (превышение рекомендуемой суточной и/или разовой дозы) ЛП с БКД, но чаще (в 9 из 10 случаев) – суммирование/потенцирование БКД нескольких ЛП и/или изменение фармакокинетики этих препаратов.

К развитию МОБ вследствие абсолютной передозировки ЛП с БКД предрасполагают: самолечение пациентов при ухудшении течения сердечно-сосудистого заболевания или при острой клинической ситуации (например, при гипертоническом кризе, пароксизме фибрилляции предсердий), несоответствие режима приема ЛП тяжести нарушения фильтрационной функции почек, а также пожилой и старческий возраст.

Table 4. Medicines with potential negative chronotropic effects

Таблица 4. Лекарственные препараты с потенциальным пульсурежающим действием

Антигипертензивные	Антиаритмические	Психоактивные	Другие
Бета-адреноблокаторы, в т.ч. в составе глазных капель [10]	Аденозин [10] Амиодарон [10]	Донопептил [10] Препараты лития [10]	Сердечно-сосудистые: Дигоксин [10] Ивабрадин [10]
Клонидин [10]	Дронедарон [10]	Опиоидные анальгетики [10]	Тикарепор* [11]
Резерпин [10]	Флекаинид [10]	Фенотиазины [10]	Иные группы:
Метилдола [10]	Прокайнамид [10]	Фенитоин [10]	Аnestетики [10] (в т.ч. пропофол)
Моксонидин*	Пропафенон [10]	Селективные ингибиторы	Каннабис [10]
Рилменидин*	Хинидин [10]	обратного захвата серотонина [10]	Миорелаксанты [10]
Недигидропиридиновые антагонисты кальция [10]	Сotalол [10] Лаппаконитина гидробромид* Этацизин* Дизипирамид*	Трициклические антидепрессанты [10]	

*инструкция для применения лекарственного препарата

К развитию МОБ вследствие суммирования/потенцирования БКД и изменения фармакокинетики ЛП предрасполагают: прием нескольких ЛП с БКД, присоединение патологии сердца, для которой характерна склонность к брадиаритмии (особенно при наличии показаний к постоянной ЭКС), снижение фильтра-

ционной функции почек и, возможно, другие причины изменения фармакокинетики ЛП, а также пожилой и старческий возраст как причина всего перечисленного.

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

References / Литература

- Boytsou SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(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;23(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450-66 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., идр. 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.
- Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice (by the RECVASA registry data). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(1):4-15 (In Russ.) [Лукьянин М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертонией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕК-ВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(1):4-15]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-1-4-15.
- Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, et al. Polyprägnasy: a clinical pharmacologist's view. Ter Arkhiv. 2016;12:94-102 (In Russ.) [Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., и др. Полипrägnasy: взгляд клинического фармаколога. Терапевтический Архив. 2016;12:94-102]. DOI:10.17116/terarkh2016881294-102.
- Howarth DM, Dawson AH, Smith AJ, et al. Calcium channel blocking drug overdose: an Australian series. Hum Exp Toxicol. 1994;13:161-6. DOI:10.1177/096032719401300304.
- Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. J Toxicol Clin Toxicol. 2003;41:595-602. DOI:10.1081/dt-120023761.
- Antman EM, Wenger TL, Butler VP Jr, et al. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. Circulation. 1990;81:1744-52. DOI:10.1161/01.cir.81.6.1744.
- Mowry JB, Burdmann EA, Anseeuw K, et al. Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. Clin Toxicol (Phila). 2016;54:103-14. DOI:10.3109/15563650.2015.1118488.
- Kawabata M, Yokoyama Y, Sasaki T, et al. Severe iatrogenic bradycardia related to the combined use of beta-blocking agents and sodium channel blockers. Clin Pharmacol. 2015;7:29-36. DOI:10.2147/CPAA.S77021.
- Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: 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;000:e000-e000. DOI:10.1161/CIR.000000000000627.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al., for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045-57. DOI:10.1056/NEJMoa0904327.
- Ramdas S, Riesenber LA, Jasani N. Drug overdose with refractory bradycardia and hypotension. Del Med J. 2011;83(6):169-72.
- Yakushin SS, Nikulina NN, Filippov EV, et al. Results of the pilot part of the cardiac drug overdoses hospital registry (STORM): focus on drug-induced bradycardia. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2020;28(2):153-63 (In Russ.) [Якушин С.С., Никулина Н.Н., Филиппов Е.В., идр. Результаты pilotной части госпитального регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА): фокус на медикаментозно обусловленную брадикардию. Российский Медико-биологический Вестник Имени Академика И.П. Павлова. 2020;28(2):153-63]. DOI:10.23888/PAVLOVJ2020282153-163.
- Kukes VG, Sychev DA, eds. Clinical pharmacology. 5th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.) [Кукес В.Г., Сычев Д.А., ред. Клиническая фармакология. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017].
- Frishman WH, Kowalski M, Nagnur S, et al. Cardiovascular considerations in using topical, oral, and intravenous drugs for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: focus on beta-adrenergic blockade. Heart Dis. 2001;3(6):386-97. DOI:10.1097/00132580-200111000-00007.
- Sychev DA, Bordovsky SP, Danilina KS, et al. Inappropriate prescribing in older people: STOPP/START criteria. Clinical Pharmacology and Therapy. 2016;25(2):76-81 (In Russ.) [Сычев Д.А., Бордовский С.П., Данилина К.С., и др. Потенциально нерекомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOPP/START критерии. Клиническая Фармакология и Terap. 2016;25(2):76-81].
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2019;00:1-71. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.

About the Authors / Сведения об авторах:

Никулина Наталья Николаевна [Natal'ya N. Nikulina]
ORCID 0000-0001-8593-3173.
Селезнев Сергей Владимирович [Sergey V. Seleznev]
ORCID 0000-0002-4069-8082.

Чернышева Мария Борисовна [Mariya B. Chernysheva]
ORCID 0000-0002-5460-5027.
Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]
ORCID 0000-0002-1394-3791.

Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбоэмболией легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРена

Черепанова Н.А.^{1,2*}, Муллова И.С.^{1,2}, Павлова Т.В.¹, Эрлих А.Д.^{3,4}, Барбараши О.Л.⁵,
Бернс С.А.⁵, Шмидт Е.А.⁵, Дупляков Д.В.^{1,2}

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

² Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, Самара, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁴ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия

⁵ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Цель. Изучение особенностей применения тромболитической терапии (ТЛТ) у нормотензивных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в реальной клинической практике российских стационаров.

Материал и методы. С 15.04.2018 по 15.04.2019 гг. в Российский многоцентровой наблюдательный проспективный регистр «СИРена» (РосСИйский Регистр пациентов с тромбоэмболией легочной Артерии) были последовательно включены пациенты, госпитализированные с диагнозом ТЭЛА.

Результаты. За 12 мес в регистр было включено 609 пациентов с прижизненно подтвержденным диагнозом ТЭЛА. ТЛТ была проведена 152 пациентам с ТЭЛА (25%), из них по показанию «высокий риск» (шок или гипотензия) только 51 (33,8%) пациенту. У 101 пациента невысокого риска показаниями для проведения ТЛТ стали: выраженная одышка/дыхательная недостаточность – 19 (18,8%) пациентов, массивный венозный тромбоз – 7 (6,9%), признаки массивной/субмассивной ТЭЛА – 10 (9,9%), промежуточно-высокий риск – 14 (13,9%) пациентов. В качестве показаний к ТЛТ также указывались подозрение на острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST – у 3 пациентов (2,9%), высокая легочная гипертензия – у 2 (2,0%) пациентов. У 46 (45,5%) пациентов в регистре не оказалось четких указаний на причины проведения ТЛТ. Для изучения особенностей ведения пациентов с ТЭЛА невысокого риска, получавших ТЛТ (группа 1), проведен подбор пар пациентов из регистра «СИРена», сопоставимых по полу и возрасту, в соотношении 1:1 из пациентов с ТЭЛА невысокого риска, которым ТЛТ не выполнялась (группа 2). Госпитальная летальность составила в группе ТЛТ 4 (4%) пациента и 6 (5,9%) пациентов в группе 2 ($p=0,748$). Независимыми факторами, значимо влияющими на принятие врачом решения о выполнении ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска, оказались: флотирующие тромбы в венах нижних конечностей, наличие синкопов в дебюте ТЭЛА, увеличение частоты дыхательных движений выше 22/мин, системическое давление в легочной артерии выше 40 мм рт.ст., в то время как вероятность выполнения ТЛТ снижалась при наличии в анамнезе кровотечений, хронической болезни почек, перенесенной в предшествующие 12 мес до операции, увеличения размеров правого предсердия (модель статистически значима $\chi^2=51,574$; $p<0,001$). Развитие кровотечений в течение госпитализации зафиксировано у 10 (9,9%) пациентов группы 1, из них тяжелые (3 степени по шкале BARC) – у 2 пациентов. У пациентов без ТЛТ чаще развивалась острая сердечная недостаточность (25,9% против 8,5%, $p=0,043$).

Заключение. В реальной клинической практике отмечается высокая частота проведения ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска. Наличие флотирующих тромбов в венах нижних конечностей, синкопов в дебюте ТЭЛА и высокая частота дыхательных движений (выше 22/мин) оказались независимыми факторами, влияющими на принятие подобного решения лечащим врачом.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, регистр, СИРена, тромболитическая терапия, высокий риск, невысокий риск, исходы.

Для цитирования: Черепанова Н.А., Муллова И.С., Павлова Т.В., Эрлих А.Д., Барбараши О.Л., Бернс С.А., Шмидт Е.А., Дупляков Д.В. Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбоэмболией легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРена. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(3):401-407. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-11.

Thrombolytic Therapy in Treatment in Patients with Pulmonary Embolism not High-risk: SIRENA Registry Data

Cherepanova N.A.^{1,2*}, Mollova I.S.^{1,2}, Pavlova T.V.¹, Erlikh A.D.^{3,4}, Barbarash O.L.⁵, Berns S.A.⁵, Schmidt E.A.⁵, Duplyakov D.V.^{1,2}

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ City Clinical Hospital №29 n.a. N.E. Bauman, Moscow, Russia

⁵ Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Aim. To study the features of the use of thrombolytic therapy (TLT) in normotensive patients with pulmonary embolism (PE) in real clinical practice in Russian hospitals.

Material and Methods. From 04/15/2018 to 04/15/2019 patients hospitalized with a diagnosis of PE consistently were included in the Russian multicenter observational prospective register "SIRENA" (RusSlan REgistry of pulmoNAry embolism).

Results. For 12 months in the registry was included 609 patients with a lifetime confirmed diagnosis of PE. TLT was performed in 152 patients with PE (25.0%), of which only 51 (33.8%) were indicated as "high risk" (shock or hypotension). In 101 not high risk patients, the indications for TLT were: severe shortness of breath/respiratory failure – 19 (18.8%), massive venous thrombosis – 7 (6.9%), signs of massive/submassive PE – 10 (9.9%), intermediate-high risk – 14 (13.9%), suspicion of acute coronary syndrome with ST segment elevation – 3 (2.9%), high pulmonary hypertension – 2 (2.0%). The other 46 (45.5%) non-high-risk patients had no clear indication of the reasons for TLT in their medical history. To study the features of management of patients with not high-risk PE who received TLT (group 1), a selection of pairs of patients from the "SIRENA" registry, comparable in

gender and age, in a ratio of 1:1 of patients with not high-risk PE who did not perform TLT (group 2). Hospital mortality was 4 (4%) patients in the TLT group and 6 (5.9%) patients in group 2 ($p=0.748$). Logistic regression analysis showed that floating blood clot in the veins of the lower extremities, syncopes in the debut of PE, respiratory rate over 22 per minute were independent clinical factors that significantly influence the doctor's decision to perform thrombolysis, and probability of completion TLT decreased in the presence of a history of bleeding, chronic kidney disease, surgery in the previous 12 months, increase in the size of the right atrium on EchoCG (statistical significance of the model $\chi^2=51.574$; $p<0.001$). The development of bleeding during hospitalization was recorded only in 10 (9.9%) patients of group 1, including severe (3 stage on the BARC scale) in 2 patients. Patients without TLT more often developed an acute heart failure (25.9% vs. 8.5%, $p=0.043$).

Conclusion. In real clinical practice, there is a high frequency of TLT in patients with not high-risk PE. Floating blood clot in the veins of the lower extremities, syncope in the debut of PE, respiratory rate over 22 per minute were independent clinical factors that significantly influence the doctor's decision to perform thrombolysis.

Keywords: pulmonary embolism, register, SIRENA, thrombolytic therapy, high risk, not high risk, outcomes.

For citation: Cherepanova N.A., Mullova I.S., Pavlova T.V., Erlikh A.D., Barbarash O.L., Berns S.A., Schmidt E.A., Duplyakov D.V. Thrombolytic Therapy in Treatment in Patients with Pulmonary Embolism not High-risk: SIRENA Registry Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):401-407. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-11.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): 63cherepanova@mail.ru

Received/Поступила: 02.07.2020

Accepted/Принята в печать: 17.08.2020

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – заболевание, которое достаточно широко распространено среди населения всех стран мира. В зависимости от гемодинамического статуса пациента госпитальная летальность варьирует от 3,2% до 28,9%, достигая 10 млн случаев в год [1,2].

Целью лечения ТЭЛА является скорейшее и наиболее полное растворение тромботических масс в легочном артериальном русле. Доказанной стратегией, позволяющей снизить госпитальную летальность у пациентов с шоком/гипотензией, является проведение тромболитической терапии (ТЛТ) (класс I/уровень В) [3]. У исходно гемодинамически стабильных пациентов действующие в период проведения нашего регистра рекомендации Европейского общества кардиологов предлагали рассматривать ТЛТ для пациентов с ТЭЛА промежуточного-высокого риска и клиническими признаками декомпенсации гемодинамики как класс IIa/уровень В [3]. При этом уточнялось, что еще предстоит установить оптимальное сочетание клинико-биохимических предикторов ранней смерти в отношении возможных кандидатов на реперфузионное лечение среди пациентов с ТЭЛА невысокого риска. Вместе с тем данные клинической практики свидетельствуют о том, что врачи нередко принимают решение о проведении ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА [4].

В связи с этим цель настоящего исследования состояла в изучении особенностей применения ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА в реальной клинической практике российских стационаров на основе анализа данных регистра «СИРена».

Материал и методы

Российский многоцентровой наблюдательный проспективный регистр «СИРена» (РосСийский Регистр пациентов с тромбоэмболией легочной Артерии) проводился на базе 20 стационаров в 15 российских городах (Биробиджан, Казань, Кемерово, Майкоп, Москва, Нижний Новгород, Пермь, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Сочи, Тверь, Томск, Ульяновск, Улан-Удэ).

С 15.04.2018 г. по 15.04.2019 г. в регистр были последовательно включены пациенты, госпитализированные с диагнозом ТЭЛА. Наблюдение за данными пациентами в период госпитализации до выписки из стационара/смерти осуществлялось очно, а после выписки – через 3, 6 и 12 мес – путем телефонных опросов. В данной статье рассматриваются вопросы эффективности/безопасности ТЛТ только у пациентов, которые включались в регистр «СИРена» с прижизненно установленным диагнозом ТЭЛА.

Критерии включения: все без исключения пациенты, у которых в стационаре любым доступным способом были выявлены признаки, позволяющие диагностировать наличие ТЭЛА (госпитализированные с подозрением на ТЭЛА; госпитализированные с подозрением на другое заболевание, «маскирующее» ТЭЛА; пациенты, у которых симптомы и признаки ТЭЛА появились уже в стационаре во время госпитализации по иной причине).

Все пациенты, включенные в регистр, подписали добровольное информированное согласие.

Высокий риск летального исхода ТЭЛА определялся согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов при наличии таких симптомов, как гипотензия

и шок при поступлении. В отсутствие этих признаков пациенты относились к невысокому риску смерти.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS 20 (IBM, США). Нулевая гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные представлены как средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении или как медиана (Me) с межквартильным интервалом [25%; 75%] при распределении, отличном от нормального. При оценке и сравнении количественных характеристик, имеющих нормальное распределение, использовался *t*-критерий (критерий Стьюдента) для независимых выборок, при распределении, отличном от нормального, применялся критерий Манна-Уитни. Номинальные переменные представлены как абсолютные числа и проценты. Для анализа различий частот применялся критерий хи-квадрат Пирсона. В качестве уровня статистической значимости использовалась величина $p < 0,05$. Для оценки связи признака с одним или несколькими количественными или качественными переменными применялся логистический регрессионный анализ. Предварительно выполнялся однофакторный анализ в модели логистической регрессии для выявления связей между предполагаемыми предикторами и вероятностью применения ТЛТ, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных взаимосвязей.

Результаты

За 12 мес в регистр СИРеНА было включено 609 пациентов с прижизненным диагнозом ТЭЛА в возрасте 19-94 лет (женщины – 50,7% [n=309], средний возраст – $63,0 \pm 14,5$ лет).

Компьютерная томография легочной артерии для подтверждения ТЭЛА была проведена 543 пациентам (89,2%), сцинтиграфия легких и ангиография легочной артерии – по 5-ти пациентам (по 0,8%). Всего визуализирующие технологии были использованы у 90,8% пациентов, а признаки, подтверждающие ТЭЛА, были обнаружены у 493 пациентов (92,7%).

ТЛТ проводилась 152 пациентам с ТЭЛА (25,0%), из них по показанию «высокий риск» (шок или гипертензия) ТЛТ была выполнена у 51 (33,8%) пациента, тогда как оставшийся 101 пациент имел невысокий риск летального исхода. При этом в регистре в качестве показаний к проведению ТЛТ у пациентов невысокого риска были отмечены следующие клинические ситуации: выраженная одышка/дыхательная недостаточность – у 19 (18,8%) пациентов; массивный венозный тромбоз – у 7 (6,9%) пациентов; признаки массивной/субмассивной ТЭЛА – у 10 (9,9%) пациентов; промежуточно-высокий риск – у 14 (13,9%) пациент-

тов. В качестве показаний к ТЛТ также указывались подозрение на острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у 3 пациентов (2,9%), высокая легочная гипертензия у 2 (2,0%) пациентов. У 46 (45,5%) пациентов в регистре не оказалось четких указаний на причины проведения ТЛТ.

Медиана времени от момента диагностики ТЭЛА до начала ТЛТ составила 120 мин (1-3-й квартили: 60-225 мин). У 60 пациентов (59,4%) препаратом, который использовался в качестве фибринолитика, была альтеплаза, у 37 (36,6%) – стрептокиназа, еще у 4 (4%) использовались тенектеплаза, урокиназа или другой препарат. Медиана длительности введения препаратов составляла 2,0 ч ([2,0-22,0]; минимум-максимум – 1-30,0 ч).

Для изучения особенностей ведения 101 пациента с ТЭЛА невысокого риска, получивших ТЛТ (группа 1), был проведен подбор пар пациентов из регистра, сопоставимых по полу и возрасту, в соотношении 1:1 среди пациентов с ТЭЛА невысокого риска, которым ТЛТ не выполнялась (группа 2). Исходные клинические характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 1. В группе ТЛТ в анамнезе у пациентов статистически значимо чаще присутствовали – хирургическое вмешательство в течение последнего года ($p=0,003$), иммобилизация по причине недавно перенесенного оперативного вмешательства ($p=0,003$), известный порок сердца ($p=0,010$), почечная недостаточность ($p=0,003$), установленный центральный венозный катетер ($p=0,02$).

В группе пациентов невысокого риска, которым выполнялась ТЛТ, заболевание дебютировало одышкой в 100% случаев, тогда как в группе 2 встречались и бессимптомные пациенты. Также в группе пациентов невысокого риска с ТЛТ статистически значимо чаще регистрировались синкопы в дебюте заболевания ($p=0,001$), цианоз ($p=0,011$), сниженная сатурация ($p=0,002$) и более высокая частота дыхания ($p=0,001$).

У 3% пациентов со стабильной гемодинамикой не было выполнено визуализирующих исследований для подтверждения ТЭЛА перед принятием решения о проведении ТЛТ (табл. 2). По данным визуализирующих методов более массивное поражение легочного сосудистого русла наблюдалось в группе пациентов с ре-перфузинной стратегией лечения ($p=0,007$). Определение уровня тропонина перед проведением ТЛТ выполнялось у 83,2% пациентов в группе ТЛТ, тогда как у пациентов без ТЛТ – только у 58,4% пациентов ($p<0,001$). Повышенный уровень тропонина встречался статистически значимо чаще также в группе ТЛТ (41,7% против 25,4%; $p=0,045$).

Согласно данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов группы 1 исходное систолическое давление в легочной артерии было статистически значимо выше

Table 1. General characteristics of patients included in the study

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристики	Все пациенты (n=202)	Группа 1 (n=101)	Группа 2 (n=101)	p
Базовые характеристики				
Возраст, лет	62 [50;70]	62 [50;70]	62 [51;70]	0,922
Мужчины, n (%)	110 (54,5)	55 (54,5)	55 (54,5)	1,000
Койко-день, n	12 [8;15]	13 [9;16]	11 [7;14]	0,082
Анамнез, факторы риска				
ТЭЛА в прошлом, n (%)	21(10,4)	9 (8,9)	12 (11,9)	0,489
ТГВ в прошлом, n (%)	45 (22,3)	26 (25,7)	19 (18,8)	0,237
Причина иммобилизации: операция, n (%)	9 (4,5)	0	9 (8,9)	0,003
Хирургическая операция в последние 12 мес, n (%)	31 (15,3)	8 (7,9)	23 (22,8)	0,003
Известный порок сердца, n (%)	11 (5,4)	1 (1,0)	10 (9,9)	0,010
Известный рак, n (%)	34 (16,9)	14 (13,9)	20 (20)	0,246
Центральный венозный катетер в анамнезе, n (%)	17 (8,4)	4 (4,0)	13 (12,9)	0,020
Прием гормональных препаратов за последние 12 мес, n (%)	9 (4,5)	5 (5,0)	4 (4,0)	1,000
Инсульт/ТИА в прошлом, n (%)	20 (9,9)	8 (7,9)	12 (11,9)	0,346
Известная почечная недостаточность, n (%)	19 (9,4)	3 (3)	16 (15,8)	0,003
Клинические характеристики				
Одышка, n (%)	188 (93,1)	100 (99,0)	88 (87,1)	0,001
Кровохарканье, n (%)	18 (8,9)	8 (7,9)	10 (9,9)	0,806
Боль в грудной клетке, n (%)	62 (30,7)	27 (26,7)	35 (34,7)	0,222
Синкопе, n (%)	59 (29,2)	40 (39,6)	19 (18,8)	0,001
Кашель, n (%)	29 (14,4)	10 (9,9)	19 (18,8)	0,071
Бессимптомно, n (%)	6 (3,0)	0	6 (5,9)	0,029
Объективные данные				
Систолическое АД, мм рт.ст.	130 [115;140]	128 [110;140]	130 [119;140]	0,730
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80 [70;85]	80 [70;80]	80 [70;85]	0,707
Частота сердечных сокращений, уд/мин	92 [81;107]	94 [82;107]	95 [80;110]	0,419
Частота дыхания, п/мин	20 [18;24]	22 [19;24]	20 [18;22]	0,001
Цианоз, n (%)	57 (28,6)	37 (36,6)	20 (20,4)	0,011
Сатурация О ₂ , %	94 [90;96]	92 [90;95]	94 [91,5;97]	0,002

Данные представлены в виде Me [25%;75%] если не указано иное

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АД – артериальное давление

(52 [45; 61] против 46 [35; 64] мм рт.ст., p=0,026), при меньшем размере правого предсердия (45 [40; 49] против 48 [43; 55] мм, p=0,010).

В течение госпитального периода было зарегистрировано 10 (5%) летальных исходов, из них в 1 группе – 4 (4%) пациента, в группе 2 – 6 (5,9%) пациентов (табл. 3), однако анализ связи проведенной ТЛТ с выживаемостью оказался затруднен из-за низкой частоты летальных исходов (p=0,748). Медиана дней до развития летального исхода составила 1,5 [1; 11,5] дня в группе 1 и 4 [1; 7] дня в группе 2. У 10 (5,5%) пациентов в течение госпитализации зафиксированы кровотечения, все в группе 1 (9,9%). Вместе с тем тяжелые кровотечения (3 степени по шкале BARC; Bleeding Academic Research Consortium), не приведшие к летальному исходу, зарегистрированы только у 2 пациентов.

Статистически значимых различий в частоте проведения инвазивной вентиляции легких (ИВЛ), потребности в вазопрессорах и кислородотерапии между двумя группами не было. Однако пациентам, получившим ТЛТ, реже требовался прием диуретиков (17,8% против 30,7%, p=0,033); также у них реже развивались проявления острой сердечной недостаточности (8,5% против 25,9%, p=0,043).

В результате проведенного логистического регрессионного анализа были определены независимые клинические факторы, значимо связанные с принятием врачом решения о выполнении ТЛТ (табл. 4). В модель включались только параметры, уже показавшие значимые парные различия между пациентами групп 1 и 2. Вероятность принятия клиницистом положительного решения о проведении ТЛТ увеличивали такие факторы, как наличие флотирующих тромбов в венах нижних

Table 2. Laboratory and instrumental characteristics of patients
Таблица 2. Лабораторно-инструментальные характеристики пациентов

Характеристики	Все пациенты (n=202)	Группа 1 (n=101)	Группа 2 (n=101)	p
Лабораторные данные				
Гематокрит, %	40,71±6,13	42,63±5,50	39,77±6,41	0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,35 [7,4;12,75]	10,05 [8,05;13,30]	8,8 [6,9;11,5]	0,012
Тропонин определялся, n (%)	143 (70,8)	84 (83,2)	59 (58,4)	<0,001
Тропонин повышен, n (%)	50 (35)	35 (41,7)	15 (25,4)	0,045
Д-димер определялся, n (%)	115 (56,9)	56 (55,4)	59 (58,4)	0,670
Д-димер, мкг/л	4290 [2330,5;6735]	3643 [2197,5;6000]	5000 [2985;6000]	0,350
Эхокардиография				
Эхокардиография выполнялась, n (%)	192 (95)	101 (100)	91 (90,1)	0,002
Фракция выброса левого желудочка, %	55 [50;59,5]	58 [54;63]	58 [50;63]	0,137
Размер ПЖ, мм	33 [31;38]	32,5 [28;40]	33 [29,5;37]	0,598
Размер ПЖ >30 мм, n (%)	131 (70,8)	66 (67,3)	65 (74,7)	0,271
Размер ПП, мм	50 [45,5;56]	45 [40;49]	48 [43;55]	0,010
СДЛА, мм рт.ст.	52 [40;60,5]	52 [45;61]	46 [35;64]	0,026
СДЛА >40 мм рт.ст.	130 (76,5)	77 (86,5)	53 (65,4)	0,001
Визуализация				
Тромбоз в суральных венах, n (%)	61 (32,4)	39 (40,2)	22 (24,2)	0,019
Любой венозный тромбоз, n (%)	118 (62,8)	72 (74,2)	46 (50,5)	0,001
Любая венозная флотация, n (%)	23 (11,4)	20 (19,8)	3 (3,0)	<0,001
Визуализация с помощью КТ, n (%)	189 (93,6)	97 (96)	92 (91,1)	0,251
Число сегментов с дефектами наполнения, n	229	133	96	0,007
Любая визуализация ТЭЛА, n (%)	190 (94,1)	98 (97)	92 (91,1)	0,134
Дефекты наполнения легких на визуализации, выполненные любым способом, n (%)	170 (89)	85 (86,7)	85 (91,4)	0,3030
Данные представлены в виде Me [25%;75%] или M±SD если не указано иное				
ПЖ – правый желудочек, КТ – компьютерная томография, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии				

конечностей, синкопальных состояний в дебюте ТЭЛА, систолическое давление в легочной артерии >40 мм рт.ст., увеличение частоты дыхательных движений выше 22/мин. ТЛТ значительно реже проводилось при наличии в анамнезе хронической болезни почек, перенесенной в предшествующие 12 мес операции, а также увеличение размеров правого предсердия по данным ЭхоКГ. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($\chi^2=51,574$; $p<0,001$).

Обсуждение

Из-за неоднозначности современных клинических рекомендаций относительно показаний к выполнению ТЛТ у пациентов ТЭЛА данный вид терапии в практическом здравоохранении используется и у пациентов со стабильной гемодинамикой. Данные современных регистров показывают, что системная ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА применяется примерно с такой же частотой, как и у гемодинамически нестабильных пациентов [5]. Так, в Германии за период 2005-2015 гг. было пролечено 885806 пациентов с ТЭЛА, при этом ТЛТ выполнялся у 23,1% гемодина-

мически нестабильных пациентов, а также у 2,3% нормотензивных пациентов [6]. Соответствующее отношение шансов для внутригоспитальной смертности среди гемодинамически стабильных пациентов было 1,28 (95% доверительный интервал 1,23-1,34, $p<0,001$) для однофакторной и 1,79 (95% доверительный интервал 1,71-1,87, $p<0,001$) для многофакторной модели [6]. По данным российского одностороннего регистра ТЭЛА, включившего данные о 151 пациенте, ТЛТ проводили в 44% случаев, и нередко за пределами текущих рекомендаций, в том числе, у пациентов промежуточно-низкого и низкого риска [7]. При этом принятие решения о применении ТЛТ в большей степени базировалось на локализации тромботических масс – в стволе и/или главных ветвях легочной артерии. Госпитальная летальность среди всех пациентов с ТЭЛА составила 11,9%, а внутриверепные геморрагии встречались всего в 1,3% случаев.

ТЛТ позволяет быстро лизировать тромб, улучшить показатели легочной гемодинамики, но эти преимущества зачастую нивелируются крупными кровотече-

Table 3. Mortality and adverse events in the hospital

Таблица 3. Летальность и неблагоприятные события в стационаре

Параметр	Все пациенты (n=202)	Группа 1 (n=101)	Группа 2 (n=101)	p
Смерть, n (%)	10 (5)	4 (4)	6 (5,9)	0,748
Время от подтверждения ТЭЛА до смерти, ч	2 [1;7]	1,5 [1;11,5]	4 [1;7]	0,762
Неблагоприятные события в стационаре, n (%)	74 (36,6)	47 (46,5)	27 (26,7)	0,030
Развитие шока в стационаре, n (%)	2 (1,0)	0	2 (1,0)	0,154
Пневмония, n (%)	46 (22,8)	28 (27,7)	18 (17,8)	0,545
Острая сердечная недостаточность, n (%)	11 (5,4)	4 (4)	7 (6,9)	0,043
Кровотечения, n (%)	10 (4,9)	10 (9,9)	0	0,002
Тяжесть кровотечения по BARC:				-
нетяжелое (1-2 ст), n	8	8	0	
тяжелое (3 ст), n	2	2	0	
ИВЛ, n (%)	7 (3,5)	4 (4,0)	3 (3,0)	1,00
Кислородотерапия, n (%)	103 (51,0)	50 (49,5)	53 (52,5)	0,673
Внутривенный диуретик, n (%)	49 (24,3)	18 (17,8)	31 (30,7)	0,033
Прессорный препарат, n (%)	21 (10,4)	12 (11,9)	9 (8,9)	0,489

Данные представлены в виде Me [25%;75%] если не указано иное

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких

Table 4. Influence of clinical factors on the decision

to perform thrombolytic therapy

Таблица 4. Влияние клинических факторов на принятие решения о выполнении ТЛТ

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
СДЛА >40 мм рт.ст.	6,761 (2,439-18,743)	<0,001
Флотация тромба в венах нижних конечностей	11,606 (2,223-60,604)	0,004
Хроническая болезнь почек в анамнезе	0,105 (0,021-0,528)	0,006
Операция в предшествующие 12 мес	0,190 (0,051-0,709)	0,013
Частота дыхательных движений	1,124 (1,023-1,235)	0,015
Размер правого предсердия по ЭхоКГ	0,957 (0,0917-0,994)	0,044
Синкопальное состояние	1,666 (0,734-3,781)	0,223

ТЛТ – тромболитическая терапия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ЭхоКГ – эхокардиография

ниями [8]. Так, по данным крупного японского регистра венозных тромбоэмбологических событий COMMAND тромболизис был проведен у 180 из 1549 пациентов с ТЭЛА [9]. При анализе авторы разделили пациентов на две группы: тяжелая ТЭЛА, которая определялась как наличие шока/коллапса или массивной окклюзии легочного артериального русла и нетяжелая ТЭЛА, куда относилась субмассивная и немассивная окклюзия легочного артериального русла). При этом 10-дневная смертность среди пациентов с тяжелой ТЭЛА, получивших ТЛТ, составила 14% против 36% среди больных, которым ТЛТ не выполнялась ($p=0,02$). При этом крупные кровотечения в течение первых 10 сут с момента госпитализации были зафиксированы у 12% пациентов группы ТЛТ против 5,6% в группе без ТЛТ ($p=0,09$). В группе пациентов с нетяжелой ТЭЛА ана-

логичные показатели составили: смертность 0,8% и 1,6% ($p=0,75$), крупные кровотечения 0,8% и 1,3% ($p=0,83$), соответственно. В представленном нами регистре СИРена госпитальная летальность нормотензивных пациентов с ТЭЛА была невысокой, а также не было зафиксировано ни одного фатального кровотечения после применения ТЛТ.

Считается, что нормотензивные пациенты с ТЭЛА с признаками дисфункции правого желудочка и повреждения миокарда имеют высокий риск ранней смерти и декомпенсации [10]. Эту категорию пациентов рекомендации европейского общества кардиологов (2014) также предлагали рассматривать как кандидатов для проведения ТЛТ (класс IIА/уровень В) [3]. Однако крупное исследование PEITHO продемонстрировало, что проведение ТЛТ у нормотензивных пациентов, основанное на этих критериях, приводит к снижению смертности (2,6% в группе ТЛТ против 5,6% в группе без ТЛТ, $p=0,015$), что, однако, нивелировалось увеличением частоты крупных внечерепных кровотечений (6,3% в группе ТЛТ против 1,5% в группе без ТЛТ) и инсультов (2,4% в группе ТЛТ против 0,2% в группе без ТЛТ) [11]. Данные этого исследования свидетельствуют о том, что нам необходимы дополнительные критерии для обоснования пользы проведения ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска смерти.

В нашем исследовании показано, что флотация тромбов в венах нижних конечностей, наличие синкопэ в дебюте ТЭЛА, увеличение ЧДД свыше 22 движ./мин, систолическое давление в легочной артерии по ЭхоКГ >40 мм рт.ст. в перспективе, после проведения спланированных исследований могут послужить дополнительными критериями для проведения ТЛТ. Интер-

респно, что в группе пациентов, получивших ТЛТ, на госпитальном этапе была меньше потребность в диуретиках (17,8% против 30,7%, $p=0,033$), что может косвенно свидетельствовать о большем риске развития правожелудочковой сердечной недостаточности у пациентов без ТЛТ. Возможно, что и этот параметр можно использовать в качестве вторичной конечной точки при планировании будущих исследований.

Ограничения исследования

У 3% пациентов со стабильной гемодинамикой не было выполнено визуализирующих исследований для подтверждения наличия ТЭЛА, в то время как проведение данного обследования у остальных больных данной группы позволило выявить дефекты контрастирования в 86,7% случаев. Маркеры повреждения миокарда также определялись не у всех пациентов с ТЭЛА. Следует также отметить, что зачастую показаниями к ТЛТ были выраженная одышка и наличие высокой легочной гипертензии, что в отрыве от комплексной оценки пациента не может служить обоснованием в пользу проведения ТЛТ.

References / Литература

1. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism. *Chest*. 2016;150(01):35-45. DOI:10.1016/j.chest.2016.02.638.
2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:3-14. DOI:10.1007/s11239-015-1311-6.
3. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69. DOI:10.1093/euroheartj/ehu283.
4. Howard LS. Thrombolysis for PE: less is more? *Thorax* 2018;0(0):1-2. DOI:10.1136/thoraxjnl-2017-211141.
5. Holder T, Sullian AE, Truong T, et al. Identification, diagnosis, treatment, and in-hospital outcomes of acute pulmonary embolism: Results from a single integrated health system. *Am Heart J*. 2019;216:136-42. DOI:10.1016/j.ahj.2019.06.016.
6. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2020;41:522-9. DOI:10.1093/euroheartj/ehz236.
7. Botova SN, Pochinka IG, Dvornokova MI, et al. Clinical attributes of pulmonary embolism according to

Заключение

Данные российского регистра СИРена продемонстрировали неоправданно высокую частоту использования тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА. Клиницистам перед применением ТЛТ необходимо тщательно взвешивать соотношение риска/пользы от данного вида вмешательства, используя весь доступный лабораторно-инструментальный арсенал, что позволит улучшить прогноз пациентов и избежать геморрагических осложнений.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Funding: The study performed out without the involvement of grants and financial support from public, non-profit and commercial organizations.

- the hospital register. *Cardiology: news, opinions, training* 2016;3:95-9 (In Russ.) [Ботова С.Н., Починка И.Г., Дворникова М.И. и др. Клиническая характеристика тромбозмболии легочной артерии по данным госпитального регистра. *Кардиология: новости, мнения, обучение* 2016;3: 95-9].
8. Ucar YE. Update on Thrombolytic Therapy in Acute Pulmonary Thromboembolism. *Eurasian J Med*. 2019;51(2):186-90. DOI:10.5152/eurasianjmed.2019.19291.
 9. Nishimoto Y, Yamashita Y, Morimoto T, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolisms in the real world: from the COMMAND VTE registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48:587-95. DOI:10.1007/s11239-019-01913-x.
 10. Sanchez O, Trinquet L, Caille V, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the PREP Study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:168-73. DOI:10.1164/rccm.200906-0970OC.
 11. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al for the PEITHO Investigators. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-11. DOI:10.1056/NEJMoa1302097.

Сведения об Авторах / About the Authors

Черепанова Наталья Александровна [Natalya A. Cherepanova]

ORCID 0000-0002-7704-0866

Муллова Ирина Сергеевна [Irina S. Mullova]

ORCID 0000-0002-9321-6251

Павлова Татьяна Валентиновна [Tatiana V. Pavlova]

ORCID 0000-0003-3927-3498

Эрлих Алексей Дмитриевич [Alexey D. Erlikh]

ORCID 0000-00003-0607-2673

Участники Регистра

Биробиджан: Жукова Н.

Казань: Маянская С., Гильманов А., Ахундов Р., Сафина Э., Руднева Т., Салахутдинова Л., Ризатдинова Ф.

Кемерово: Барбараши О., Херасков В., Шмидт Е., Клименкова А., Неешпала А.

Москва: Мерай И., Бабаева Л., Тетерина М., Романенко К., Арютина О., Бернс С., Эрлих А., Игнатенко О., Каллагов Д., Кузуб А., Клименко А., Стрельникова Ю., Веселов Г., Пичугина Т., Куренков Д., Кулаков В., Пиксина Г., Андреев Д., Батурина О., Чашкина М.

Нижний Новгород: Ботова С., Починка И., Юркова К., Королева Л., Ковалева Г., Злобина Д.

Барбараши Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]

eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610

Бернс Светлана Александровна [Svetlana Alexandrovna Berns]

ORCID 0000-0003-1002-1895

Шмидт Евгения Александровна [Evgenia A. Schmidt]

ORCID 0000-0003-3215-2140

Дупляков Дмитрий Викторович [Dmitry V. Duplyakov]

ORCID 0000-0002-6453-2976

Пермь: Лапин О., Сыромятникова Л., Духанина Е., Панькова Е., Шкуратова., Жуйкова Т., Качина И., Алиева Э.

Самара: Дупляков Д., Антимонова М., Муллова И., Черепанова Н., Лексина А.

Санкт-Петербург: Черкашин М., Рыков И., Наперов Е.

Сочи: Зыков М., Бедикян А., Круберг Л., Селиванова Н., Мартиросян Е.

Рязань: Никулина Н., Тереховская Ю.

Тверь: Алексеев. Д., Разыграев Р., Голубева М., Полевова И.

Томск: Рябов В., Васильцева О., Сыркина А., Лебедева М.

Улан-Удэ: Донирова О., Дониров Б., Булутова Н.

Ульяновск: Мензоров М., Касалинская В.

Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Богатырева Ф.М.*, Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Яценко Д.А., Емельянов А.В., Лишута А.С., Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н.

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

Цель. Изучить уровни сывороточных биомаркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) и миокардиального стресса у пациентов с различными вариантами гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП).

Материал и методы. В исследование включено 48 пациентов с ГКМП (27 мужчин и 21 женщина, средний возраст 54 ± 13 лет). Пациенты были разделены на две группы по вариантам течения: 1 группа – симптомное стабильное течение ($n=14$), 2 группа – прогрессирующее течение симптомной ГКМП ($n=34$). Всем пациентам проводили определение уровней биологических маркеров нейрогуморальных систем в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа: N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), фактора фон Виллебранда (vWF), эндотелина-1, E-селектина с последующей оценкой корреляции с клинико-инструментальными характеристиками больных. При проведении эхокардиографии оценивали размеры камер сердца, толщину межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки левого желудочка (ЛЖ), массу миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, отношение между наполнением ЛЖ в диастолу (пик E) и систолу предсердий (пик A)-(E/A), индекс относительной толщины миокарда (ИОТ), индекс объема левого предсердия (ИОЛП).

Результаты. В обеих группах отмечалось повышение уровней NT-proBNP и эндотелина-1. E-селектин и фактор фон Виллебранда оставались в пределах нормальных значений. Статистически значимого межгруппового различия получено не было. Отмечена корреляция между значением ИОТ и уровнем NT-proBNP ($r=0,30$; $p=0,04$), между уровнем vWF и ИОЛП [$r=0,32$; $p=0,04$]. При оценке ассоциации показателей внутрисердечной гемодинамики с другими маркерами (E-селектин и эндотелин-1) статистически значимых связей не обнаружено.

Заключение. В ходе проведенного исследования установлено, что высокая активность эндотелина-1 и NT-proBNP отражает ЭД и миокардиальный стресс у пациентов с ГКМП, особенно – характерные для пациентов с прогрессирующим вариантом течения ГКМП. Изменения уровней E-селектина и фактора фон Виллебранда, а также их межгруппового различия нами обнаружено не было. Полученные результаты требуют проведения дополнительных исследований для оценки ЭД у пациентов с ГКМП.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, миокардиальный стресс, эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Богатырева Ф.М., Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Яценко Д.А., Емельянов А. В., Лишута А.С., Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):408-413. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-06.

Assesment of Markers of Endothelial Dysfunction and Myocardial Stress in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

Bogatyreva F.M.*, Kaplunova V.Yu., Kozhevnikova M.V., Shakaryants G.A., Yatsenko D.A., Emelianov A.V., Lishuta A.S., Khabarova N.V., Privalova E.V., Belenkov Yu.N.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To study the level of serum biomarkers of endothelial dysfunction and myocardial stress in patients with various types of hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Material and Methods. 48 patients with hypertrophic cardiomyopathy (27 men and 21 women) were examined, the mean age was 54 ± 13 years. The patients were divided into two groups according to the course options: group 1 – symptomatic stable course ($n=14$); group 2 – progressive course of symptomatic HCM ($n=34$). In accordance with the assigned tasks, all patients underwent determination of biological markers of neurohumoral systems in blood serum using immunofluorescence assay analysis: N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), von Willebrand factor (vWF), endothelin-1, E-selectin with subsequent evaluation and correlation of results with clinical and instrumental characteristics of patients. When performing echocardiography following parameters were assessed: dimensions of the heart chambers, the thickness of the interventricular septum, the thickness of the posterior wall of the left ventricle (LV), LV mass, LV mass index, the ratio between LV filling in diastole (peak E) and atrial systole (peak A)-(E/A), relative myocardial thickness index, left atrial volume index.

Results. Both groups showed increased levels of NT-proBNP and endothelin-1. E-selectin and von Willebrand factor remained within the normal range. There was no statistically significant intergroup difference. There was a correlation between the level of the index of the relative myocardial thickness and the level of NT-proBNP ($r=0.30$; $p=0.04$). A correlation was found between the level of the vWF marker and the left atrial volume index ($r=0.32$; $p=0.04$). When assessing the association of indicators of intracardiac hemodynamics with other markers (E-selectin and endothelin-1, no statistically significant relationships were found).

Conclusion. In the course of the research, it was found that the high activity of endothelin-1 and NT-proBNP reflects endothelial dysfunction and myocardial stress in patients with HCM, especially in patients with a progressive variant of HCM. However, we did not find any changes in the levels of E-selectin and von Willebrand factor, as well as their intergroup differences. These results require additional studies to assess endothelial dysfunction in patients with HCM.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, myocardial stress, endothelial dysfunction.

For citation: Bogatyreva F.M., Kaplunova V.Y., Kozhevnikova M.V., Shakaryants G.A., Yatsenko D.A., Emelianov A.V., Lishuta A.S., Khabarova N.V., Privalova E.V., Belenkov Y.N. Assesment of Markers of Endothelial Dysfunction and Myocardial Stress in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):408-413. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-06.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): fam505@yandex.ru

Received/Поступила: 11.02.2021

Accepted/Принята в печать: 22.03.2021

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) представляет собой генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся ассиметричной гипертрофией миокарда левого желудочка, беспорядочным расположением кардиомиоцитов и мышечных волокон, а также миокардиальным фиброзом. За последние 20 лет большинство исследований демонстрируют, что распространность ГКМП составляет 1:500 в общей популяции и может варьировать в разных возрастных когортах от 1:500 до 1:200 [1,2]. Однако из-за мощного развития инновационных и более точных методов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний может оказаться, что частота встречаемости ГКМП в общей популяции значительно выше, чем предполагалось ранее [3]. Недавно проведенные крупные исследования с длительным наблюдением показали, что ежегодная смертность составляет от 0,9-1,5% и снижается на 0,5% в год после разработки и внедрения новых методов терапии, таких как имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) и трансплантация сердца [4]. Вариант клинического течения гипертрофической кардиомиопатии может варьировать от бессимптомного до злокачественного, в частности, внезапной сердечной смерти и прогрессирующей сердечной недостаточности, что заставляет искать все новые механизмы, лежащие в основе патофизиологии и в структуре измененного миокарда при гипертрофической кардиомиопатии.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается как один из значимых патогенетических механизмов в развитии ремоделирования сосудов миокарда, следовательно, влияет на его структуру. ЭД определяется нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстриктивными факторами, которые предрасполагают сосудистую систему к протромботическому и проатерогенному фенотипу [5]. Известно, что у пациентов с ГКМП отмечается микрососудистая дисфункция и диффузное снижение коронарного резерва перфузии, причем, у носителей саркомерных мутаций она наиболее выражена, чем у пациентов с генотипически негативным вариантом, тем самым подтверждается генетическая регуляция сосудистого ремоделирования [6,7]. В практике применяются различные методики оценки ЭД, среди них активно исследуются циркули-

рующие биомаркеры. При анализе проведенных исследований нами не было обнаружено данных об определении уровня Е-селектина у пациентов с различными вариантами течения ГКМП, а в отношении роли и связи фактора фон Виллебранда (vWF) с вариантами течения ГКМП сохраняются противоположные данные. В настоящее время огромный интерес вызывает определение уровня эндотелина-1 у данной когорты пациентов, а также оценка его вклада в усугубление течения ГКМП.

Цель исследования: изучить уровень сывороточных биомаркеров эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса у пациентов с различными вариантами гипертрофической кардиомиопатии.

Материал и методы

В исследование были включены 48 пациентов с ГКМП, наблюдавшихся в клинике госпитальной терапии им. А.А.Остроумова (Сеченовский Университет), которые были разделены на две группы по вариантам течения: пациенты с симптомным стабильным течением ГКМП (группа 1; n=14) или с прогрессирующим течением симптомной ГКМП (группа 2; n=34). Диагноз ГКМП устанавливался согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных ГКМП [1,2].

До начала исследования у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Данная научно-исследовательская работа проводилась в соответствии с принципами Хельсинской декларации и была одобрена локальным комитетом по этике Сеченовского Университета.

Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование пациентам проводили на эхокардиографе Vivid 7 Dimension/Vivid 7 PRO версия 6.0.x (GE, Германия). Оценивали размеры камер сердца, толщину межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки левого желудочка, массу миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), отношение между наполнением ЛЖ в диастолу (пик Е) и систолу предсердий (пик А) – (E/A), индекс относительной толщины миокарда (ИОТ), индекс объема левого предсердия (ИОЛП).

Определение биологических маркеров

В соответствии с поставленными задачами проводили определение биологических маркеров в сыворотке крови: NT-proBNP, vWF, эндотелин-1, Е-селектин. Определение исследуемых маркеров в плазме крови происходило с использованием стандартного твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета Statistica 12.0 (Statsoft Inc., США). Полученные данные при ненормальном распределении представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [25%; 75%]. Для сравнения количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, применялся U-критерий Манна-Уитни. Критерий хи-квадрат χ^2 использовался для оценки признаков, измеряемых в номинальной (категорийной) шкале. При асимметричном распределении переменных корреляционный анализ выполнялся с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Демографические и клинические особенности участников исследования, а также получаемая лекарственная терапия отражены в табл. 1. Пациенты изучаемых групп не различались между собой по полу, индексу массы тела, однако выявлено статистически значимое различие по возрасту – количество пациентов более старшего возраста во второй группе было больше, чем в первой ($p=0,004$). В клинической картине пациенты 2 группы статистически значимо чаще имели одышку. Следует отметить, что во 2 группе у части пациентов в анамнезе имели место фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность (ХСН II-III ФК по NYHA), синкопальные состояния, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также проведение миэктомии ($p < 0,05$), отсутствовавшие в 1 группе (табл. 1).

Половина пациентов 2 группы имела высокий риск внезапной сердечной смерти, в связи с чем части из них были имплантированы кардиостимулятор или кардиовертер-дефибриллятор. Больше половины участников обеих групп получали бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов, кроме того, пациенты 2 группы получали диуретики и антиаритмики (табл. 1).

При оценке эхокардиографических параметров отмечалось статистически значимое различие между группами по увеличению объема левого предсердия (ОЛП) и индекса объема левого предсердия (ИОЛП; табл. 2). Снижение фракции выброса левого желу-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of study participants

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика участников исследования

Параметр	1 группа (n=14)	2 группа (n=34)
Мужчины, n (%)	10 (71,4)	17 (50)
Возраст, лет	44±14	58±11**
ИМТ, кг/м ²	28 [24,9; 30,8]	28,9±5,4
САД (СМАД), мм рт.ст	130 [121; 137]	141±17
ДАД (СМАД), мм рт.ст	80,5 [78; 88]	88 [80; 92]
ЧСС (ХМ ЭКГ), уд/мин	74 [66; 80]	71 [63; 77]
Клинико-анамнестические характеристики		
Одышка, n (%)	4 (30)	32 (94)*
Синкопе, n (%)	0	9 (27)*
Миэктомия в анамнезе, n (%)	0	7 (21)*
Инфаркт миокарда, n (%)	0	3 (9)*
ОНМК в анамнезе, n (%)	0	9 (27)*
ФП, n (%)	0	9 (32)*
ХСН (II-III ФК по NYHA), n (%)	0	12 (35)*
Риск ВССа, n (%)	0	17 (50)*
ИКС, n (%)	0	4 (12)*
ИКД, n (%)	0	3 (9)*
Бета-адреноблокаторы, n (%)	11(78)	23 (67)
БКК, n (%)	5 (38)	10 (29)
Диуретики, n (%)	0	25 (73)*
Антиаритмики, n (%)	0	10 (29)*
Данные представлены в виде M±SD или Me [25%; 75%], если не указано иное		
астратификация риска ВСС проводилась с применением HCM Risk-SCD calculator		
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – по сравнению с противоположной группой		
ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ВСС – внезапная сердечная смерть, ИКС – имплантируемый кардиостимулятор, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения		

дочка (ФВЛЖ) также отмечено во 2 группе ($p=0,02$). В обеих группах наблюдается неблагоприятный тип ремоделирования миокарда – концентрическая гипертрофия (значимое возрастание ИММЛЖ и ИОТ $> 0,42$).

Сравнение уровней биомаркеров эндотелиальной дисфункции в изучаемых группах приведено в табл. 3. В обеих группах отмечалось повышение по сравнению с нормой уровней NT-proBNP и эндотелина-1, но статистически значимого межгруппового различия отмечено не было. Уровни Е-селектина и vWF оставались в пределах нормальных значений.

Найдена прямая умеренная корреляция между ИОТ миокарда и уровнями NT-proBNP ($r=0,30$; $p=0,04$; рис. 1А), а также между уровнем vWF и ИОЛП ($r=0,32$;

Table 2. Echocardiographic parameters of study participants

Таблица 2. Эхокардиографические параметры участников исследования

Параметр	1 группа (n=14)	2 группа (n=34)
ФВ, %	62 [60;68]	58 [53; 63]*
Объем ЛП, мл	70[63; 73]	81,5 [65; 105]*
ИОЛП, мл/м ²	30,8 [28,1;39,4]	43,6 [33,1;56,8]**
ММЛЖ, г	303[263;397]	298 [268; 372]
ИММЛЖ	145[132;177]	162 [150;189]
ИОТ	0,57 [0,50;0,68]	0,60 [0,51;0,74]
E/A	0,90 [0,7;1,2]	1 [0,53; 1,6]
Градиент ВТЛЖ	10 [7,7;22]	15,3 [9,1; 39]
Данные представлены в виде Me [25%; 75%]		

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

ФВ – фракция выброса, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТ – индекс относительной толщины, E/A – отношение скоростей пиков E и A трансмитрального кровотока, ВТЛЖ – выходной тракт левого желудочка

p=0,04; рис. 1В). При оценке наличия корреляции между другими маркерами (E-селектин и эндотелин-1) и эхокардиографическими показателями статистически значимых связей не обнаружено.

Обсуждение

Выраженная эндотелиальная дисфункция и наличие миокардиального стресса в обеих группах подтверждается повышенными уровнями эндотелина-1 и NT-proBNP. Корреляция между уровнем NT-proBNP и ИОТ миокарда (p=0,04), отражающего наличие неблагоприятного типа ремоделирования – концентрическую гипертрофию, подчеркивает значимость данного маркера, как потенциального предиктора развития ХСН. Это также подтверждается ранее проведенными исследованиями, демонстрирующими ассоциацию NT-proBNP со снижением ФВЛЖ и общей смертностью [7-9, 13], однако его роль как предиктора

худшего исхода при ГКМП требует дальнейших клинических исследований.

Эндотелин-1 представляет собой мощный вазоконстриктор и рассматривается, как предиктор тяжести сердечно-сосудистых заболеваний [8]. По данным A. Tanaka с соавт. эндотелин-1, инсулиноподобный фактор роста 1 и ангиотензин II способствовали развитию гипертрофии миокарда в индуцированной плорипотентной стволовой клетке, производной кардиомицита при ГКМП. Однако только эндотелин-1 был единственным фактором, который существенно повышал наличие феномена неупорядоченного расположения кардиомиоцитов и мышечных волокон в этом типе клеток при ГКМП [9]. Полученные результаты согласуются и с данными исследования Y. Wang с соавт., в котором повышенный уровень эндотелина-1 коррелировал с уровнем NT-proBNP, размером левого предсердия (ремоделирование миокарда) и наличием фиброза, по данным магнитной резонансной томографии сердца. Кроме того, высокий уровень эндотелина-1 был ассоциирован с общей смертностью и прогрессированием ХСН, тем самым указывая на возможность его дальнейшего использования в качестве прогностического маркера и предиктора сердечно-сосудистых катастроф [10].

Ранее проведенные исследования указывают на высокий уровень E-селектина у пациентов с сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца [12], однако в отношении ГКМП таких исследований не проводилось. Нами впервые был определен уровень E-селектина у пациентов с ГКМП, однако в исследуемых группах он оставался в пределах референсных значений.

При анализе ранее проведенных исследований получены противоречивые данные в отношении маркера эндотелиальной дисфункции – vWF и его роли у пациентов с ГКМП. Так, например, в одних исследованиях продемонстрировано отсутствие статистически значимого различия между уровнями vWF у пациентов с ГКМП и группы здоровых добровольцев, но данные исследования характеризовались относительно не-

Table 3. Biomarkers in the study groups

Таблица 3. Биомаркеры нейрогуморальных систем в изучаемых группах

Параметр	Референсные значения	1 группа (n=14)	2 группа (n=34)	p
NT-proBNP, пг/мл	0-125	185,2 [25,3; 331,5]	267,2 [164; 483,7]	0,25
Эндотелин-1, фмоль/л	0,1-1	0,90 [0,09; 1,2]	1,11 [0,29; 1,38]	0,38
E-селектин, нг/мл	21-186	35 [32,2; 45,5]	38,5 [31,6; 53,8]	0,92
vWF, ME/мл	0,5-1,5	0,54 [0,51;0,59]	0,54 [0,48; 0,62]	0,65

Данные представлены в виде Me [25%; 75%]

NTproBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, vWF – фактор фон Виллебранда

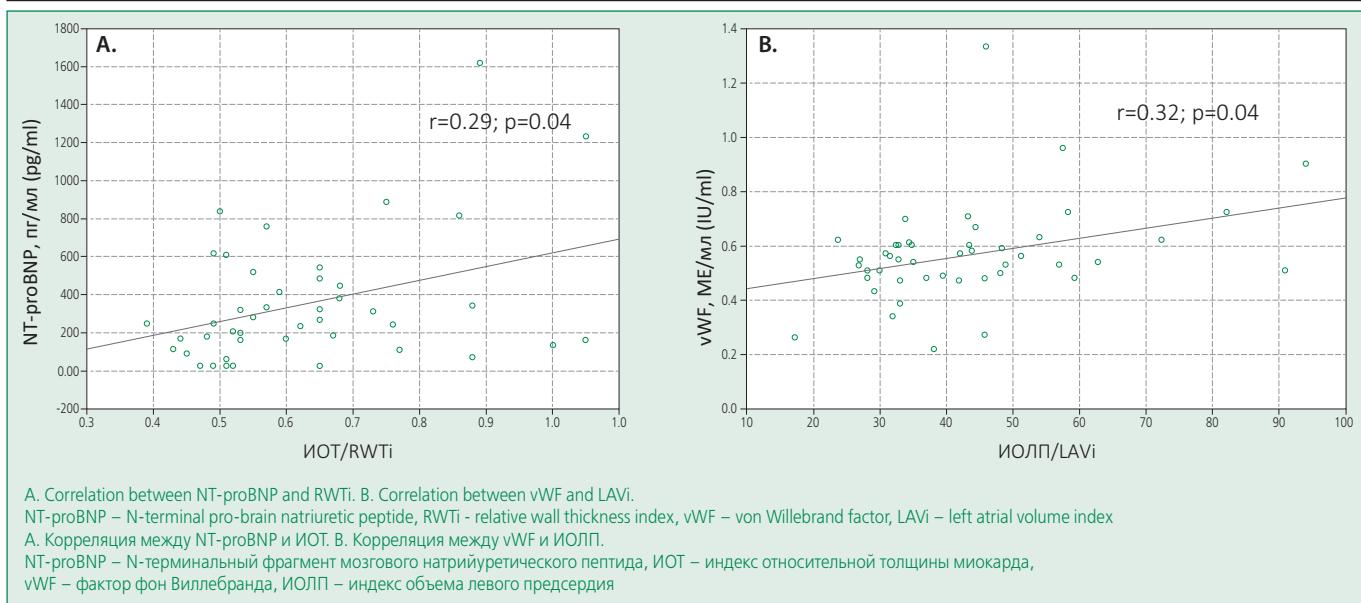


Figure 1. Correlation between levels of biological markers and echocardiographic parameters

Рисунок 1. Корреляция между уровнями биологических маркеров и эхокардиографическими параметрами

большой выборкой пациентов [16,17]. Напротив, в исследовании F. Cambronero с соавт. отмечен высокий уровень vWF в группе пациентов с ГКМП, а также выявлена связь концентрации vWF с тяжестью течения [11]. В нашем исследовании при оценке уровня vWF не получено данных о его повышении в исследуемых группах, однако выявлена корреляция между данным маркером и ИОЛП ($p=0,04$). Стоит отметить, что эндотелин-1 непосредственно увеличивает продукцию vWF [18]. Таким образом, повышение уровня vWF может рассматриваться, как результат уже существующей эндотелиальной дисфункции и обусловлено высоким уровнем эндотелина-1 [11].

Ограничения исследования

При интерпретации результатов необходимо учитывать, что относительно небольшая выборка пациентов могла оказать влияние как на мощность исследования, так и на отсутствие статистически значимого межгруппового различия по ряду параметров. Кроме

того, на выраженность ЭД в обеих группах могла повлиять получаемая пациентами кардиоваскулярная терапия.

Заключение

В ходе проведенного исследования установлено, что высокая активность эндотелина-1 и NT-proBNP отражает ЭД и миокардиальный стресс у пациентов с ГКМП, особенно характерные для пациентов с прогрессирующим вариантом течения заболевания. Отсутствие изменения уровней Е-селектина и vWF, а также их межгруппового различия требуют проведения дополнительных исследований для оценки ЭД у пациентов с ГКМП. Поиск и определение новых прогностических маркеров ЭД позволит в будущем идентифицировать пациентов с более высоким риском смертности и оптимизировать тактику их ведения.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Russian Clinical Recommendation of Hypertrophic cardiomyopathy, 2020. Russian Society of Cardiology [cited by Feb 10, 2021]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Kardiomiopatiya.pdf (In Russ.) [Габурусенко С.А., Гудкова А.Я., Козилова Н.А., и др. Российские клинические рекомендации по гипертрофической кардиомиопатии, 2020. Российское кардиологическое общество [цитировано 10.02.2021]. Доступно из: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Kardiomiopatiya.pdf].
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e533-e557. DOI:10.1161/CIR.0000000000000938.
3. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249-54. DOI:10.1016/j.jacc.2015.01.019.
4. Antunes de OM, Scudeler TL. Hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;27:100503. DOI:10.1016/j.ijcha.2020.100503.
5. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-540. DOI:10.1007/9584_2016_90.
6. Van der Velden J, Tocchetti CG, Varricchi G, et al. Metabolic changes in hypertrophic cardiomyopathies: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2018;114(10):1273-80. DOI:10.1093/cvr/cvy147.
7. Olivotto I, d'Amati G, Basso C, et al. Defining phenotypes and disease progression in sarcomeric cardiomyopathies: contemporary role of clinical investigations. *Cardiovascular Research*. 2015;105(4):409-23. DOI:10.1093/cvr/cvv024.
8. Wang Y, Tang Y, Zou Y, et al. Plasma level of big endothelin-1 predicts the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2017;243:283-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.03.162.
9. Tanaka A, Yuasa S, Mearini G, et al. Endothelin-1 induces myofibrillar disarray and contractile vector variability in hypertrophic cardiomyopathy-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001263. DOI:10.1161/JAHA.114.001263.
10. Neubauer S, Kolm P, Y Ho C, et al. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(19):2333-45. DOI:10.1016/j.jacc.2019.08.1057.
11. Becker RC, Owens AP III, Sadayappan S. The potential roles of Von Willebrand factor and neutrophil extracellular traps in the natural history of hypertrophic and hypertensive cardiomyopathy. *Thromb Res*. 2020;192:78-87. DOI:10.1016/j.thromres.2020.05.003.
12. Zhitov AV, Iusupova AO, Kozhevnikova MV, et al. E-Selectin as a Marker of Endothelial Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease Including Those With Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya*. 2020;60(4):24-30 (In Russ.) [Жито А.В., Юсупова А.О., Кожевникова М.В., и др. Е-селектин - как маркер дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2020;60(4):24-30]. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n1066.
13. Dimitrov PP, Undas A, Bober M, et al. Plasma biomarkers of endothelial dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pharmacol Rep*. 2007;59:715-20.
14. Varol E, Ozaydin M, Sahin M, et al. vWF levels as a circulating marker of endothelial dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Indian Heart J* 2005;57:655-7.
15. Cambronne F, Vilchez JA, García-Honrubia A, et al. Plasma levels of von Willebrand factor are increased in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Thromb Res*. 2010;126(1):e46-50. DOI:10.1016/j.thromres.2010.01.010.
16. Leitner GC, Schmetterer L, Kapiotis S, Jilma B. Effects of endothelin-1 and phenylephrine on plasma levels of von Willebrand factor and protein S. *Thromb Res*. 2010;125(1):e5-8. DOI:10.1016/j.thromres.2009.08.004.

About the Authors / Информация об авторах

- Богатырева Фатима Магомедрасуловна** [Fatima M. Bogatyreva]
ORCID 0000-0003-2008-4451
- Каплунова Вера Юрьевна** [Vera Yu. Kaplunova]
ORCID 0000-0002-5864-0938
- Кожевникова Мария Владимировна** [Maria V. Kozhevnikova]
eLibrary SPIN 8501-9812, ORCID 0000-0003-4778-7755
- Шакарьянц Гаянэ Андронниковна** [Gayane A. Shakaryants]
eLibrary SPIN 9983-1746, ORCID 0000-0001-5473-9394
- Яценко Дина Александровна** [D.A. Yatsenko]
ORCID 0000-0001-7726-2242

Емельянов Алексей Владимирович [A.V. Emelianov]

ORCID 0000-0002-4748-8029

Лишута Алексей Сергеевич [Alexey S. Lishuta]

eLibrary SPIN 4365-4788, ORCID 0000-0003-3391-0193

Хабарова Наталья Владимировна [N.V. Khabarova]

ORCID 0000-0001-8843-2374

Привалова Елена Витальевна [Elena V. Privalova]

ORCID 0000-0001-6675-7557

Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]

ORCID 0000-0002-3014-6129

Возможность оценки коронарного кальция по данным ультра-низкодозной компьютерной томографии, используемой в проекте «Московский скрининг рака легкого»

Николаев А.Е.¹, Шапиев А.Н.^{2,3*}, Коркунова О.А.¹, Мухутдинова Г.^{3,4},
Ткачёва П.В.⁴, Сулейманова М.М.⁵, Шапиева А.Н.⁶, Рамазанова Д.М.⁷,
Рзаев М.Н.⁸, Гомболовский В.А.¹

¹Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий, Москва, Россия

²Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия

³Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁵Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

⁶Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

⁷Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁸Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Цель. Определение возможности достоверной количественной оценки коронарного кальция по данным ультра-низкодозной компьютерной томографии (ультра-НДКТ), используемой в проекте «Московский скрининг рака легкого».

Материал и методы. В исследование вошли результаты 254 ультра-НДКТ исследований, проводимых в рамках проекта Московского скрининга рака легкого. Для сравнения показателей коронарного кальция было отобрано 16 пар ультра-НДКТ изображений с толщиной среза 1 мм и КТ-изображений с толщиной среза 3 мм без ЭКГ-синхронизации, выполненных с интервалом между собой менее 10 дней, а также 18 пар ультра-НДКТ с толщиной среза 1 мм и КТ с ЭКГ-синхронизацией с толщиной среза 3 мм, выполненных в один день. Проведен анализ изображений в стандарте DICOM 3.0. Проанализированы количественные показатели коронарного кальция у пациентов в скрининге раке легкого, проведен сравнительный анализ кальциевого индекса по Агатстону, Volume, Mass, а также с использованием шкалы CAC-DRS (оценка степени кальцификации по баллам от 0 до 3 и количества пораженных артерий от 0 до 4 баллов).

Результаты. При сравнительной оценке изображений органов грудной полости при ультра-НДКТ с толщиной среза 1 мм и КТ с толщиной среза 3 мм с и без ЭКГ-синхронизации на предмет наличия коронарного кальция, и с последующей оценкой по индексу Агатстона, Volume, Mass, как общего показателя коронарного кальция, так и для каждой коронарной артерии (правой, левой, левой нисходящей, левой огибающей) получена полная взаимосвязь данных (формула Пирсона – 1), с полной корреляцией (формула Спирмена – >0,9), с хорошей ранговой корреляцией (>0,9). При сравнении качественной (CAC-DRS V) и количественной (CAC-DRS A) оценок на ультра-НДКТ и КТ с ЭКГ-синхронизацией у одних и тех же пациентов получена полная взаимосвязь данных (формула Пирсона – 1), с полной корреляцией (формула Спирмена – 1).

Заключение. Выявленный коронарный кальций у обследуемых в скрининге рака легкого должен быть включен в общий процесс принятия решений дальнейшей маршрутизации пациентов (кардиологу, интервенционному хирургу, пульмонологу, терапевту), так как ультра-НДКТ является методом, имеющим высокую диагностическую точность в отношении выявления и оценки распространенности коронарного кальция в сравнении со стандартными полнодозовыми КТ с и без ЭКГ-синхронизации, что продемонстрировано и в нашем исследовании. Оценка коронарного кальция по данным ультра-НДКТ без ЭКГ-синхронизации, используемых в скрининге, более предпочтительно с толщиной среза в 1 мм, несмотря на то что золотым стандартом является КТ с ЭКГ-синхронизацией с толщиной среза в 3 мм, диагностическая значимость КТ, используемой в скрининге рака легкого, является высокой в отношении выявления кальцинации коронарных артерий.

Ключевые слова: скрининг рака легкого, индекс коронарного кальция, случайные находки в скрининге, ультра-НДКТ, ишемическая болезнь сердца, аневризма аорты.

Для цитирования: Николаев А.Е., Шапиев А.Н., Коркунова О.А., Мухутдинова Г.З., Ткачёва П.В., Сулейманова М.М., Шапиева А.Н., Рамазанова Д.М., Рзаев М.Н., Гомболовский В.А. Возможность оценки коронарного кальция по данным ультра-низкодозной компьютерной томографии, используемой в проекте «московский скрининг рака легкого». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(3): 414-422. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-18.

Ability of Evaluation Coronary Calcium Index Based on Ultra-Low-Dose Computed Tomography Used in Moscow Lung Cancer Screening Project

Nikolaev A.E.¹, Shapiev A.N.^{2,3*}, Korkunova O.A.¹, Mukhutdinova G.Z.⁴, Tkacheva P.V.⁴, Suleymanova M.M.⁵, Shapieva A.N.⁶, Ramazanova D.M.⁷, Rzayev M.N.⁸, Gombolevsky V.A.¹

¹Research and Practical Clinical center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

²Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

³Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁶Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

⁷I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁸A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Aim. Determination of the possibility of reliable quantitative assessment of the coronary calcium index based on ultra-low-dose computed tomography (ultra-LDCT) which used in Moscow Lung Cancer Screening project.

Material and methods. The study included the results of 254 ultra-LDCT studies conducted as part of the Moscow lung cancer screening project. For compare the parameters of coronary calcium on different images used 16 pairs of ultra-LDCT images with a slice thickness of 1 mm and CT images with a slice thickness of 3 mm, performed without ECG synchronization, performed with an interval of less than 10 days, as well as 18 pairs of ultra-LDCT with a slice thickness of 1 mm and CT with ECG synchronization with a slice thickness of 3 mm, performed on the same day after execution. Analysis of DICOM 3.0 standard images was performed. Quantitative indicators of coronary calcium in patients from lung cancer screening were analyzed, a comparative analysis of the calcium index for Agatstone, Volume, Mass, and using the CAC-DRS scale (assessment of the degree of calcification by scores from 0 to 3 and the number of affected arteries from 0 to 4 points) was performed.

Results. Evaluation ultra-LDCT with a slice thickness in 1 mm and with a CT scan with slice thickness in 3 mm with and without ECG-synchronization for the presence of coronary calcium, and subsequent rating according to the index Agatston, Volume, Mass, as the total coronary calcium and for each coronary artery (right, left, left descending, left circumflex) received the complete data correlation (Pearson's – 1), with full correlation (Spearman's >0.9), with good rank correlations (>0.9). Compare qualitative (CAC-DRS V) and quantitative (CAC-DRS A) estimates on ultra-LDCT with CT with ECG synchronization in the same patients show a complete correlation of data was obtained (Pearson's formula – 1), with a complete correlation (Spearman's formula – 1).

Conclusion. Coronary calcium which detected in lung cancer screening subjects should be included in the overall decision-making process for further routing of patients (cardiologist, interventional surgeon, pulmonologist, therapist). Ultra-LDCT is a method that has high diagnostic accuracy in detecting and evaluating the prevalence of coronary calcium in comparison with standard CT with and without ECG synchronization, as demonstrated in our study. Evaluation of coronary calcium according to ultra-LDCT without ECG synchronization used in screening, preferably with a 1 mm slice thickness. Despite the fact that the gold standard is CT with ECG synchronization with a 3 mm slice thickness, the diagnostic significance of ultra-LDCT which used in lung cancer screening is high in relation to detecting coronary artery calcification.

Key words: Lung cancer screening, coronary calcium index, incidental findings in screening, LDCT, coronary artery disease (CAD).

For citation: Nikolaev A.E., Shapiev A.N., Korkunova O.A., Mukhutdinova G.Z., Tkacheva P.V., Suleymanova M.M., Shapieva A.N., Ramazanova D.M., Rzayev M.N., Gombolevsky V. A. Ability of Evaluation Coronary Calcium Index Based on Ultra-Low-Dose Computed Tomography Used in Moscow Lung Cancer Screening Project. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):414-422. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-18.

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

Received/Поступила: 16.04.2020

Accepted/Принята в печать: 18.08.2020

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания отличаются высокой клинической, демографической и социально-экономической значимостью [1]. На фоне совершенствования методов и средств медикаментозного и хирургического лечения кардиологической патологии, все большее значение начинают приобретать скрининг и ранняя диагностика. Особое внимание уделяют разнообразным предикторам ишемической болезни сердца (ИБС): симптомам и синдромам, косвенно свидетельствующим о наличии поражений коронарных сосудов [2]. Для оценки сердечно-сосудистых рисков используются различные шкалы, и дискуссия об их эффективности и универсальности ведется очень активно [3-7]. Развитие методов скрининга является актуальной мультидисциплинарной задачей.

Одним из известных предикторов ишемической болезни сердца (ИБС) является выраженность коронарного кальциноза. Взаимосвязь между уровнем коронарного кальция и развитием острых сосудистых событий показана в международных популяционных исследованиях [8]. Доказано, что исследование степени коронарного кальциноза позволяет более точно статифицировать риск ИБС у определенных категорий

больных. Уровень коронарного кальция более 300 единиц по шкале Агатсона увеличивает риск ИБС, приравнивая его к тяжелому [8]. При стратификации 5-летней общей смертности, коронарный кальциноз играет значимую роль у лиц с умеренным риском [1, 9]. В последние годы скрининг с оценкой индекса коронарного кальция рекомендуют проводить у лиц с отсутствием симптомов риска ИБС [8]. Согласно данным литературы, проблеме скрининга коронарного кальция было уделено достаточное внимание и в нашей стране [10-12]. В исследованиях продемонстрирована прямая взаимосвязь выявляемости коронарного кальция со смертностью от ИБС в популяции [13, 14].

Ряд авторов предлагает компьютерную томографию (КТ) для исследования коронарного кальция, как маркера субклинической ИБС и предиктора острых коронарных событий [14-17]. В современной литературе все чаще встречается термин ультра-НДКТ (англ. ULDCT – ultralow dose computed tomography, НДКТ – низкодозная компьютерная томография), обособляющий в отдельную группу низкодозных исследований компьютерной томографии с выполненной дозой лучевой нагрузки до 1 мЗв [18, 19].

В 2017 г. в г. Москве ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы» запущен pilotный проект «Московский скрининг рака легкого» с использованием ультра-НДКТ, направленный на проведение селективного скрининга злокачественных новообразований легкого в амбулаторно-поликлиническом звене [20]. В течение 2017 г. было проведено 5310 ультра-НДКТ, из которых 89,6% у лиц, соответствующих критериям включения в группу риска рака легкого.

Возможность применения НДКТ органов грудной клетки для раннего выявления клинически значимых изменений сердечно-сосудистой системы (в частности, коронарного кальция) изучалась в зарубежных работах, доказав возможность оценки коронарного кальция [3]. Выявление коронарного кальциоза целесообразно проводить в виде дополнительного обследования в рамках программ скрининга. Безусловно, такое дополнение должно быть оправдано и клинически, и экономически. Полагаем, что наиболее эффективным является кардиологический скрининг (на основе оценки степени коронарного кальциоза) в рамках массовых профилактических осмотров по выявлению злокачественных новообразований. Это подтверждается и данными литературы: индекс коронарного кальция, оцениваемый у обследуемых в НДКТ-скрининге рака легкого, некоторые авторы считают независимым предиктором смертности [21].

Скрининг рака легкого выполняется по специальным протоколам низкодозной КТ, не подразумевающим ЭКГ-синхронизацию. Однако, возможность оценивать коронарный кальций по индексу Агатстона, с использованием КТ без ЭКГ-синхронизации, сохраняется на достоверно высоком уровне. Начиная с 90-ых годов XX века, стандартной методикой количественной оценки индекса коронарного кальция была КТ с ЭКГ-синхронизацией (напряжение на рентгеновской трубке 120 кВ, реконструкции толщиной 2,5 или 3мм). Впоследствии, точность расчёта коронарного кальция по индексу Агатстона изучалась при сравнительном анализе КТ без ЭКГ-синхронизации и НДКТ. Ряд исследователей показали хорошую согласованность индекса коронарного кальция, определенного на основании скрининга с использованием НДКТ без ЭКГ-синхронизации, с обычной КТ с ЭКГ-синхронизацией [15, 22]. В 2018 г. H.S. Hecht с соавт. предложена и применяется для оценки коронарного кальция на КТ изображениях с/без ЭКГ-синхронизации шкала Coronary Artery Calcium Data and Reporting System (CAC-DRS). Для данной шкалы есть и рекомендательная часть в плане медикаментозной терапии, несмотря на то, что авторы предлагают оценивать изображения как количественно, с использованием индекса Агатстона, так

и качественно, что делает ее более доступной для использования в оценке НДКТ в скрининге рака легкого [7, 23].

Исходя из вышеизложенного, полагаем, что актуальным является включение в проект «Московский скрининг рака легкого методом ультра-НДКТ» сопутствующего кардиологического скрининга с ретроспективной качественной и количественной оценкой индекса коронарного кальция.

Целью исследования было определение возможности достоверной количественной оценки коронарного кальция по данным ультра-НДКТ, используемой в проекте «Московский скрининг рака легкого».

Материал и методы

В процессе первичного (baseline) раунда скрининга было проведено 5310 ультра-НДКТ в десяти медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь взрослому населению г. Москвы. Исследования проводились на компьютерном томографе Toshiba Aquilion 64 (Canon Medical System, Япония) по ультра-НДКТ протоколам при напряжении на трубке 135 кВ и различный mAs в зависимости от массы тела пациента (по группам ≤ 69 кг, 70-89 кг, ≥ 90 кг), со временем оборота трубки вокруг стола 0,5 сек, с лучевой нагрузкой до 1 мЗв, без использования шумоподавления с помощью итеративных реконструкций, соответствующей критериям профилактических рентгеновских исследований взрослому населению (СанПиН 2.6.1.1192-03).

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Критерии включения: возраст ≥ 55 лет; индекс курения > 30 пачка/лет; пациенты, бросившие курить < 15 лет назад (курение по 1 пачке каждый день на протяжении 30 лет соответствует величине индекса курения 30 пачка/лет).

Критерии исключения из исследования: рак легкого, бронхов, трахеи в анамнезе, метастатическое поражение легких при других онкологических заболеваниях.

Из указанного выше числа – 4762 (89,7%) исследования выполнены лицам, соответствующим критериям для включения в группу риска рака легкого.

Для достижения цели исследования были выделены следующие этапы:

1 этап: оценить распространенность коронарного кальциоза в московском скрининге рака легкого, в том числе и в разных возрастных категориях (55-75 лет).

2 этап: сравнить показатели коронарного кальция на ультра-НДКТ изображениях с толщиной среза 1 мм (используемых в скрининге рака легкого) и с толщиной среза 3 мм, выполненных без ЭКГ-синхронизации.

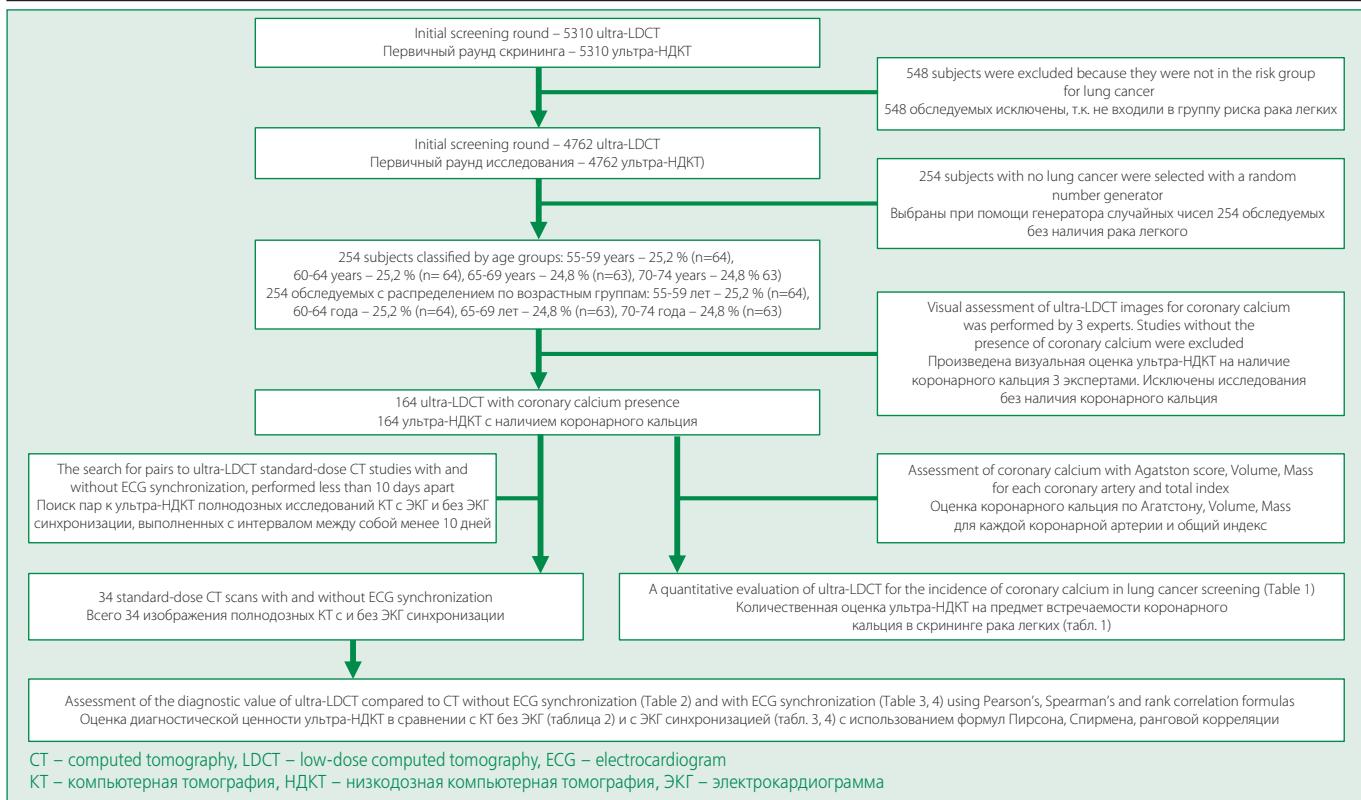


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Схематическое представление дизайна исследования

3 этап: сравнить показатели коронарного кальция на ультра-НДКТ изображениях с толщиной среза 1 мм (используемых в скрининге рака легкого) со стандартной методикой оценки коронарного кальция КТ-изображениями с толщиной среза 3 мм, выполненных без ЭКГ-синхронизации.

4 этап: сравнить показатели коронарного кальция по количественной и качественной шкале САС-DRS на ультра-НДКТ изображениях с толщиной среза 1 мм (используемых в скрининге рака легкого) без ЭКГ-синхронизации со стандартной методикой оценки коронарного кальция КТ-изображениями с толщиной среза 3 мм, выполненных с ЭКГ-синхронизацией.

Ниже представлены методические аспекты для каждого из этапов:

1 и 2 этапы. В исследование включили 254 (4,8%) ультра-НДКТ, которые были выбраны с помощью генератора случайных чисел. При этом результаты пациентов, которые были маршрутизированы для дополнительных обследований и консультаций по итогам ультра-НДКТ, не рассматривались. В отобранный группу включены результаты ультра-НДКТ 142 (56,0%) мужчин и 112 (44,0%) женщин; средний возраст составил 61 год. Точное возрастное распределение обследованных: 55-59 лет – 25,2% (n=64) лиц, 60-64 года – 25,2% (n=64), 65-69 лет – 24,8% (n=63), 70-74 года – 24,8% (n=63). Данные группы пациентов были ис-

ключительно для оценки распространенности коронарного кальциоза и других морфометрических показателей сердечно-сосудистой системы среди обследуемых в скрининге рака легкого.

3 этап. Для сравнения показателей коронарного кальция на ультра-НДКТ изображениях с толщиной среза 1 мм (ультра-НДКТ, используемых в скрининге рака легкого) и КТ-изображений с толщиной среза 3 мм, выполненных без ЭКГ-синхронизации у пациентов было отобрано 16 пар изображений КТ и ультра-НДКТ, выполненных с интервалом между собой менее 10 дней.

4 этап. Также для сравнения показателей коронарного кальция были оценены изображения 18 пар ультра-НДКТ с толщиной среза 1 мм и КТ с ЭКГ-синхронизацией с толщиной среза 3 мм, выполненных в тот же день после выполнения.

Ход исследования

1 этап: проведен ретроспективный пересмотр результатов (изображений и протоколов описаний) ультра-НДКТ органов грудной клетки, выполненных в рамках проекта «Московский скрининг рака легкого» в 2017 г., для предварительной оценки распространенности коронарного кальция. При этом исключались пациенты, имеющие очаги (солидные, частично солидные, по типу матового стекла), классифицирован-

ные по LungRADS-2014. Пересмотр изображений и оценка шаблонов описаний выполнен двумя независимыми экспертами, имеющими опыт работы в торакальной радиологии более 7 лет, с последующим коллегиальным обсуждением. Анализ изображений в стандарте DICOM 3.0 проведен с помощью программного обеспечения «AGFA Agility Enterprise 8.0» и «OsiriX MD (v.5.5.1 64-bit)». Проанализированы количественные показатели коронарного кальция у пациентов в скрининге рака легкого в зависимости от возрастных групп.

2 этап: проведен анализ диагностической ценности кальциевого индекса по Агатстону, Volume, Mass с толщиной среза 3 мм и ультра-НДКТ с толщиной среза 1 мм.

3 этап: проведен сравнительный анализ кальциевого индекса по Агатстону, Volume, Mass при стандартной методике сканирования КТ с толщиной среза 3 мм и ультра-НДКТ с толщиной среза 1 мм.

4 этап: проведен анализ диагностической ценности кальциевого индекса по Агатстону, Volume, Mass с толщиной среза 3 мм с ЭКГ-синхронизацией и ультра-НДКТ с толщиной среза 1 мм. Проведен сравнительный анализ кальциевого индекса по Агатстону, Volume, Mass, а также с использованием шкалы CAD-DRS (оценка степени кальцификации по баллам от 0 до 3 и количества пораженных артерий от 0 до 4 баллов) при стандартной методике сканирования КТ с ЭКГ-синхронизацией с толщиной среза 3 мм и ультра-НДКТ с толщиной среза 1 мм.

Статистический анализ

Для статистической обработки полученного материала использовалась программа «Stata 14». В статистический анализ были включены все имеющиеся данные, собранные от всех субъектов, включенных в исследование. При проведении анализа использованы методы описательной статистики. Для оценки точности диагностической методики (этапы исследования 2, 3, 4) был проведен корреляционный анализ. В качестве основной переменной для сравнения использовали данные коронарного кальция по Агатстону, полученные при оценке ультра-НДКТ с толщиной среза 1 мм. Для поиска взаимосвязи были взяты следующие переменные:

1 – показатели коронарного кальция по данным ультра-НДКТ с толщиной среза 3 мм (этап 2).

2 – показатели коронарного кальция по данным КТ-изображений с толщиной среза 3 мм, выполненных без ЭКГ-синхронизации (этап 3).

3 – показатели коронарного кальция по данным КТ-изображений с толщиной среза 3 мм, выполненных с ЭКГ-синхронизацией (этап 4).

В дальнейшем проводились статистические подсчеты с целью установления наличия или отсутствия этой

взаимосвязи при помощи линейной корреляции Пирсона (для двух численных переменных) и ранговой корреляции Спирмена (в случае если одна или обе переменные были категориальными). Показатели коэффициента корреляции близкие к плюс единице свидетельствовали о том, что возможно наличия сильной взаимосвязи двух переменных и их изменение в одном направлении, а значения к минус единице свидетельствовали о возможной сильной взаимосвязи и изменениях в противоположных направлениях.

Результаты

1 этап

В протоколах описания ультра-НДКТ практикующие рентгенологи, как отметили эксперты, не указывали наличие коронарного кальция в 33% случаев, тем не менее на НДКТ-изображениях коронарный кальций встречался в 64,5% случаев. При этом, во всех заключениях протоколов, в которых было отмечено наличие вышеописанного изменения сердечно-сосудистой системы, отсутствовала рекомендательная часть по плану ведения пациента.

В возрастной группе 55-59 лет, показатели поражения коронарных артерий по Агатстону составили 567,0; 212,8; 273,1; а в возрастной группе 70-74 лет эти же показатели составили 1834,4; 593,7; и 713,4. При ретроспективной оценке локального поражения коронарных артерий у 153 обследуемых, в возрастном диапазоне 55-74 лет, наиболее часто отмечалось поражение левой нисходящей артерии с показателем Агатстона 600,3, левой огибающей артерии 205,5, правой коронарной артерии 204,0, меньше всего была поражена левая коронарная артерия 83,0 (табл. 1).

2 этап

На ультра-НДКТ-изображениях органов грудной полости с толщиной среза 1 и 3 мм, при сравнении индекса общего коронарного кальция и показателя коронарного кальция для каждой коронарной артерии (правой, левой, левой нисходящей, левой огибающей), оцененных по Агатстону, объему и массе, получена полная взаимосвязь данных (коэффициент корреляции Пирсона – 1), с полной корреляцией (формула Спирмена – 0,9), и хорошей ранговой корреляцией (0,91). Выявлены различия уровня коронарного индекса на ультра-НДКТ с толщиной среза 1 мм, по сравнению с исследованиями с толщиной среза 3 мм: индекс коронарного кальция (total calcium score) – 3144,8 и 2860,2; объем коронарного кальция (total volume) – 1517,8 и 1351,7; масса коронарного кальция (total mass) 2080,0 и 1713,9, соответственно. Отношение средних арифметических показателей индекса коронарного кальция (total calcium score), объема коронарного кальция (total volume), массы коронарного кальция (total mass) изоб-

Table 1. Quantitative analysis of the occurrence of coronary calcium, depending on the affected artery

Таблица 1. Количественный анализ встречаемости коронарного кальция, в зависимости от пораженной артерии

Параметр	Средний арифметический показатель кальциевого индекса Агатсон (Agatston)	Средний арифметический показатель кальциевого индекса, рассчитанный по методике Volume (воксели)	Средний арифметический показатель кальциевого индекса, рассчитанный по методике Mass (мг)
Суммарный показатель кальциевого индекса	1102,4	374	491,8
ЛКА	83,1	26,5	38,2
ПНА	600,4	208,5	302
ОА – показатель	205,5	67,3	93,3
ПКА	204	68,4	85,5

ЛКА – левая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия

Table 2. The arithmetic mean indices of Agatston, Volume, Mass indices for computed tomography and ultra-low-dose computed tomography

Таблица 2. Средние арифметические показатели индексов Agatston, Volume, Mass при КТ и ультра-НДКТ

Параметр	Средний арифметический показатель кальциевого индекса Агатсон (Agatston)	Средний арифметический показатель кальциевого индекса, рассчитанный по методике Volume (воксели)	Средний арифметический показатель кальциевого индекса, рассчитанный по методике Mass (мг)
Ультра-НДКТ	1511,7	571,8	743,3
КТ	1707,2	586,3	750,9
Отношение средних арифметических показателей	0,9	1	1

КТ – компьютерная томография, НДКТ – низкодозная компьютерная томография

ражений с толщиной среза 1 мм и 3 мм составили 0,90, 0,89 и 0,82, соответственно.

3 этап

Результаты ретроспективного анализа кальциевого индекса по Агатсону, Volume, Mass у 16 пациентов при стандартной методике сканирования КТ с толщиной среза 3 мм и ультра-НДКТ с толщиной среза 1 мм представлены в табл. 2.

Отношение средних арифметических показателей индекса Агатсон при КТ и НДКТ составляет 0,9, что обусловлено в первую очередь большим стандартным отклонением, как в изображениях КТ, так и ультра-НДКТ, но, несмотря на это получена полная взаимосвязь данных (формула Пирсона – 1), с полной корреляцией (формула Спирмена – 0,8), и хорошей ранговой корреляцией (0,9).

4 этап

Для оценки сопоставимости (табл. 3) ультра-НДКТ в сравнении с полноценной кардиологической КТ с ЭКГ-синхронизацией был произведен подсчет показателя Агатсон на обеих методиках, исходя из которой выставлялся балл по шкале CAC-DRS (от 0 до 3 баллов), а также была произведена оценка количества пораженных артерий по шкале CAC-DRS (от 0 до 4 основных коронарных артерий). При сравнении качественной

(CAC-DRS V) и количественной (CAC-DRS A) оценок на ультра-НДКТ и КТ с ЭКГ-синхронизацией у одних и тех же пациентов получена полная взаимосвязь данных (формула Пирсона – 1), с полной корреляцией (формула Спирмена – 1).

Отношение средних арифметических показателей индекса Агатсон при КТ с ЭКГ-синхронизацией и НДКТ составляет 0,97 (табл. 4), что обусловлено в первую очередь большим стандартным отклонением на изображениях ультра-НДКТ, но, несмотря на это получена полная взаимосвязь данных (формула Пирсона – 1), с полной корреляцией (формула Спирмена – 0,96), и хорошей ранговой корреляцией (0,9).

Обсуждение

В нашем исследовании продемонстрирована широкая распространность коронарного кальция со средним арифметическим показателем кальциевого индекса более 1000 в Московском скрининге рака легкого у обследуемых в группе риска. При этом пропуск выявления рентгенологами и отсутствие рекомендательной части по поводу данной клинически важной случайной находки присутствовали довольно часто, несмотря на то что идентификация изменений сердечно-сосудистой системы в скрининге рака легкого при помощи ультра-НДКТ требует особого внимания у обследуемых. Курение является фактором включения

Table 3. Comparison of the Agatston index indicators, stratification by CAC-DRS (A, N) for computed tomography with ECG-synchronization and ultra-low-dose computed tomography

Таблица 3. Сравнение показателей индекса Агатстона, стратификация по CAC-DRS (A, N) при КТ с ЭКГ-синхронизацией и ультра-НДКТ

№	КТ с ЭКГ синхронизацией: общий коронарный кальций	Ультра-НДКТ: общий коронарный кальций	Баллы коронарного кальция по шкале CAC-DRS для КТ с ЭКГ-синхронизацией (от 0 до 3)	Баллы коронарного кальция по шкале CAC-DRS для ультра-НДКТ (от 0 до 3)	Количество пораженных артерий по шкале CAC-DRS для КТ с ЭКГ-синхронизацией (от 0 до 4)	Количество пораженных артерий по шкале CAC-DRS для ультра-НДКТ (от 0 до 4)
1	757,0	784,2	3	3	4	4
2	202,8	294,3	2	2	3	3
3	0	0	0	0	0	0
4	3,1	32,2	1	1	1	1
5	8,6	6,6	1	1	2	2
6	21,0	20,9	1	1	2	2
7	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0
9	9714,5	9791,6	3	3	3	3
10	100,7	48,8	1	1	2	2
11	0	0	0	0	0	0
12	32,4	69,7	1	1	3	3
13	1106,7	885,2	3	3	4	4
14	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0
16	40,6	2,6	1	1	1	1
17	0	0	0	0	0	0
18	539	898,2	3	3	3	3

КТ – компьютерная томография, НДКТ – низкодозная компьютерная томография, ЭКГ - электрокардиограмма

Table 4. The arithmetic mean indices of the Agatston indices, mean square deviation, error of the mean at computed tomography with ECG-synchronization and ultra-low-dose computed tomography

Таблица 4. Средние арифметические показатели индексов Agatston, среднее квадратичное отклонение, ошибка среднего при КТ с ЭКГ-синхронизацией и ультра-НДКТ

Параметр	Средний арифметический показатель кальциевого индекса Агатстон (Agatston)	Среднее квадратичное отклонение	Ошибка среднего
Ультра-НДКТ	713,0	2223,9	168
КТ с ЭКГ-синхронизацией	695,9	2208,5	164
Отношение средних арифметических показателей	0,97	0,99	0,98

КТ – компьютерная томография, НДКТ – низкодозная компьютерная томография, ЭКГ - электрокардиограмма

в скрининг рака легкого и также является одним из основных факторов риска ИБС, приводящей к смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 32% случаев, а в возрасте 55-74 лет риск смерти от ишемической болезни сердца в 3 раза выше у курящих, чем у некурящих [16]. При помощи ультра-НДКТ возможно раннее выявление клинически значимых изменений сердечно-сосудистой системы, за счет выявления каль-

цификации коронарных сосудов и последующего углубленного обследования этих пациентов [4, 24, 25]. В нашем исследовании продемонстрирована возможность достоверной оценки коронарного кальция на ультра-НДКТ без ЭКГ-синхронизации с толщиной среза 1 мм в сравнении с золотым стандартом КТ с ЭКГ-синхронизацией, а также в сравнении с КТ без ЭКГ-синхронизации.

Методика оценки коронарного кальция в скрининге при помощи ультра-НДКТ на 64-срезовых компьютерных томографах, сопоставима со стандартной методикой КТ без ЭКГ-синхронизации и КТ с ЭКГ-синхронизацией [25], что представлена в таблицах 2 и 4, поэтому данную методику следует рассмотреть для получения клинической информации для стратификации рисков сердечно-сосудистых событий. Несмотря на полную взаимосвязь данных по формуле Пирсона, полную корреляцию согласно формуле Спирмена и хорошей ранговой корреляцией при сравнении показателей коронарного кальция на изображениях ультра-НДКТ, используемых в скрининге и КТ грудной клетки разница средних арифметических показателей существенна. Данную разницу возможно минимизировать, повысив качество изображений анатомических структур средостения, а именно выполнять ультра-НДКТ пациентам с частотой сердечных сокращений менее 80 ударов в минуту, либо с ЭКГ-синхронизацией.

Оценка коронарного кальция способствует более раннему назначению статинов пациентам с высоким индексом коронарного кальция. Предложенный обществом Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), калькулятор, учитывающий классические риски развития сердечно-сосудистых событий [16], включает также в расчет данные индекса коронарного кальция, в отличие от других калькуляторов, и является оптимальным решением, которое следует рекомендовать клиницистам, что может серьезно повлиять на дальнейшую тактику ведения пациента.

Следует внимательно отнестись к тому, что для количественной оценки коронарного кальция по индексу Агатсон требуется специализированное программное обеспечение и сопутствующее этому дополнительное время врача-рентгенолога для обработки исследования. По нашим данным, время, потраченное на **качественную оценку** коронарного кальция по специализированной программе, сопоставимо со временем оценки состояния всей легочной паренхимы при ультра-НДКТ. В то же время, для **качественной оценки** коронарного кальциоза при помощи визуальной CAC-DRS (табл. 3) не требуется дополнительного программного обеспечения, что позволяет не тратить дополнительное время на такую оценку при скрининге. Поэтому следует планировать включение задачи по оценке коронарного кальция в программу скрининга рака лёгкого, изначально качественной оценки, а при положительном результате - количественной оценки.

Такой подход сэкономит трудозатраты врача-рентгенолога при отсутствии коронарного кальциоза у пациента. Согласно исследованиям NLST, скрининг рака легкого при помощи НДКТ позволяет снизить смертность от заболеваний легких [27]. Ценность скрининга также в том, что возможна диагностика клини-

чески значимых случайных находок, относящихся не только к дыхательной, но и сердечно-сосудистой системам.

Специалисты исследования National Lung Screening Trial (NLST) показали, что экономическая эффективность скрининга сохраняется рентабельной даже при включении затрат на углубленные исследования пациентов по поводу случайных находок [28].

Заключение

При повторном просмотре результатов ультра-НДКТ коронарный кальциоз встречался в 64,5% случаев. При этом в первичных протоколах врачей-рентгенологов коронарный кальций был указан лишь в 33% случаев. Несмотря на то, что первичной задачей в скрининге рака легкого является выявление легочных очагов, в шаблоне, рекомендованном для описания исследований ультра-НДКТ, имеются отдельные абзацы для описания находок средостения, сердечно-сосудистой, костно-мышечной и других систем.

Клинически значимые находки изменений сердечно-сосудистой системы часто выявляются на ультра-НДКТ в рамках программы скрининга рака легкого. Выявляемый коронарный кальций у обследуемых в скрининге рака легкого должен быть включен в общий процесс принятия решений дальнейшей маршрутизации пациентов (кардиологу, интервенционному хирургу, пульмонологу, терапевту), так как ультра-НДКТ является методом, имеющим высокую диагностическую точность в отношении выявления и оценки распространенности коронарного кальция в сравнении со стандартными полнодозными КТ с и без ЭКГ-синхронизации, что продемонстрировано в данном исследовании. Оценка коронарного кальция по данным ультра-НДКТ без ЭКГ-синхронизации, используемых в скрининге, более предпочтительна с толщиной среза в 1 мм, несмотря на то что золотым стандартом является КТ с ЭКГ-синхронизацией с толщиной среза в 3 мм. Диагностическая значимость КТ, используемой в скрининге рака легкого, является высокой в отношении выявления кальцинации коронарных артерий.

Полученные данные в исследовании демонстрируют диагностическую точность показателей коронарного кальция, оцененного на ультра-НДКТ в сравнении с КТ с и без ЭКГ-синхронизации. Тем не менее изучение в данном направлении следует продолжать на большой выборке исследуемых, имеющих пары ультра-НДКТ и КТ-коронарографии, а также с использованием поправочных коэффициентов факторов кальцификации при подсчете индекса Агатсона на изображениях, полученных в скрининге раке легкого.

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

References / Литература

- Chazova IE, Oschepkova EV. The fight against cardiovascular diseases: problems and solutions at the present stage. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2015;5:7-10 (In Russ.) [Чазова И.Е., Ошепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. *Вестник Росздравнадзора*. 2015;5:7-10].
- Shelyakina PA, Margaryan AR, Sergeeva VS, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in students v. *Molodezhnyj Innovacionnyj Vestnik*. 2018;7(S1):101-2 (In Russ.) [Шелякина П.А., Маргариан А.Р., Сергеева В.С. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов. *Молодежный Инновационный Вестник*. 2018;7(S1):101-2].
- Arcadi T, Maffei E, Sverzellati N, et al. Coronary artery calcium score on low-dose computed tomography for lung cancer screening. *World J Radiol*. 2014;6(6):381-7. DOI:10.4329/wjr.v6.i6.381.
- Chiles C, Duan F, Gladish G, et al. Association of coronary artery calcification and mortality in the National Lung Screening Trial: A comparison of three scoring methods. *Radiology*. 2015; 276(1):82-90. DOI:10.1148/radiol.15142062.
- Azour L, Kadoch M, Ward T, et al. Estimation of cardiovascular risk on routine chest CT: Ordinal coronary artery calcium scoring as an accurate predictor of Agatston score ranges. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2016;11(1):8-15. DOI:10.1016/j.jcct.2016.10.001.
- Watts JRJ, Sonavane SK, Snell-Bergeon J, et al. Visual scoring of coronary artery calcification in lung cancer screening computed tomography: Association with all-cause and cardiovascular mortality risk. *Coron Artery Dis*. 2015;26:157-62. DOI:10.1097/MCA.0000000000000189.
- Nikolaev AE, Shapiev AN, Ramazanova DM, et al. New approaches for assessing coronary changes in multi-layer spiral computed tomography. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):124-30 (In Russ.) [Николаев А.Е., Шапиев А.Н., Рамазанова Д.М., и др. Новые подходы к оценке изменений коронарных артерий при мультиспиральной компьютерной томографии. *Российский Кардиологический Журнал*. 2019;24(12):124-30. DOI:10.15829/1560-4071-2019-12-124-130].
- Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):434-47. DOI:10.1016/j.jacc.2018.05.027.
- Bahtiguzin RR, Nikolaeva EV, Vorobyeva AA, et al. The diagnostics of coronary atherosclerosis with the help of speedy 64-spiral computer tomography. *Астраханский Медицинский Журнал*. 2010;5(1):63-6 (In Russ.) [Баhtигузин РР, Николаева Е.В., Воробьева А.А. и др. Диагностика коронарного атеросклероза с помощью высокоскоростной 64-спиральной компьютерной томографии. *Астраханский Медицинский Журнал*. 2010;5(1):63-6].
- Arkhipova IM, Mershina EA, Sinitsyn VE. The role of CT coronary angiography in the diagnosis of coronary artery disease on an outpatient basis. *Polyclinic*. 2013;3:1-18-21 (In Russ.) [Архипова И.М., Мершина Е.А., Синицын В.Е. Роль КТ-коронарографии в диагностике ИБС на амбулаторном этапе. *Поликлиника*. 2013;3:1-18-21].
- Simonenko VB, Ekimovskikh AYU, Dolbin IV. Calcification of the coronary arteries - the current state of the problem. *Clinical Medicine*. 2013;91(4):11-5 (In Russ.) [Симоненко В.Б., Екимовских А.Ю., Долбин И.В. Кальцинов коронарных артерий – современное состояние проблемы. *Клиническая Медицина*. 2013;91(4):11-5].
- Sinitsyn VE, Ternovoy SK. The role of coronary artery CT angiography from a practical point of view: where are we today? *Creative Cardiology*. 2007;1-2:25-31 (In Russ.) [Синицын В.Е., Терновой С.К. Роль КТ-ангиографии коронарных артерий с практической точки зрения: где мы находимся сегодня? *Креативная Кардиология*. 2007;1-2:25-31].
- Blair KJ, Allison MA, Morgan C, et al. Comparison of ordinal versus Agatston coronary calcification scoring for cardiovascular disease mortality in community-living individuals. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(4):813-8. DOI:10.1007/s10554-014-0392-1.
- Hughes-Austin JM, Dominguez A, Allison MA, et al. Relationship of Coronary Calcium on Standard Chest CT Scans With Mortality. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2016;9(2):152-9. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.06.030.
- Kim SM, Chung MJ, Lee KS, et al. Coronary calcium screening using low-dose lung cancer screening: effectiveness of MDCT with retrospective reconstruction. *Am J Roentgenol*. 2008;190:917-22. DOI:10.2214/AJR.07.2979.
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US) 2014. PMID:24455788.
- Pakdaman MN, Rozanski A, Berman DS. Incidental coronary calcifications on routine chest CT: Clinical implications. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27:475-80. DOI:10.1016/j.tcm.2017.04.004
- Takahashi EA, Koo CW, White DB, Lindell RM. Prospective Pilot Evaluation of Radiologists and Computer-aided Pulmonary Nodule Detection on Ultra-low-Dose CT With Tin Filtration. *J Thorac Imaging*. 2018;33(6):396-401. DOI:10.1097/RTI.0000000000000348.
- Zanon M, Pacini GS, de Souza VVS, Marchiori E. Early detection of lung cancer using ultra-low-dose computed tomography in coronary CT angiography scans among patients with suspected coronary heart disease. *Lung Cancer*. 2017;114:1-5. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.10.004.
- Gombolevsky VA, Barchuk AA, Laipan ASH, et al. Lung Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography: Management and Efficiency. *Radiologiya – Praktika*. 2018;1(67):28-36 (In Russ.) [Гомболовский В.А., Барчук А.А., Лайпан А.Ш., и др. Организация и эффективность скрининга злокачественных новообразований легких методом низкодозной компьютерной томографии. *Радиология – Практика*. 2018;1(67):28-36].
- Bernheim A, Auffermann WF, Stillman AE. The dubious value of coronary calcium scoring on lung cancer screening CT. *JACR*. 2017;14:343-4. DOI:10.1016/j.jacr.2016.08.011.
- Jacobs PC, Gondrie MJ, van der Graaf Y, et al. Coronary artery calcium can predict all-cause mortality and cardiovascular events on low-dose CT screening for lung cancer. *Am J Roentgenol*. 2012;198:505-11. DOI:10.2214/AJR.10.5577.
- Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, et al. Erratum to “2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology” [J. Cardiovasc. Comput. Tomogr. 11(2017):74-84]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(2):170. DOI:10.1016/j.jcct.2017.02.011.
- Jacobs PC, Igum I, Gondrie MJ, et al. Coronary artery calcification scoring in low-dose ungated CT screening for lung cancer: interscan agreement. *Am J Roentgenol*. 2010;194:1244-49. DOI:10.2214/AJR.09.3047.
- Wu MT, Yang P, Huang YL, et al. Coronary arterial calcification on low-dose ungated MDCT for lung cancer screening: concordance study with dedicated cardiac CT. *Am J Roentgenol*. 2008;190(4):923-8. DOI:10.2214/AJR.07.2974.
- Nikolaev AE, Gombolevsky VA, Shapiev AN, et al. Random discoveries for screening lung cancer for low-dose computed tomography. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2018;96(11):60-8 (In Russ.) [Николаев А.Е., Гомболовский В.А., Шапиев А.Н., и др. Случайные находки при скрининге рака легкого методом низкодозной компьютерной томографии. *Туберкулез и Болезни Легких*. 2018;96(11):60-8]. DOI:10.21292/2075-1230-2018-96-11-60-67.
- Black WC, Gareen IF, Soneji SS, et al. National Lung Screening Trial Research Team. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1793-802. DOI:10.1056/NEJMoa1312547.

About the Authors / Сведения об авторах:

- Николаев Александр Евгеньевич** [Aleksandr E. Nikolaev]
eLibrary SPIN 1320-1651, ORCID 0000-0001-5151-4579
- Шапиев Арсен Нуруллаевич** [Arsen N. Shapiev]
eLibrary SPIN 1662-0349, ORCID 0000-0002-1890-6711
- Коркунова Ольга Андреевна** [Olga A. Korkunova]
eLibrary SPIN 6879-129, ORCID 0000-0002-5831-3742
- Мухутдинова Гузель Зуферовна** [Guzel Z. Mukhutdinova]
eLibrary SPIN 5568-0859, ORCID 0000-0002-0623-7194
- Ткачёва Полина Витальевна** [Polina V. Tkacheva]
eLibrary SPIN 7190-7661, ORCID 0000-0001-8349-6598

Сулейманова Мария Мирославовна [Maria M. Suleymanova]

eLibrary SPIN 7193-6122, ORCID 0000-0002-5776-2693

Шапиева Альбина Нуруллаевна [Albina N. Shapieva]

eLibrary SPIN 4142-0162, ORCID 0000-0002-4830-5239

Рамазанова Джавагил Малларамазановна

[Dzhavagil M. Ramazanova]

eLibrary SPIN 1525-9777, ORCID 0000-0003-0390-0410

Рзаев Микаил Назир оглы [Mikayil N. Rzayev]

eLibrary SPIN 3695-4160, ORCID 0000-0001-9133-4417

Гомболовский Виктор Александрович [Viktor A. Gombolevskij]

eLibrary SPIN 6810-3279, ORCID 0000-0003-1816-1315

Новые возможности количественной оценки альбуминурии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Соколова А.А.¹, Скрипка А.И.^{1*}, Иванов И.И.¹, Когай В.В.², Листратов А.И.², Гиндис А.А.¹, Напалков Д.А.¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Цель. Сравнить воспроизводимость исследования альбумин-креатининового соотношения (ACR) в разовой и суточной порциях мочи. Оценить взаимосвязь между ACR в разовой и суточной порциях мочи с темпами прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), хронической болезнью почек (ХБП) и сахарным диабетом (СД).

Материал и Методы. В исследование включены 60 пациентов с ФП и ХБП 3А стадии. Пациенты были поделены на две группы в зависимости от наличия СД 2 типа. Длительность периода наблюдения составила 15 мес. Общее количество тестов ACR составило 170. Динамика прогрессирования ХБП оценивалась по степени изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной с помощью формулы CKD-EPI для первого визита и 15-го месяца наблюдения.

Результаты. Медиана баллов по шкале риска тромбоэмбологических осложнений CHA₂DS₂VASc составила 4 [3;5]. Риск геморрагических осложнений в обеих группах пациентов был низким (медиана 1 [1;1]). Была получена сильная статистически значимая корреляция между ACR в разовой порции и суточной порции мочи ($p<0,001$). За весь период наблюдения, который составил 15 мес, не было обнаружено статистически значимых изменений почечной функции: СКФ 53 [46; 59] мл/мин/1,73 м² против 50,5 [45; 63] мл/мин/1,73 м² для пациентов с СД ($p=0,94$) и СКФ 52,5 [46; 58] мл/мин/1,73 м² против 50 [44; 58] мл/мин/1,73 м² для пациентов без СД ($p=0,711$). Через 15 мес наблюдения группы пациентов с СД и без СД по уровню почечной функции между собой не различались ($p=0,510$).

Заключение. В связи с тем, что оценка ACR одного образца гораздо более практична и надежна, этот метод может в будущем заменить более трудоемкое суточное исследование альбуминурии мочи. Однако, в силу небольшой величины выборки и наличия широких расхождений в отдельных случаях, которые могут быть связаны с преаналитическими ошибками в сборе мочи, для подтверждения полученных данных необходимо проведение крупных рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: альбумин-креатининовое отношение, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, альбуминурия.

Для цитирования: Соколова А.А., Скрипка А.И., Иванов И.И., Когай В.В., Листратов А.И., Гиндис А.А., Напалков Д.А. Новые возможности количественной оценки альбуминурии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):423-428. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-09.

New Possibilities in Quantitative Assessment of Albuminuria in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease

Sokolova A.A.¹, Skripka A.I.^{1*}, Ivanov I.I.¹, Kogay V.V.², Listratov A.I.², Gindis A.A.¹, Napalkov D.A.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the relationship between albumin to creatinine ratio (ACR) in a single and 24-hours urine spots and chronic kidney disease (CKD) progression pace in patients with atrial fibrillation, CKD and diabetes mellitus.

Material and methods. 60 patients with atrial fibrillation (AF) and CKD were enrolled, study duration was 15 months. The patients were divided into two groups depending on the presence of DM. Total number of ACR tests was 170, dynamics of CKD progression was estimated with CKD-EPI formula for first visit and 15th month's follow-up.

Results. The median score of CHA₂DS₂VASc scale was 4 [3;5]. The risk of hemorrhagic complications in both groups was low (median score 1 [1;1]). There is a strong statistically significant correlation between ACR in a single and 24-hours urine spots ($p<0,001$). No significant changes in kidney function within 15 months were found (GFR 53 [46;59] ml/min/1.73 m² vs 50.5 [45.63] ml/min/1.73 m² for patients with diabetes mellitus [DM] [$p=0.94$] and GFR 52.5 [46.58] ml/min/1.73 m² vs 50 [44.58] ml/min/1.73 m² for patients without DM [$p=0.711$]). When comparing the renal function of patients with and without DM after 15 months statistically significant differences were also not found ($p = 0.510$).

Conclusion. In respect that assessment of single sample ACR is much more practical and reliable, this method might replace traditional 24-hours urine assessment in future. However, due to the small sample size and the presence of wide discrepancies in individual cases, which can be associated with preanalytical errors in urine collection, large randomized clinical trials are needed to confirm the obtained data.

Keywords: albumin to creatinine ratio, chronic kidney disease, atrial fibrillation, diabetes mellitus, albuminuria.

For citation: Sokolova A.A., Skripka A.I., Ivanov I.I., Kogay V.V., Listratov A.I., Gindis A.A., Napalkov D.A. New Possibilities in Quantitative Assessment of Albuminuria in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):423-428. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-09.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): aleksripka@yandex.ru

Received/Поступила: 18.05.2021

Accepted/Принята в печать: 24.05.2021

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой одну из наиболее часто встречаемых клинически значимых аритмий, приводящую к повышению риска развития инсульта [1]. Сочетание ФП и хронической болезни почек (ХБП) является серьезной проблемой из-за достаточно высокой распространенности [2,3]. ХБП у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, увеличивает риск тромбоэмбolicких осложнений и кровотечений, тогда как сама ФП приводит к прогрессированию дисфункции почек [4,5]. Кроме того, сахарный диабет (СД), будучи ведущей причиной ХБП, вносит дальнейший значительный отрицательный вклад в функцию почек [6-8].

В настоящее время существует множество различных способов оценки почечной функции. Золотым стандартом измерения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) остаются клиренсовые методы с введением экзогенного гломерулотропного тест-агента, однако они являются трудоемкими и дорогостоящими [4]. Непрямая оценка СКФ может быть осуществлена с помощью использования разработанных формул, таких как CKD-EPI или MDRD, однако они имеют ряд ограничений: беременность, отклонения массы тела, парас- или тетраплегии [4]. Важным показателем почечной функции, позволяющим выявить нарушения на самых ранних стадиях, является оценка альбуминурии [9-11]. Повышение экскреции альбумина с мочой отражает системную эндотелиальную дисфункцию, состояние проницаемости гломерулярного барьера и реабсорбционную емкость проксимальных канальцев. Традиционно альбуминурия оценивается в суточной порции мочи, так как выделение белка с мочой в течение суток может сильно варьировать, и зависит от диеты и водного баланса пациента. Однако и эта методика является трудоемкой и имеет ряд неудобств. Так, большое влияние на результаты будет оказывать неполный сбор из-за отсутствия порции мочи или при неполном опорожнении мочевого пузыря. Наибольшие же трудности возникают у пожилых амбулаторных пациентов. Для упрощения оценки альбуминурии ранее было предложено использовать концентрацию альбумина в разовой моче [4,12]. В связи с тем, что уровень экскреции креатинина почками является практически постоянным [13], поправка на его концентрацию позволяет получить альбумин-креатининовое отношение (albumin-to-creatinine ratio, ACR), которое будет одинаковым как для суточной мочи, так и для разовой порции, независимо от времени сбора мочи или уровня гидратации [14,15].

Целью нашего проспективного исследования было оценить взаимосвязь между альбумин-креатининовым соотношением в суточной и разовой порциях мочи, а также темпы прогрессирования почечной дис-

функции у пациентов с ФП, ХБП, получающих антикоагулянтную терапию, в зависимости от наличия сахарного диабета.

Материал и методы

С октября 2018 г. по январь 2020 г. в исследование было включено 60 пациентов с ФП и ХБП 3А стадии (по классификации KDIGO), старше 18 лет, принимавших дабигатран для профилактики тромбоэмбolicких осложнений (ТЭО) и проходивших лечение на базе Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Обследование включало в себя сбор анамнеза жизни и заболевания (возраст, пол, индекс массы тела, выявление сопутствующих заболеваний), физический осмотр, оценку риска развития тромбоэмбolicких осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и кровотечений по шкале HAS-BLED. Критерии невключения пациентов в исследование: возраст <18 лет, выраженная печеночная и почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] по формуле CKD-EPI <30 мл/мин), системные заболевания соединительной ткани, гематологические и онкологические заболевания.

Включенные в исследование пациенты (n=60) были поделены на сопоставимые между собой группы в зависимости от наличия СД. Период наблюдения составил 15 мес. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

В качестве метода оценки функции почек использовался расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI в соответствии с рекомендациями KDIGO. Оценку АСР проводили с помощью иммунотурбидиметрического анализа на биохимическом анализаторе Synchron "Beckman Coulter", США, с использованием коммерчески доступного набора Albumin (microalbuminuria, latex, BioSystems, Испания). Эта тест-система позволяет количественно определять количество альбумина в диапазоне от 0,4 до 200 мг/л [16].

Статистический анализ результатов проводился с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26.0 с применением двустороннего теста с уровнем значимости 0,05. Категориальные переменные были описаны в виде частот и процентных долей и оценивались с помощью точного критерия Фишера или χ^2 -критерия. Количественные переменные были описаны как средние значения (M) \pm стандартное отклонение (SD) для параметров с нормальным распределением и как медианы (Me) с интерквартильным размахом [25%;75%] для параметров с распределением, отличным от нормального. Переменные сравнивались с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни или T-критерия Стьюдента в зависимости

от распределения. Динамика СКФ была оценена с помощью непараметрического критерия Уилкоксона для парных выборок и U-критерия. Взаимосвязь между ACR была оценена с помощью метода линейной регрессии.

Результаты

Демографические и клинические характеристики пациентов изучаемых групп представлены в табл. 1. В группе пациентов с СД статистически значимо выше был индекс массы тела по сравнению с группой без СД ($p=0,02$). В обеих группах среднее количество баллов соответствовало высокому риску ишемического инсульта и тромбоэмбологических осложнений (CHA₂DS₂-VASc). Риск геморрагических осложнений (HAS-BLED) у обследуемых больных был умеренным.

Оценка альбумин-креатининового соотношения

Исследование выполнялось несколько раз для каждого пациента. Суммарное число исследований составило 170. Результаты линейного регрессионного анализа представлены на рис. 1. Корреляция между ACR в суточной и разовой порциях мочи прямая, высокая по шкале Чеддока (коэффициент корреляции Пирсона=0,881) и статистически значимая ($p<0,001$). В полученной регрессионной модели учтены 77,6% факторов, определяющих ACR в суточной моче. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

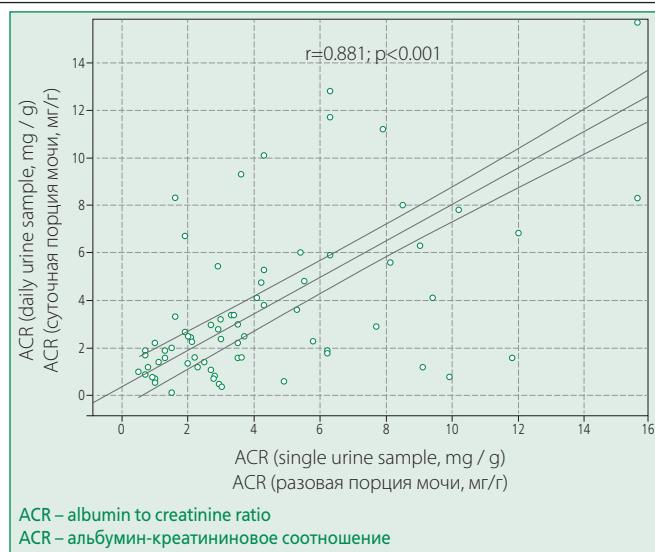


Figure 1. Linear regression, the relationship between the albumin-creatinine ratio in the daily and single portions of urine

Рисунок 1. Линейная регрессия, связь между альбумин-креатининовым отношением в суточной и разовой порциях мочи

$y=0,4+0,77*x$, где 0,4 – константа (95% доверительный интервал: -0,15-1,284), x – значение альбумин-креатинин в разовой порции мочи (95% доверительный интервал: 0,676-0,856). При увеличении ACR в разовой порции мочи на 1 ед. следует ожидать уве-

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

Таблица 1. Характеристика и распределение пациентов, включенных в исследование

Параметр	Пациенты с СД (n=30)	Пациенты без СД (n=30)	Все пациенты (n=60)
Мужчины, n (%)	15 (50)	9 (30)	24 (40)
Возраст, лет	71,3±8,28	74 [69;80]	72,4±7,3
ИМТ, кг/м ²	32 [26;36]	28,9±5,*	29,9 [26;33]
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	4 [3;5]	4 [3;4]	4 [3;5]
HAS-BLED, баллы	1 [1;1]	1 [1;1]	1 [1;1]
АГ, n (%)	30 (100)	28 (93,3)	58 (96,6)
ИБС, n (%)	11 (36,7)	6 (20)	17 (28,3)
ХСН, n (%)	4 (13,3)	2 (6,7)	6 (10)
Дабигатран 110 мг, n (%)	10 (33,3)	11 (36,7)	21 (35)
Дабигатран 150 мг, n (%)	20 (66,7)	19 (63,3)	39 (65)
иАПФ/БРА, n (%)	28 (93,3)	22 (73,3)*	50 (83,3)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	24 (40)	19 (63,3)	43 (71,7)
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	6 (20)	10 (33,3)	16 (26,7)
Статины, n (%)	27 (56,7)	22 (73,3)	49 (81,7)

Данные представлены в виде $M\pm SD$ или Me [25%; 75%], если не указано иное

* $p<0,05$ по сравнению с пациентами с СД

СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II

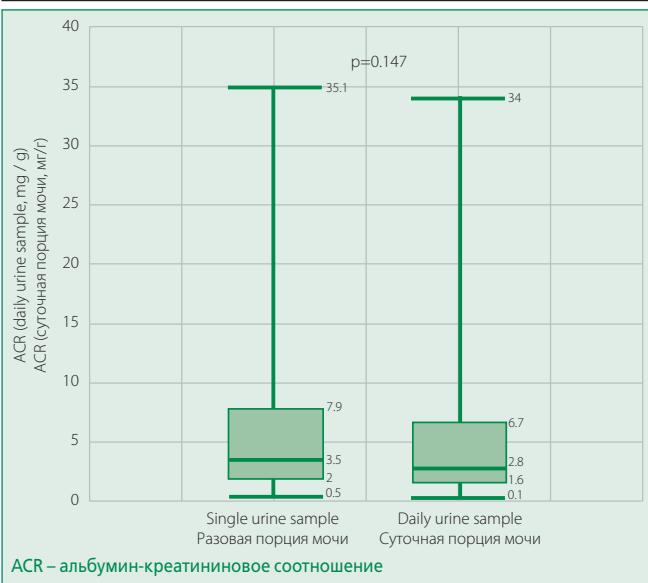


Figure 2. Comparison of albumin-to-creatinine ratios in single and daily urine portions

Рисунок 2. Сравнение показателей АСР в разовой и суточной порциях мочи

личения данного соотношения в суточной моче на 0,76 ед. Влияние на модель таких факторов, как возраст, индекс массы тела, альбумин крови, общий

белок крови, СКФ, глюкоза крови оказались статистически незначимы. При сравнении выборок с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни различия между АСР в разовой и суточной порциях мочи оказались статистически незначимы (рис. 2).

Оценка динамики почечной функции

При оценке динамики СКФ у пациентов при наличии и отсутствии сахарного диабета с помощью непараметрического критерия Уилкоксона для парных выборок статистически значимых изменений выявлено не было (рис. 3).

При сравнении значений СКФ у пациентов при первом визите и через 15 мес наблюдения в зависимости от наличия сахарного диабета статистически значимых различий получено также не было (рис. 3).

Обсуждение

Ранее уже были проведены исследования, подтверждающие клиническую значимость оценки АСР в разовой моче [14,15]. Однако многие исследования включали в себя как пациентов с ХБП, так и без нее. В наше исследование были включены пациенты с задокументированной ХБП ЗА стадией. Учитывая то, что для одного пациента оценка АСР проводилась не-

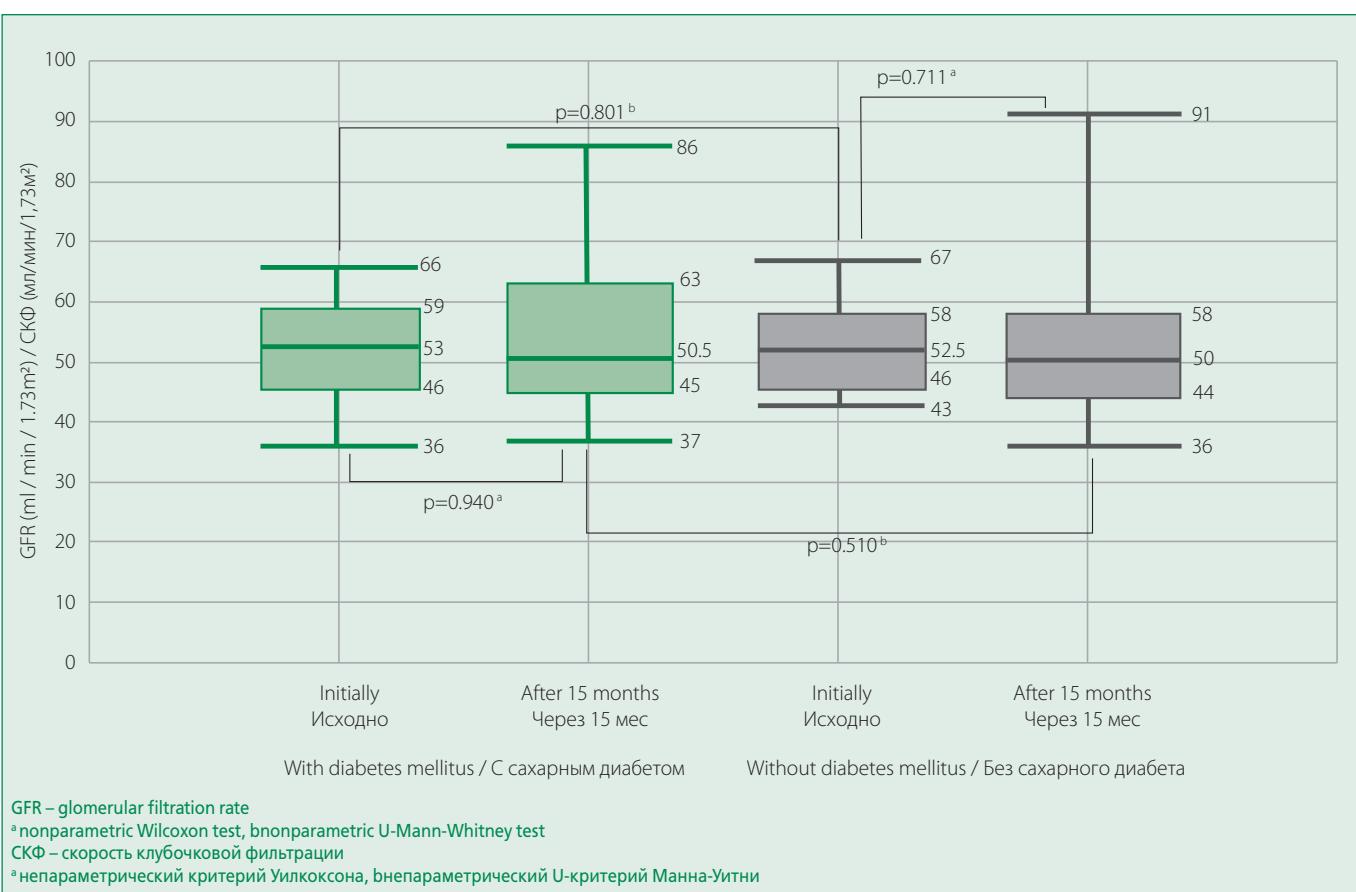


Figure 3. Comparison of changes in glomerular filtration rate in patients with or without diabetes mellitus

Рисунок 3. Сравнение динамики СКФ у пациентов с или без сахарного диабета

сколько раз в течение исследования, наличие прямой корреляции высокой силы (по шкале Чеддока) между значениями ACR в суточной и разовой порциях мочи и отсутствие статистически значимых различий между ними может свидетельствовать о клинической равнотенности и воспроизводимости данных методов. Наличие расхождений в отдельных наблюдениях может быть связано с преаналитическими ошибками в сборе суточной мочи (сбор материала осуществлялся пациентами дома, средний возраст пациентов – $72,43 \pm 7,3$ года). Возможно, в дальнейшем оценка функции почек по ACR в разовой моче сможет заменить трудоемкий и ненадежный сбор суточной мочи, что может существенно улучшить качество диагностики ХБП на ранних стадиях.

Интересные данные были получены при оценке динамики почечной функции. Несмотря на наличие таких сопутствующих заболеваний как АГ, СД и ФП, существенно ускоряющих прогрессирование ХБП, при оценке динамики СКФ при первом визите и через 15 мес статистически значимых различий получено не было. Более того, значимые различия также не были обнаружены при сравнении СКФ у пациентов в зависимости от наличия СД. Практически все пациенты получали блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и статины, которые, как известно, имеют положительное плейотропное влияние на функцию почек. Кроме этого, все пациенты также получали дабигатран ввиду наличия ФП, который также мог вносить свой вклад в сохранение почечной функции. Согласно ранее опубликованным исследованиям была обнаружена тесная взаимосвязь между тромбином и воспалительными процессами в сосудистой стенке с участием рецептора тромбина PAR2 17 [8, 17]. При моделировании воспалительного атеросклероза ингибиторы тромбина дабигатрана этексилат [18] и мелагатран [19] уменьшали

явления васкулита, оксидативного стресса и темпы прогрессирования роста атеросклеротических бляшек.

Ограничения исследования

Основным ограничением нашего исследования является малый объем выборки и сравнительно небольшой период наблюдения, что может оказать влияние на точность полученных результатов. Возможно, по мере увеличения количества пациентов будет возникать статистически значимая корреляция между наличием СД и прогрессированием ХБП при контрольных визитах.

Заключение

В ходе нашего исследования были получены данные, свидетельствующие о тесной статистически значимой связи между альбумин-креатининовым соотношением в разовой и суточной порциях мочи. Учитывая существенные преимущества в удобстве и надежности анализа разовой порции мочи, разовая оценка данного показателя может в дальнейшем заменить суточную в рутинной практике. Однако в силу небольшой величины выборки и наличия широких расхождений в отдельных случаях, которые могут быть связаны с преаналитическими ошибками в сборе мочи, для подтверждения полученных данных необходимо проведение крупных рандомизированных клинических исследований.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета.

Funding: The study was performed with the support of the Sechenov University.

References / Литература

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. DOI:10.1161/CIR.0000000000000659.
2. Go AS, Fang MC, Udaltssova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2009;119(10):1363-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082.
3. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2017;12(9):1386-98. DOI:10.2215/CJN.01860217.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. 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.
5. Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2009;20(4):705-11. DOI:10.1681/ASN.2007111207.
6. Nasri H, Rafeiyan-Kopaei M. Diabetes mellitus and renal failure: Prevention and management. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2015;20(11):1112-20. DOI:10.4103/1735-1995.172845.
7. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009;157(5):805-10. DOI:10.1016/j.ahj.2009.02.005.
8. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(23):2481-93. DOI:10.1016/j.jacc.2015.03.577.
9. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2010;375(9731):2073-81. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
10. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1331-40. DOI:10.1038/ki.2010.550.
11. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341-52. DOI:10.1038/ki.2010.536.
12. Lamb EL, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 3):205-17. DOI:10.1258/ab.2009.009007.
13. Koopman MG, Krediet RT, Koomen GC, et al. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of urinary protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1989;4(1):9-14.
14. Huan L, Yuezhong L, Chao W, HaiTao T. The urine albumin-to-creatinine ratio is a reliable indicator for evaluating complications of chronic kidney disease and progression in IgA nephropathy in China. *Clin Sao Paulo Braz*. 2016;71(5):243-250. DOI:10.6061/clinics/2016(05)01
15. Vart P, Scheven L, Lamberts Heerspink HJ, et al. Urine Albumin-Creatinine Ratio Versus Albumin Excretion for Albuminuria Staging: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2016;67(1):70-8. DOI:10.1053/j.ajkd.2015.05.025.
16. Medcalf EA, Newman DJ, Gorman EG, Price CP. Rapid, robust method for measuring low concentrations of albumin in urine. *Clin Chem*. 1990;36(3):446-9.
17. Sparkenbaugh EM, Chantratthammachart P, Mickelson J, et al. Differential contribution of FXa and thrombin to vascular inflammation in a mouse model of sickle cell disease. *Blood*. 2014;123(11):1747-56. DOI:10.1182/blood-2013-08-523936.
18. Lee I-O, Kratz MT, Schirmer SH, Baumhäkel M, Böhm M. The effects of direct thrombin inhibition with dabigatran on plaque formation and endothelial function in apolipoprotein E-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;343(2):253-7. DOI:10.1124/jpet.112.194837.
19. Bea F, Kreuzer J, Preusch M, et al. Melagatran reduces advanced atherosclerotic lesion size and may promote plaque stability in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(12):2787-92. DOI:10.1161/01.ATV.0000246797.05781.ad.

Сведения об Авторах/About the Authors

Соколова Анастасия Андреевна [Anastasiya A. Sokolova]

ORCID 0000-0001-5938-8917

Скрипка Алена Игоревна [Alena I. Skripka]

ORCID 0000-0001-6753-1365

Иванов Илья Игоревич [Ilya I. Ivanov]

ORCID 0000-0003-3438-069X

Когай Вероника Валерьевна [Veronika V. Kogay]

ORCID 0000-0002-7802-1843

Листратов Александр Иванович [Alexander I. Listratov]

ORCID 0000-0002-0401-1132

Гиндис Алла Александровна [Alla A. Gindis]

ORCID 0000-0002-3959-9482

Напалков Дмитрий Александрович [Dmitry A. Napalkov]

eLibrary SPIN 2894-5010, ORCID 0000-0001-5938-8917

Функция левого предсердия при различных по интенсивности режимах пульсурежающей терапии бета-адреноблокаторами у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии

Кохан Е.В.*¹, Киякбаев Г.К.¹, Озова Е.М.¹, Романова В.А.¹, Кобалава Ж.Д.¹

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Цель. Изучить влияние снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) бета-адреноблокаторами (ББ) на функцию левого предсердия (ЛП) у пациентов с рецидивирующей малосимптомной фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне артериальной гипертонии (АГ).

Материал и методы. В открытом проспективном исследовании пациенты с рецидивирующей ФП (EHRA 2а и ниже), АГ, синусовым ритмом и ЧСС > 70 уд/мин рандомизировались к различным по интенсивности снижения ЧСС пульсурежающим режимам терапии ББ (целевая ЧСС ≤ 70 уд/мин против целевая ЧСС > 70 уд/мин). В начале и конце исследования всем пациентам выполняли эхокардиографию с оценкой функции ЛП (фракция опорожнения, ФО), а также апplanationную тонометрию с целью измерения параметров центрального артериального давления. Первичной конечной точкой в исследовании была медиана значений ФО ЛП при различных режимах терапии через 16 нед лечения.

Результаты. 47 пациентов были рандомизированы в группу целевой ЧСС ≤ 70 уд/мин и 44 – в группу целевой ЧСС > 70 уд/мин. Среди них 44 и 41 завершили исследования. В конце исследования (медиана наблюдения 4,5 месяца) медиана ЧСС была 62 [60; 67] уд/мин в группе ЧСС ≤ 70 уд/мин и 73 [72; 76] уд/мин в группе ЧСС > 70 уд/мин. Пациенты принимали сопоставимую антигипертензивную терапию, а межгрупповые различия по уровню систолического и диастолического артериального давления отсутствовали. В конце исследования медиана ФО ЛП в группе ЧСС ≤ 70 уд/мин оказывалась меньше, чем в группе сравнения (37 против 42%; $p=0,01$). Пациенты из группы ЧСС ≤ 70 уд/мин также имели меньшие значения $E'_{\text{ср}}$ и большие значения индекса аугментации. В регрессионном анализе после включения в модель $E'_{\text{ср}}$ и индекса аугментации связь между группой рандомизации и ФО ЛП теряла свою значимость.

Заключение. Терапия ББ с достижением межприступной ЧСС ≤ 70 уд/мин сопровождается худшей сохранностью функции ЛП после 16-ти недельной терапии, чем при менее интенсивном режиме (целевая ЧСС > 70 уд/мин).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, функция левого предсердия, артериальная гипертония, частота сердечных сокращений.

Для цитирования: Кохан Е.В., Киякбаев Г.К., Озова Е.М., Романова В.А., Кобалава Ж.Д. Функция левого предсердия при различных по интенсивности режимах пульсурежающей терапии бета-адреноблокаторами у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):429-437. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-08.

Left Atrial Function in Different Modes of Heart-Rate Lowering Therapy with Beta-Blockers in Patients with Recurrent Atrial Fibrillation and Hypertension

Kokhan E.V.*¹, Kiyakbaev G.K.¹, Ozova E.M.¹, Romanova V.A.¹, Kobalava Zh.D.

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

Aim. To study the impact of heart rate (HR) reduction with beta-blockers (BB) on left atrial (LA) function in hypertensive patients with paroxysmal or persistent mild symptomatic atrial fibrillation.

Material and methods. In this open prospective trial we randomly assigned patients with hypertension, sinus rhythm, elevated heart rate (> 70 bpm), and recurrent atrial fibrillation (EHRA 2A or less) to receive BB with a target HR of less or greater than 70 bpm for at least 4 months. All the patients underwent an echocardiogram [left atrial (LA) function was assessed as emptying fraction] and applanation tonometry at baseline and after 4 months. Primary endpoint was median LA emptying fraction (LAEF) measurement at the end of the study.

Results. 47 patients were randomized to group with a target HR of ≤ 70 bpm and 44 patients to > 70 bpm. Among them 44 and 41 patients completed the study. Median follow up was 4.4 months. At the end of the study (4.5 months) median HR was 62 [60; 67] bpm in ≤ 70 group and 73 [72; 76] bpm in > 70 group. Both groups received similar antihypertensive therapy and there were no intergroup differences in systolic and diastolic blood pressure. At the end of the study, patients in ≤ 70 group had significantly lower LAEF compared with > 70 group (37% vs 42%; $p=0.01$). E'_{avg} was lower and augmentation index was higher in ≤ 70 group as compared to > 70 . In regression analysis, after E'_{avg} and augmentation index were included in the model, the association between LAEF and randomization group lost its significance.

Conclusion. Beta blockers treatment with strict HR reduction (≤ 70 bpm) significantly reduced LA function as compared to lenient target HR (> 70 bpm).

Keywords: atrial fibrillation, left atrial function, heart rate, hypertension.

For citation: Kokhan E.V., Kiyakbaev G.K., Ozova E.M., Romanova V.A., Kobalava Zh.D. Left Atrial Function in Different Modes of Heart-Rate Lowering Therapy with Beta-Blockers in Patients with Recurrent Atrial Fibrillation and Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):429-437. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-08.

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

Received/Поступила: 28.01.2021

Accepted/Принята в печать: 24.02.2021

Введение

Известно, что повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска неблагоприятных исходов как в общей популяции [1, 2], так и в отдельных подгруппах пациентов, в том числе, имеющих артериальную гипертонию (АГ) [3].

Если среди больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) снижение избыточной ЧСС сопряжено с улучшением прогноза [4, 5], то при сохраненной ФВ, в том числе, среди пациентов, имеющих ХСН, стабильную ишемическую болезнь сердца (ИБС) и АГ, все не так очевидно [6].

В последней редакции европейских рекомендаций по АГ значение ЧСС > 80 уд/мин обозначено как фактор, дополнительно увеличивающий сердечно-сосудистый риск [7], в то же время целесообразность и интенсивность медикаментозного снижения ЧСС при ее высоком уровне остаются неопределенными.

Связано это с тем, что в настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования, в которых бы изучались эффекты медикаментозного снижения ЧСС при АГ. Кроме того, имеются данные о меньшей эффективности бета-адреноблокаторов (ББ) по сравнению с другими гипотензивными препаратами в составе комбинированной терапии АГ [8, 9]. И, наконец, обсуждается вероятность увеличения риска смертельных исходов по мере снижения ЧСС на фоне приема ББ [10], связанного, как полагают, с недостаточным снижением центрального артериального давления (цАД) [11, 12].

Поэтому в настоящее время прием ББ при АГ является обоснованным лишь в определенных клинических ситуациях, одной из которых является необходимость контроля частоты сокращений желудочков у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [7]. Вместе с тем оптимальные значения межприступной ЧСС у пациентов с рецидивирующей ФП на фоне АГ также остаются неопределенными. В исследовании M. Sardana и соавт. назначение ББ пациентам с АГ ассоциировалось с худшей функциональной сохранностью левого предсердия (ЛП) по сравнению с антигипертензивными препаратами других классов [13]. Очевидно, что последнее может быть значимым для пациентов с ФП.

В этой связи целью нашего исследования стало изучение влияния различных по интенсивности снижения ЧСС режимов терапии ББ на функцию ЛП у пациентов с рецидивирующей ФП на фоне АГ.

Материал и методы

Критерии включения и исключения

В одноцентровое открытое проспективное рандомизированное исследование включались пациенты

≥ 50 лет с неклапанной рецидивирующей (пароксизмальная или персистирующая) ФП (EHRA 2a), не требующей назначения антиаритмических препаратов, контролируемой АГ (АД < 140/90 мм рт.ст.), гипертрофией ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ > 115 г/м² у мужчин и > 95 г/м² у женщин), ЧСС ≥ 70 уд/мин и синусовым ритмом.

Исключались пациенты с предполагаемой обратимой причиной ФП (заболевания щитовидной железы и др.), имеющие ИБС (типичная стенокардия и/или указание на перенесенные инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию, гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий), принимающие антиаритмические препараты на момент включения или в ближайшие 3 мес, перенесшие радиочастотную аблацию/хирургическое лечение ФП/пороков сердца, с несинусовым ритмом на момент выполнения исследований, АД ≥ 140/90 мм рт.ст., атриовентрикулярной блокадой 2-3 степени или 1 степени с интервалом PR > 240 мс, синдромом слабости синусового узла, ФВ ЛЖ на момент обследования < 50% или указанием на такое снижение ФВ в анамнезе, ХСН II-IV функционального класса по NYHA, умеренной/тяжелой митральной регургитацией, тяжелыми соматическими заболеваниями, плохой визуализацией при эхокардиографии (ЭхоКГ), злоупотребляющие алкоголем.

Дизайн и протокол исследования

Изучалось влияние различных по интенсивности режимов пульсурежающей терапии (16 нед) ББ (ЧСС ≥ 70 уд/мин против ЧСС < 70 уд/мин) на функцию ЛП (рис. 1).

Скрининг. Во время скринингового визита осуществлялась проверка соответствия пациента критериям включения/исключения, обсуждалась готовность принять участие в исследовании, уточнялась способность правильного самоконтроля АД и ЧСС. ЧСС, измеренная во время скрининга, считалась исходной ЧСС и учитывалась в последующем анализе.

Рандомизация. Все пациенты последовательно рандомизировались к двум режимам пульсурежающей терапии ББ. Для первой группы целевая ЧСС составила > 70 уд/мин, а для второй – ≤ 70 уд/мин. Рандомизация проводилась отдельно у мужчин и женщин методом блоковой рандомизации (размер блока = 4; количество блоков = 15) с использованием электронного ресурса (www.randomization.com). Во время этого же визита проводилось измерение АД, выполнение ЭхоКГ и апplanationной тонометрии. Все полученные значения учитывались в последующем анализе.

Вмешательство. Все включенные в исследование пациенты получали ББ и антигипертензивную терапию. Дозировки могли корректироваться во время рандомизации, через 2 и 4 нед на усмотрение исследователя

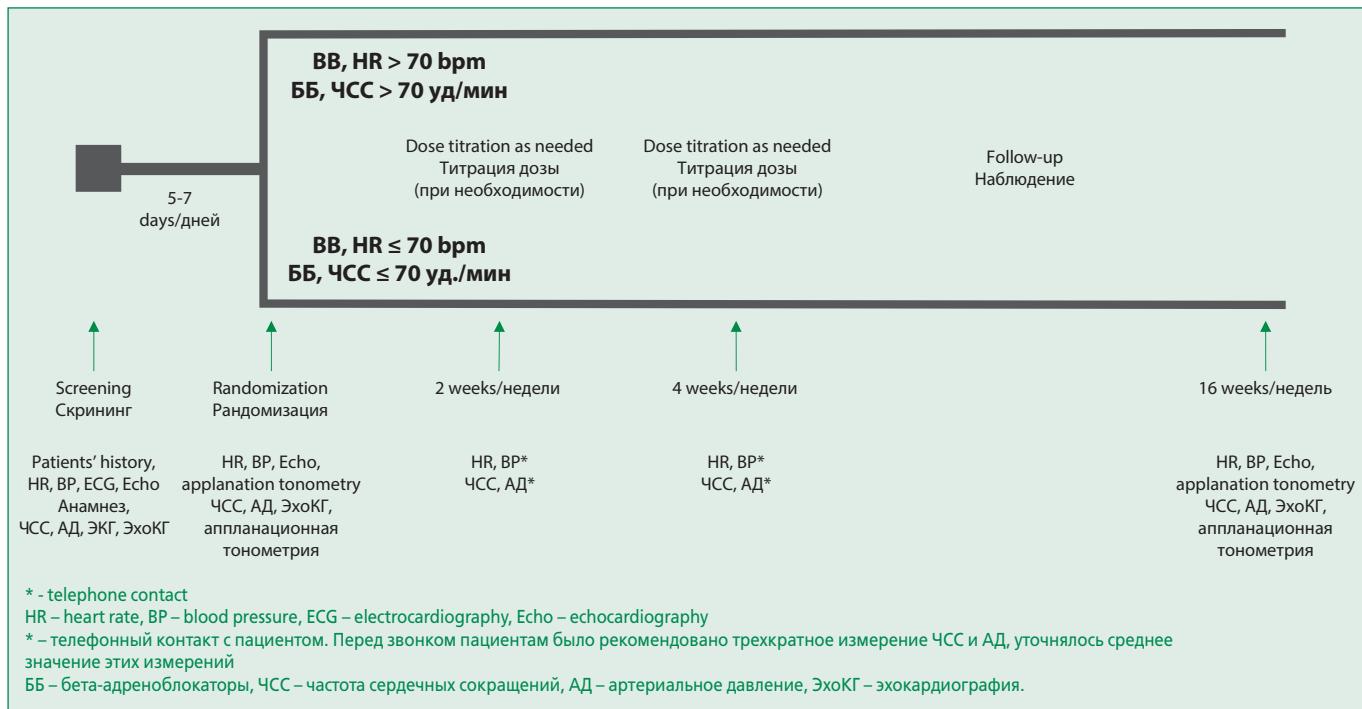


Figure 1. Study design

Рисунок 1. План исследования

в соответствии с самочувствием пациента и целевыми значениями ЧСС. Так, если во время телефонного контакта (через 2 и 4 нед) пациент сообщал о большей, чем целевая, ЧСС в группе ≤ 70 уд/мин, доза ББ увеличивалась и, напротив, если пациент сообщал о меньшей, чем целевая ЧСС в группе > 70 уд/мин, доза ББ уменьшалась. В случае соответствия ЧСС целевой, отсутствия выраженной брадикардии ($\text{ЧСС} < 50$ уд/мин) и тахикардии ($\text{ЧСС} > 100$ уд/мин), а также симптомов, связанных с приемом ББ, доза препарата не менялась. Период наблюдения после последней корректировки дозы составлял как минимум 12 нед (точная продолжительность зависела от возможности пациента и врача провести заключительный визит). На заключительном визите выполнялись измерение АД и ЧСС, ЭхоКГ и апплянационная тонометрия.

Наблюдение. В случае возникновения жалоб, не представляющих угрозу жизни, очередного беспокоящего пациента пароксизма ФП, было рекомендовано связаться с исследователем. При пароксизмах ФП, не сопровождающихся нарушением гемодинамики, угрозой жизни, рекомендовалась выжидательная тактика в сочетании с внеочередной дозой пульсурежающего препарата (при ЧСС > 110 уд/мин).

Конечные точки. Первичной конечной точкой исследования была медиана значения фракции опорожнения (ФО) ЛП на момент окончания исследования при различных по интенсивности режимах пульсурежающей терапии ББ.

Методы обследования пациентов

Всем пациентам, помимо общеклинического обследования, проводили ЭКГ, ЭхоКГ и апплянационную тонометрию.

Двумерная ЭхоКГ проводилась на аппарате Vivid 7 (GE, США). Объем ЛП оценивался в две фазы: перед открытием митрального клапана (в конце зубца Т на ЭКГ) – максимальный объем и после закрытия митрального клапана (в конце комплекса QRS на ЭКГ) – минимальный объем. Объемы индексировались к площади поверхности тела пациента ($\text{ИО}_{\max}\text{ЛП}$; $\text{ИО}_{\min}\text{ЛП}$). На основании измерения объема ЛП в разные фазы рассчитывалась фракция опорожнения (ФО) ЛП:

$$\text{ФО ЛП} = \frac{(\max \text{ объемЛП} - \min \text{ объемЛП})}{(\max \text{ объемЛП@})} \times 100\%.$$

Определялась ФВ, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и рассчитывался индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Из параметров диастолической функции оценивалась Е, и $E'_{\text{ср}}$, рассчитывалось их отношение $E/E'_{\text{ср}}$.

Оценка параметров цАД и измерение СРПВ проводились с помощью апплянационной тонометрии (SphygmoCor At CorMedical, Sydney, Australia). Измерению предшествовала оценка периферического АД. Автоматически рассчитывались: центральное систолическое АД (цСАД), центральное диастолическое АД (цДАД), амплификация пульсового АД, давление аугментации, индекс аугментации (ИА), ИА, нормализованный по ЧСС 75 уд/мин (ИА75), скорость рас-

пространения пульсовой волны (СРПВ) на каротидно-феморальном сегменте.

ЧСС оценивалась на этапах скрининга, рандомизации и завершения исследования по данным автоматического расчета ЭКГ-регистратора, а также при самоконтроле АД по данным индивидуального автоматического тонометра (среднее из трех измерений).

Статистический анализ

Исследования, посвященные оценке изменения ФО ЛП при терапии ББ, отсутствуют, поэтому расчет размера выборки проспективной части проводился на основании работы, опубликованной M.Sardana и соавт., в которой у пациентов с АГ оценивались эффекты ББ в отношении изменения функции ЛП. В работе отсутствуют данные о ФО ЛП, однако указаны средние значения индекса резистентности ЛП. Учитывая, что индекс резистентности – величина, в определенной степени близкая ФО ЛП и коррелирующая с ней с коэффициентом корреляции 1, было принято допущение о возможности использования значений индекса резистентности для расчета выборки нашего исследования. Так, для 80% мощности при двустороннем уровне значимости 5% ($\alpha=0,05$) для обнаружения схожих различий нам необходимо было набрать 41 пациента в каждую группу. Учитывая предполагаемую потерю около 10% пациентов за время исследования, был запланирован набор как минимум 90 пациентов.

Для описания количественных производных с учетом малого размера выборки использовались медиана

(Ме) и межквартильный интервал [25%;75%]. Качественные переменные описывались абсолютными (n) и относительными (%) значениями.

Пациенты анализировались в составе той или иной подгруппы (ЧСС > 70 уд/мин и ≤ 70 уд/мин) на основании данных рандомизации, а не достигнутых значений ЧСС (анализ intention-to-treat). Для сравнения значений количественных признаков на момент окончания исследования использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки ассоциации между группой рандомизации и ФО ЛП на момент окончания исследования использовался многофакторный линейный регрессионный анализ. Оценка производилась после последовательного включения в модель потенциальных кофакторов: пола, возраста, E' _{ср}, ИА и дозы ББ.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выполнения расчетов использовалась программа Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

В исследование был включен 91 пациент (рис. 2): 47 были рандомизированы к более интенсивному пульсурежающему режиму терапии ББ (целевая ЧСС ≤ 70 уд/мин; далее «группа ЧСС ≤ 70 »), 44 – к менее интенсивному режиму (целевая ЧСС > 70 уд/мин, далее «группа ЧСС > 70»). Завершили исследование и были включены в анализ 44 пациента из группы ЧСС ≤ 70 (с 3 пациентами был потерян контакт) и 41 пациент из группы ЧСС > 70 (с 1 пациентом потерян контакт; у 2 – ФП на заключительном визите).

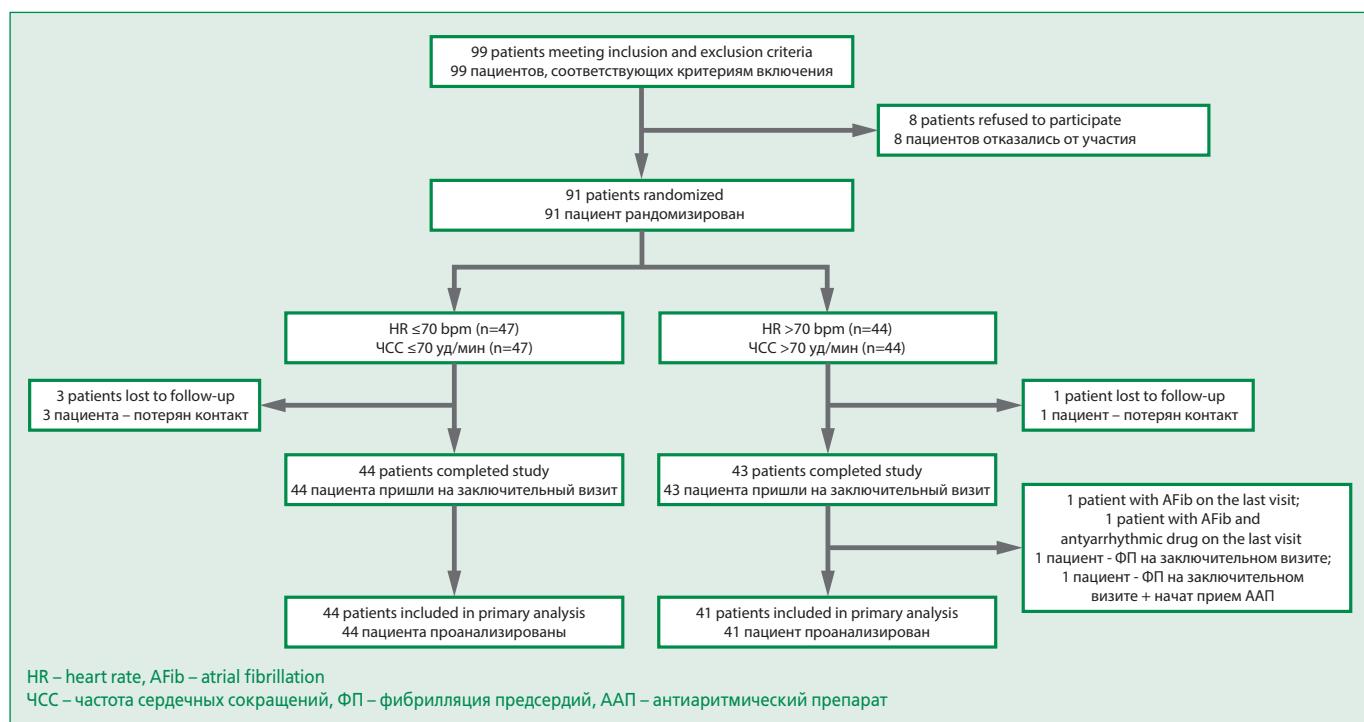


Figure 2. Study groups

Рисунок 2. Группы наблюдения.

Table 1. Baseline characteristics of patients randomized to different pulse-lowering regimens

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, рандомизированных к разным режимам пульсурежающей терапии

Параметр	ЧСС≤70 (n=47)	ЧСС>70 (n=44)	p
Клинико-демографические характеристики			
Возраст, годы	66 [61; 71]	65 [61; 70]	0,81
Женщины, n (%)	24 (51)	22 (50)	0,92
ИМТ, кг/м ²	28 [27; 33]	29 [27; 33]	0,67
Курение, n (%)	11 (23)	14 (32)	0,37
Форма ФП, n (%)			
• пароксизмальная	26 (55)	21 (48)	0,47
• персистирующая	21 (45)	23 (52)	
Инфаркт головного мозга/ТИА, n (%)	5 (11)	7 (16)	0,54
Сахарный диабет, n (%)	9 (19)	9 (21)	1
CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы	3 [2; 3]	2 [2; 3]	0,6
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	60 [51; 69]	60 [50; 70]	0,82
ЧСС, уд/мин	78 [76; 80]	76 [74; 78]	0,09
САД, мм рт.ст.	129 [125; 134]	132 [126; 136]	0,19
ДАД, мм рт.ст.	78 [73; 81]	80 [75; 82]	0,24
Морфо-функциональные параметры миокарда ЛЖ и ЛП			
ИММЛЖ, г/м ²	123 [116; 131]	123 [116; 129]	0,83
ФВ ЛЖ, %	58 [55; 64]	60 [57; 62]	0,95
Е, см/с 60 [46; 78]	63 [60; 87]	0,51	
Е' _{ср} , см/с	8,3 [6,4; 9,4]	8,4 [6,6; 9,5]	0,59
Е/Е' _{ср} 7,8 [6,4; 11,8]	8,5 [7; 10]	0,79	
ИО _{max} ЛП, мл/м ²	37 [31; 40]	36 [31; 39]	0,82
ИО _{min} ЛП, мл/м ²	20 [16; 25]	18 [16; 25]	0,78
ФО ЛП, %	45 [35; 54]	48 [35; 54]	0,83
Параметры давления в аорте			
цСАД, мм рт.ст.	117 [113; 121]	119 [114; 123]	0,3
цДАД, мм рт.ст.	80 [74; 82]	81 [76; 83]	0,24
Амплификация пульсового АД, %	136 [127; 145]	137 [130; 143]	0,81
Давление аугментации, мм рт.ст.	10 [8; 14]	10 [9; 13]	0,5
ИА, % 29 [22; 33]	28 [24; 34]	0,49	
ИА ₇₅ , %	30 [22; 34]	29 [26; 35]	0,48
СРПВ, м/с	9,9 [8,3; 12,2]	9,6 [7,9; 11,5]	0,53
ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, ФП – фибрилляция предсердий, ТИА – транзиторная ишемическая атака, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, Е' _{ср} – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (среднее значение из измерений в латеральной и медиальной частях), ИО _{max} ЛП – индекс максимального объема левого предсердия, ИО _{min} ЛП – индекс минимального объема левого предсердия, ФО ЛП – фракция опорожнения левого предсердия, цСАД – центральное систолическое артериальное давление, цДАД – центральное диастолическое артериальное давление, АД – артериальное давление, ИА – индекс аугментации, ИА ₇₅ – индекс аугментации, нормализованный по частоте сердечных сокращений 75/минуту, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны			

Медиана наблюдения за участниками составила 4,5 [4,25; 4,5] мес в группе ЧСС≤70 и 4,5 [4,25; 4,5] мес. в группе ЧСС>70 (p=0,56).

Пациенты изучаемых групп были сопоставимы по исходным клиническим и эхокардиографическим показателям, а также параметрам периферического и центрального АД (табл. 1). Сопутствующая медикаментозная терапия также была сопоставимой: так, помимо ББ на момент рандомизации все пациенты получали антикоагулянтную терапию и ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов принимали 7 и 13 пациентов в группах ЧСС≤70 и ЧСС>70, соответственно (p=0,13).

На рис. 3 представлена динамика ЧСС в двух группах за время исследования. Медиана изменения ЧСС за весь период составила -15 (-19; -11) уд/мин в группе ЧСС≤70 и -3 (-5; -1) уд/мин в группе ЧСС>70; разница между группами -11 (95% ДИ -14; -9) уд/мин (p<0,001). К концу четвертой недели запланированных значений ЧСС достигли 43 (94%) из группы ЧСС≤70 и 42 (98%) из группы ЧСС>70. На заключительном визите целевые значения ЧСС были зарегистрированы у 41 (93%) из группы ЧСС≤70 и у 40 (98%) из группы ЧСС>70.

Из ББ все пациенты принимали бисопролол или метопролол сукцинат. Так, в группе ЧСС≤70 количество пациентов, принимающих бисопролол и метопролол сукцинат, составило 35 (80%) и 9 (20%), а в группе ЧСС>70 – 31 (76%) и 10 (24%); p=0,66. Медиана дозы ББ, принимаемой на момент окончания исследования, в пересчете на бисопролол составила 5 [5; 7,5] мг в группе ЧСС≤70 и 2,5 [2,5; 5] мг в группе ЧСС>70 (p<0,001).

Как систолическое, так и диастолическое АД на момент окончания исследования были сопоставимы: 129 (126; 130) против 130 (126; 132) мм рт.ст. (p=0,32) и 78 (72; 81) против 78 (74; 80) мм рт.ст. (p=0,53), соответственно в группах ЧСС≤70 и ЧСС>70, и существенно не отличались от исходных значений.

Наличие рецидивов ФП за время наблюдения отмечали 29 (66%) пациентов из группы ЧСС≤70 и 26 (63%) из группы ЧСС>70 (p=0,81).

При сравнении морфо-функциональных параметров ЛП на момент окончания исследования были выявлены статистически значимые различия в ФО ЛП (рис. 4), которая оказывалась статистически значимо меньше (37 [30; 44] против 42 [38; 53]%, p=0,01) в подгруппе ЧСС≤70 (первичная конечная точка). При этом значимых различий в объемных характеристиках ЛП обнаружено не было (табл. 2).

Из морфо-функциональных параметров ЛЖ обращало на себя внимание значимое различие по средней скорости движения фиброзного кольца митрального

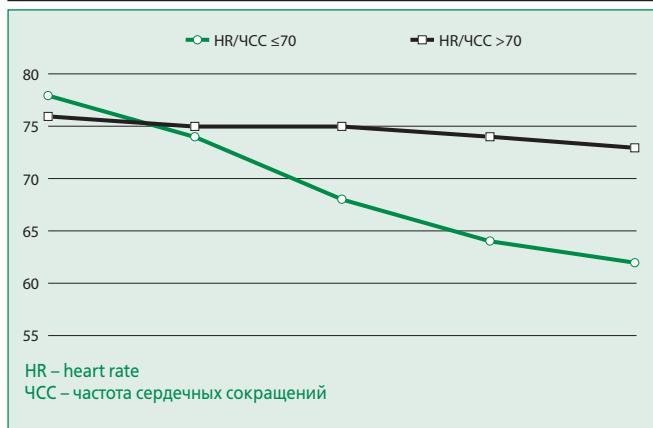


Figure 3. Heart rate in different treatment regimes
Рисунок 3. Медианы ЧСС в двух группах на протяжении исследования.

клапана, которая оказалась больше в группе ЧСС > 70 (табл. 2), однако отношение E/E'_{cp} было сопоставимым.

При сравнении параметров центрального АД на момент окончания исследования (табл. 3) были выявлены статистически значимые различия по цСАД, давлению и индексу аугментации, а также амплификации пульсового АД. Все параметры, за исключением последнего, оказывались больше в группе ЧСС ≤ 70. Однако межгрупповые различия по ИА нивелировались после нормализации его значений по ЧСС 75 уд/мин.

На завершающем этапе анализа мы оценили ассоциации между значениями ФО ЛП на момент окончания исследования и группой рандомизации (табл. 4). Так, рандомизация в группу ЧСС ≤ 70 оказалась статистически значимо связана со снижением ФО ЛП (модель 1). Однако после включения в модель

E'_{cp} , (модель 2) а также ИА (модель 3) ассоциация между группой рандомизации и ФО ЛП теряла свою значимость. При этом значение коэффициента β для E'_{cp} между моделями 2 и 3 отличалось более, чем на 10%, что свидетельствовало о том, что часть ассоциации между E'_{cp} и ФО ЛП объясняется значениями ИА. Включение же в модель дозы ББ (модель 4) никак не влияло на ассоциацию между ФО ЛП и группой рандомизации.

Обсуждение

В этом исследовании мы изучали эффекты различных по интенсивности режимов пульсурежающей терапии ББ (ЧСС ≥ 70 уд/мин против ЧСС < 70 уд/мин) относительно функции ЛП, оцениваемой по значению его фракции опорожнения у пациентов с рецидивирующими ФП на фоне АГ.

ББ являются наиболее часто используемым классом препаратов в случае выбора стратегии контроля частоты сокращений желудочков у пациентов с ФП [14], что и обусловило их выбор при пульсурежающей терапии.

Как отмечалось выше, в настоящее время согласованной позиции по целевому терапевтическому уровню ЧСС у больных с АГ не существует, поэтому выбор в пользу порогового значения 70 уд/мин был сделан, исходя из результатов программы Glasgow Blood Pressure Clinic, в которой пациенты с АГ и ЧСС в диапазоне 61-70 имели наименьший риск сердечно-сосудистых событий [15], а также объединенного анализа исследований ONTARGET и TRANSCEND, продемонстрировавшего увеличение риска больших сердечно-сосудистых событий, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой и смерти

Table 2. Morphofunctional parameters of the left atrium and left ventricle at the end of the study

Таблица 2. Морфофункциональные параметры левого предсердия и левого желудочка на момент окончания исследования

Параметр	ЧСС < 70 (n=44)	ЧСС > 70 (n=41)	p
ИО _{max} ЛП, мл/м ²	38 [35; 41]	37 [34; 40]	0,45
ИО _{min} ЛП, мл/м ²	22 [16; 25]	19 [16; 25]	0,66
ИММЛЖ, г/м ²	123 [114; 136]	118 [113; 127]	0,15
ФВ ЛЖ, %	60 [55; 62]	59 [56; 60]	0,68
E, см/с	64 [52; 71]	61 [51; 81]	0,77
E'cp, см/с	7 [5,3; 8,7]	8,3 [6,1; 9,9]	0,04
E/E'cp	8,5 [6,8; 11,9]	7,8 [6,9; 9,4]	0,31
ИО _{max} ЛП – индекс максимального объема левого предсердия, ИО _{min} ЛП – индекс минимального объема левого предсердия, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, E'cp – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (среднее значение из измерений в латеральной и медиальной частях)			

Table 3. Central blood pressure parameters at the end of the study

Таблица 3. Параметры центрального АД на момент окончания исследования

Параметр	ЧСС < 70 (n=44)	ЧСС > 70 (n=41)	p
цСАД, мм рт.ст.	121 [116; 123]	120 [114; 122]	0,047
цДАД, мм рт.ст.	79 [73; 82]	79 [75; 81]	0,45
Амплификация пульсового АД, %	121 [116; 127]	131 [124; 142]	<0,001
Давление аугментации, мм рт.ст.	13 [10; 15]	11 [9; 13]	0,04
ИА, % 34 [28; 39]	26 [24; 32]	0,002	
ИА ₇₅ , %	27 [26; 35]	27 [23; 32]	0,21
СРПВ, м/с	9,4 [8,2; 11,1]	9,4 [8,1; 10,9]	0,83
цСАД – центральное систолическое артериальное давление, цДАД – центральное диастолическое артериальное давление, АД – артериальное давление, ИА – индекс аугментации, ИА ₇₅ – индекс аугментации, нормализованный по частоте сердечных сокращений 75/мин, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны			

Table 4. Unadjusted and adjusted (according to E'_{avg} , AI_{75} and beta-blockers dose) regression coefficients for the association of the left atrial emptying fraction with heart rate ≤ 70 beats/min

Таблица 4. Нескорректированные и скорректированные (по E'_{cp} , IA_{75} и дозе ББ) коэффициенты регрессии для ассоциации ФО ЛП с ЧСС ≤ 70 уд/мин

Параметр	Модель 1, коэффициент β	Модель 2, коэффициент β	Модель 3, коэффициент β	Модель 4, коэффициент β
ЧСС ≤ 70 уд/мин	-0,24 (p=0,008)	-0,16 (p=0,057)	-0,15 (p=0,079)	-0,18 (p=0,07)
E'_{cp}		0,32 (p<0,001)	0,28 (p=0,001)	0,29 (p=0,001)
ИА			-0,21 (p=0,02)	-0,2 (p=0,04)
Доза ББ				0,07 (p=0,52)

ЧСС – частота сердечных сокращений, E'_{cp} – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (среднее значение из измерений в латеральной и медиальной частях), ИА – индекс аугментации, ББ – бета-адреноблокатор

Модель 1: ЧСС ≤ 70 уд/мин, пол, возраст. Модель 2: модель 1+ E'_{cp} . Модель 3: модель 2+ИА. Модель 4: модель 3+доза ББ

от всех причин в группе пациентов с исходной ЧСС ≥ 70 уд/мин, по сравнению с больными с ЧСС < 70 уд/мин [16].

Выбор ФО ЛП как первичной конечной точки был обусловлен, с одной стороны, относительно небольшой длительностью исследования и, с другой, продемонстрированной, возможно, более существенной, чем у ИО_{max}ЛП, ценностью этого показателя при прогнозировании не только развития и рецидивов ФП [17, 18], но и исходов среди различных групп пациентов [19-21].

По результатам выполненного исследования более интенсивное снижение ЧСС ББ с достижением ее межприступных значений ≤ 70 уд/мин ассоциировалось с худшой функциональной сохранностью ЛП в исходе 16-недельной терапии, чем менее интенсивный режим (целевая ЧСС > 70 уд/мин).

Исследования, в которых бы у пациентов с АГ/АГ и ФП проспективно сравнивались различные по интенсивности режимы пульсурежающей терапии, на настоящий момент отсутствуют, поэтому полученные нами данные трудно с чем-то сопоставить напрямую. В то же время в исследовании EDIFY, в котором у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ и ЧСС > 70 уд/мин, 90% из которых имели АГ, тестировалась терапия ивабрадином, в группе последнего к исходу 8 мес терапии, помимо более выраженного снижения ЧСС, отмечалась и большая динамика ИО_{max}ЛП в сторону его увеличения, в сравнении с группой плацебо [22]. В этой связи имеются основания полагать что у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ интенсивное медикаментозное снижение ЧСС может сопровождаться худшой структурно-функциональной сохранностью ЛП.

Обсуждая причины этого, в целом можно рассматривать три сценария: снижение функциональной активности ЛП из-за нарушения процессов релаксации ЛЖ; нарушение, опосредованное через предсердно-желудочково-артериальное сопряжение и связанное

с повышением давления в аорте при терапии ББ и отрицательный инотропный эффект ББ на миокард ЛП.

В связи с этим следует отметить, что в исходе терапии обращали на себя внимание статистически значимые межгрупповые различия по значению E'_{cp} , характеризующему способность ЛЖ к релаксации, а также таким параметрам давления в аорте, как цСАД, амплификация пульсового АД, давление и индекс аугментации. Значения последних, кроме амплификации пульсового АД, оказывались статистически значимо больше в группе ЧСС ≤ 70 , что косвенно указывало на большую постнагрузку на миокард ЛЖ в этой подгруппе пациентов и соответствовало существующим представлениям о влиянии ББ на профиль центральной пульсовой волны. Таким образом, более интенсивный режим пульсурежающей терапии ББ в исходе 16-недельной терапии был сопряжен не только с худшой функциональной сохранностью ЛП, но и с худшой способностью ЛЖ к расслаблению, а также, вероятно, большей нагрузкой на него в период систолы.

Для оценки вклада способности ЛЖ к релаксации, а также участия аорто-желудочково-предсердного взаимодействия в изменении функции ЛП при терапии ББ нами был выполнен многофакторный регрессионный анализ, где зависимой переменной была ФО ЛП, независимой – группа рандомизации, а в качестве потенциальных кофакторов рассматривались E'_{cp} , ИА и доза ББ. Установлено, что при добавлении в модель E'_{cp} связь между группой рандомизации (различные режимы пульсурежающей терапии) и значением ФО ЛП теряла свою значимость. Это косвенно указывает на то, что более низкие значения ФО ЛП во многом были обусловлены снижением E'_{cp} . В то же время добавление в модель ИА хотя и уменьшало значение коэффициента β для связи ФО и E'_{cp} , что свидетельствовало о влиянии ИА на эту связь, однако не влияло на ее значимость. Все это говорит о том, что снижение функциональной сохранности ЛП при терапии ББ с

достижением более низкой целевой ЧСС (≤ 70 уд/мин) являлось опосредованным и было одновременно связано с двумя факторами: снижением способности ЛЖ к релаксации (E'_{cp}) и увеличением ИА.

Повышение параметров цАД при терапии ББ было продемонстрировано во многих исследованиях [11, 23, 24], и именно с последним связывают неудачи ББ в нескольких РКИ, выполненных у пациентов с АГ [12]. Предполагается, что вызванные ББ неблагоприятные эффекты в отношении давления в аорте могут быть связаны не только с уменьшением ЧСС, но и с другими механизмами (удлинение систолы ЛЖ, вазотропное влияние) [25]. В нашей работе после приведения ИА к ЧСС 75 уд/мин межгрупповые различия по нему нивелировались при сопоставимых значениях СРПВ, что указывает на преимущественно частотозависимый характер его повышения. Отсутствие проявлений, не связанных с ЧСС эффектов ББ, возможно, объясняется относительно непродолжительным периодом наблюдения.

О невысокой вероятности связи выявленных межгрупповых различий ФО ЛП с возможным отрицательным инотропным эффектом ББ косвенно свидетельствуют результаты многофакторного анализа, согласно которому включение в модель дозы препарата (ББ) не повлияло на ассоциации между ФО ЛП, E'_{cp} и ИА.

И, наконец, сопоставимая частота рецидивов ФП в сравниваемых группах за период вмешательства уравнивает возможное влияние характера аритмии на особенности морфо-функционального ремоделирования ЛП при различных режимах пульсурежающей терапии.

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что более интенсивный режим пульсурежающей терапии ББ у больных с АГ и рецидивирующей неклапанной ФП сопряжен с более низкими значениями ФО ЛП через 4 мес лечения, и этот эффект, вероятно, связан с недостаточным снижением (или даже повышением) цАД.

В связи с этим возникает предположение о том, что выбор режима пульсурежающей терапии в межприступный период у данного контингента больных может повлиять как на характер течения ФП, так и на отдаленный прогноз.

Таким образом, обсуждая значение результатов исследования, можно заключить, что у пациентов с рецидивирующей ФП на фоне АГ терапия ББ с достижением межприступной ЧСС ≤ 70 уд/мин может оказаться менее благоприятной, чем более мягкий контроль

ЧСС. Однако для подтверждения этого предположения необходимо проведение более мощных и длительных проспективных исследований с оценкой жестких коучечных точек.

Ограничения исследования

Во-первых, наше исследование было открытым, одноцентровым и включило в себя относительно небольшое число участников. Однако на сегодняшний день оно является первым проспективным рандомизированным исследованием, изучавшим эффекты различных режимов пульсурежающей терапии ББ у пациентов с рецидивирующей ФП на фоне АГ. Во-вторых, мощность исследования была достаточной только для выявления различий по ФО ЛП, в связи с чем все дальнейшие сравнения, как и попытку оценить вклад диастолической функции ЛЖ, ИА и дозы ББ в значения ФО ЛП в исходе лечения, следует рассматривать как «поисковые». Причем, последнее осложняется еще и неодновременностью выполнения ЭхоКГ и апплационной тонометрии (период времени между двумя исследованиями составлял до 2 ч). И, в-третьих, выполненное нами исследование не позволяет однозначно говорить о сопоставимости двух вариантов пульсурежающей терапии с точки зрения клинического течения ФП, в том числе – успешности контроля частоты сокращений желудочков во время ее рецидивов.

Заключение

У пациентов с рецидивирующей ФП на фоне АГ пульсурежающая терапия ББ с достижением межприступной ЧСС ≤ 70 уд/мин сопровождается худшей функциональной сохранностью ЛП после 16-недельной терапии, чем при менее интенсивном режиме (целевая ЧСС > 70 уд/мин).

Пациенты с меньшей целевой ЧСС (≤ 70 уд/мин), кроме того, имели большие значения ИА и меньшие – E'_{cp} , причем, изменения именно этих характеристик, по-видимому, во многом обуславливают связь снижения ЧСС с ухудшением функции ЛП.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Российского университета дружбы народов.

Funding: The study was performed with the support of RUDN University.

References / Литература

1. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger R, Cupples L. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987;113(6):1489-94. DOI:10.1016/0002-8703(87)90666-1.
2. Yu J, Dai L, Zhao Q, et al. Association of Cumulative Exposure to Resting Heart Rate with Risk of Stroke in General Population: The Kailuan Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(11):2501-9. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.037.
3. Gillman M, Kannel W, Belanger A, D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1993;125(4):1148-54. DOI:10.1016/0002-8703(93)90128-V.
4. Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J.* 1999;1(suppl. H):H64-69.
5. Cleland J, Bunting K, Flather M, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39(1):26-35. DOI:10.1093/eurheartj/exh564.
6. Kokhan EV, Kiyakbaev GK, Kobalava ZhD. Elevated heart rate in hypertension and coronary artery disease: risk factor or risk marker in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Arterial'naya Gipertenzija.* 2019;25(4):389-406 (In Russ.) [Кокхан Е.В., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Повышенная частота сердечных сокращений у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: маркер тяжести заболевания или корректируемый фактор риска при сохраненной фракции выброса левого желудочка. Артериальная Гипертензия. 2019;25(4):389-406]. DOI:10.18705/1607-419X-2019-25-4-389-406].
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
8. Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995-1003. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
9. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, et al. 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 randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
10. Bangalore S, Sawhney S, Messerli F. Relation of Beta-Blocker-Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(18):1482-9. DOI:10.1016/j.jacc.2008.06.048.
11. Williams B, Lacy P, CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators. Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(8):705-13. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.088.
12. Messerli F, Rimoldi S, Bangalore S, et al. When an Increase in Central Systolic Pressure Overrides the Benefits of Heart Rate Lowering. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(7):754-62. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.610.
13. Sardana M, Syed A, Hashmath Z, et al. Beta-Blocker Use Is Associated With Impaired Left Atrial Function in Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2):e0055163. DOI:10.1161/JAHA.116.005163.
14. Kotecha D, Melanie C, Deeks JJ, et al. A review of rate control in atrial fibrillation, and the rationale and protocol for the RATE-AF trial. *BMJ Open.* 2017;7(7):e015099. DOI:10.1136/bmjjopen-2016-015099.
15. Paul L, Hastie C, Li W, et al. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2010;55(2):567-74. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144808.
16. Lonn E, Rambihar S, Gao P, et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(2):149-59. DOI:10.1007/s00392-013-0644-4.
17. Olsen FJ, Møgelvang R, Jensen GB, et al. Relationship Between Left Atrial Functional Measures and Incident Atrial Fibrillation in the General Population: The Copenhagen City Heart Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(6):981-9. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.12.016.
18. Chou CC, Lee HL, Chang PC, et al. Left atrial emptying fraction predicts recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *PLoS One.* 2018;13(1). DOI:10.1371/journal.pone.0191196.
19. Kanagalap P, Arnold JR, Cheng ASH, et al. Left atrial ejection fraction and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36(1):101-10. DOI:10.1007/s10554-019-01684-9.
20. Andersen D, Jensen JS, Mogelvang R, et al. The left atrium emptying fraction as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality in a low risk general population. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1536. DOI:10.1016/s0735-1097(17)34925-2.
21. Gupta S, Matulevicius SA, Ayers CR, et al. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *Eur Heart J.* 2013;34(4):278-85. DOI:10.1093/eurheartj/ehs188.
22. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1495-503. DOI:10.1002/ejhf.876.
23. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, et al. Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination. *Hypertension.* 2010;55(6):1314-22. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999.
24. London G, Asmar R, O'Rourke M, et al. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(1):92-9. DOI:10.1016/j.jacc.2003.07.039.
25. Goupil R, Dupuis D, Troyanov S, et al. Heart rate dependent and independent effects of beta-blockers on central hemodynamic parameters. *J Hypertens.* 2016;34(8):1535-43. DOI:10.1097/HJH.0000000000000978.

About the Authors / Сведения об авторах:

Кокхан Елизавета Васильевна [Elizaveta V. Kokhan]

eLibrary SPIN 1307-6750, ORCID 0000-0002-5556-7106

Киякбаев Гайрат Калуевич [Gayrat K. Kiyakbaev]

eLibrary SPIN 3192-2303, ORCID 0000-0002-8532-1270

Озова Елена Меджидовна [Elena M. Ozova]

eLibrary SPIN 1160-8633

Романова Вера Анатольевна [Vera A. Romanova]

ORCID 0000-0001-5673-4984

Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]

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

Влияние клинических характеристик и параметров стента на механическую диссинхронию левого желудочка

Мостафа Ш.*, Санад У., Шоки М., Магди М., Элькешк Э.

Университет Бенха, Бенха, Арабская Республика Египет

Цель. Изучить краткосрочное влияние размера и количества стентов на механическую диссинхронию левого желудочка после планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на передней межжелудочковой артерии (ПМЖА).

Материалы и методы. В исследование были включены 150 взрослых пациентов с поражением ПМЖА, получавших ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием. Пациенты были обследованы до ЧКВ, а затем через 1 и 3 мес после ЧКВ для оценки механической диссинхронии с использованием методики тканевой синхронизации (TSI, tissue synchronization imaging).

Результаты. До реваскуляризации средняя фракция выброса левого желудочка составляла $51,2 \pm 5,7\%$, среднее максимальное время TSI составляло $213,6 \pm 10,9$ мс; через 1 мес после ЧКВ время TSI значительно улучшилось – до $163,7 \pm 17,6$ мс ($p < 0,001$); через 3 мес после ЧКВ было отмечено еще большее улучшение до $120,7 \pm 26,9$ мс ($p < 0,001$). Через 3 мес у 61 пациента (40,7%) наблюдалось восстановление TSI до нормального значения. Предикторами отсутствия улучшения времени TSI через 3 мес были: сахарный диабет ($p = 0,007$), дислипидемия ($p = 0,001$) и длина стента ($p = 0,001$), количество стентов ($p = 0,004$). Наблюдалась сильная отрицательная корреляция между длиной стента и улучшением времени достижения максимального значения TSI через 1 мес ($r = -0,352$, $p < 0,001$) и через 3 мес ($r = -0,509$, $p < 0,001$), а также с количеством стентов через 1 мес ($r = -0,173$, $p = 0,034$) и через 3 мес ($r = -0,499$, $p < 0,001$), но корреляция между диаметром стента и улучшением TSI была незначимой ни через 1 мес, ни через 3 мес ($r = 0,055$, $p = 0,504$ и $r = -0,018$, $p = 0,827$ соответственно).

Заключение. Увеличение количества и длины имплантированных стентов являлись предикторами отсутствия улучшения механической диссинхронии, в то время как диаметр стента не влиял на восстановление.

Ключевые слова: стент, коронарная артерия, эхокардиография

Для цитирования: Мостафа Ш., Санад У., Шоки М., Магди М., Элькешк Э. Влияние клинических характеристик и параметров стента на механическую диссинхронию левого желудочка. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):438-443. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-15.

The Effect of Clinical Characteristics and Stent Parameters on Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony

Mostafa S.*, Sanad O., Shawky M., Magdy M., Elkeshk E.

Benha University, Benha, Arab Republic of Egypt

Aim. To study short term effect of stent size and number on left ventricular mechanical dyssynchrony after elective percutaneous coronary intervention (PCI) to left anterior descending (LAD) artery.

Materials and methods. the study included 150 adult patients with LAD lesion treated with PCI using drug-eluting stent. Patients were evaluated pre PCI then 1 month and 3 months post PCI for evaluation of mechanical dyssynchrony using tissue synchronization image (TSI).

Results. Before revascularization mean left ventricular ejection fraction was $51.2 \pm 5.7\%$, mean time to peak TSI was 213.6 ± 10.9 ms; 1 month after PCI TSI improved significantly to 163.7 ± 17.6 ms ($p < 0.001$), 3 months after PCI showed more improvement to 120.7 ± 26.9 ms ($p < 0.001$). After 3m; 61 patients (40.7%) showed recovery to normal TSI value. The predictors of non-improvement of time to peak TSI after 3 months were diabetes mellitus ($p = 0.007$), dyslipidemia ($p = 0.001$) and stent length ($p = 0.001$), number of stents ($p = 0.004$). There were strong negative correlation between stent length and improvement of the time to peak TSI at 1 month ($r = -0.352$, $p < 0.001$) and at 3 months ($r = -0.509$, $p < 0.001$), and also with number of stent at 1 month ($r = -0.173$, $p = 0.034$) and at 3 months ($r = -0.499$, $p < 0.001$), but the correlation between stent diameter and improvement of the TSI wasn't significant neither at 1 month nor at 3 months ($r = 0.055$, $p = 0.504$ and $r = -0.018$, $p = 0.827$) respectively.

Conclusion. Increased number and length of the implanted stents were predictors to non-improvement of mechanical dyssynchrony, while stent diameter didn't affects the recovery.

Key words: stent, coronary vessel, echocardiography

For citation: Mostafa S., Sanad O., Shawky M., Magdy M., Elkeshk E. The Effect of Clinical Characteristics and Stent Parameters on Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;17(3):438-443. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-15.

*Corresponding Author: shaimaamustafa2011@gmail.com

Введение

Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) является основным предиктором долгосрочной выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Оценка региональной и глобальной субклинической систолической дисфункции левого

желудочка (ЛЖ) может оказаться хорошей стратегией для выявления зон миокарда с нарушением кровотока в коронарной артерии и сниженной перфузией миокарда [1].

Одной из целей успешного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) является улучшение перфузии миокарда и систолической функции ЛЖ. Очевидно, что доступность коронарных стентов и ингибиторов рецепторов гликопротеина тромбоцитов

Received/Поступила: 09.10.2020

Accepted/Принята в печать: 09.12.2020

IIb/IIIa резко изменила ранние и поздние клинические исходы, связанные с ЧКВ [2].

Лечение протяженных поражений коронарных артерий с помощью ЧКВ становится все более важным из-за роста числа случаев сложных поражений коронарного русла у стареющего населения. При протяженных поражениях предпочтительной стратегией является ЧКВ с длинным стентом. Протяженные поражения были связаны с неблагоприятными исходами при ЧКВ при лечении голометаллическими стентами (BMS, bare metal stent), однако точное влияние протяженности поражения на краткосрочные и долгосрочные клинические результаты имплантации стентов с лекарственным покрытием (DES, drug eluting stent) пока неясно [3].

Механическая диссинхрония используется для описания механических эффектов асинхронного сокращения и расслабления желудочков, которые могут быть связаны, а могут и не быть связаны с задержкой электрической проводимости. Диссинхрония ЛЖ распознавалась как задержка электрической проводимости при систолической сердечной недостаточности с расширенными комплексами QRS, но в предыдущих исследованиях сообщалось, что она существует примерно у 30-40% пациентов с нормальной продолжительностью QRS [4], также она может возникать у пациентов без сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (ФВЛЖ) с узким комплексом QRS [2]. Наличие механической диссинхронии ЛЖ связано с нарушением систолической и диастолической функции ЛЖ и неблагоприятным клиническим исходом, а также с толерантностью к физической нагрузке [2].

До сих пор нет четких данных о том, как размер и количество стентов влияют на восстановление механической диссинхронии ЛЖ после ЧКВ с использованием DES.

Цель данного исследования – оценить краткосрочное влияние размера (длины и диаметра) и количества стентов на механическую диссинхронию левого желудочка после планового стентирования левой передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) с помощью DES с использованием методики TSI.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование, проводившееся с ноября 2018 г. по октябрь 2019 г. включались взрослые пациенты с ангиографически значимым поражением ПМЖА, получавшие ЧКВ с использованием DES. Пациенты оценивались до ЧКВ и через 1 и 3 мес после ЧКВ с использованием методики TSI.

Критерии исключения из исследования: блокада ножки пучка Гиса, ЧКВ в анамнезе, аортокоронарное

шунтирование в анамнезе, ритм, отличный от синусового, ревматическая болезнь сердца, протезированный клапан, пациенты с признаками деменции, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST в анамнезе, а также пациенты, выпавшие из периода наблюдения (исключены из исследования).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, и все пациенты подписали информированное согласие.

Методы

Сбор анамнеза: с акцентом на возраст, пол и факторы риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, семейный анамнез преждевременной ишемической болезни сердца).

Лабораторные анализы: липидный профиль, уровень глюкозы крови натощак и через 2 ч после приема пищи.

Трансторакальная эхокардиография: исследование выполнено на аппарате с многочастотным датчиком (Vivid 7, GE). Проведен автономный количественный анализ записанных изображений с оценкой межлабораторной воспроизводимости измерений.

Обычная эхокардиография: двумерные эхокардиограммы были получены в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии. Глобальную систолическую функцию ЛЖ оценивали путем измерения конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ из двухмерных апикальных проекций, с оценкой ФВЛЖ с помощью модифицированного бипланового метода Симпсона [6].

Методика TSI отображает региональную диссинхронию на 2D-изображениях путем преобразования времени региональной пиковой положительной скорости данных тканевого допплера (TDI) в цветовые коды, где нормальный миокард, достигший пиковой скорости (Vp) в раннюю систолу, был обозначен зеленым цветом, что означало отсутствие задержки в движении (Tr, «время достижения максимальной скорости» 20-150 мс). Миокард, показывающий замедленное сокращение, был обозначен желтым или красным цветом в зависимости от степени задержки времени Vp. Миокард, достигший Vp в позднюю систолу или диастолу, был обозначен желтым цветом для легкой или умеренной задержки (Tr 150-300 мс) или красным цветом для сильной задержки (Tr 300-500 мс) [6].

Коронарная ангиография: всем пациентам была проведена коронарная ангиография по технике Judkins, значимая ишемическая болезнь сердца была определена как стеноз диаметра просвета артерии > 70%. Были получены следующие данные:

- Место имплантации стента в ПМЖВ;
- Длина, диаметр и количество стентов;
- Поток TIMI после развертывания стента.

Статистические методы

Обработка данных и статистический анализ были выполнены с использованием SPSS версии 25 (IBM, США). Числовые данные суммированы как средние значения (M) и стандартные отклонения (SD). Категориальные данные были суммированы в виде абсолютных чисел и процентов. Speckle tracking эхокардиография и TSI разных сегментов сравнивали в разные моменты времени с помощью дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями. Был проведен апостериорный анализ, и все они были скорректированы по Бонферрони для множественных сравнений. Был проведен корреляционный анализ между длиной/диаметром стента и процентным изменением TSI через 1 и 3 мес с использованием корреляции Пирсона. «R» – коэффициент корреляции. Он колеблется от -1 до +1. -1 указывает на сильную отрицательную корреляцию, +1 указывает на сильную положительную корреляцию, а 0 указывает на отсутствие корреляции. Анализ многомерной линейной регрессии был проведен для прогнозирования TSI через 3 мес. Для предикторов был рассчитан коэффициент регрессии (β) с 95% доверительным интервалом. Все значения p были двусторонними. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты

Это одноцентровое проспективное исследование, которое проводилось в период с октября 2018 г. по июнь 2019 г. Из 265 пациентов, отобранных для исследования, только 150 пациентов соответствовали критериям включения (у 11 пациентов были поражены другие сосуды, кроме ПМЖА, у 23 пациентов была реваскуляризация в анамнезе, 44 пациентам потребовалась реваскуляризация правой коронарной или левой огибающей артерий, у 15 пациентов был ритм, отличный от синусового, и 22 пациента выпали из исследования во время контрольных наблюдений).

Из 150 пациентов этого исследования 100 (66,7%) были мужчинами, средний возраст составлял 53 ± 9 лет, 65 пациентов (43,3%) имели сахарный диабет, 76 пациентов (50,7%) страдали артериальной гипертензией, 80 пациентов (53,3%) курили, 15 пациентов (10%) были курильщиками в прошлом, 89 пациентов (59,3%) имели дислипидемию и 53 (35,3%) имели семейный анамнез преждевременной ишемической болезни сердца.

До реваскуляризации средний конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ) составлял $43,2 \pm 12,8$ мл, средний конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) составлял $88,3 \pm 21,6$ мл, средняя ФВЛЖ – $51,2 \pm 5,7\%$, WMSI (индекс движения стенки левого желудочка) –

Table 1. Stent characteristics in the whole study population
Таблица 1. Характеристики стента во всей исследуемой популяции

Параметр	Значение
Тип	DES, n (%)
Местоположение	Дистальная треть, n (%)
	Средняя треть, n (%)
	Проксимальная треть, n (%)
Количество	1 стент, n (%)
	2 стента, n (%)
Длина, мм	$29,9 \pm 10$
Диаметр, мм	$3,16 \pm 0,4$

DES – стент с лекарственным покрытием (drug eluting stent)
 Данные представлены в виде $M \pm SD$, если не указано иное

Table 2. Value of TSI prePCI, 1 month and 3 months post PCI

Таблица 2. Значения TSI до ЧКВ, через 1 месяц и 3 месяца после ЧКВ

TSI	Значение	p
До ЧКВ	$213,6 \pm 10,9$	<0,001
Через 1 месяц	$163,7 \pm 17,6$	
Через 3 месяца	$120,7 \pm 26,9$	

Данные представлены в виде $M \pm SD$
 Были использованы повторные измерения ANOVA. Был проведен апостериорный анализ, и различные буквы указывали на значимую пару. Все апостериорные данные были скорректированы для множественных сравнений.

TSI – методика тканевой синхронизации (tissue synchronization imaging),
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

$1,10 \pm 0,38$, средняя продолжительность QRS составила 110 ± 8 мс, средний TSI – $213,6 \pm 10,9$ мс.

У всех пациентов были стенты с лекарственным покрытием, у 132 пациента (88%) был один стент, у 18 (12%) – два стента. Что касается места установки стента, то у 15 пациентов (10%) было стентирование дистальной трети ПМЖА, у 100 (66,7%) – средней трети, у 35 (23,3%) – проксимальной трети ПМЖА. Средняя длина стента составила $29,9 \pm 10$ мм при среднем диаметре стента $3,16 \pm 0,4$ мм (табл. 1).

До ЧКВ 112 (75%) пациентов имели механическую диссинхронию, через 1 мес после ЧКВ среднее значение TSI значительно улучшилось с $213,6 \pm 10,9$ мс до $163,7 \pm 17,6$ мс ($p < 0,001$); через 3 мес после ЧКВ наблюдалось дальнейшее улучшение – $120,7 \pm 26,9$ мс ($p < 0,001$). У 61 пациентов (40,7%) наблюдалось восстановление нормальных значений TSI во всех сегментах (табл. 2).

По результатам многомерного линейного регрессионного анализа предикторы отсутствия улучшения TSI через 3 мес были следующие: сахарный диабет ($p=0,007$), артериальная гипертензия ($p=0,015$), ку-

Table 3. Multivariate linear regression analysis for prediction of TSI at 3 months

Таблица 3. Многофакторный линейный регрессионный анализ для прогнозирования TSI через 3 месяца.

Параметр	β	95% ДИ для β	p
Возраст	0,273	- 0,099 – 0,645	0,15
Пол	- 4,254	-13,186 – 4,678	0,348
Сахарный диабет	8,547	2,036 – 15,059	0,01
Артериальная гипертензия	8,797	1,729 – 15,866	0,015
Курение	11,446	2,653 – 20,238	0,011
Дислипидемия	11,539	4,617 – 18,46	0,001
КСО ЛЖ	0,044	- 0,242 – 0,331	0,761
ФВ ЛЖ	- 1,315	- 1,965 – -0,664	<0,001
Длина стента	1,609	1,287 – 1,931	<0,001
Диаметр стента	- 0,422	- 8,439 – 7,595	0,917
Количество стентов	10,956	3,637 – 18,275	0,004

β – коэффициент регрессии, ДИ – доверительный интервал

TSI – методика тканевой синхронизации (tissue synchronization imaging), КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

рение ($p=0,011$), дислипидемия ($p=0,001$), исходная ФВЛЖ ($p<0,001$), длина стента ($p=0,001$) и количество стентов ($p=0,004$) (табл. 3).

Наблюдалась сильная отрицательная корреляция между длиной стента и улучшением времени достижения пика TSI через 1 мес ($r=-0,352$, $p<0,001$) и через 3 мес ($r=-0,509$, $p<0,001$), а также сильная отрицательная корреляция между количеством стентов и улучшением через 1 мес ($r=-0,173$, $p=0,034$) и через 3 мес ($r=-0,499$, $p<0,001$). Отсутствовала значимая корреляция между диаметром стента и улучшением TSI как через 1 мес, так и через 3 мес ($r=0,055$, $p=0,504$ и $r=-0,18$, $p=0,827$ соответственно; табл. 4).

Обсуждение

TSI (тканевая синхронизация) – это метод визуализации, который позволяет измерять региональную скорость движения миокарда. Точное определение амплитуды, времени начала и пиковых систолических и диастолических скоростей может быть получено в зависимости от сигнала электрокардиограммы [7].

Диссинхрония ЛЖ в течение нескольких лет была целью сердечной ресинхронизирующей терапии, а это указывает на то, что уменьшение диссинхронии ЛЖ обеспечивает функциональные преимущества с улучшением систолической и диастолической функции. Диссинхрония ЛЖ, измеряемая как разница во времени между пиковым значением передней деформации и пиковым значением задней радиальной деформации, является сильным прогностическим фактором неблагоприятных исходов при сердечной недостаточности со сниженной ФВЛЖ даже при отсутствии электрической диссинхронии. Кроме того, было доказано, что механическая диссинхрония ЛЖ является независимым предиктором желудочковых аритмий у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией и у пациентов после инфаркта миокарда переднего отдела сердца. Диссинхрония ЛЖ также является чувствительным маркером степени субклинической атеросклеротической нагрузки в коронарных и сонных артериях в мультиэтническом исследовании атеросклероза (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [8].

В недавнем исследовании предположено, что механическая диссинхрония ЛЖ может быть потенциальным кандидатом для прогнозирования внезапной сердечной смерти в общей популяции. Эти предположение указывают на то, что механическая диссинхрония ЛЖ является чувствительным интегрированным маркером смертности как от ишемических, так и неишемических сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Влияние реваскуляризации на улучшение механической диссинхронии у пациентов с острым коронарным синдромом изучалось в ряде работ [10,11], но пока недостаточно изучено у пациентов с плановым ЧКВ.

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором оценивается влияние размера и количества стентов на восстановление механической диссинхронии ЛЖ у пациентов с нормальными ФВЛЖ и длительностью QRS.

Успех ЧКВ следует оценивать не только ангиографически, но и клинически. У некоторых пациентов, несмотря на успешные ангиографические результаты ЧКВ и хорошую систолическую функцию (ФВЛЖ), по-прежнему сохраняются жалобы на одышку и снижение

Table 4. Correlation between stent length, diameter and number and % decrease of TSI at 1 and 3 months

Таблица 4. Корреляция между длиной, диаметром и количеством стентов и снижением TSI через 1 и 3 месяца

TSI	Длина стента		Диаметр стента		Количество стентов	
	r	p	r	p	r	p
1 месяц	-0,352	<0,001	0,055	0,504	-0,173	0,034
3 месяца	-0,509	<0,001	-0,018	0,827	-0,499	<0,001

TSI – методика тканевой синхронизации (tissue synchronization imaging), r – коэффициент корреляции

переносимости физической нагрузки, что может быть объяснено механической диссинхронией.

В настоящее исследование было включено 150 пациентов обоих полов в период с ноября 2018 г. по октябрь 2019 г. Пациенты были оценены до ЧКВ и через 1 и 3 мес после ЧКВ с помощью обычной эхокардиографии и TSI.

В текущем исследовании наблюдалось значительное улучшение TSI через 1 и 3 мес ($p<0,001$), 40,7% включенных пациентов восстановились до нормального значения. Обнаружилась значительная отрицательная корреляция между длиной/количеством стентов и улучшением механической диссинхронии, но не было значимой корреляции относительно диаметра стента.

Это было сопоставимо с данными S. Mostafa с соавт., которые оценивали влияние планового ЧКВ на левую внутрижелудочковую механическую диссинхронию у пациентов со стабильной стенокардией. Они показали, что механическая диссинхрония после ЧКВ улучшилась на 21,02% по сравнению с исходными значениями, а через месяц после ЧКВ – на 41,69%. По данным speckle tracking эхокардиографии после ЧКВ отмечено улучшение характеристик продольной деформации во всех сегментах ($p<0,001$) [12, 13].

Кроме того, S. Inci с соавт. изучили влияние ЧКВ на диссинхронию ЛЖ. Они обнаружили, что значения деформационных характеристик базального передне-перегородочного, базального переднего и среднего переднего сегментов значимо снизились через 1 нед после ЧКВ ($p<0,01$) [14].

Почему размер стента имеет значение? Edoardo B. и соавт. [15] изучали вопрос, какой размер стента (длина и диаметр) обеспечивает наилучший ближайший результат и минимально возможную частоту осложнений в дальнейшем. Показано, что стенты большего размера вызывают большее повреждение сосудов и, следовательно, большую интимальную гиперплазию, большее количество расслоений по краям и большее количество коронарных разрывов и, как следствие, большую частоту осложнений.

Длина стента была важным прогностическим фактором восстановления функции ЛЖ до нормального значения после планового ЧКВ. По данным Sandeep и соавт., изучавших влияние длины стента на клинические исходы у пациентов с ИБС, она также была связана с увеличением серьезных неблагоприятных кардиальных событий [16]. Авторы установили, что частота больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий была значительно выше у пациентов с длиной стента более

32 мм по сравнению с 29-32 мм и 24-28 мм ($p=0,045$). Длина стента была основным предиктором нежелательных явлений после ЧКВ.

Это не согласуется с данными M. Agirbasli с соавт. [17], которые обнаружили, что средняя длина стента составляла $17,4 \pm 6$ мм, и что длина стента не коррелировала с изменением ФВЛЖ ($p=0,369$). Это можно объяснить тем, что стенты были относительно короткими, в то время как пациенты, которым был установлен стент диаметром >3 мм, имели более выраженные изменения ФВЛЖ после ЧКВ по сравнению с теми, кому был установлен стент диаметром ≤ 3 мм ($p=0,041$).

Большинство исследований, в которых участвовали пациенты с DES, были сосредоточены на долгосрочных результатах для изучения влияния ограниченной не-онитимальной гиперплазии на исход, другие авторы рассматривали ее значение в различных группах больных сахарным диабетом. Ограниченные данные о краткосрочном исходе с использованием speckle tracking эхокардиографии были целью в настоящем исследовании.

Ограничения исследования. Основными ограничениями настоящего исследования являются: краткосрочное наблюдение, во всех случаях были очаговые поражения ПМЖА, и ни в одном из случаев не было сложного ЧКВ или сложной процедуры. У всех пациентов была нормальная ФВЛЖ до ЧКВ, полученная с помощью обычной эхокардиографии, т.е. у них не было нарушения систолической функции. Поэтому мы сосредоточились на оценке деформационных свойств миокарда у пациентов с нормальной фракцией выброса.

Заключение

После планового ЧКВ ПМЖА с использованием DES количество имплантированных стентов и длина стентов оказались предикторами улучшения механической диссинхронии. По мере того, как длина стента становилась короче и количество имплантируемых стентов уменьшалось, у ЛЖ возрастала вероятность улучшения функции, в то время как диаметр стента не влиял на восстановление ЛЖ.

Исследование зарегистрировано на: www.clinicaltrials.gov (NCT04228874).

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Čelutkienė J, Plymen CM, Flachskampf FA, et al. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1615-33. DOI:10.1002/ejhf.1330.
2. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(19):e7-e26. DOI:10.1016/j.jacc.2015.03.036.
3. Yasir A, Noor L, Dar M, et al. Impact of stent length and diameter on short term clinical outcomes of drug eluting stents in patients with stable coronary artery disease. *Pak J Med Sci.* 2017;33(4):959-62. DOI:10.12669/pjms.334.13068.
4. Yu CM, Lin H, Zhang Q, et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart.* 2003;89(1):54-60. DOI:10.1136/heart.89.1.54.
5. Lee PW, Zhang Q, Yip GWK, et al. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony in coronary artery disease with preserved ejection fraction. *Clin Sci (Lond).* 2009;116(6):521-9. doi: 10.1042/CS20080100.
6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70. DOI:10.1093/eihci/jev014
7. Jalanko M. Alterations in Myocardial Function and Electrocardiology in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Dissertationes Scholae Doctoralis Ad Sanitatem Investigandam Universitatis Helsinkiensis.* 2018; 78:4-90.
8. Sharma RK, Donekal S, Rosen BD, et al. Association of subclinical atherosclerosis using carotid intima-media thickness, carotid plaque, and coronary calcium score with left ventricular dyssynchrony: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;239(2):412-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.041.
9. Modin D, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, et al. Prognostic Importance of Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony in Predicting Cardiovascular Death in the General Population The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(10):e007528. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.117.007528.
10. Lee A, Zhang Q, Yip G, et al. LV mechanical dyssynchrony in heart failure with preserved ejection fraction complicating acute coronary syndrome. *JACC.* 2011;4(4):348-57. DOI:10.1016/j.jcmg.2011.01.011.
11. Ng AC, Tran da T, Allman C, et al. Prognostic implications of left ventricular dyssynchrony early after non-ST elevation myocardial infarction without congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2010;3:298-308. DOI:10.1093/eurheartj/ehp488.
12. Mostafa SA, Mansour HA, Aboelazm TH, et al. Impact of elective PCI on left intraventricular mechanical dyssynchrony in patients with chronic stable angina (tissue Doppler study). *Egyptian Heart Journal.* 2015;67(3):259-66. DOI:10.1016/j.ehj.2014.10.002.
13. Mostafa S, Sanad O, Shawky M, et al. The Short-Term Effect of Stent Size and Number on Left Ventricular Systolic Function Improvement After Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(3):342-7 (In Russ.) [Мостафа Ш., Санад У., Шавки М., и др. Влияние размера и количества стентов на улучшение систолической функции левого желудочка после планового чрескожного коронарного вмешательства в краткосрочном периоде. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(3):342-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-03.
14. Inci S, Karakelleoğlu Ş, Tas M, et al. Acute effect of primary percutaneous coronary intervention on left ventricular dyssynchrony in ST-segment elevation myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(7):591-8. DOI:10.5152/akd.2014.5007.
15. Edoardo B, Philip U. Coronary stenting: why size matters? *Heart.* 2007;93(12):1500-1. DOI:10.1136/heart.2006.113860.
16. Sandeep, Patted SV, Halkatti P, Modi R. Effect of Stent Length on Clinical Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. *Indian Journal of Science and Technology.* 2015;8(4):329-336. DOI:10.17485/ijst/2015/v8i4/62284.
17. Agirbaslı M, Guler N. Recovery of left ventricular systolic function after left anterior descending coronary artery stenting. *J Interv Cardiol.* 2005;18(2):83-8. DOI:10.1111/j.1540-8183.2005.00382.x.

About the Authors/Сведения об авторах:

Шайма Мостафа [Shaimaa Mostafa]

ORCID 0000-0002-5277-3377

Усама Санад [Osama Sanad]

ORCID 0000-0001-8734-2238

Махмуд Шавки [Mahmoud Shawky]

ORCID 0000-0003-2798-1040

Мухамед Магди [Mohamed Magdy]

ORCID 0000-0003-2140-8964

Эман Элькешек [Eman Elkeshk]

ORCID 0000-0001-7161-8041

Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне: возможные варианты патогенетической терапии

Яковлев А.В.^{1*}, Шилов С.Н.¹, Березикова Е.Н.¹, Яковлева Н.Ф.¹, Тепляков А.Т.², Гракова Е.В.², Копьева К.В.², Ефремов И.А.¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

² Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

Цель. Изучить подходы к лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и обструктивным апноэ сна (ОАС).

Материал и методы. В исследование включено 136 больных ХСН и АГ. Критерии включения в исследование: 1) среднетяжелая и тяжелая формы ОАС (с индексом апноэ/гипопноз > 15 в час); 2) II-IV функциональный класс ХСН по NYHA; 3) уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ≥ 125 пг/мл; 4) длительность АГ не менее 2-х лет. Пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), включающую бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики и ингибиторы АПФ, либо блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), либо ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ). Через 12 мес наблюдения пациенты ретроспективно были разделены на 2 группы в зависимости от применения АРНИ. В группу 1 вошли пациенты (n=50), получавшие ОМТ с АРНИ (валсартан/сакубитрил), в группу 2 (n=86) – ОМТ с ингибитором АПФ/БРА, также внутри каждой группы у части пациентов учитывалось наличие или отсутствие эффективной СРАП-терапии ОАС.

Результаты. У больных группы 1 прогрессирование заболевания зарегистрировано в 28% случаев, тогда как во 2 группе – в 42,8% (p=0,001). В группе 1 уровень NT-proBNP снизился на 34% (p=0,034), тогда как в группе 2 выявлено повышение уровней биомаркера на 35,5% (p=0,002). В группе 1 выявлено возрастание ФВ ЛЖ (p=0,007) на 12,5% в отличие от группы 2. В группе 1 было отмечено возрастание дистанции в тесте шестиминутной ходьбы на 18,2%, а в группе 2 дистанция теста шестиминутной ходьбы снизилась на 19,2% (p=0,034). В подгруппе больных, получавших СРАП-терапию в сочетании с терапией валсартаном/сакубитрилом (n=8), ФВ ЛЖ возрастала на 11,6% (p=0,043), дистанция в тесте шестиминутной ходьбы увеличивалась на 29,7% (p=0,046), а NT-proBNP снизился на 22,5% (p=0,039), тогда как в группе больных, получавших в дополнение к ОМТ (без АРНИ) СРАП-терапию (n=19), данные показатели значимо не изменились.

Заключение. Наибольшее замедление темпов прогрессирования ХСН у пациентов с АГ и ОАС, повышение толерантности к физической нагрузке, а также более отчетливая тенденция к обратному развитию патологических эхокардиографических изменений миокарда в ходе проведенного исследования была отмечена при использовании в медикаментозной терапии валсартана/сакубитрила в сочетании с эффективной аппаратурной СРАП-терапией.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, обструктивное апноэ сна, валсартан/сакубитрил, СИПАП-терапия

Для цитирования: Яковлев А.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Яковлева Н.Ф., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Ефремов И.А. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне: возможные варианты патогенетической терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):444-449. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-07.

Chronic Heart Failure in Patients with Arterial Hypertension Associated with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Possible Options to Pathogenetic Therapy

Yakovlev A.V.^{1*}, Shilov S.N.¹, Berezikova E.N.¹, Yakovleva N.F.¹, Teplyakov A.T.², Grakova E.V.², Kopeva K.V.², Efremov I.A.¹

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

Aim. To study approaches to the treatment of chronic heart failure (CHF) with reduced and mid-range left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with arterial hypertension (AH) against the background of obstructive sleep apnea (OSA).

Material and methods. The study included 136 patients with CHF and AH. Inclusion criteria for the study: 1) moderate and severe OSA (with an apnea/hypopnea index of more than 15 per hour); 2) II-IV functional class of CHF according to NYHA; 3) the level of brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) ≥ 125 pg/ml; 4) the duration of hypertension is at least 2 years. Patients received drug therapy, including beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, diuretics, ACE inhibitors or angiotensin receptor inhibitors or valsartan/sacubitrile. After 12 months of follow-up, the patients were divided into 2 groups depending on the medication being administered. Group 1 included patients (n = 50) receiving therapy with valsartan/sacubitrile, group 2 included patients (n = 86) receiving therapy without this drug. Effective CPAP-therapy also was registered in each group.

Results. In patients with CHF who received valsartan/sacubitrile, disease progression was recorded in 28% of cases, while in patients who did not receive therapy with this drug, an unfavorable course of CHF was recorded in 42.8% (p = 0.001). In group 1, the NT-proBNP level significantly (p = 0.034) decreased by 34%, while in group 2, a significant (p = 0.002) increase in biomarker levels was revealed by 35.5%. In the group of patients receiving therapy with valsartan/sacubitrile an increase in LVEF (p = 0.007) was revealed by 12.5%. In group 1, an increase in exercise tolerance was achieved in the form of a significant (p = 0.012) increase in the distance of the six-minute walk test by 18.2%, while in group 2, the six-minute walk distance decreased by 19.2% (p = 0.034). In the subgroup of patients receiving CPAP therapy in combination with valsartan/sacubitrile therapy

(n=8), LVEF increased by 11.6% (p = 0.043), the six-minute walk test distance increased by 29.7% (p = 0.046), and NT-proBNP decreased by 22.5% (p = 0.039), while in the group of patients who received only CPAP therapy (n=19).

Conclusion. The most significant slowdown in the rate of progression of CHF in patients with AH associated with OSA, an increase in exercise tolerance, as well as the most pronounced tendency to the reverse development of pathological echocardiographic changes in the myocardium when using valsartan/sacubitrile in drug therapy in combination with effective hardware CPAP therapy.

Key words: heart failure, arterial hypertension, obstructive sleep apnea, valsartan/sacubitrile, CPAP therapy

For citation: Yakovlev A.V., Shilov S.N., Berezikova E.N., Yakovleva N.F., Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kopeva K.V., Efremov I.A. Chronic Heart Failure in Patients with Arterial Hypertension Associated with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Possible Options to Pathogenetic Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):444-449. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-07.

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): alex-yak-card@mail.ru

Received/Поступила: 26.04.2021

Accepted/Принята в печать: 01.06.2021

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) развивается на том или ином этапе прогрессирования наиболее значимых сердечно-сосудистых заболеваний – ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии (АГ), клапанной патологии сердца. Весьма актуальной в последние годы становится проблема коморбидности при ХСН, и этому в значительной степени способствует увеличение среднего возраста населения. По данным экспертов Европейского общества кардиологов более 70% пациентов с сердечной недостаточностью имеют дополнительно, по крайней мере, одно сопутствующее заболевание [1]. С позиций коморбидности с ХСН существенный интерес для исследователей и практических кардиологов представляет обструктивное апноэ сна (ОАС), что связано с достаточно большой распространенностью этого синдрома, которая по различным данным составляет до 5-7% взрослой популяции [2]. Есть сведения о значительно более частой встречаемости ОАС в популяции пациентов с ХСН, достигающей по данным отдельных исследований 18% [3]. В литературе приводится множество фактов, указывающих на неблагоприятное течение сердечно-сосудистых заболеваний при наличии обструктивных дыхательных расстройств во сне [4-6]. ОАС в настоящее время рассматривается как одна из наиболее распространенных причин вторичной АГ, а также артериальной гипертензии, рефрактерной к медикаментозной терапии [7].

Последние достижения медикаментозного лечения ХСН связаны с появлением и активным внедрением в клиническую практику препаратов нового класса – ингибиторов неприлизина [8]. Именно с появлением этих препаратов впервые за многие годы удалось добиться дополнительного значимого снижения сердечно-сосудистой смертности при ХСН [9]. Активация нейрогуморального пути с участием натрийуретического пептида при ОАС открывает дополнительные перспективы для патогенетического лечения ХСН с использованием пре-

паратов класса ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) у пациентов с ОАС.

Наиболее эффективным общепризнанным методом устранения обструкции верхних дыхательных путей при ОАС является аппаратная терапия, направленная на поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях (Constant Positive Airway Pressure, CPAP). В ряде работ, помимо нормализации дыхательного паттерна при ОАС, выявлено положительное влияние этой методики на достижение целевого уровня артериального давления, коррекцию ассоциированных с апноэ аритмий, нормализацию липидного и углеводного обмена у пациентов с метаболическим синдромом [10, 11]. Вместе с тем информация о влиянии неинвазивной аппаратной респираторной поддержки у пациентов с нарушениями дыхания во сне при ХСН на конечные точки на данный момент очень неоднозначна. Так, по результатам исследования SERVE-HF использование респираторной поддержки в режиме ASV (Adaptive Servo Ventilation – адаптивная сервовентиляция) у пациентов с центральными нарушениями дыхания во сне и ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ) не привело к снижению сердечно-сосудистой смертности [12].

Целью нашего исследования являлось изучение различных подходов к лечению ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ у пациентов с АГ на фоне ОАС.

Материал и методы

В исследование включено 136 больных ХСН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ЧУЗ Клиническая больница г. Новосибирск «РЖД-Медицина». Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на участие в исследование.

Критерии включения в исследование: 1) средней тяжести и тяжелая формы ОАС (с индексом апноэ/гиги-

попноэ [ИАГ] более 15/час); 2) ХЧУ II-IV функциональных классов (ФК) по NYHA; 3) уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ≥ 125 пг/мл; 3) ФВ ЛЖ $< 50\%$ по Симпсону по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); 4) указания на АГ в анамнезе на протяжении не менее 2-х лет.

Критерии исключения: 1) тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе; 2) обострение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; 3) врожденные и приобретенные пороки сердца; 4) постоянная форма фибрилляции предсердий; 5) выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI < 30 мл/мин/м²) и печеночная недостаточность (класс В и С по Чайлд-Пью); 6) регистрация 15 и более эпизодов центрального апноэ в час по результатам полисомнографии; 7) отказ от участия в исследовании.

Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), включающую ингибиторы АПФ (или блокаторы ангиотензиновых рецепторов), или вместо них – АРНІ, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики в соответствии с рекомендациями по лечению ХЧУ [13]. Для диагностики ОАС у всех пациентов проводилось полисомнографическое исследование. Тяжесть обструктивных нарушений дыхания во сне оценивалась по ИАГ, в исследование включались пациенты со среднетяжелой ($14 < \text{ИАГ} < 30$ в час) и тяжелой (ИАГ ≥ 30 в час) формами ОАС [14]. Определение содержания NT-proBNP в сыворотке в условиях *in vitro* выполняли методом иммуноферментного анализа (ELISA). ЭхоКГ проводилась всем пациентам по стандартному протоколу с оценкой ФВ ЛЖ.

Дизайн исследования предполагал 2 визита. Визит 1 по времени следовал непосредственно после подписания информированного согласия. На визите 1 всем пациентам наряду с ЭхоКГ, определением NT-proBNP и полисомнографией также проводился тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) по стандартному протоколу [15]. Визит 2 проводился через 12 мес. Осуществлялся сбор анамнеза за истекший период наблюдения, проведение повторного ТШХ, ЭхоКГ, лабораторное исследование NT-proBNP. При сборе анамнеза оценивалось наступление за период наблюдения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (острый коронарный синдром, острая недостаточность мозгового кровообращения, летальный исход), госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, анализировалась проводимая за этот период терапия.

Респираторную поддержку в режиме авто-СРАР получали 27 (19,9%) пациентов. При этом у них отмечалась необходимая приверженность терапии (не менее 4 ночей за неделю, среднее время использования аппарата – 4,5 часа за ночь) с эффективным устране-

нием обструктивных нарушений дыхания во сне (ИАГ на фоне терапии ≤ 5 в час). Через 12 мес наблюдения ретроспективно все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой медикаментозной терапии. В группу 1 вошли пациенты (n=50), получавшие терапию препаратом валсартан/сакубитрил (были переведены с терапии ингибиторами АПФ или ингибиторами ангиотензиновых рецепторов), в группу 2 – больные (n=86) без данной терапии. При этом 8 (16%) пациентов в группе 1 и 19 (22,1%) пациентов в группе 2 получали эффективную аппаратную СРАР-терапию ОАС.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Statistica 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Вилка и визуально с помощью построения гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: критерий Манна-Уитни при сравнении двух независимых групп, непараметрический аналог дисперсионного анализа (критерий Краскела-Уоллиса) при сравнении трех и более групп. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Анализ наступления неблагоприятных событий в группах проводили с помощью метода Каплана-Мейера с использованием логрангового критерия. Данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного размаха [25%; 75%]. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты

Выделенные группы оказались сопоставимыми по исходным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

По результатам анализа у больных группы 1 прогрессирование заболевания зарегистрировано в 14 (28%) случаях, тогда как во 2 группе – в 37 (43%; $p=0,001$; рис. 1).

В группе 1 уровень NT-proBNP значимо ($p=0,034$) снизился на 34%, тогда как в группе 2 выявлено значимое ($p=0,002$) повышение уровней биомаркера на 35,5%. В группе больных, получавших терапию валсартаном/сакубитрилом, в течение 12 мес наблюдения выявлено возрастание ФВ ЛЖ ($p=0,007$) на 12,5%, тогда как в группе больных без терапии данным препаратом имела место лишь тенденция с снижению ФВ ЛЖ. В группе 1 было достигнуто повышение толерантности к физической нагрузке в виде значимого ($p=0,012$) возрастания дистанции ТШХ на 18,2%,

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the studied groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп

Параметр	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=86)	p
Индекс массы тела, кг/м ²	31,7 [19,1; 46,0]	31,8 [19,6; 45,3]	0,292
Возраст, лет	58 [35; 71]	54 [33; 69]	0,063
ФВ ЛЖ, %	42 [26; 54]	44 [29; 53]	0,203
NT-proBNP, пг/мл	448 [190; 1099]	305 [168; 1079]	0,0002
SpO ₂ cp, %	92,45 [76,1; 96]	93 [88; 95]	0,223
ТШХ, м	320 [155; 527]	365 [160; 550]	0,023
Мужской пол, n (%)	32 (64,0)	55 (63,9)	0,817
ХЧН 1 стадия, n (%)	26 (52,0)	51 (59,3)	
ХЧН 2А стадия, n (%)	15 (30,0)	26 (30,2)	0,131
ХЧН 2В стадия, n (%)	9 (18,0)	9 (10,5)	
ФК II ХЧН (по NYHA), n (%)	22 (44,0)	46 (53,5)	
ФК III ХЧН (по NYHA), n (%)	21 (42,0)	30 (34,6)	0,205
ФК IV ХЧН (по NYHA), n (%)	8 (16,0)	9 (10,5)	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	23 (46,0)	38 (44,2)	0,964
ХОБЛ, n (%)	16 (32,0)	19 (22,1)	0,244
ИБС, n (%)	22 (44)	42 (48)	0,297
АГ, n (%)	50 (100,0)	86 (100,0)	0,998
Стаж АГ, лет	3,5 [2,7; 4,4]	3,8 [2,7; 4,5]	0,373
Медикаментозная терапия до начала исследования, n (%)			
Ингибиторы АПФ	30 (60,0)	53 (61,6)	0,581
Анtagонисты рецепторов к АТ II	20 (40,0)	33 (38,4)	0,581
Бета-адреноблокаторы	33 (66,0)	52 (60,4)	0,472
АМКР	32 (64,0)	55 (66,3)	0,565
Диуретики	24 (48,0)	42 (48,8)	0,748

Данные представлены в виде Me [25%; 75%], если не указано иное.

NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, SpO₂cp. – средняя ночная сатурация, АМКР – анtagонисты минералокортикоидных рецепторов, АТ – ангиотензин, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ФК – функциональный класс, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХЧН – хроническая сердечная недостаточность

тогда как в группе 2 дистанция ТШХ снизилась на 19,2% (p=0,034) (табл. 2).

Отдельно были проанализировано влияние СРАР-терапии, терапии валсартаном/сакубитрилом и их сочетания на течение ХЧН у пациентов с ОАС. В подгруппе больных, получавших СРАР-терапию в сочетании с терапией валсартаном/сакубитрилом (n=8), отмечено статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ, дистанции в ТШХ и снижение уровня NT-proBNP. В подгруппе больных, получавших только СРАР-терапию в дополнение к ОМТ (n=19), ФВ ЛЖ и дистанция ТШХ практически не изменились, а динамика уровней NT-proBNP имела тенденцию к возрастанию на 13,9% (p=0,098; табл. 3). В группе больных, получавших ОМТ терапию, основанную на валсартане/сакубитриле без СРАР (n=42), регистрировалось значимое увеличение ФВ ЛЖ на 14,6% (p=0,002), дистанции в ТШХ на 21,3% (p=0,001) и незначительное снижение NT-proBNP (на 18,7%, p=0,062). При этом у пациентов с ОАС, получавших СРАР-терапию и валсартан/саку-

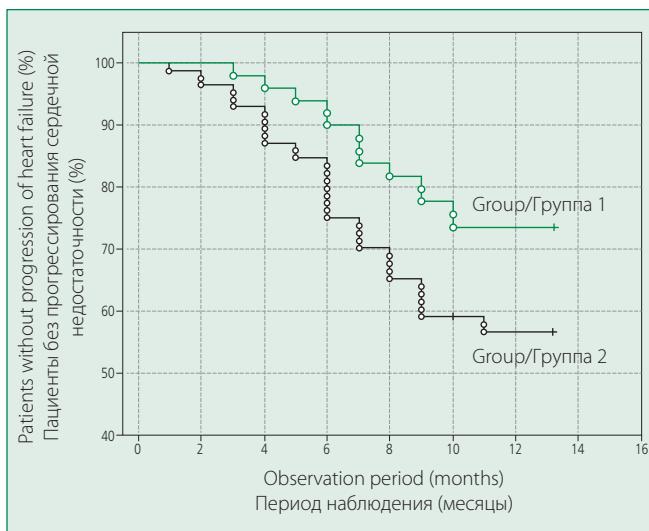


Figure 1. The Kalan-Meier curve of chronic heart failure progression in the study groups

Рисунок 1. Кривая Калан-Майера прогрессирования хронической сердечной недостаточности в изучаемых группах

Table 2. Changes of key parameters in groups during the study

Таблица 2. Динамика изучаемых параметров в группах за время исследования

Параметр	Исходно			Через 12 мес		
	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=86)	p	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=86)	p
ФВ ЛЖ, %	42 [26; 54]	44 [29; 53]	0,203	48 [43; 54]	39 [35; 45]	0,0003
NT-proBNP, пг/мл	448 [190;1099]	305 [168;1079]	0,0002	295 [220; 373]	478 [364; 667]	0,021
ТШХ, м	320 [155; 527]	365 [160; 550]	0,023	391 [318; 455]	295 [187; 370]	0,012

Данные представлены в виде Me [25%;75%]

NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Table 3. Changes in the studied parameters in the treatment subgroups during the study

Таблица 3. Динамика ФВ ЛЖ, NT-proBNP и дистанции ТШХ в зависимости от терапии

Параметр	Исходно			Через 12 мес		
	СРАР+АРНИ (n=8)	СРАР (n=19)	АРНИ (n=42)	СРАР + АРНИ (n=8)	СРАР (n=19)	АРНИ (n=42)
ФВ ЛЖ, %	43 [39; 45]	42 [38; 47]	44 [42; 45]	48 [47; 52,5]*	43 [38; 47]	51,5 [47; 53]**
NT-proBNP, пг/мл	222,5 [196; 256,5]	298 [268; 348]	251 [242; 266]	172 [157; 204]*	346 [276; 380]	204 [167; 233]
ТШХ, м	390 [372; 450]	398 [378; 465]	385,5 [427; 545]	506 [440; 535]*	346 [276; 380]	490 [488; 549]***

Данные представлены в виде Me [25%;75%]. * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p по сравнению с исходным значением

АРНИ – валсартан/сакубитрил, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

битрил, не было зарегистрировано случаев прогрессирования ХЧН, тогда у пациентов с ОАС, получавших только СРАР-терапию, неблагоприятное течение ХЧН было зарегистрировано в 36,8%, а у больных на терапии валсартаном/сакубитрилом без СРАР-терапии – в 25%. При анализе выживаемости было зарегистрировано всего 2 летальных исхода – оба наступили в группе 2. В одном случае причиной летального исхода стал острый коронарный синдром, во втором – острое нарушение мозгового кровообращения. Случаи нефатальных инфарктов миокарда в исследовании зарегистрированы не были.

Обсуждение

Ухудшение прогноза и неблагоприятный характер клинического течения ХЧН в случае развития обструктивных нарушений дыхания во сне были продемонстрированы в ранее опубликованных исследованиях [16]. Персистирующая ночная гипоксемия и циклическая реоксигенация, выраженные колебания внутрибрюшного давления являются при ОАС дополнительными мощными факторами, способствующими дисбалансу в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и системе натрийуретических пептидов. Эти нарушения ведут к ускорению ремоделирования правых и левых отделов сердца, формированию легочной гипертензии и более быстрому прогрессированию ХЧН.

В связи с этим логичным представляется включение в комплексную терапию этой когорты пациентов, помимо респираторной поддержки, устраниющей непосредственно гипоксемию, дополнительно еще и коррекцию

нейрогуморальных расстройств в виде назначения ингибиторов АПФ и ингибиторов неприлизина. Особо следует отметить, что результаты проведенного исследования продемонстрировали не только клиническое улучшение на фоне терапии валсартаном/сакубитрилом с увеличением толерантности к физическим нагрузкам и снижением частоты повторных госпитализаций, но и ассоциацию приема этого препарата с увеличением ФВ ЛЖ. В наибольшей степени эти протективные эффекты в нашем исследовании были выражены при сочетании приема валсартана/сакубитрила и аппаратной СРАР-терапии, также в подгруппе удалось добиться максимального прироста ФВ и дистанции по ТШХ. Несмотря на достаточно противоречивые данные литературы о наличии ассоциации уровня NT-proBNP с тяжестью обструктивных нарушений дыхания во сне [17, 18], активность NT-proBNP при ОАС по мнению большинства экспертов поддерживается увеличением давления наполнения в правых камерах сердца в период апноэ, а также хронической ночной гипоксемией [19, 20]. Есть также данные о снижении активности этого биомаркера на фоне эффективной аппаратной СРАР-терапии [21-23]. Продолжительная чрезмерная стимуляция выработки натрийуретических пептидов на определенном этапе начинает играть патогенетическую роль. Вовлечение натрийуретических пептидов в патогенетический механизм повреждения сердца при ОАС определяет их место в качестве важной терапевтической мишени у данной категории пациентов. Использование препаратов нового класса АРНИ в этом аспекте становится перспективным и эффективным методом медикаментозного

лечения при сочетании АГ, ассоциированной с ОАС и ХЧН, а одновременное устранение ключевого при ОАС патогенетического фактора – ночной гипоксемии на фоне аппаратной респираторной поддержки – значительно усиливает эффект медикаментозной терапии. Эффективная коррекция нарушений дыхания во сне, достигаемая аппаратной СРАР-терапией с характерным регрессом симптоматики и улучшением качества жизни пациентов с ОАС, будет при таком комплексном подходе способствовать повышению приверженности к медикаментозной терапии ХЧН.

Ограничения исследования

Ограничениями проведенного исследования являются недостаточная мощность выборки, отсутствие рандомизации и относительно небольшие сроки наблюдения.

Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали тенденцию к замедлению темпов прогрессирования ХЧН у пациентов с АГ и ОАС, повышению толерантности к физической нагрузке, оцениваемой по ТШХ, а также тенденцию к улучшению систолической функции миокарда при использовании в медикаментозной терапии у этих пациентов представителя класса АРНИ валсартана/сакубитрила в сочетании с эффективной аппаратной СРАР-терапией. Полученные в ходе работы данные с учетом приведенных выше ограничений исследования позволяют считать использование валсартана/сакубитрила и аппаратной СРАР-терапии в комплексном лечении пациентов с ХЧН и ОАС весьма перспективным и многообещающим подходом, требующим дальнейшего изучения.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none

References / Литература

1. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:103-11. DOI:10.1002/ejhf.30.
2. Lindberg E, Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev.* 2000;4:321-7. DOI:10.1053/smrv.2000.0118.
3. Mentz RJ, Fuzat M. Sleep-Disordered Breathing in Patients with Heart Failure. *Heart Failure Heart Clin.* 2014;10:243-50. DOI:10.1016/j.hfcl.2013.10.001.
4. Butt M, Dwivedi G, Khair O, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2010;139:7-16. DOI:10.1016/j.ijcard.2009.05.021.
5. Marin JM, Agusti A, Villar I, et al. Association Between Treated and Untreated Obstructive Sleep Apnea and Risk of Hypertension. *JAMA.* 2012;307(20):2169-76. DOI:10.1001/jama.2012.3418.
6. Bitter T, Westerheide N, Prinz C, et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2011;32:61-74. DOI:10.1093/eurheartj/ehq327.
7. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA.* 2000;283(14):1829-36. DOI:10.1001/jama.283.14.1829.
8. Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev.* 2019;24(2):167-76. DOI:10.1007/s10741-018-9757-1.
9. Khder Y, Shi V, McMurray JJV, et al. Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:133-65. DOI:10.1007/164_2016_77.
10. Denker MG, Cohen DL. Use of continuous positive airway pressure for sleep apnea in the treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(5):462-67. DOI:10.1097/MNH.0000000000000047.
11. Mansukhani MP, Vungarala S, Somers VK. Cardiovascular Benefits of Continuous Positive Airway Pressure: The Quest Continues. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(4):427-28. DOI:10.1513/AnnalsATS.202001-026D.
12. Carmo J, Araújo I, Marques F, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure: The state of the art after the SERVE-HF trial. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(11):859-67. DOI:10.1016/j.repc.2017.06.007.
13. Mareev VYu, 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. *Kardiologija.* 2018;58(6S):8-158 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОСЧН-РКО-РФМОС. сердечная недостаточность: хроническая (ХЧН) и острая декомпенсированная (ОДСН). диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.
14. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504. DOI:10.5664/jcsm.6506.
15. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. DOI:10.1164/rccm.166.1.at1102.
16. Javaheri S, Caref EB, Chen E, et al. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:539-46. DOI:10.1164/rccm.201003-0406OC.
17. Liu Y, Huang Z, Huang K, et al. The Clinical Value of N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide in Evaluating Obstructive Sleep Apnea in Patients With Coronary Artery Disease. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(10):1403-9. DOI:10.5664/jcsm.7962.
18. Hübner RH, Mokhtari NE, Freitag S, et al. NT-proBNP is not elevated in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med.* 2008;102(1):134-42. DOI:10.1016/j.rmed.2007.07.023.
19. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):119-27. DOI:10.1016/j.jacc.2010.08.627.
20. Tugcu A, Guzel D, Yildirimturk O, et al. Evaluation of right ventricular systolic and diastolic function in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea syndrome without hypertension. *Cardiology.* 2009;113:184-92. DOI:10.1159/000193146.
21. Tasci S, Manka R, Scholtysek S, et al. NT-pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome is decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Clin Res Cardiol.* 2006;95(1):23-30. DOI:10.1007/s00392-006-0315-9.
22. Nakamura S, Asai K, Kubota Y, et al. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:208-16. DOI:10.1007/s00392-014-0774-3.
23. Arias MA, García-Rio F, Alonso-Fernández A, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: Effects of continuous positive airway pressure: A randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J.* 2006;27:1106-13. DOI:10.1093/eurheartj/ehi807.

Сведения об авторах/About the authors

- Яковлев Алексей Владимирович** [Alexey V. Yakovlev]
ORCID 0000-0002-4763-0961
- Шилов Сергей Николаевич** [Sergey N. Shilov]
ORCID 0000-0002-7777-6419
- Березикова Екатерина Николаевна** [Ekaterina N. Berezikova]
ORCID 0000-0002-9630-0213
- Яковлева Наталья Фаритовна** [Natalia F. Yakovleva]
ORCID 0000-0002-4736-6486

Тепляков Александр Трофимович [Aleksander T. Teplyakov]
ORCID 0000-0003-0721-0038

Гракова Елена Викторовна [Elena V. Grakova]
ORCID 0000-0003-4019-3735

Копьева Кристина Васильевна [Kristina V. Kopeva]
ORCID 0000-0002-2285-6438

Ефремов Иван Андреевич [Ivan A. Efremov]
ORCID 0000-0002-1704-2528

Состояние сердца у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом по данным эхокардиографии

Манахов К.М.^{1*}, Царенко О.Е.¹, Чевплянская О.Н.¹, Багаутдинова Л.И.¹,

Мельников А.В.¹, Малинин О.В.¹, Дударев М.В.¹, Сарксян Д.С.¹,

Платонов А.Е.², Малеев В.В.²

¹ Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Цель. Изучить морфофункциональные параметры сердца у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) с использованием эхокардиографии.

Материал и методы. Проведено обследование 27 пациентов, ранее не имевших хронических заболеваний, перенесших ГЛПС в средней или тяжелой форме (основная группа) в течение 3 нед после выписки из инфекционного стационара. Группа контроля состояла из 19 человек, сопоставимых по возрасту и полу относительно основной группы, не имевших хронических заболеваний в анамнезе. Всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография с использованием тканевого допплера и недопплеровской оценкой продольной систолической деформации левого желудочка (speckle-tracking).

Результаты. У 15 (55,6%) обследованных зафиксировано снижение продольной пиковой систолической деформации левого желудочка, которое в 29,6% (n=8) случаях сочеталось с нарушением диастолического наполнения левого желудочка. Выявлены недостаточность митрального и трикуспидального клапанов 1 степени соответственно у 11 (40,7%) и 4 (14,8%) реконвалесцентов ГЛПС; у 2 (7,4%) пациентов обнаружен перикардиальный выпот. У 7 (25,9%) пациентов на третьей неделе после стационарного этапа лечения регистрировались дополнительные подвижные эхо-сигналы на створках и фиброзном кольце аортального клапана, что было расценено как проявление тромбоэндокардита.

Заключение. Выявленные у перенесших ГЛПС эхокардиографические изменения требуют дальнейшего изучения для оценки их прогностического значения (в том числе, риска развития тромбоэмбологических осложнений); целесообразно включение эхокардиографии в число обязательных методов обследования в рамках диспансерного наблюдения за реконвалесцентами ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, эхокардиография, тромбоэндокардит.

Для цитирования: Манахов К.М., Царенко О.Е., Чевплянская О.Н., Багаутдинова Л.И., Мельников А.В., Малинин О.В., Дударев М.В., Сарксян Д.С., Платонов А.Е., Малеев В.В. Состояние сердца у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом по данным эхокардиографии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):450-455. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-16.

Heart Condition in Convalescents of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome According to Echocardiography Data

Manakhov K.M.^{1*}, Tsarenko O.E.¹, Chevplyanskaya O.N.¹, Bagautdinova L.I.¹, Melnikov A.V.¹, Malinin O.V.¹, Dudarev M.V.¹, Sarksyan D.S.¹, Platonov A.E.², Maleev V.V.²

¹ Izhevsk state medical academy, Izhevsk, Russia

² Central research Institute of epidemiology, Moscow, Russia

Aim. To study the morpho-functional parameters of the heart in convalescents of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) using echocardiography.

Material and methods. The study included 27 patients without any chronic diseases who had severe or moderate HFRS (the main group) within 3 weeks after their discharge from the infection diseases hospital. The reference group consisted of 19 patients comparable by age and gender, without any chronic diseases. Transthoracic echocardiography was the basic method of heart and hemodynamics investigation. The test was performed using tissue Doppler and non-Doppler assessment of left ventricle systolic deformation method (speckle-tracking method).

Results. Violation of longitudinal systolic deformation of the left ventricle was observed in 15 (55.6%) patients, which was combined with diastolic left ventricle filling by the type of relaxation violation in 8 (29.6%) cases. Mitral valve insufficiency of 1 degree was identified in 11 (40.7%) HFRS patients, insufficiency of the tricuspid valve of 1 degree was identified in 4 (14.8%) patients. Pericardial effusion was detected in 2 (7.4%) patients. In 7 (25.9%) patients in the first 3 weeks after discharge from the hospital, additional floating echoes were detected on the leaves and fibrous ring of the aortic valve, which were considered as a manifestation of thromboendocarditis.

Conclusion. Further investigation is necessary to assess the prognostic value (including the risk of thromboembolic complication developing) of the changes revealed in HFRS convalescents and to support the inclusion of echocardiography in the examination program during dispensary observation of HFRS-convalescents.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, echocardiography, thromboendocarditis.

For citation: Manakhov K.M., Tsarenko O.E., Chevplyanskaya O.N., Bagautdinova L.I., Melnikov A.V., Malinin O.V., Dudarev M.V., Sarksyan D.S., Platonov A. E., Maleev V.V. Heart Condition in Convalescents of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome According to Echocardiography Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):450-455. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-16.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kmanakhov@yandex.ru

Received/Поступила: 25.02.2020

Accepted/Принята в печать: 18.05.2020

Введение

Изменения сердечно-сосудистой системы при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) вносят весомый вклад в клиническую картину заболевания. Клинически кардиоваскулярная патология у больных ГЛПС может проявляться развитием болей в области сердца и одышки [1-3]. Происходят электрофизиологические изменения сердца в виде аритмий: тахи- или брадикардия, предсердная и желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада 1 степени, редко – синоаурикулярная блокада и пароксизмы фибрилляции предсердий [1-3]. На патологические изменения со стороны сердца указывает и повышение N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида в олигурический период [4]. Наиболее доступной визуализирующей методикой оценки состояния сердца при ГЛПС является эхокардиография (ЭХОКГ) [1,2,5]. В олигурической фазе ГЛПС выявлено повышение давления в легочной артерии, зафиксировано снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и нарушение сократимости миокарда левого предсердия [2]. В периоды полиурии и реконвалесценции возможно формирование диастолической дисфункции ЛЖ [4,6]. В контексте значимости сердечно-сосудистых изменений при ГЛПС особого внимания заслуживают данные, свидетельствующие о высоком риске коронарных и мозговых сосудистых катастроф после перенесенного заболевания [7].

Причинами развития выявленных изменений у больных ГЛПС, вероятно, являются генерализованная дисфункция эндотелия (один из ключевых патогенетических звеньев заболевания), нарушения в системе свертывания крови, а также – стойкая системная воспалительная реакция [8-10].

Следует отметить, что методика ЭХОКГ непрерывно совершенствуется, что существенно расширяет спектр ее диагностических возможностей, открывает перспективу принципиально новых направлений исследования. В частности, импульсно-волновой режим тканевой допплерографии позволяет оценить движение любых структур сердца, в том числе, и фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов. Современный режим тканевого допплера – постпроцессинговая количественная обработка двухмерной кинопетли скоростей, а именно – режим анализа деформации миокарда (strain) – позволяет оценить продольную сократимость миокарда [11,12].

Цель работы: изучить морфофункциональные параметры сердца у реконвалесцентов ГЛПС с использованием ЭХОКГ.

Материал и методы

В исследование включались больные ГЛПС поступавших в стационар Республиканской клинической

инфекционной больницы (г. Ижевск) в первые 48 ч, переносивших заболевание в средней и тяжелой степени тяжести, молодого и среднего возраста, не имевших ранее (по данным анализа медицинской документации) патологии системы кровообращения и почек. Все пациенты проходили обследование и лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по ГЛПС [13]. Критериями исключения являлись легкая степень тяжести заболевания и впервые выявленные хронические заболевания системы кровообращения и почек в процессе обследования. ЭХОКГ проведена 27 больным среднетяжелой и тяжелой форм ГЛПС (основная группа) в течение 3 нед после выписки из стационара. Группа контроля состояла из 19 практически здоровых лиц, не имевших хронических заболеваний в анамнезе.

Трансторакальная ЭХОКГ проводилась в соответствии с рекомендациями европейской и Американской ассоциации эхокардиографии на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) матричным секторным датчиком M4S с фазированной решеткой и частотой сканирования 1,5-4,3 МГц. В М-модальном режиме измерялись: конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ, мм), конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ, мм). Рассчитывалась относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ), конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ), конечно-систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ), фракция изгнания (ФИ) по L. Teichholtz, масса миокарда ЛЖ (согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии, ASE), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Объемы предсердий рассчитывались методом площадь-длина, объемы ЛЖ в диастолу и систолу по методу Simpson. Из апикального доступа в четырехкамерной позиции сердца в режиме импульсно-волнового допплера измерялись показатели кровотока на митральном (МК) и триkuspidальном клапанах (ТК): скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ, ПЖ – VE (см/сек), скорости предсердного диастолического наполнения ЛЖ, ПЖ – VA (см/сек), время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ dTE (мс), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), соотношение скоростей раннего и предсердного наполнения ЛЖ (Ve/VA). В режиме цветового допплера оценивались наличие и степень регургитации на клапанах сердца, постоянно-волновым допплером измерялась скорость регургитации на триkuspidальном клапане (ТК).

С использованием тканевого допплерографического исследования в импульсно-волновом режиме измерялись скорости движения латеральной части фиброзных колец митрального (МК) и триkuspidального (ТК) клапанов в систолу (s) и фазы раннего (e') и предсердного (a') диастолического наполнения, дополнительно определялась скорость движения меди-

альной части фиброзного кольца МК в фазу раннего наполнения диастолического наполнения, рассчитывалась усредненная скорость движения фиброзного кольца МК в фазу раннего диастолического наполнения (E').

Тип диастолического наполнения ЛЖ определялся в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии 2016 г. [14].

Рассчитывалось давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) по формуле: $DZLA = 1,9 + 1,24 \times (VE_m / e'm_k)$ [15]. Давление в правом предсердии (ДПП) рассчитывалось по формуле: $DPP = 0,8 + 1,7 \times (E_tk / e'tk)$ [16].

С учетом градиента давления регургитации на ТК определялось систолическое давление в легочной артерии.

Продольная систолическая деформация (Longitudinal Strain) ЛЖ оценивалась с использованием интегрированной в ультразвуковом сканере рабочей станции ECHOPAC версии BT-08 в приложении автоматизированного создания функциональных изображений. Работа программы основана на технологии speckle tracking (отслеживание пятна). Из апикальной позиции записывались двухмерные изображения ЛЖ в пяти, четырех и двухкамерной проекциях в виде кинопотель с частотой 70-90 кадров/сек, синхронизированных с ЭКГ. В автоматическом режиме рассчитывалась систолическая продольная деформация по трем проекциям ЛЖ. По результатам анализа строилась 17-ти сегментная модель систолической продольной деформации ЛЖ со значениями пиковой продольной систолической деформации для каждого сегмента. Корректность проведенного автоматического анализа оценивалась по графикам продольной систолической деформации сегментов ЛЖ. В качестве показателя глобальной продольной систолической функции ЛЖ рассматривалась усредненная глобальная пиковая систолическая деформация (GLPS AVG).

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS 22.0 (IBM, США). Проводилась оценка нормальности распределения полученных результатов по критерию Шапиро-Уилка. Распределение значений изучаемых параметров было отличным от нормального, поэтому значения абсолютных показателей представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [25%;75%]. Значимость различия между группами определялось по критерию Манна-Уитни (для количественных переменных). Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты

В основную группу включено 27 больных среднетяжелой и тяжелой форм ГЛПС (24 [88,9%] мужчин;

медиана возраста 42 [35;47] лет), в группу контроля – 19 практически здоровых добровольцев (15 [79,0%] мужчин; медиана возраста 37 [32;43] лет).

Эхокардиографические характеристики изучаемых групп представлены в табл. 1.

Table 1. Echocardiographic characteristics of the studied groups

Таблица 1. Эхокардиографические характеристики изучаемых групп

Параметр	Основная группа (n=27)	Контрольная группа (n=19)
КСР, мм	31,0 [28;32]	29 [26;32]
КДР, мм	52,0 [47,0;53,0]	48 [46;51]
КСО/ППТ (Teichholtz), мл/м ²	19,4 [16,6;23,1]	17,1 [14,1;22,6]
КДО/ППТ (Teichholtz), мл/м ²	67,8 [56,7;71,4]	60,57 [57,1;68,4]
ФИ, % (Teichholtz)	69,0 [64,0;73,0]	71 [66;77]
ФИ, % (Simpson)	62,0 [60,0;65,0]*	66,0 [63,0;68,0]
ОТС ЛЖ	0,36 [0,34;0,38]	0,36 [0,34;0,38]
ИММЛЖ, г/м ²	88,0 [74;99,8]	80 [71;87]
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	22,5 [18,2;27,1]	21,98 [18,5;26,9]
Объем ПП/ППТ, мл/м ²	19,6 [16,59;21,71]	20,3 [15,8;23,2]
ДТЕ, мс	155 [133;170]	148 [133;178]
IVRT, мс	59 [52;67]	59 [52;67]
E/A на МК	0,89 [0,78;1,19]***	1,48 [1,32;1,7]
E', см/с (усредненная)	12 [10;14]***	17 [14;20]
E/E'	5,0 [4,42;6,88]	4,83 [4,5;5,56]
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	1,72 [1,5;1,87]	1,78 [1,59;2,04]
GLPS AVG %	17,7 [16,0;19,1]**	19,2 [18,3;20,9]
ДЗЛА, мм.рт.ст	8,1 [7,4;10,2]	7,7 [6,9;8,7]
Pcp (ПП) мм.рт.ст	7,9 [6,26;8,9]	7,6 [7,0;8,9]
Psis (ЛА) мм.рт.ст	18,6 [16,4;23,3]	22,0 [19,4;22,9]
s' ФКМК, см/с	10,0 [8,0;12,0]**	14,0 [11,0;15,0]
s' ФКТК, см/с	14,0 [12,0;16,0]	14,0 [13,0;15,0]
e'/a' ФКМК	1,27 [0,8;1,5]***	1,78 [1,57;2,0]
e'/a' ФКТК	0,87 [0,72;1,0]**	1,33 [1,0;1,67]

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ – по сравнению с контролем

ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ППТ – площадь поверхности тела, ПП – правое предсердие, ДТЕ – время замедления раннего диастолического трансмитрального кровотока, IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ, E/A – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ, E' – усредненная скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения, КСО – конечно-систолический объем, КДО – конечно-диастолический объем, КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно-диастолический размер, ФИ – фракция изгнания левого желудочка, GLPS AVG – усредненная глобальная пиковая продольная систолическая деформация левого желудочка, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, Pcp (ПП) – среднее давление в правом предсердии, Psis (ЛА) – систолическое давление в легочной артерии, s' ФКМК – пиковая систолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана, s' ФКТК – пиковая систолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, e'/a' ФКМК – отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца МК в фазы раннего (e') и предсердного (a') диастолического наполнения, e'/a' ФКТК – отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца ТК в фазы раннего (e') и предсердного (a') диастолического наполнения

Полученные значения ИММЛЖ, ОТС ЛЖ, индексированного объема предсердий, КСР и КДР ЛЖ у пациентов сравниваемых групп значимо не отличались. У 11 пациентов основной группы (41%) зафиксирована недостаточность МК 1 степени; недостаточность ТК 1 степени выявлена у 4 пациентов. Кроме того, у 2 пациентов течение ГЛПС осложнилось выпотом в перикарде. Из представленных данных (табл. 1) следует, что обе группы пациентов имели сопоставимые нормальные значения ФИ ЛЖ, но статистически значимо отличались по значению GLPS AVG. У 55,6% обследованных зафиксировано снижение GLPS AVG, которое в 29,6% случаях (у 8 пациентов) сочеталось с нарушением диастолического наполнения ЛЖ I типа (нарушение релаксации), определяемым в соответствии с рекомендованными критериями [14]: $E/A \leq 0,8$, $E/E' \geq 10$, скорость триkuspidальной регургитации $<2,8$ м/с, индексированный объем левого предсердия в норме или >34 мл/м².

Особо отметим, что у 7 реконвалесцентов ГЛПС (25,9% случаев) на 3-й нед после выписки из стационара (3-5-я нед от начала заболевания) визуализировались дополнительные подвижные эхосигналы на створках и фиброзном кольце аортального клапана. У пациентов с дополнительными эхосигналами на аортальном клапане к моменту выписки из стационара регистрировались более низкие значения тромбокрита – 0,16 [0,12; 0,20] и количества тромбоцитов в периферической крови – 188 [135;190]×10⁹/л в сравнении с реконвалесцентами ГЛПС без описанных клапанных изменений – 0,24 [0,19;0,26]; $p=0,039$ и 269,0 [198,0; 297,0]×10⁹/л, соответственно ($p=0,031$).

Обсуждение

Оценка диастолического наполнения ЛЖ у реконвалесцентов ГЛПС была основана на анализе совокупности параметров, характеризующих трансмитральный кровоток, движение фиброзного кольца МК, объем левого предсердия и давление в нем, скорость регургитации на ТК, а также показатели сократительной функции ЛЖ.

В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (2016 г.) диастолические нарушения в ряде случаев могут не в полной мере «укладываться в рамки» принятых критериев, но при наличии патологии сердечно-сосудистой системы, признаков дисфункции миокарда (снижение продольного strain) констатация «дефекта» диастолического наполнения ЛЖ представляется корректной [14]. Связь снижения сократительной функции миокарда с нарушениями диастолического наполнения ЛЖ объясняется концепцией строения сердца, предложенной F. Torrent-Guasp, согласно которой ЛЖ сформирован «мы-

шечной лентой», свернутой в виде двойной спирали, а фазность сердечного цикла обеспечивается последовательным сокращением витков спирали [17-20].

Снижение GLPS AVG, изменение диастолического наполнения ЛЖ по типу «нарушения релаксации», выпот в перикарде, недостаточность митрального и триkuspidального клапанов не исключают перенесенный данными пациентами миокардит. Разумеется, диагноз миокардита должен основываться на результатах комплекса исследований: данных магнитно-резонансной томографии (критерии Lake Louise, 2009), радионуклидных исследований, определения биохимических маркеров повреждения миокарда, антител к миокарду, в ряде случаев – эндомиокардиальной биопсии (Даллаские гистоморфологические критерии, 1986 г.) [21,22]. Наше предположение принципиально согласуется с данными авторов, указывающих на вероятность развития миокардита у больных ГЛПС, частота которого по данным Г.А. Мухетдиновой составляет 12,5% [1,5,23]. В исследовании Г.А. Мухетдиновой с соавт. случаи развития миокардита диагностированы на основании динамики ЭКГ и тропонина I [1]. В исследовании, проведенном Р. Krumm с соавт., есть описание клинического случая развития миокардита при хантавирусной инфекции: на фоне типичной клинической картины и характерных лабораторных изменений пациента беспокоила одышка, боли в грудной клетке, при проведении ЭКГ наблюдалась брадикардия, инверсия зубца Т, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, отмечалось повышение тропонина I и креатинфосфокиназы, при проведении ЭХОКГ отмечены нормальная фракция выброса и отсутствие нарушения локальной сократимости миокарда, при проведении магнитно-резонансной томографии отмечено локальное усиление интенсивности Т2 сигнала от стенки миокарда и наличие участка накопления контрастного препарата в отсроченную фазу; именно результаты магнитно-резонансной томографии сердца позволили сделать вывод о миокардите [23]. В исследовании Г.А. Галиевой, кроме клинических, лабораторных и инструментальных обследований пациентов, проводилось патоморфологическое исследование состояния миокарда умерших больных ГЛПС: выявленные отек интерстиция и зернистая дистрофия кардиомиоцитов указывали на активный миокардит [5]. Проведенные ранее исследования однозначно указывают на существенное вовлечение сердца в патологический процесс при ГЛПС, характеризующийся воспалением миокарда, дистрофией и некрозом кардиомиоцитов, что в клинике может проявляться нарушением наполнения и сокращения ЛЖ [1,5,23].

Особого внимания заслуживают впервые выявленные в реконвалесцентном периоде ГЛПС дополнительные подвижные эхосигналы на аортальном клапане

и фиброзном кольце митрального клапана. Указанные изменения расценены нами как проявления тромбоэндокардита. Возможность формирования тромботических и фибринозных наложений на аортальном клапане и выходном отделе ЛЖ согласуются с ключевым патогенетическим механизмом ГЛПС – диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови (ДВС-синдромом). Косвенным подтверждением роли ДВС-синдрома в генезе выявленных изменений может являться зафиксированное у пациентов с дополнительными эхосигналами снижение тромбократа и уровня тромбоцитов в крови. Можно предположить связь описанных нами изменений и данных о повышенном риске развития мозговых и коронарных тромбоэмбологических осложнений в первые 3 нед реконвалесцентного периода ГЛПС [7]. Следует отметить, что нарушения в системе свертывания крови при ГЛПС, что может служить основой развития ДВС-синдрома и системной тромбоэмболии, достаточно хорошо изучены [8-10], но клинических признаков, указывающих на развитие мозговых и коронарных тромбоэмбологических осложнений у обследованных пациентов, не было выявлено. Кроме того, тромбоэндокардит может выступить в качестве фактора, ведущего к формированию

инфекционного эндокардита: в литературе описан случай развития указанного патологического процесса бактериальной природы на МК и ТК через 2 мес после перенесенной ГЛПС [24].

Заключение

Нарушение диастолического наполнения и снижение продольной сократительной функции ЛЖ выявлены у трети пациентов, перенесших ГЛПС. Вероятной причиной этих изменений может быть субклинически протекающий миокардит. Впервые у реконвалесцентов ГЛПС зарегистрированы дополнительные подвижные эхосигналы на створках и фиброзном кольце аортального клапана, которые могут быть расценены как проявления тромбоэндокардита. Нельзя исключить, что указанные нарушения могут повышать риск тромбоэмбологических осложнений. Целесообразно включение эхокардиографии в число обязательных диагностических методов в рамках диспансерного наблюдения за реконвалесцентами ГЛПС.

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

References / Литература

1. Muhetdinova GA, Fazlyeva RM, Ibragimova LA, et al. Cardiovascular characteristics of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)* 2018;16(4):48–54 (In Russ.) [Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Ибрагимова Л.А., Мирсаева Г.Х., Тутельян А.В., Степанов О.Г., Хасанова Г.М. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Инфекционные Болезни. 2018;16(4):48–54]. DOI:10.20953/1729-9225-2018-4-48-54.
2. Rasmussen J, Lindqvist P, Sorenson K, Hedstrom M. Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:501. DOI:10.1186/1471-2334-13-501.
3. Makela S, Kokkonen L, Ala-Houhala I, et al. More than half of the patients with acute Puumala hantavirus infection have abnormal cardiac findings. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(1):57-62. DOI:10.1080/00365540802502629.
4. Muhetdinova GA, Fazlyeva RM, Makeva GK, et al. Study of the role of brain natriuretic pro-peptide in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Bulletin of the Bashkir State Medical University.* 2013;4:58-64 (In Russ.) [Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Макева Г.К., и др. Изучение роли мозгового натриуретического пропептида при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Вестник Башкирского Государственного Медицинского Университета. 2013;4:58-64].
5. Galieva GA, Fazlyeva RM, Mirsaeva GK, et al. Clinical and morphological parallels of internal organ damage in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2019;14(6):13-8 (In Russ.) [Галиева Г.А., Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.Х., и др. Клинико-морфологические параллели поражения внутренних органов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Медицинский вестник Башкортостана. 2019;14(6):13-8].
6. Ibragimova LA, Fazlyeva RM, Mirsaeva GH. Comparative evaluation of Central hemodynamic parameters and the relationship of hemodynamic changes with vegetative regulation in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2008;3(2):50-4 (In Russ.) [Ибрагимова Л.А., Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.Х. Сравнительная оценка показателей центральной гемодинамики и взаимосвязь гемодинамических изменений с вегетативной регуляцией у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Медицинский Вестник Башкортостана. 2008;3(2):50-4].
7. Connolly-Andersen AM, Hammargren E, Whitaker H, et al. Increased Risk of Acute Myocardial Infarction and Stroke During Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Circulation.* 2014;129(12):1295-302. DOI:10.1161/circulationaha.113.001870.
8. Martynenko AYu, Tomilka GS, Obukhova GG. Dynamics of cytokines in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Far Eastern Medical Journal.* 2015;4:47-50 (In Russ.) [Мартыненко А.Ю., Томилка Г.С., Обухова Г.Г. Динамика цитокинов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Дальневосточный Медицинский Журнал. 2015;4:47-50].
9. Murzabaeva RT, Valishin DA, Kutluguzhina FG. The relationship between the hemostatic system and proinflammatory cytokines in hemorrhagic fever with renal syndrome. *International Academic Bulletin.* 2016;2(14):12-6 (In Russ.) [Мурзабаева Р.Т., Валишин Д.А., Кутлугужина Ф.Г. Взаимосвязь между системой гемостаза и провоспалительными цитокинами при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Международный Академический Вестник. 2016;2(14):12-6].
10. Baigildina A.A. Indicators of vascular function in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Morphological Statements.* 2008;3-4:155-8 (In Russ.) [Байгильдина А.А. Показатели функции со-судов при геморрагической лихорадке почечным синдромом. Морфологические Ведомости. 2008;3-4:155-8].
11. Oleynikov VE, Galimskaya VA, Kupriyanova SN, Burko NV. Use of the Speckle tracking method for determining global parameters of heart contractility in healthy individuals. *MethodsX.* 2018;5:125–35. DOI:10.1016/j.mex.2018.01.011.
12. Nikiforov VS, Nikishenkova JuV. Modern features of speckle-tracking echocardiography in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2):248-55 (In Russ.) [Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle-tracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):248-55]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.
13. Valishin DA, Murzabaeva RT, Galimov RR, Shestakov IV. Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults. *Clinical practice guidelines* 2014 [cited by Feb 10, 2020]. Available from: <http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/GLPs.pdf> (In Russ.) [Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Галимов Р.Р., Шестаков И.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых. Клинические рекомендации, 2014. Национальное научное общество инфекционистов [цитировано 10.02.2021]. Доступно на: <http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/GLPs.pdf>].
14. Naguch SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *ASE/EACVI guidelines and standards. Journal of the American Society of Echocardiography.* 2016; 29(4):277-314. DOI:10.1016/j.echo.2016.01.011.
15. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA. Doppler tissue Imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1527–33. DOI:10.1016/s0735-1097(97)00344-6.
16. Nageh H, Kopelen HA, Zoghbi WA. Estimation of mean right atrial pressure using tissue doppler imaging. *Am J Cardiol.* 1999;12:203-8. DOI:10.1016/s0002-9149(99)00595-0.
17. Lesson P, Augustine P, Mitchell ARJ, Becher H. Left ventricular strain. In: Lesson P, Augustine P, Mitchell ARJ, Becher H, eds. *Oxford specialist handbooks in cardiology. Echocardiography.* Second edition. Oxford: Oxford university press; 2012. pp. 238-245.
18. Alekhin MN. *Tissue Doppler of the fibrous rings of the atrioventricular valves.* In: Alekhin MN, ed. *Tissue Doppler in clinical echocardiography.* Moscow: Insvyazidat; 2006. pp. 24-40. Russian [Алехин М.Н., редакторы. Тканевый допплер фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов. В: Алехин М.Н., ред. Тканевой допплер в клинической эхокардиографии. М.: Инс-вэязидат; 2006. с. 24-40].
19. Tkachenko S.B., Beresten N.F. Theory of the spiral structure of the ventricles of the heart. In: Tkachenko S.B., Beresten N.F., eds. *Tissue Doppler investigation of the myocardium M.: Real time;* 2006. pp. 2-19. (In Russ.) [Ткаченко С.Б., Берестень Н.Ф. Теория спирального строения желу-дочков сердца. В: Ткаченко С.Б., Берестень Н.Ф., ред. Тканевое допплеровское исследование миокарда. М.: Реал Тайм; 2006. с. 2-19].

Heart Condition in Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome
Состояние сердца при геморрагической лихорадки с почечным синдромом

20. Atkov OYu. Evaluation of systolic and diastolic function of the ventricles of the heart. In: At-kov O. Yu., ed. Ultrasound examination of the heart and blood vessels. 2nd edition, expanded and expanded. Moscow: Eksmo. 2015 (In Russ.) [Атъков О.Ю. Оценка систолической и диастолической функции желудочков сердца. В: Атъков О.Ю., редактор. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. 2-е издание, дополненное и расширенное. Москва: Эксмо; 2015. с. 86-113].
21. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Journal. 2013;34:2636-48. DOI:10.1093/eurheartj/eht210.
22. Diagnosis and treatment of myocarditis. Clinical guidelines of EAC. Eurasian Heart Journal. 2019;3:20-33 (In Russ.) [Диагностика и лечение миокардитов. Клинические рекомендации ЕАК. Евразийский Кардиологический Журнал. 2019;3:4-19].
23. Krumm P, Zitzelsberger T, Gawaz M, Greulich S. Young patient with hantavirus-induced myocarditis detected by comprehensive cardiac magnetic resonance assessment. BMC Infectious Diseases. 2019;19(1):15. DOI:10.1186/s12879-018-3658-8.
24. Davydova NV, Aleskerov Jeje, Rogozhina JuA, Zhmurov VA. A clinical case of the development of combined pathology in a patient after suffering from hemorrhagic fever with renal syndrome. University medicine of the Urals. 2019;5(1):72-4 (In Russ.) (Давыдова Н.В., Алексеров Э.Э., Рогожкина Ю.А., Жмурев В.А. Клинический случай развития сочетанной патологии у пациента после перенесенной геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Университетская Медицина Урала. 2019;5(1):72-4).

About the Authors / Информация об авторах

- Манахов Константин Михайлович** [Konstantin M. Manakhov]
eLibrary SPIN: 4616-9225, ORCID: 0000-0002-2209-4023
- Царенко Ольга Евгеньевна** [Olga E. Tsarenko]
eLibrary SPIN: 1919-8378, ORCID: 0000-0002-9739-3343
- Чевплянская Оксана Николаевна** [Oksana N. Chevplyanskaya]
eLibrary SPIN: 4122-3720, ORCID: 0000-0002-3084-033X
- Багаутдинова Лилия Исмагиловна** [Liliya I. Bagautdinova]
eLibrary SPIN: 6861-9575, ORCID: 0000-0002-0446-3470
- Мельников Анатолий Васильевич** [Anatoliy V. Melnikov]
eLibrary SPIN: 9619-9437, ORCID: 0000-0002-7584-7009

- Малинин Олег Витальевич** [Oleg V. Malinin]
eLibrary SPIN: 1773-8191, ORCID: 0000-0002-3025-0866
- Дударев Михаил Валерьевич** [Mikhail V. Dudarev]
eLibrary SPIN: 4125-1073, ORCID: 0000-0003-2508-7141
- Сарксян Денис Сосович** [Denis S. Sarksyan]
eLibrary SPIN: 3936-5542, ORCID: 0000-0003-3014-6468
- Платонов Александр евгеньевич** [Aleksandr E. Platonov]
eLibrary SPIN: 1635-6647, ORCID: 0000-0001-7450-0081
- Малеев Виктор Васильевич** [Victor V. Maleev]
eLibrary SPIN: 1712-9809, ORCID: 0000-0001-5748-178X

Оценка уровней прокальцитонина у пациентов с различными формами острого коронарного синдрома в зависимости от наличия неблагоприятных госпитальных исходов

Драпкина О.М., Захарова В.А.*

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

Цель. Изучить уровни прокальцитонина у пациентов с различными формами острого коронарного синдрома (ОКС) в зависимости от наличия неблагоприятных госпитальных исходов.

Материалы и методы. В исследование было включено 222 пациента, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии с диагнозом ОКС в период с марта 2014 г. по январь 2017 г. Из них 106 (47,7%) пациентов имели диагноз нестабильная стенокардия (НС) и 116 (52,3%) – диагноз инфаркт миокарда (ИМ). ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) был диагностирован у 47 (40,5%) пациентов с ИМ, а ИМ с подъемом ST (ИМпST) – у 69 (59,5%) пациентов с ИМ. В каждой исследуемой подгруппе оценивалось наличие неблагоприятных исходов в течение настоящей госпитализации: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения, острая сердечная недостаточность (ОСН), а также комбинированная конечная точка (ККТ), включающая все перечисленные неблагоприятные исходы. Всем пациентам, помимо рутинных лабораторных методов исследования, проводилось исследование уровня прокальцитонина при поступлении в стационар, на 2-3 и 4-5 сут.

Результаты. Пациенты с ИМ по сравнению с пациентами с НС характеризовались большим количеством зарегистрированных конечных точек в целом (24,1% против 6,6%, $p<0,001$), при этом в группе пациентов с ИМ чаще регистрировалась сердечно-сосудистая смерть (10,3% против 0,9%, $p<0,001$) и ОСН (12,9% против 5,6%, $p=0,009$). Пациенты с ИМ, в частности, с ИМпST, имеющие неблагоприятные госпитальные исходы, характеризовались статистически значимо более высоким уровнем прокальцитонина по сравнению с пациентами без ККТ. Пациенты с ИМпST демонстрировали значимо более высокий уровень прокальцитонина на всех сроках заболевания, а пациенты с ИМ – только на 2-3 и 4-5 сут. Для пациентов с ИМбпST и с НС в зависимости от наличия неблагоприятных исходов статистически значимых различий по уровню прокальцитонина на всех сроках заболевания не наблюдалось.

Заключение. Повышенный уровень прокальцитонина у пациентов с ИМ, в частности, с ИМпST, ассоциирован с развитием неблагоприятных госпитальных исходов, для других форм ОКС при различных госпитальных исходах статистически значимых отличий не наблюдалось.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, прокальцитонин, госпитальный исход.

Для цитирования: Драпкина О.М., Захарова В.А. Роль прокальцитонина в госпитальном прогнозе у пациентов с различными формами острого коронарного синдрома. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):456-461. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-14.

Evaluation of Procalcitonin Levels in Patients with Various Forms of Acute Coronary Syndrome, Depending on the Presence of Adverse Hospital Outcomes.

Drapkina O.M., Zakharova V.A.*

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

Aim. to study the levels of procalcitonin in patients with various forms of acute coronary syndrome (ACS), depending on the presence of adverse hospital outcomes.

Materials and Methods. The study included 222 patients admitted to the emergency cardiology department with a diagnosis of ACS in the period from March 2014. until January 2017. Of these, 106 (47.7 %) patients were diagnosed with unstable angina (NS) and 116 (52.3%) with myocardial infarction (MI). Non ST segment elevation MI (NSTEMI) was diagnosed in 47 (40.5%) patients with MI, and ST elevation MI (STEMI) – in 69 (59.5%) patients with MI. After the assessment of the patient's compliance with the criteria for inclusion/exclusion in the study, the procedure for signing the patient's informed consent form was carried out. The protocol of the study was approved by the local Ethics committee of the M. E. Zhadkevich State Clinical Hospital. In each study subgroup, the presence of adverse outcomes during the current hospitalization was assessed: cardiovascular death, nonfatal MI, nonfatal acute cerebrovascular accident, acute heart failure, as well as a combined endpoint, including all of the listed adverse outcomes. All patients, in addition to routine laboratory methods of investigation, were examined for the level of procalcitonin at admission to the hospital, on 2-3 and 4-5 days.

Results. Patients with MI compared to patients with NS were characterized by a large number of registered endpoints in general (24.1% vs. 6.6%, $p<0.001$), while in the group of patients with MI, cardiovascular death was more often recorded (10.3% vs. 0.9%, $p<0.001$) and acute heart failure (12.9% vs. 5.6%, $p=0.009$). Patients with MI, in particular with STEMI, who had adverse hospital outcomes, were characterized by statistically significantly higher levels of procalcitonin compared to patients without adverse hospital outcomes. Patients with STEMI showed significantly higher levels of procalcitonin at all stages of the disease, and patients with MI-only at 2-3 and 4-5 days. There were no statistically significant differences in the level of procalcitonin at all stages of the disease in patients with NSTEMI and with unstable angina, depending on the hospital outcomes.

Conclusion. Elevated procalcitonin levels in patients with MI, in particular with STEMI, are associated with adverse hospital outcomes; for other forms of ACS, no statistically significant differences were observed with different hospital outcomes.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, procalcitonin, hospital outcomes.

For citation: Drapkina O.M., Zakharova V.A. Evaluation of Procalcitonin Levels in Patients with Various Forms of Acute Coronary Syndrome, Depending on the Presence of Adverse Hospital Outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):456-461. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-14.

Received/Поступила: 13.02.2021

Accepted/Принята в печать: 24.05.2021

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
valeriya6@yandex.ru

Введение

Несмотря на то, что в Российской Федерации в настоящее время наблюдается снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1], в структуре причин смертности населения ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующее положение [2]. Острые формы ИБС – инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильная стенокардия (НС) являются ведущей причиной смертности этой группы пациентов [3]. Распространенная точка зрения о том, что риск смерти при НС меньше, чем при верифицированном ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) представляется спорной с учетом вероятных случаев внезапной сердечной смерти ишемического генеза на догоспитальном этапе [4].

В настоящее время в клинической практике для диагностики сепсиса используется уровень прокальцитонина, в том числе, и у пациентов после кардиохирургического вмешательства [5]. Кардиогенный шок, который является тяжелым осложнением ИМ, может сопровождаться развитием синдрома системного воспалительного ответа, вплоть до имитации клинической картины сепсиса [6]. Установлено, что уровень прокальцитонина ассоциируется с летальностью при кардиогенном шоке [7]. Однако в современной литературе практически отсутствуют данные о динамике изменения концентрации прокальцитонина у пациентов с ИМ в различные сроки заболевания на госпитальном этапе.

Цель: изучить уровни прокальцитонина у пациентов с различными формами острого коронарного синдрома (ОКС) в зависимости от наличия неблагоприятных госпитальных исходов.

Материал и методы

В исследование с марта 2014 г. по январь 2017 г. было включено 222 пациента, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии ГКБ им. М.Е. Жадкевича (г. Москва) с диагнозом направления ОКС. При поступлении всем пациентам проводилась оценка критерии включения/исключения и подписание информированного согласия, после чего принималось решение о включении больного в исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГКБ имени М.Е. Жадкевича.

Критерии включения: 1) возраст старше 18 лет; 2) подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании; 3) возникшие в течение 24 ч до госпитализации НС или ИМ. **Критерии исключения:** 1) ОКС, осложнивший чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ); 2) оперативные вмешательства на сердце в течение 3 мес до индексной госпитализации; 3) хронические заболевания в стадии обострения; 4) острые инфекционные заболевания; 5) психические расстройства.

Из 222 больных НС была диагностирована у 106 (47,7%), ИМ – у 116 (52,3%) больных, из которых 69 (59,5%) пациентов имели ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), а 47 (40,5%) – ИМбпST.

Все пациенты были разделены в зависимости от формы ОКС: пациенты с ИМ (n=116 [52,3%]) и пациенты с НС (n=106 [47,7%]), при этом пациенты с ИМ подразделялись на две подгруппы: пациенты с ИМпST (n=69 [59,5%]) и пациенты с ИМбпST (n=47 [40,5%]). Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с Третьим универсальным определением с учетом клинической картины, повышения маркеров некроза миокарда и данных электрокардиограмм. В каждой исследуемой подгруппе оценивалось наличие неблагоприятных исходов в течение настоящей госпитализации: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острая сердечная недостаточность, а также комбинированная конечная точка (ККТ), включающая все перечисленные неблагоприятные исходы. Оценивались лабораторные параметры, такие как уровни высокочувствительных тропонинов I (hsTnI) и T (hsTnT), мозгового натрийуретического пептида (BNP), высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), гликозилированного гемоглобина (HbA1C), прокальцитонина (при поступлении, на 2-3, 4-5 и 6-7 сут). Инструментальное обследование было проведено в течение двух часов с момента госпитализации и включало в себя: электрокардиографию (Nicon Kohden ECG-1250, Япония), эхокардиографию (Toshiba Aplio MX, Япония) и в большинстве случаев – коронароангиографию (ангиографическая установка Infinix VC-I, Toshiba, Япония).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Госпитальные исходы представлены в табл. 1. Пациенты с ИМ по сравнению с пациентами с НС характеризовались большим количеством зарегистрированных ККТ в целом, при этом в группе пациентов с ИМ чаще регистрировалась сердечно-сосудистая смерть и острая сердечная недостаточность.

В табл. 2 представлена сравнительная анамнестическая характеристика пациентов на этапе индексного ОКС с наличием/отсутствием ИМ и различными госпитальными исходами. В подгруппе ИМ с неблагоприятными исходами пациенты были значимо старше ($p=0,019$), чаще имели в анамнезе хроническую сер-

Table 1. Hospital outcomes in patients with various forms of acute coronary syndrome

Таблица 1. Госпитальные исходы у пациентов с различными формами ОКС

Параметр	ИМ (n=116)	НС (n=106)	p
Смерть, n (%)	12 (10,3)	1 (0,9)	<0,001
ИМ (рецидив), n (%)	3 (2,6)	1 (0,9)	0,346
Острая сердечная недостаточность, n (%)	21 (12,9)	6 (5,6)	0,009
Комбинированная конечная точка, n (%)	29 (24,1)	7 (6,6)	<0,001
ИМ – инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия			

дечную недостаточность ($p=0,023$) и нарушения ритма сердца (преимущественно, фибрилляцию предсердий; $p=0,032$). Пациенты с НС при наличии ККТ чаще имели в анамнезе гиперхолестеринемию ($p=0,045$), переносили ОНМК ($p=0,015$) и ИМ ($p=0,026$). ЧКВ в анамнезе чаще выполнялось в подгруппе НС с неблагоприятными исходами в течение настоящей госпитализации ($p=0,004$).

Закономерно, что пациенты, госпитализированные с ИМ, значимо чаще подвергались чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике (ЧТКА) по сравнению с лицами с НС (91,1% против 72,5%, $p=0,036$). Наиболее частыми причинами отказа от инвазивной стратегии (стентирование коронарных артерий) в группе пациентов с НС были: необструктивное

поражение коронарного русла, выраженный кальциноз и извитость коронарных артерий, низкая комплаентность и отказ пациента от вмешательства.

В случае выявления у больного многососудистого поражения коронарного русла и наличия противопоказаний к проведению коронарного шунтирования пациент направлялся на ЧТКА. По составу медикаментозной терапии обе группы пациентов были сопоставимы.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 3. Подгруппа ИМ с неблагоприятными исходами характеризовалась более высоким SYNTAX Score ($p<0,001$), значимо повышенными при поступлении уровнями hsTnT ($p<0,001$) и вЧСРБ ($p=0,037$) и более низкой скоростью клубочковой фильтрации ($p=0,007$) по сравнению с подгруппой ИМ с благоприятным исходом. Подгруппа НС с неблагоприятными исходами имела меньшую фракцию выброса левого желудочка ($p=0,001$) по сравнению с подгруппой НС с благоприятным исходом. Примечательно, что среди пациентов с ИМ уровень прокальцитонина был значимо выше ($p=0,049$) в подгруппе с неблагоприятными исходами, в то время как при НС – наоборот, пациенты с благоприятным исходом имели значимо более высокий уровень прокальцитонина ($p=0,035$).

На следующем этапе исследования была дана оценка динамики уровня прокальцитонина у пациентов с ИМ (рис. 1). Уровень прокальцитонина на 2-3 и 4-5 сут у пациентов с неблагоприятными госпитальными

Table 2. Comparative anamnestic characteristics of patients at the stage of index acute coronary syndrome with the presence / absence of myocardial infarction and various hospital outcomes

Таблица 2. Сравнительная анамнестическая характеристика пациентов на этапе индексного ОКС с наличием/отсутствием ИМ и различным госпитальным исходом

Параметр	Инфаркт миокарда (n=116)			Нестабильная стенокардия (n=106)		
	Без ККТ (n=87)	С ККТ (n=29)	p	Без ККТ (n=99)	С ККТ (n=7)	p
Мужской пол, n (%)	60 (69)	15 (51,7)	0,093	44 (44,4)	4 (57,1)	0,514
Возраст, лет	65 [55;75]	77 [61,0;80,5]	0,019	68 [57;77]	73 [63;79]	0,496
ПИКС, n (%)	25 (28,7)	10 (34,5)	0,559	42 (42,4)	6 (87,5)	0,026
Стенокардия в анамнезе, n (%)	43 (49,4)	19 (65,5)	0,132	74 (74,7)	7 (100)	0,128
ХСН, n (%)	9 (10,3)	8 (27,6)	0,023	13 (13,1)	2 (28,6)	0,257
ОНМК в анамнезе, n (%)	11 (12,6)	7 (24,1)	0,139	5 (5,1)	2 (28,6)	0,015
ЧКВ, n (%)	12 (13,8)	6 (20,7)	0,374	22 (22,2)	5 (71,4)	0,004
Коронарное шунтирование, n (%)	0 (0)	1 (3,6)	0,077	6 (6,1)	1 (14,3)	0,397
Нарушения ритма сердца, n (%)	11 (12,6)	8 (27,6)	0,032	18 (18,2)	2 (28,6)	0,497
Сахарный диабет, n (%)	21 (24,1)	11 (37,9)	0,150	25 (25,3)	4 (57,1)	0,067
Гиперхолестеринемия, n (%)	58 (66,7)	22 (75,9)	0,354	46 (46,5)	6 (85,7)	0,045
Артериальная гипертензия, n (%)	60 (69,0)	20 (69,0)	0,58	87 (87,9)	7 (100)	0,328

Данные представлены в виде Me [25%;75%], если не указано иное

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Table 3. Clinical and laboratory characteristics of patients with acute coronary syndrome with various hospital outcomes

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с различными формами ОКС с различным госпитальным исходом

Показатель	Инфаркт миокарда (n=116)			Нестабильная стенокардия (n=106)		
	Без ККТ (n=87)	С ККТ (n=29)	p	Без ККТ (n=99)	С ККТ (n=7)	p
ЧСС, уд/мин	75 [65,0;90,0]	75 [69,5;97,5]	0,664	75 [66,0;90,0]	74 [64,0;85,1]	0,390
САД, мм рт.ст.	132 [116;150]	140 [115;160]	0,308	140 [126,0;160,]	150 [120;170]	0,808
Синусовый ритм при поступлении, п (%)	78 (89,7)	21 (72,4)	0,048	90 (90,9)	6 (85,7)	0,763
GRACE, баллы	125 [109;147]	140 [118;158]	0,07	112 [95;132]	112 [92;133]	0,959
SYNTAX Score, баллы	10,0 [10,0;13,0]	27 [19,1;29,1]	<0,001	10 [9,1;11,2]	10 [9,1;12,1]	0,830
hsTnI при поступлении, нг/мл	0,06 [0,04;3,3]	0,7 [0,05;6,9]	0,121	0,01 [0,01;0,02]	0,01 [0,01;0,02]	-
hsTnI на 2-3 сут, нг/мл	3,27 [0,63;30,44]	4,08 [0,517;21,9]	0,857	0,03 [0,01;0,03]	0,022 [0,02;0,027]	0,458
hsTnT при поступлении, нг/мл	0,21 [0,04;2,1]	2 [2,1;3,1]	<0,001	0,03 [0,02;0,07]	0,02 [0,01;0,04]	0,240
hsTnT на 2-3 сут, нг/мл	0,44 [0,07;4,16]	0,16 [0,04;2,6]	0,283	0,04 [0,02;0,07]	0,02 [0,01;0,03]	0,150
BNP, пмоль/л	40,735 [18,3;97,4]	80,3 [19,6;188,8]	0,147	24,6 [9,71;57,8]	23,76 [19,4;371,1]	0,279
Прокальцитонин, нг/мл	0,08 [0,04;0,225]	0,2 [0,06;0,79]	0,049	0,06 [0,03;0,11]	0,03 [0,015;0,03]	0,035
Креатинин, мкмоль/л	100 [85,0;117,0]	106,5 [87,75;128,2]	0,246	99 [87,3;114,9]	104 [90,0;114]	0,789
СКФ, мл/мин	67 [57;82,5]	55,5 [41,5;72,5]	0,007	62 [47,5;75]	52 [44,1;58,1]	0,220
вЧСРБ, мг/л	3,8 [2,0;7,925]	10,25 [3,5;50,85]	0,037	2,7 [1,7;8,6]	0,7 [0,7;0,7]	0,141
ФВ ЛЖ, %	47 [40,0;53,0]	50 [44,5;56,75]	0,076	57 [48,75;59]	44 [28,1;45,1]	0,001

Данные представлены в виде Me [25%;75%], если не указано иное

САД –sistолическое артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЧСС – частота сердечных сокращений, ВНР – мозговой натрийуретический пептид,

hsTn – высокочувствительный тропонин, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

исходами значимо превышал таковые у пациентов с благоприятным исходом, при этом при поступлении статистически значимые различия отсутствовали. Схожая динамика наблюдалась и в подгруппе пациентов с ИМпСТ. Пациенты с неблагоприятными исходами характеризовались более высокими уровнями прокальцитонина на всех временных этапах (рис. 1). В подгруппах пациентов с ИМблСТ и с НС статистически значимых различий по уровню прокальцитонина не наблюдалось (рис. 1).

Обсуждение

В данном исследовании в структуре диагнозов пациентов, поступивших с ОКС, на НС приходилось 47,7% (n=106), что значительно превышало данные исследования ЛИС-3, в котором среди выписанных в 2018 г. пациентов, госпитализированных с ОКС, лишь у 26,5% была диагностирована НС [8].

В ходе исследования отмечалось, что госпитальные исходы у пациентов, госпитализированных с ИМ, закономерно отличались от аналогичных показателей пациентов с НС. По некоторым данным уровень госпитальной (3-4%) смертности у пациентов с НС не различался, а в некоторых случаях даже превышал таковой при ИМ [9], что не было подтверждено в нашем исследовании.

Летальность в группе пациентов с ИМ составила 10,3% (n=12), что незначительно ниже данных, полученных в исследовании Д.В. Крючкова с соавт., в котором на госпитальном этапе умерло 764 (11,8%) пациента с ИМ [10]. Результаты Хабаровского регистрового исследования, включающего анализ данных 321 пациента с ИМ (135 пациентов с ИМблСТ и 177 пациентов с ИМпСТ) [11] и исследования ЛИС [12] демонстрировали также более высокую госпитальную летальность (15,2%) по сравнению с данными собственного исследования.

Известно, что течение ИМ сопровождается активацией провоспалительных цитокинов, в том числе, интерлейкина-1 β [13]. Несмотря на то, что в нашей работе не исследовался уровень интерлейкина-1 β , по данным других исследователей у пациентов после кардиохирургических операций наблюдалось одновременное повышение уровней прокальцитонина и интерлейкина-1 β [14].

Данных о роли прокальцитонина в оценке госпитального исхода недостаточно, подобные работы практически отсутствуют в отечественной литературе, а результаты зарубежных исследований противоречивы. В индийском исследовании [15], в которое было включено 125 пациентов, госпитализированных с ИМпСТ, осложненным развитием кардиогенного шока,

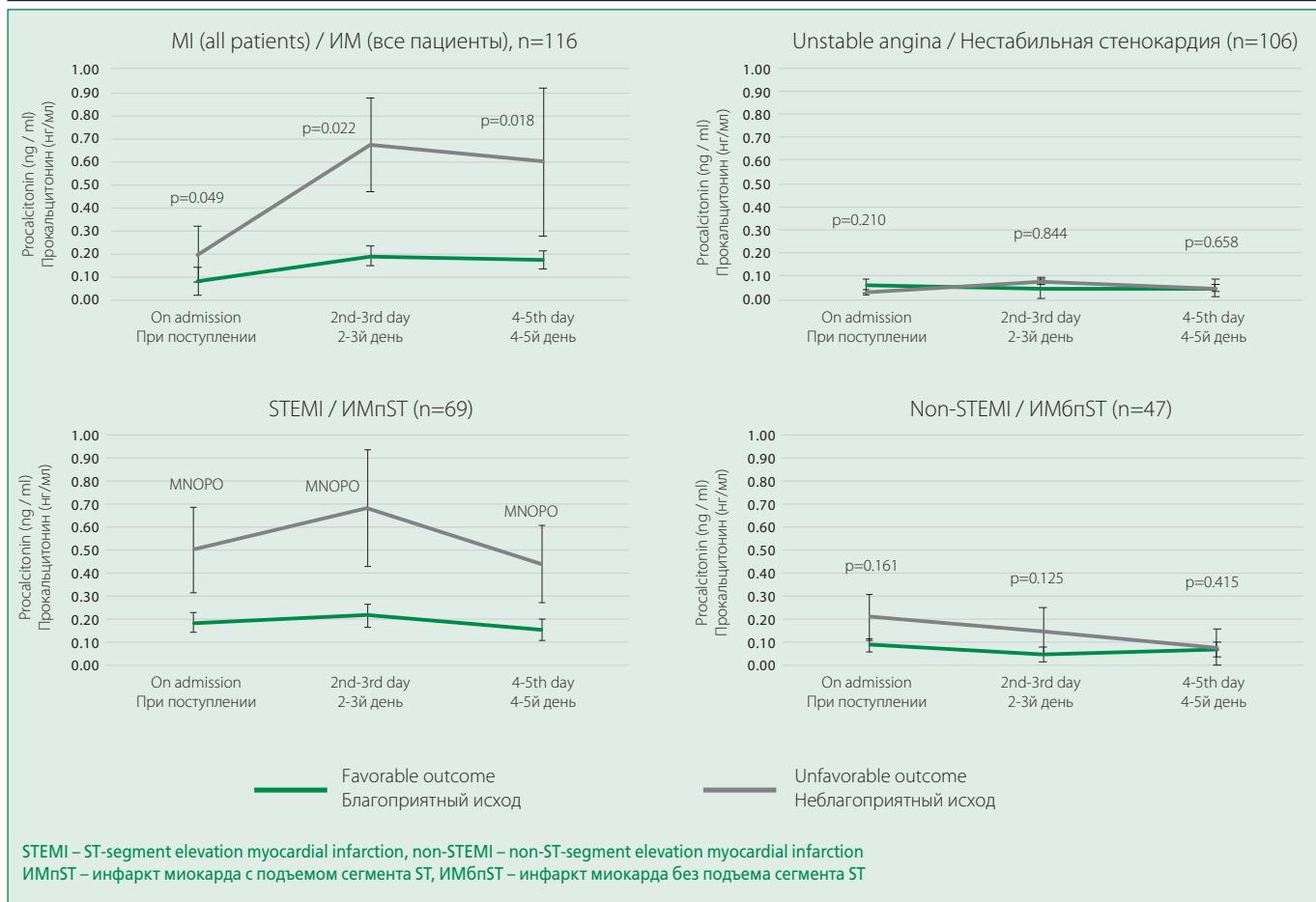


Figure 1. Changes in the level of procalcitonin in patients of the studied subgroups depending on hospital outcome

Рисунок 1. Динамика уровня прокальцитонина у пациентов изучаемых подгрупп в зависимости от госпитального исхода

уровень прокальцитонина был выше у умерших пациентов, однако не являлся независимым предиктором госпитальной смертности. Авторами были сделаны выводы о необходимости дополнительных проспективных исследований для оценки роли последовательного мониторинга прокальцитонина у пациентов с ИМпСТ, осложненным кардиогенным шоком. В австрийском исследовании [16] уровень прокальцитонина, измеренный через 24 и 48 ч после ЧКВ, выполненного в результате развитии у пациента ИМпСТ, не коррелировал со степенью повреждения миокарда, которая оценивалась посредством магнитно-резонансной томографии. Однако в другой работе [17] показано, что высокие уровни прокальцитонина при поступлении были связаны с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

При анализе литературных источников за последние 10 лет нами было обнаружено крайне ограниченное количество данных о диагностической и прогностической роли уровня прокальцитонина, оцененного в динамике, в связи с чем данная тема, по нашему мнению,

является перспективной для дальнейшего изучения.

Ограничения исследования: в данной работе не использовалась модель пропорциональных рисков Кокса, позволяющая оценить прогностическую роль прокальцитонина.

Заключение

Таким образом, в ходе данной работы получены данные, свидетельствующие о более высоких уровнях прокальцитонина при неблагоприятных госпитальных исходах у пациентов с ИМ, в частности, при ИМпСТ. В настоящее время данных, представленных в современной литературе, недостаточно, чтобы в полной мере объяснить механизм повышения концентрации прокальцитонина при ИМ, а также его динамику в разные сроки заболевания, что поддерживает научный интерес к данной проблеме и побуждает к проведению дальнейших исследований.

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

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины.

References / Литература

1. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. Comparison of Russian regions by the level of standardized mortality rates from all causes and diseases of the circulatory system in 2006-2016 Preventive Medicine. 2018;21(4):4-12 (In Russ.) [Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., и др. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006-2016 гг. Профилактическая Медицина. 2018;21(4):4-12]. DOI:10.17116/profmed20182144.
2. Shvec DA, Karasev AYu, Smolyakov MV, et al. Neural network analysis of predictors of lethal risk in patients after acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2020;3:68-75 (In Russ.) [Швец Д.А., Карапев А.Ю., Смоляков М.В., и др. Нейросетевой анализ предикторов летального риска у больных после перенесенного острого коронарного синдрома. Российский Кардиологический Журнал. 2020;3:68-75]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3645.
3. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, et al. Achievements and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. Kardiologiya. 2019;59(3):53-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., и др. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. Кардиология. 2019;59(3):53-9]. DOI:10.18087/cardio.2019.3.10242.
4. Mit'kovskaya NP, Laskina OV, Tifi P. Unstable angina or unstable coronary syndromes? Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks. 2020;4(1):816-849 (In Russ.) [Мит'ковская Н.П., Ласкина О.В., Тифи П. Нестабильная стенокардия или нестабильные коронарные синдромы? Неотложная Кардиология и Кардиоваскулярные Риски. 2020;4(1):816-849.]
5. Petrova OV, Tarasov DG, Nikulina DM. The importance of procalcitonin in cardiac surgery. Clinical and Experimental Surgery. 2018;6(1):51-61 (In Russ.) [Петрова О.В., Тарасов Д.Г., Никулина Д.М. Значение прокальцитонина в кардиохирургической практике. Клиническая и Экспериментальная Хирургия. 2018;6(1):51-61]. DOI:10.24411/2308-1198-2018-00008.
6. Mit'kovskaya NP. Cardiogenic shock in acute myocardial infarction-losses and achievements. Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks. 2017;1(1):6-20 (In Russ.) [Мит'ковская Н.П. Кардиогенный шок при остром инфаркте миокарда - потери и достижения. Неотложная Кардиология и Кардиоваскулярные Риски. 2017;1(1):6-20].
7. Mit'kovskaya NP, Abel'skaya IS, Postoyalko AS, et al. Acute ST-segment elevation coronary syndrome in patients at high risk of recurrent coronary events. Cardiology in Belarus. 2013;6(31):10-22 (In Russ.) [Мит'ковская Н.П., Абельская И.С., Постоялко А.С., и др. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с высоким риском рецидивирующих коронарных событий. Кардиология в Беларуси. 2013;6(31):10-22].
8. Marcevich SYu, Zagrebely'nyj AV, Zolotareva NP, et al. Register of acute coronary syndrome LIS-3: dynamics of clinical and demographic characteristics and tactics of pre-hospital and hospital treatment of survivors of acute coronary syndrome over a 4-year period. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(2):266-72 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Золотарева Н.П., и др. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: динамика клинико-демографических характеристик и тактика догоспитального и госпитального лечения выживших пациентов, перенесших острый коронарный синдром, за 4-летний период. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(2):266-72]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-15.
9. Markova IA, Medvedeva EA, Gelis LG. Predicting the risk of recurrent coronary events in individuals with unstable angina in the long-term follow-up. Russian Journal of Cardiology. 2013;5(103):18-22 (In Russ.) [Маркова И.А., Медведева Е.А., Гелис Л.Г. Прогнозирование риска развития повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в отдаленные сроки наблюдения. Российский Кардиологический Журнал. 2013;5(103):18-22]. DOI:10.15829/1560-4071-2013-5-18-22.
10. Kryuchkov DV, Heraskov VYu, Maksimov SA, et al. Some medical and social factors of the probability of hospital mortality in myocardial infarction. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 68(11):30-3 (In Russ.) [Крючков Д.В., Херасков В.Ю., Максимов С.А., и др. Некоторые медико-социальные факторы вероятности госпитальной летальности при инфаркте миокарда. Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2013; 68(11):30-3].
11. Malaj LN, Davidovich IM, Solohina LV, et al. Khabarovsk Register of acute myocardial infarction: treatment and outcomes during the stay in the regional vascular center. Far Eastern Medical Journal. 2017;(1):6-10 (In Russ.) [Малай Л.Н., Давидович И.М., Солохина Л.В., и др. Хабаровский регистр острого инфаркта миокарда: лечение и исходы в период пребывания в региональном сосудистом центре. Дальневосточный Медицинский Журнал. 2017;(1):6-10].
12. Marcevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. Lyubertsy study on the mortality of patients with acute myocardial infarction. The first results of the "LIS" study. Clinician. 2011;(1):24-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишено Н.П., и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования «ЛИС». Клиницист. 2011;(1):24-8]. DOI:10.17650/1818-8338-2011-1-24-27.
13. Soldatova OV, Kubyshkin AV, Ushakov AV, et al. Dynamics of the level of proinflammatory cytokines in various variants of the course of acute myocardial infarction. Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16(1):92-100 (In Russ.) [Солдатова О.В., Кубышкин А.В., Ушаков А.В., и др. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда. Бюллетень Сибирской Медицины. 2017;16(1):92-100]. DOI:10.20538/1682-0363-2017-1-92-100.
14. Ponasenko AV, Hutornaya MV, Golovkin AS, et al. Procalcitonin and interleukin 1 β as markers of the course of the postoperative period in patients with prosthetic heart valves. Basic Research. 2014;(4-3):589-92 (In Russ.) [Понасенко А.В., Хуторная М.В., Головкин А.С. и др. Прокальцитонин и интерлейкин 1 β как маркеры течения послеоперационного периода у пациентов с протезированными клапанами сердца. Фундаментальные Исследования. 2014;(4-3):589-92].
15. Sharma YP, Kasinadhuni G, Santosh K, et al. Prognostic role of procalcitonin in ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2021 Jan 14;218492320987918. DOI:10.1177/0218492320987918.
16. Reindl M, Tiller C, Holzknecht M, et al. Association of Myocardial Injury With Serum Procalcitonin Levels in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. JAMA Netw Open. 2020;3(6):e207030. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.7030.
17. Dai J, Xia B, Wu X. Elevated plasma procalcitonin level predicts poor prognosis of ST elevation myocardial infarction in Asian elderly. Scand J Clin Lab Invest. 2018;78(1-2):49-54. DOI:10.1080/00365513.2017.1408141.

Сведения об Авторах / About the Authors

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Захарова Валерия Андреевна [Valeria A. Zakharova]
ORCID 0000-0003-4414-5538

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Микробно-тканевой комплекс кишечника и хроническая сердечная недостаточность (часть 1): патогенез

Власов А.А.^{1*}, Саликова С.П.², Головкин Н.В.³, Гриневич В.Б.²

¹33-й Центральный научно-исследовательский испытательный институт, Вольск, Россия

²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия

Антигенная и метаболическая интеграция микробиоты кишечника в гомеостаз организма человека – фактор, претендующий на одну из ключевых ролей в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Он приобретает особенное значение на фоне гипоциркуляции и застойных явлений в органах пищеварения при хронической сердечной недостаточности. Цель обзора: анализ и обобщение результатов исследований, посвященных роли микробиоценоза кишечника в патогенезе ремоделирования сердца и хронической сердечной недостаточности. Поиск статей проводили в базах данных eLIBRARY.RU и Medline по ключевым терминам «микробиота (микробиом, микробиоценоз) кишечника», «дисбактериоз», «синдром избыточного бактериального роста», «липополисахарид (эндотоксин)», «триметиламин-N-оксид» в сочетании с терминами «сердечная недостаточность», «ремоделирование миокарда», «миокард» на русском и английском языках. Отбирали статьи, содержащие результаты клинических и экспериментальных исследований, опубликованные с 1995 по 2020 гг. Обзорные статьи рассматривали только на предмет цитируемых оригинальных публикаций. Большинством исследователей установлена сопутствующая хронической сердечной недостаточности дисфункция кишечника и изменение качественного и количественного состава его микробиоценоза. В качестве негативных сдвигов принято отмечать пролиферацию грамотрицательных условно-патогенных бактерий с сопутствующей эндотоксикемией и уменьшение пула комменсальной микробиоты. Имеющиеся сведения позволяют предполагать, что участие микробно-тканевого комплекса кишечника в патогенезе хронической сердечной недостаточности и ремоделировании сердца реализуется посредством активации местного, затем – системного воспалительного ответа, сопровождающегося кардиодепрессивным действием провоспалительных цитокинов и универсальных факторов пролиферации, дисбалансом матричных металлопротеиназ и их ингибиторов, инициацией апоптоза, фиброза, утратой сократительного миокарда. Кроме того, уменьшение выработки короткоцепочечных и полиненасыщенных жирных кислот, витаминов комменсальной микробиотой может быть связано с изменением электрических свойств мембран кардиомиоцитов, снижением систолической функции левого желудочка сердца, увеличением риска внезапной сердечной смерти. Показано также прямое кардиотокическое действие молекул микробного происхождения (липополисахаридов, пептидогликанов, триметиламин-N-оксида и т.д.), которые, взаимодействуя с рецепторами кардиомиоцитов и клеток микроокружения, способны вызывать развитие ремоделирования миокарда и его дисфункцию. Исследованиями последних лет установлены опосредованные молекулами микробного происхождения механизмы ремоделирования миокарда, с воздействием на которые могут быть связаны новые стратегии терапии и профилактики сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, микробиота, кишечник, липополисахарид, миокард, цитокины.

Для цитирования: Власов А.А., Саликова С.П., Головкин Н.В., Гриневич В.Б. Микробно-тканевой комплекс кишечника и хроническая сердечная недостаточность (часть 1): патогенез. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):462-469. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-12.

Intestinal Microbial-tissue Complex and Chronic Heart Failure (part 1): Pathogenesis

Vlasov A.A.^{1*}, Salikova S.P.², Golovkin N.V.³, Grinevich V.B.²

¹33th Central research and testing Institute, Volsk, Russia

²Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg City hospital of Saint George, St. Petersburg, Russia

Antigenic and metabolic integration of the intestinal microbiota into the homeostasis of the human body is a factor that claims to play a key role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. It acquires special significance against the background of the decrease in blood circulation and congestion in the digestive system during chronic heart failure. Aim of the review is analysis and synthesis of studies results on the role of intestinal microbiocenosis in the pathogenesis of heart remodeling and chronic heart failure. The search for articles was conducted in databases eLIBRARY.RU and Medline for the key terms "gut microbiota (microbiome, microbiocenosis)", "dysbiosis (dysbacteriosis)", "excessive bacterial growth syndrome", "lipopolysaccharide (endotoxin)", "trimethylamine-N-oxide" in combination with the terms "heart failure", "myocardial remodeling", "myocardium" in Russian and English, respectively. We selected articles containing the results of clinical and experimental studies published from 1995 to 2020. Review articles were considered only on the subject of the cited original publications. Most researchers have established the relationship between chronic heart failure and dysfunction and changes in the qualitative and quantitative composition of intestinal microbiocenosis. As negative changes, it is customary to note the proliferation of gram-negative opportunistic bacteria with concomitant endotoxemia and a decrease in the pool of commensals microbiota. The available data suggest that the participation of the intestinal microbial-tissue complex in the pathogenesis of chronic heart failure and heart remodeling is realized through the activation of a local and then systemic inflammatory response, accompanied by cardiodepressive action of pro-inflammatory cytokines and universal proliferation factors, an imbalance of matrix metalloproteinases and their inhibitors, the initiation of apoptosis, fibrosis, and loss of contractile myocardium. Besides, a decrease in the production of short-chain and polyunsaturated fatty acids and vitamins by the commensal microbiota may be associated with changes in the electrical properties of cardiomyocyte membranes, a decrease in the systolic function of the left ventricle of the heart, and an increase in the risk of sudden cardiac death. It's also shown that the direct cardiotoxic effect of microbial molecules (lipopolysaccharides, peptidoglycans, trimethylamine-N-oxide, etc.), which interact with the receptors of cardiomyocytes and microenvironment cells, can cause the development of myocardial remodeling and its dysfunction. Recent studies have established mechanisms of myocardial remodeling mediated by microbial molecules, which may be associated with new strategies for the treatment and prevention of heart failure.

Key words: heart failure, microbiota, intestines, lipopolysaccharide, myocardium, cytokines.

For citation: Vlasov A.A., Salikova S.P., Golovkin N.V., Grinevich V.B. Intestinal Microbial-tissue Complex and Chronic Heart Failure (part 1): Pathogenesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):462-469. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-12.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tuv2@vmeda.org

Received/Поступила: 19.03.2020

Accepted/Принята в печать: 22.06.2020

Введение

В последние годы получены доказательства, свидетельствующие о значении кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистого континуума, возрастающем на фоне клинически выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Установлена взаимосвязь эндотоксикемии и дисбиоза кишечника со степенью активности хронического системного воспаления и тяжестью состояния пациентов [1-4]. Сенсибилизация моноцитов периферической крови к липополисахариду (ЛПС) рассматривается в качестве фактора неблагоприятного прогноза больных ХСН [5]. Обсуждается взаимодействие ренин-ангиотензиновой системы, микробиоты и кардиоваскулярных нарушений [6]. Функционирование кишечного микробиоценоза в норме и многообразие его патогенетических взаимодействий в условиях патологии в настоящее время объясняются с позиций концепции микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК), объединяющего микроорганизмы, пищевые волокна, слизь, гликокаликс, эпителий, клеточные элементы и компоненты межклеточного матрикса стромы слизистой оболочки кишечника с питающими ее сосудами, лимфоидными фолликулами, APUD-клетками и окончаниями сплетений энтеральной нервной системы [7].

Механизмы повреждения микробно-тканевого комплекса кишечника при хронической сердечной недостаточности: роль эндотоксикемии

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о причинно-следственных отношениях между структурно-функциональным состоянием МТКК и степенью выраженности ХСН. По мнению большинства авторов при тяжелой ХСН происходят значительные расстройства в сосудах микроциркуляторного русла стенки толстой кишки, способствующие нарушению ее проницаемости, что приводит к повышению в крови уровня ЛПС [2, 8-10]. Имеются сторонники и у концепции тонкокишечного происхождения эндотоксикемии [11-14]. Хотя прижизненное исследование морфологических изменений стенки и микробиоты тонкой кишки у больных с сердечно-сосудистой патологией доступно в меньшей степени, эта часть кишечника наиболее активна в функциональном отношении,

здесь происходят процессы пищеварения, всасывания, секреции, рециркуляции веществ, гомеостазирования содержимого, а также «знакомства иммунных клеток с антигенами» [15].

Нарушение проницаемости кишечника у больных ХСН и его роль в развитии хронического системного воспаления одними из первых показали S.D. Anker с соавт., продемонстрировавшие взаимосвязь аффинных ЛПС растворимых рецепторов CD-14 с уровнем ФНО- α . Следует отметить, что в качестве причины эндотоксикемии авторы предполагали увеличение бактериальной транслокации [16]. По современным представлениям проникновение микроорганизмов и их компонентов во внутреннюю среду организма может осуществляться трансцеллюлярно – при незавершенном фагоцитозе (в том числе, без формирования эндосомы) или через специализированные М-клетки Пейеровых бляшек; парацеллюлярно – посредством отростков дендритных клеток; через поврежденные межклеточные контакты [12, 15, 17, 18]. Исследований, касающихся возможности значительной транслокации в системный кровоток живых бактерий у пациентов с ХСН, нами не обнаружено. Не было также найдено и экспериментальных данных, подтверждающих подобные факты. Так S. Betge с соавт. не выявили изменений бактериального состава брызговых лимфатических узлов у животных после моделирования ХСН [19]. Действительно, проникновение молекул и частиц размером более 0,5 мкм через мицин стенки толстой кишки возможно только при значительном повреждении толстокишечного барьера [20]. В свою очередь подтвержденная бактериальная транслокация при циррозе печени влияния на сократительную функцию миокарда не оказывает [21].

Тем не менее, в настоящее время доказательства нарушения проницаемости кишечника при ХСН не вызывают сомнения. Работами Е.Н. Егоровой с соавт., E. Pasini с соавт. было показано наличие корреляций между повышением проницаемости кишечного барьера для ЛПС и давлением в правом предсердии, степенью толстокишечного дисбиоза, выраженностью цитокинемии, эндотоксикемии и тяжестью состояния больных ХСН [2, 4]. Предполагают, что ЛПС, попадая в систему портальной вены затем в печень, активирует макрофагальную систему, вызывая иммунное воспаление

ткани печени и хроническое системное воспаление посредством взаимодействия с растворимой фракцией рецепторов макрофагов CD-14 и Toll-подобными рецепторами 4 типа (TLR-4) [7, 22, 23]. Существует мнение о возможности проникновения ЛПС в системный кровоток при ХСН и лимфогенным путем, но последнее может быть затруднено из-за релаксирующего действия на гладкомышечные клетки брыжеечных лимфатических сосудов как провоспалительных цитокинов и натрийуретического пептида, так и самой молекулы ЛПС [24-27]. Следует подчеркнуть, что, кроме клеток иммунной системы, TLR могут экспрессироваться эндотелиоцитами сосудов, кардиомиоцитами, микроглией и другими клетками. После взаимодействия ЛПС с TLR-4 происходит инициация внутриклеточных путей, включающих уникальный набор адаптерных белков и киназ, что, в конечном счете, приводит к транскрипции генов, ответственных за синтез цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β и др.), действующих на процессы ремоделирования сердечной мышцы [28, 29]. Magi S. С соавт. установили доказательства влияния ЛПС на гомеостаз внутриклеточных ионов кальция в сердце и развитие гипертрофии миокарда [30]. Также ЛПС может модулировать внеклеточный матрикс путем инициации пролиферации и воздействия на функциональную активность сердечных фибробластов, кроме того, индуцируя актин-А-фоллистатиновую систему, ЛПС способен «запускать» апоптоз клеток миокарда через активацию эндоплазматического ретикулума [31].

В то же время интерпретация и анализ имеющихся фактов о роли эндотоксинемии в патогенезе ХСН не могут быть однозначными ввиду отсутствия общепринятого значения «нормы» для ЛПС, а также единичных подходов к его определению в крови как здоровых, так и больных людей разного пола и возраста. В большинстве работ исследование эндотоксина у больных с ХСН проводилось с использованием основанного на коагуляции белков лизата амебоцитов мечехвоста в присутствии ЛПС ЛАЛ-теста (определение эндотоксинов; лизат амебоцитов Limulus), на результаты которого влияет целый ряд биологических субстанций, в частности, компоненты грамположительных микробов, а также факторы системы гемостаза [32, 33]. Кроме того, структура и активность ЛПС разных бактерий может отличаться, что не учитывается при применении ЛАЛ-теста. При сравнении результатов, полученных при использовании высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией, с данными ЛАЛ-теста и газовой хроматографии масс-спектрометрии J.P. Barros с соавт. показали сопоставимость концентрации эндотоксина только в диапазоне наиболее высоких значений, при этом точность ЛАЛ-теста снижалась при уровне эндотоксина менее 40 нг/мл [34].

Уровень ЛПС в крови больных ХСН в большинстве работ был сравнительно невысоким. В исследовании Г.П. Арутюнова с соавт. было установлено, что абсолютные величины ЛПС у пациентов с III-IV функционального класса вдвое превышали значения здоровых добровольцев, оставаясь при этом на верхней границе референсного интервала [1]. Ранее J. Niebauer с соавт. также выявили двукратное повышение уровня ЛПС у пациентов со значительными явлениями застоя [3]. Результаты, полученные Е.Н. Егоровой с соавт., показали увеличение концентрации ЛПС при нарастании тяжести ХСН. По мнению авторов уровень ЛПС 0,51 ЕД/мл у пациентов с ХСН в 90% случаев свидетельствует о застойных явлениях в большом круге кровообращения [2]. Точка зрения о прямой взаимосвязи тяжести состояния больных с патофизиологическими процессами, развивающимися вследствие ХСН в кишечной стенке (гипоксия и ацидоз энteroцитов, нарушение регуляции натрий-водородного обменника (NHE3), усугубление задержки жидкости и натрия, снижение pH в просвете, усиление проницаемости и воспаление) [9] в свете приведенных фактов кажется вполне обоснованной. Однако сопоставимое повышение уровня эндотоксина в крови наблюдается у взрослых в сравнении с детьми, у спортсменов в сравнении с ровесниками, не занимающимися спортом, что может быть связано с процессами естественного старения и регуляторным потенциалом ЛПС в отношении протеинкиназы С [24].

В единичных работах было показано, что уровень эндотоксинемии зависит не только от выраженности ХСН, но и от этиологических факторов, лежащих в ее основе. Л.Ф. Панченко с соавт. установили значительное повышение концентрации ЛПС у больных с алкогольной кардиомиопатией по сравнению с пациентами ХСН ишемического генеза, что авторами объясняется влиянием алкоголя на функциональное состояние печени и проницаемость кишечной стенки [35].

Существует мнение, что увеличение содержания эндотоксина при тяжелой ХСН обусловлено не только нарушением микробно-тканевого комплекса кишечника, но и наличием коморбидной гастроэнтерологической патологии (эрозивных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта) [36-38], а имеющиеся данные о повышении на порядок уровня эндотоксина в крови пациентов с хроническим запором [39] требуют учета этого фактора при оценке эндотоксинемии у больных ХСН.

Выраженность эндотоксинемии при хронической сердечной недостаточности

Связь степени выраженности эндотоксинемии при ХСН со структурно-функциональным состоянием кишечной стенки доказана как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Установлено, что

уровень эндотоксина в крови пациентов с ХСН, коррелирующий с концентрацией факторов хронического системного воспаления, зависит не только от представленности грамотрицательной флоры в пристеночном и просветном пule толстой кишки, но и от степени отека ее слизистой [1, 11], что подтверждается уменьшением эндотоксикемии и цитокинемии на фоне диуретической терапии, особенно – с применением диакарба. В толстой кишке больных ХСН выявлено преобладание венозного полнокровия, лимфоидной инфильтрации, увеличение пролиферативной активности желез и выработки ими муцина класса 5, обуславливающего изменение проницаемости кишечной стенки для бактериальных эндотоксинов [10].

Кроме вышеперечисленных факторов, имеются свидетельства в пользу участия самой микробиоты кишечника в регуляции эндотоксикемии при ХСН. Cui X. с соавт., исследуя метаболомный потенциал фекалий пациентов с ХСН, наблюдали активацию синтеза компонентов ЛПС на фоне значительного угнетения генов, кодирующих белки его активного транспорта в сравнении с контрольной группой [40].

Наличие структурной реорганизации в стенке тонкой кишки и нарушений ее проницаемости при гипоциркуляции доказано рядом авторов [11, 12]. По мере прогрессирования ХСН отмечено нарастание процессов фиброзирования, способствующих утяжелению мальабсорбции [14], что в конечном итоге может приводить к дефициту тощей массы тела, уменьшению количества жировой ткани и ухудшению прогноза больных [41]. Дисбиотические процессы в тонкой кишке при ХСН практически не изучались. Yue C. с соавт. в эксперименте с ЛПС-индуцированной эндотоксемией установили, что системные эффекты ЛПС в большей степени обусловлены повышением проницаемости подвздошной кишки [13], A. Sandek с соавт. обнаружили значительное утолщение стенки кишки у больных ХСН, нарастающее от проксимальных к дистальным отделам и прямо коррелирующее с уровнем С-реактивного белка, лейкоцитов, проницаемостью для сукралозы [42]. Авторами показано повышение тонкокишечной проницаемости у больных ХСН на 35% и снижение на 29% абсорбции D-ксилозы, что может отражать у них нарушение всасывания питательных веществ и синдром избыточного бактериального роста. Примечательно, что, несмотря на увеличение в пристеночной слизи общей концентрации бактерий, в частности, грамотрицательных *Bacteroides/Prevotella*, *Fusobacterium prausnitzii*, а также иммуноглобулинов А к ЛПС, существенного повышения уровня ФНО- α , ИЛ-6 и эндотоксина в крови в данном исследовании получено не было, что авторы объясняют отсутствием у пациентов признаков декомпенсации ХСН. В более поздней работе A. Sandek с соавт. было продемонстрировано значительное снижение активного

и пассивного трансцеллюлярного транспорта сахаров (рамнозы, D-ксилозы, 3-О-метил-D-глюкозы) у больных ХСН [43], причем, в большей степени – при декомпенсации. Также у пациентов с синдромом задержки жидкости отмечались более высокие показатели ЛПС, ФНО- α , растворимых рецепторов ФНО- α и sCD14. При этом уровень ФНО- α прямо коррелировал с концентрацией ЛПС, который у большинства больных находился в референсных пределах. Обращает на себя внимание факт, что содержание ИЛ-6 было максимальным в крови больных ХСН без отеков. Pasini E. с соавт. при помощи теста с целлобиозой продемонстрировали увеличение проницаемости кишки у больных с ХСН, прямо коррелировавшее с функциональным классом, давлением в правом предсердии и концентрацией С-реактивного белка в сыворотке крови [4].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о зависимости концентрации ЛПС в крови от выраженности синдрома задержки жидкости, хотя следует признать, что не всеми авторами подтверждены изменения проницаемости кишечника при ХСН, а применение методов изучения СИБР при застойной ХСН с использованием различных сахаров требует дополнительной стандартизации [44].

Структурные и функциональные изменения в кишечнике при ХСН могут быть обусловлены не только застойными явлениями в венозной системе и нарушением микроциркуляции, но и перераспределением артериальной фазы кровотока в условиях дисфункции сердца. Sandek A. с соавт. Обнаружили 30-43%-ное снижение кровотока в чревном стволе и брыжеечных артериях у пациентов с ХСН, что сопровождалось увеличением диспептических симптомов (чувство переполнения, вздутие, отрыжка, тошнота), особенно при развитии кахексии [23]. Необходимо отметить, что процессы фиброза и ремоделирования кишечной стенки в этих условиях могут быть опосредованы активностью локальной ренин-ангиотензиновой системы [45]. Получены факты, свидетельствующие о модулирующем влиянии ЛПС на адренергическую систему. В условиях эксперимента было установлено, что предварительное введение в просвет поперечной ободочной кишки ЛПС *Escherichia coli* (*E. coli*) способствует усилению эффектов адреналина в деятельности сердца крыс, которое обусловлено как поступлением из кишечника в кровяное русло различных активных веществ, так и сенситизацией ЛПС эфферентных волокон кишечника, опосредующих медиаторы воспаления [46].

Роль микрофлоры кишечника и ее метаболитов в патогенезе хронической сердечной недостаточности

Приступая к характеристике качественного и количественного состава кишечной микробиоты больных

ХСН, необходимо отметить, что большая часть научных данных получена в небольших исследованиях на основании изучения образцов кала [47] с использованием разных методов. Было показано, что с нарастанием тяжести ХСН в кишечнике больных происходит увеличение грамотрицательных микроорганизмов (энтробактерий [*E. Cloacae*], клебсиелл [*K. pneumoniae*, *K. Oxytoca*], эшерихий [*E. coli* lac⁺/hem⁻, *E. coli* lac⁻/hem⁻, *E. coli* lac⁻/hem⁺], *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas* spp., *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*) на фоне снижения колонизации кишки комменсальной флорой [1-3]. Однако в некоторых работах, выполненных позднее, при исследовании фекальной микробиоты методом секвенирования 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты, статистически значимых различий в количестве бифидо- и лактобактерий у больных с ХСН по сравнению со здоровыми добровольцами выявлено не было, хотя просматривалась отчетливая тенденция к их повышению, что может быть обусловлено влиянием возраста и этиологических факторов на структуру микробиоценоза больных ХСН [40, 48]. Клиническая значимость бактериологического исследования образцов фекалий подтверждается сомнению некоторыми авторами [49], хотя соответствие микробиоты пристеночного слоя толстой кишки внутрипросветной у больных ХСН подтверждено единичными исследованиями [1]. Данные экспериментальных работ согласуются с результатами клинических в части выявления пролиферации условно-патогенной флоры кишечника на фоне угнетения пула комменсалов. Появление не ферментирующих лактозу *E. coli*, золотистого стафилококка и дрожжеподобных грибов на фоне значимого снижения числа лакто- и бифидобактерий по сравнению с контрольными животными обнаружено Е.В. Марцинкевичем с соавт. в биоптатах толстой кишки крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью [50].

Несмотря на ведущую роль ЛПС грамотрицательных бактерий в формировании иммунного ответа, безусловно, имеет значение и грамположительная флора, полисахариды и пептидогликаны клеточных стенок которой способны также активировать соответствующие рецепторы. Получены доказательства участия *Clostridium (C.) difficile* и, возможно, пробиотических штаммов лакто- и бифидобактерий в развитии хронического системного воспаления при ХСН. В исследовании Н.А. Быловой и соавт. у больных ХСН III-IV функционального класса, особенно, с выраженным признаком застоя в малом круге кровообращения, выявлена избыточная пролиферация *C. difficile*, токсин которой обнаруживался в 70% случаев [51]. В некоторых работах указывается на повышение количества клостридий в фекалиях пациентов по мере прогрессирования ХСН [2]. Установлено также прогностическое значение этих микроорганизмов,

что делает целесообразным проведение скрининга больных ХСН на наличие *C. difficile* [52]. Показано, что некоторые клостридиальные штаммы могут выступать в качестве мощных индукторов цитокинов. Tuovinen E. с соавт. доказали стимулирование выработки ФНО- α и ИЛ-10 человеческими мононуклеарами под влиянием *C. perfringens* [53]. В качестве подтверждения этого можно рассматривать и наблюдение W. Elikowski с соавт., описавших развитие кардиомиопатии Такотсубо на фоне псевдомембранных колита [54]. Однако в литературе встречаются и противоположные сведения: Камо Т. с соавт. определили снижение количества фекальных клостридий у больных симптомной ХСН [48]. Тем не менее, результаты исследования Х. Cui с соавт. свидетельствуют о росте представленности в кале больных ХСН еще одного представителя порядка *Clostridiales* – вида *Ruminococcus gnavus*, с пентасахаридом которого – глюкорамнаном – связывают TLR-4-опосредованную системную воспалительную реакцию [40, 55]. Руминококки, наряду с другими условно-патогенными клостридиями и грамотрицательными микроорганизмами, могут играть роль в увеличении продукции признанного на сегодняшний день фактора неблагоприятного прогноза больных ХСН – триметиламин-N-оксида (ТМАО) [56]. Несмотря на то, что молекула ТМАО тесно ассоциирована с прогнозом [57], и большинство ученых поддерживают точку зрения о ее микробиото-опосредованном синтезе, сведения о конкретных микроорганизмах-виновниках этого весьма противоречивы. В одних исследованиях установлена корреляция пролиферации рода *Escherichia* / *Shigella* с концентрацией ТМАО [58], другие свидетельствуют о способности кишечной палочки (более выраженной у тонкокишечных изолятов, чем у толстокишечных) осуществлять обратное превращение ТМАО в триметиламин (ТМА) [59]. Исходя только из этих фактов, причинно-следственные взаимоотношения дисбиоза и повышения ТМАО становятся неоднозначными, а возможность управления сердечно-сосудистыми рисками при помощи антибактериальной терапии требует продолжения исследований [60]. При этом прогностическая роль ТМАО для больных ХСН имеет серьезные доказательства [57]. Основой неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов ТМАО принято считать его способность потенцировать процессы фиброзирования и структурно-функциональное ремоделирование сердца [61, 62].

Значение микроскопических грибов в патогенезе ХСН, а также их влияние на проницаемость кишечника неизвестны. Тем не менее, многие исследователи отмечают повышение доли дрожжеподобных грибов рода кандида в микробиоценозе фекалий больных ХСН [2, 5]. Показано значение сенсибилизации организма к ним в атерогенезе [63]. Увеличение грибов рода *Candida* обнаружено [64] в составе кишечного

микробиоценоза крыс с экспериментальной ХСН. Не исключается участие микроскопических грибов в метаболизме холестерина, снижение которого при тяжелой ХСН считается фактором неблагоприятного прогноза. Так или иначе, уменьшение содержания кампестерола и латостерола A. Sawamura с соавт. связывают с неблагоприятным прогнозом при дилатационной кардиомиопатии, что требует дальнейшего изучения [65].

В настоящее время в литературе имеются сведения о наличии при ХСН напряженного иммунитета к вирусам. С.С. Заглиева с соавт. обнаружили антитела к цитомегаловирусам класса G у всех больных ХСН [66]. В работе была установлена прямая взаимосвязь уровня иммуноглобулинов M к цитомегаловирусам с концентрацией провоспалительных цитокинов и обратная – с показателями систолической функции левого желудочка. Интересные данные были получены также Е.В. Кручинкиной с соавт. при исследовании биопсийного миокарда у 12 больных декомпенсированной ХСН ишемической этиологии. В сердечной мышце авторами был выявлен вирус герпеса 6 типа в 7 случаях, вирус Эпштейна-Барр в 4 случаях [67]. Полного понимания происхождения относимых к вирусным антигенам в миокарде больных ХСН ишемической этиологии нет, но работы последнего времени [68] не оставляют сомнений, что большинство открытий о взаимодействии вирума желудочно-кишечного тракта с макроорганизмом, в том числе при ХСН, еще впереди.

Бифидо-, лакто- и пропионибактерии являются важным звеном в усвоении питательных веществ из пищи и поддержании колонизационной резистентности практически всех отделов кишечника, однако значение их снижения в патогенезе ХСН не имеет убедительных доказательств. Предполагают участие продуктов обмена этих микроорганизмов в регуляции антигенной и метаболической интеграции микробиоценоза кишечника. Известно о роли короткоцепочечных жирных кислот комменсальной флоры в подавлении ЛПС-индуцированного воспаления посредством влияния на синтез ИЛ-10 [69]. Имеются также факты, свидетельствующие о влиянии микробиоты желудочно-кишечного тракта на обмен полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), вовлеченность которых в патогенез ХСН не вызывает сомнений [70]. Установлено участие изомераз бифидобактерий в конъюгации линолевой и линоленовой кислот, доказано, что бифидобактерии способны преобразовывать линолевую кислоту в альфа-линоленовую [71], которая, в свою очередь, под действием эндо-генных десатураз превращается в эйкозапентаеновую кислоту (ЭПК) и докозагексаеновую кислоту (ДГК). Эти данные подтверждаются увеличением содержания ДГК и ЭПК в сыворотке и тканях при введении в рацион экспериментальных животных совместно с альфа-линоленовой кислотой штаммов бифидобак-

терий [72] и ростом представленности кишечной популяции бифидобактерий параллельно повышению ЭПК и ДГК в тканях мышей, получавших рыбий жир в сравнении с другими диетами [73]. Снижение ПНЖК и омега-3 индекса у пациентов с ХСН может быть обусловлено нарушением их метаболизма вследствие изменений МТКК.

Таким образом, при ХСН установлено нарушение артериальной, венозной и лимфатической циркуляции в органах пищеварения, приводящее к гипоксии и структурно-функциональной перестройке тонкой и толстой кишки, обуславливающей их дисфункцию. Тяжесть застойных явлений, по-видимому, прямо связана с возможностью проникновения молекул микробного происхождения в системный кровоток, увеличением условно-патогенной и уменьшением комменсальной микрофлоры в фекалиях и пристеночном слое толстой кишки больных, а также степенью дезинтеграции метаболического и антигенного взаимодействия микробиоты с макроорганизмом.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно следующим образом сформулировать положения, касающиеся механизмов участия МТКК в патогенезе ХСН и ремоделировании сердца: 1) активация местного, затем системного воспаления, его поддержание и прогредиентный характер поражения сердечной мышцы за счет кардиодепрессивного действия провоспалительных цитокинов и универсальных факторов пролиферации, развития дисбаланса матричных металлопротеиназ и их ингибиторов, инициации апоптоза, фиброза с утратой сократительного миокарда; 2) нарушение функционирования кишечной микробиоты как «метаболического реактора» с уменьшением выработки короткоцепочечных жирных кислот, ПНЖК в конъюгированном состоянии, увеличением в циркуляции ТМАО с возможным снижением систолической функции левого желудочка, изменением электрических свойств мембран кардиомиоцитов, увеличением риска внезапной сердечной смерти; 3) собственно кардиотокическое действие молекул микробного происхождения, которые, захватываясь клетками микроокружения или взаимодействуя с рецепторами кардиомиоцитов, способны вызывать развитие ремоделирования миокарда и его дисфункцию.

Высказанные предположения основываются на значительном количестве экспериментальных и клинических доказательств, хотя на сегодняшний день не совсем ясно, почему сопоставимый (и даже значительно более высокий) уровень эндотоксикемии при ряде заболеваний внутренних органов не вызывает поражения миокарда; какие механизмы лежат в основе увеличения проницаемости кишечной стенки для эн-

дотоксина в условиях гипоциркуляции, венозного застоя и мальабсорбции; какова роль других молекул микробного, вирусного и грибкового происхождения в активации иммунитета и ремоделировании сердца при ХСН; как изменяется микробиоценоз проксимальных отделов кишечника. Проведение дальнейших ис-

следований в этом направлении позволит не только совершенствовать наши знания относительно патогенеза ХСН, но и разработать новые стратегии ее терапии и профилактики.

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

References / Литература

1. Arutyunov GP, Kafarskaya LI, Bylova NA. Qualitative and quantitative indicators of the colon microflora in various functional classes of chronic heart failure. *Russian Heart Failure Journal*. 2005;5:176-80 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Былова Н.А. и др. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность. 2005;5:176-80].
2. Egorova EN, Kuzmina MI, Mazur VV, et al. Microbiocenosis and activity of the inflammatory process in the colon of the patients with chronic cardiac failure. *Clinical Medicine*. 2012;90(7):46-8. (In Russ.) [Егорова Е.Н., Кузьмина М.И., Мазур В.В., и др. Микробиоценоз и активность воспалительного процесса толстой кишки у больных хронической сердечной недостаточностью. Клиническая Медицина. 2012;90(7):46-8].
3. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353(9167):1838-42. DOI:10.1016/S0140-6736(98)09286-1.
4. Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(3):220-7. DOI:10.1016/j.jchf.2015.10.009.
5. Ebner N, Földes G, Schomburg L, et al. Lipopolysaccharide responsiveness is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;87:48-53. DOI:10.1016/j.yjmcc.2015.07.029.
6. Oliveira AJM, Farias LD, Mafra V, Cota J. The angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), gut microbiota, and cardiovascular health. *Protein Pept Lett*. 2017;24(9):827-32. DOI:10.2174/0929866524666170728145333.
7. Grinevich VB, Sas EI, Efimov OI, Denisov NL. The role of gut microbial-tissue complex in development of chronic systemic inflammation and insulin-resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Bulletin of the St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education*. 2010;2(4):19-24 (In Russ.) [Гриневич В.Б., Сас Е.И., Ефимов О.И., Денисов Н.Л. Роль микробно-тканевого комплекса кишечника в развитии хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Вестник Санкт-Петербургской Медицинской Академии Постдипломного Образования. 2010;2(4):19-24].
8. Polsinelli VB, Sinha A, Shah SJ. Visceral congestion in heart failure: right ventricular dysfunction, splanchnic hemodynamics, and the intestinal microenvironment. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(6):519-28. DOI:10.1007/s11897-017-0370-8.
9. Tang WH. We are not alone: understanding the contributions of intestinal microbial communities and the congested gut in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(3):228-9. DOI:10.1016/j.jchf.2015.12.004.
10. Arutyunov GP, Kafarskaya LI, Savelov NA, et al. Chronic heart failure: structural and microbiological changes in the colon. *Ter Arkhiv*. 2007;79(2):31-7 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Савелов Н.А., и др. Хроническая сердечная недостаточность: структурные и микробиологические изменения в толстой кишке. Терапевтический Архив. 2007;79(2):31-7].
11. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, et al. Morphofunctional changes in the small intestine in patients with chronic cardiac failure. *Ter Arkhiv*. 2004;76(2):40-4 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Серов Р.А., и др. Морфофункциональные изменения тонкой кишки у больных хронической сердечной недостаточностью. Терапевтический Архив. 2004;76(2):40-4].
12. Verbitskaya VS, Korpacheva OV, Khramykh TP. Dysfunction of small intestine mucosa in posttraumatic period of cardiac contusion. *Polytrauma*. 2011;3:84-8 (In Russ.) [Вербецкая В.С., Корпачева О.В., Храмых Т.П. Дисфункция слизистой оболочки тонкой кишки в посттравматическом периоде ушиба сердца. Поптравма. 2011;3:84-8].
13. Yue C, Ma B, Zhao Y, et al. Lipopolysaccharide-induced bacterial translocation is intestine site-specific and associates with intestinal mucosal inflammation. *Inflammation*. 2012;35(6):1880-8. DOI:10.1007/s10753-012-9510-1.
14. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Rylova NV, et al. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Intern J Cardiol*. 2008;125(2):240-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.11.103.
15. Falchuk EL, Markov AG. The study of barrier characteristics of Peyer's patches epithelium in rats. *Vestnik St. Petersburg University. Series 3. Biology*. 2015;3:75-86 (In Russ.) [Фальчук Е.Л., Марков А.Г. Изучение барьерных характеристик эпителия пейеровых бляшек крысы. Вестник СПбГУ. Серия 3. Биология. 2015;3:75-86].
16. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, et al. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;79(10):1426-30. DOI:10.1016/s0002-9149(97)00159-8.
17. Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:623-67. DOI:10.1146/annurev-immunol-030409-101330.
18. Podoprigora GI, Kafarskaya LI, Bainov NA, Shkoporov AN. Bacterial Translocation from intestine: microbiological, immunological and pathophysiological aspects. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2015;70(6):640-50 (In Russ.) [Подопригора Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А., Шкопоров А.Н. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. Вестник РАМН. 2015;70(6):640-50].
19. Betge S, Stingl M, Pfister W, et al. Investigation of bacterial translocation in chronic ischemic heart failure in the rat. *Clin Lab*. 2015;61(1-2):93-100. DOI:10.7754/clin.lab.2014.140719.
20. Zolotova NA, Akhrieva KhM, Zayratyan OV. Epithelial barrier of the colon in health and patients with ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2):4-13 (In Russ.) [Золотова Н.А., Архирея Х.М., Зайратян О.В. Эпителиальный барьер толстой кишки в норме и при изъязвленном колите. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2019;162(2):4-13]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-162-2-4-13.
21. Ivashkin KV, Shirokova EN, Ivashkin VT, et al. Myocardial Contractile Function in Patients with Liver Cirrhosis and Syndrome of Bacterial Overgrowth Syndrome. *Kardiologija*. 2019;59(4):67-73 (In Russ.) [Ивашкин К.В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. и др. Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста. Кардиология. 2019;59(4):67-73]. DOI:10.18087/cardio.2019.4.10252.
22. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2368-74. DOI:10.1093/eurheartj/ehi389.
23. Sandek A, Swidzinski A, Schroedl W, et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1092-102. DOI:10.1016/j.jacc.2014.06.1179.
24. Anikhovskaya IA, Salakhov IM, Yakovlev MYu. Intestinal endotoxin and stress adaptation and aging. *Bulletin of RANS*. 2016;1:19-24 (In Russ.) [Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении. Вестник РАН. 2016;1:19-24].
25. Kubyshkina NA, Gaivoronskaya VV, Arpchev VYa. Endotoxin-induced alterations of functional activity of lymphatic vessels. *Bulletin of the Russian Military Medical ACADEMY*. 2014;3(47):155-9 (In Russ.) [Кубышкина Н.А., Гайворонская В.В., Арчев В.Я. Эндотоксин-индуцированные изменения функциональной активности лимфатических сосудов. Вестник Российской Военно-медицинской Академии. 2014;3(47):155-9].
26. Pankov MN, Lobov GI. The inhibitory effect of IL-1 β on the contractile activity of smooth muscle capsule lymph nodes. *Regionarnoe Krovooobrasenie i Mikrocirkulaciya*. 2013;12(3):53-6 (In Russ.) [Панькова М.Н., Лобов Г.И. Ингибиторный эффект интерлейкина-1 β на сократительную деятельность гладких мышц капсуль лимфатических узлов. Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция. 2013;12(3):53-6].
27. Lobov GI, Pan'kova MN. Atrial Natriuretic Peptide Inhibits Spontaneous Contractile Activity of Lymph Nodes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;161(2):221-3 (In Russ.) [Лобов Г.И., Панькова М.Н. Предсердный натриуретический пептид ингибирует спонтанную сократительную деятельность лимфатических узлов. Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины. 2016;161(2):221-3].
28. Nalban N, Sangaraju R, Alavalapati S, et al. Arbutin Attenuates Isoproterenol-Induced Cardiac Hypertrophy by Inhibiting TLR-4/NF- κ B Pathway in Mice. *Cardiovasc Toxicol*. 2020;20(3):235-48. DOI:10.1007/s12012-019-09548-3.
29. Meng YY, Liu Y, Hu ZF, et al. Sanguinarine Attenuates Lipopolysaccharide-induced Inflammation and Apoptosis by Inhibiting the TLR4/NF- κ B Pathway in H9c2 Cardiomyocytes. *Curr Med Sci*. 2018;38(2):204-11. DOI:10.1007/s11596-018-1867-4.
30. Magi S, Nasti AA, Gratteri S, et al. Gram-negative endotoxin lipopolysaccharide induces cardiac hypertrophy: detrimental role of Na $^{+}$ -Ca $^{2+}$ exchanger. *Eur J Pharmacol*. 2015;746:31-40. DOI:10.1016/j.ejphar.2014.10.054.
31. Liu M, Mao C, Li J, et al. Effects of the Activin A-Follistatin system on myocardial cell apoptosis through the endoplasmic reticulum stress pathway in heart failure. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):374. DOI:10.3390/ijms18020374.
32. Gnauck A, Lentle RG, Kruger MC. Chasing a ghost? - Issues with the determination of circulating levels of endotoxin in human blood. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(3):197-215. DOI:10.3109/10408363.2015.1123215.
33. Xu X, Hicks C, Li Y, et al. Purified cell wall from the probiotic bacterium *Lactobacillus gasseri* activates systemic inflammation and; at higher doses; produces lethality in a rat model. *Crit Care*. 2014;18(4):R140. DOI:10.1186/cc13966.
34. Barros J.P, Gautier T, Sali W, et al. Quantitative lipopolysaccharide analysis using HPLC/MS/MS and its combination with the limulus amebocyte lysate assay. *J. Lipid. Res.* 2015;56(7):1363-69. DOI:10.1194/jlr.D059725.
35. Panchenko LF, Moiseev VS, Pirozhkov SV, et al. Blood Content of Markers of Inflammation and Cytokines in Patients With Alcoholic Cardiomyopathy and Ischemic Heart Disease at Various Stages of Heart Failure. *Kardiologija*. 2015;3:41-8 (In Russ.) [Панченко Л.Ф., Моисеев В.С., Пирожков С.В., и др. Содержание маркеров воспаления и цитокинов в крови больных алкогольной кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца на разных стадиях сердечной недостаточности. Кардиология. 2015;3:41-8].
36. Nordgren L, Sörensen S. Symptoms experienced in the last six months of life in patients with end-stage heart failure. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2003;2(3):213-17. DOI:10.1016/S1474-5151(03)00059-8.

37. Staller K, Khalili H, Kuo B. Constipation prophylaxis reduces length of stay in elderly hospitalized heart failure patients with home laxative use. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(11):1596-602. DOI:10.1111/jgh.13011.
38. Kalinkin MN, Osadchy VA, Bukanova TV. Clinical and morphological features of inflammatory and atrophic lesions of gastroduodenal zone in elderly patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease and role of microcirculation, hemostasis and gastric secretion disorders in their development. *Clinical Gerontology.* 2015;21(3-4):18-23 (In Russ.) [Калинкин М.Н., Осадчий В.А., Буканова Т.Ю. Клинико-морфологические особенности воспалительно-атрофических изменений гастродуоденальной зоны у больных пожилого возраста с застойной сердечной недостаточностью, сопутствующей ишемической болезни сердца, и роль нарушений микроциркуляции, гемостаза и желудочной секреции в их развитии. Клиническая Геронтология. 2015;21(3-4):18-23].
39. Karpukhin OY, Shakurov AF, Koporulina MO. Level of endotoxin as a criterion of severity of chronic constipation and efficiency of its treatment. *Practical Medicine.* 2014;5(81):58-61 (In Russ.) [Карпухин О.Ю., Шакуров А.Ф., Копорулина М.О. Уровень эндотоксина как критерий оценки тяжести хронического запора и эффективности его лечения. Практическая Медицина. 2014;5(81):58-61].
40. Cui X, Ye L, Li J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Sci Rep.* 2018;8(1):635. DOI:10.1038/s41598-017-18756-2.
41. Simbirtseva AS, Bylova NA, Arutyunov AG, et al. Prognostic role of body composition in patients with pneumonia associated with decompensated CHF. *Kardiologiya.* 2017;57(52):343-50 (In Russ.) [Симбирцева А.С., Былова Н.А., Арутюнов А.Г. и др. Прогностическая роль композиции тела у пациентов с пневмонией на фоне декомпенсации ХСН. Кardiologiya. 2017;57(52):343-50]. DOI:10.18087/cardio.2392.
42. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(16):1561-9. DOI:10.1016/j.jacc.2007.07.016.
43. Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2012;157(1):80-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.12.016.
44. Schaufelberger M, Ekman I, Björnsson E, et al. Intestinal paracellular permeability is not affected in chronic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(6-7):574-8. DOI:10.1016/j.ejheart.2007.02.005.
45. Zamolodchikova TS, Shiobonov BB, Tolpygo SM. Local renin angiotensin system of small intestine. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2015;124(12):97-104 (In Russ.) [Замолодчикова Т.С., Шибонов Б.Б., Толпиго С.М. Локальная ренин-ангиотензиновая система тонкой кишки. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2015;12(12):97-104].
46. Poleshchuk EO. Enhancing the effects of adrenaline on heart activity under the influence of intestinal endotoxin. *News of Medical and Biological Sciences.* 2010;2(3):46-50 (In Russ.) [Полещук Е.О. Усиление эффектов адреналина на деятельность сердца под влиянием эндотоксина кишечника. Новости Медико-биологических Наук. 2010;2(3):46-50].
47. Nagatomo Y, Tang WHW. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis. *J Card Fail.* 2015;21(12):973-80. DOI:10.1016/j.cardfail.2015.09.017.
48. Kamo T, Akazawa H, Suda W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174099. DOI:10.1371/journal.pone.0174099.
49. Osipov GA, Novikova VP, eds. Method of mass spectrometry of microbial markers as a method for assessing the parietal intestinal microbiota in diseases of the digestive system: Teaching-methodical manual. Saint Petersburg: Levsha; 2013 (In Russ.) [Осипов Г.А., Новикова В.П., ред. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения: Учебно-методическое пособие. СПб.: Левша; 2013].
50. Marsinkevich EV, Gavrilova AD. Effect of probiotics on the colon microflora of rats in chronic heart failure. *Problems of Health and Ecology.* 2013;3(37):114-17 (In Russ.) [Маринкевич Е.В., Гаврилова А.Д. Влияние пробиотиков на состояние микрофлоры толстого кишечника крыс при формировании хронической сердечной недостаточности. Проблемы Здоровья и Экологии. 2013;3(37):114-17].
51. Bykova NA, Kaferkaya LI, Chernaya ZA. Role of *C. difficile* in development of systemic inflammation in frequently hospitalized patients with CHF. *Journal of heart failure.* 2011;12(1):31-5. (In Russ.) [Былова Н.А., Каферская Л.И., Черная З.А. Роль *C. difficile* в развитии системного воспаления у часто госпитализирующихся пациентов с ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(1):31-5].
52. Mamic P, Heidenreich PA, Hedlin H, et al. Hospitalized patients with heart failure and common bacterial infections: a nationwide analysis of concomitant *Clostridium difficile* infection rates and in-hospital mortality. *J Card Fail.* 2016;22(11):891-900. DOI:10.1016/j.cardfail.2016.06.005.
53. Tuovinen, E, Keto J, Nikkilä J, et al. Cytokine response of human mononuclear cells induced by intestinal *Clostridium* species. *Anaerobe.* 2013;19:70-6. DOI:10.1016/j.anaeobe.2012.11.002.
54. Elikowski W, Małek-Elikowska M, Lisiecka M, Mozer-Lisewska I. Fatal course of takotsubo cardiomyopathy in a female with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Pol Merkur Lekar.* 2017;42(252):56-9.
55. Henke MT, Kenny DJ, Cassilly CD, et al. *Ruminococcus gnavus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2019;116(26):12672-7. DOI:10.1073/pnas.1904099116.
56. Ivashkin VT, Kashukh YA. Impact of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products on the proatherogenic metabolite TMAO production and gut microbiome changes in patients with coronary artery disease. *Voprosy Pitaniya.* 2019;88(4):25-33 (In Russ.) [Ивашкин В.Т., Кашукх Е.А. Влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита триметиламин-Н-оксида и кишечной микробиомой у пациентов с ишемической болезнью сердца. Вопросы Питания. 2019;88(4):25-33]. DOI:10.24411/0042-8833-2019-10038.
57. Zhou X, Jin M, Liu L, et al. Trimethylamine-N-oxide and cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *ESC Heart Fail.* 2020;7(1):188-93. DOI:10.1002/ehf2.12552.
58. Hayashi T, Yamashita T, Watanabe H, et al. Gut Microbiome and Plasma Microbiome-Related Metabolites in Patients With Decompensated and Compensated Heart Failure. *Circ J.* 2018;83(1):182-92. DOI:10.1253/circj.CJ-18-0468.
59. Hoyle L, Jiménez-Pranteda ML, Chilloux J, et al. Metabolic retroconversion of trimethylamine-N-oxide and the gut microbiota. *Microbiome.* 2018;6(1):73. DOI:10.1186/s40168-018-0461-0.
60. Kashukh EA, Poluektova EA, Kudryavtseva AV, et al. Effect of Rifaximin and a Multi-Strain Probiotic on the Intestinal Microbiome and Cardiovascular Risk Indicators in Patients with Coronary Heart Disease. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(4):38-49 (In Russ.) [Кашукх Е.А., Полуктова Е.А., Кудрявцева А.В., и др. Влияние рифаксимина и мультиштаммового пробиотика на кишечный микробиом и показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца. Российский журнал гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2019;29(4):38-49]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-4-38-49.
61. Yang W, Zhang S, Zhu J, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide accelerates fibroblast-myofibroblast differentiation and induces cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;134:119-30. DOI:10.1016/j.yjmcc.2019.07.004.
62. Li Z, Wu Z, Yan J, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis. *Lab Invest.* 2019;99(3):346-57. DOI:10.1038/s41374-018-0091-y.
63. Nurgeldyeva MD, Khodjakulii BG. Features of atherosgenesis at sensitivity increase to *Candida albicans*. *Eurasian Heart Journal.* 2013;1:70-5. (In Russ.) [Нургельдьева М.Д., Ходжакулиев Б.Г. Особенности атерогенеза при сенсибилизации организма к *Candida albicans*. Евразийский Кардиологический Журнал. 2013;1:70-5].
64. Martynkevich E.V., Soltanov V.V. Effect of administration of probiotics on the morphological and functional status of heart and colon of the rats. *Vestn of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical Science Series.* 2016;2:23-9 (In Russ.) [Маринкевич Е.В., Солтанов В.В. Влияние пробиотиков на морфофункциональное состояние сердца и толстой кишки крыс. Вестн Национальной академии наук Беларуси. Серия Медицинских Наук. 2016;2:23-9].
65. Sawamura A, Okumura T, Hiraiwa H, et al. Cholesterol metabolism as a prognostic marker in patients with mildly symptomatic nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 2017;69(6):888-94. DOI:10.1016/j.jcc.2016.08.012.
66. Zaglieva SS, Mammæv SN, Zagliev SG. Interconnection cytokines and infectious factors in patients with chronic heart failure due to coronary heart disease. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy.* 2013;1(6):28-33 (In Russ.) [Заглиева С.С., Маммæв С.Н., Заглиев С.Г. Взаимосвязь цитокинов и инфекционных факторов у больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца. Вестник Дагестанской Государственной Медицинской Академии. 2013;1(6):28-33].
67. Kruchinkina EV, Ryabova TR, Rogovskaya YuV, et al. The incidence and profile of cardiotropic viral antigens in the myocardium in patients with decompensated chronic heart failure with systolic dysfunction of ischemic origin. *The Siberian Medical Journal.* 2017;32(1):46-9 (In Russ.) [Кручинкина Е.В., Рябова Т.Р., Роговская Ю.В., и др. Встречаемость и профиль кардиотропных вирусных агентов в миокарде у больных декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией ишемического генеза. Сибирский Медицинский Журнал (Томск). 2017;32(1):46-9].
68. Carding SR, Davis N, Hoyle L. Review article: the human intestinal virome in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(9):800-15. DOI:10.1111/apt.14280.
69. Wang F, Liu J, Weng T, et al. The inflammation induced by lipopolysaccharide can be mitigated by short-chain fatty acid, butyrate, through upregulation of IL-10 in septic shock. *Scand J Immunol.* 2017;4:258-63. DOI:10.1111/sji.12515.
70. Wang C, Xiong B, Huang J. The Role of Omega3 Polyunsaturated Fatty Acids in Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients.* 2016;9(1):E18. DOI:10.3390/nu9010018.
71. Hennessy AA, Barrett E, Ross RP, et al. The production of conjugated α -linolenic, γ -linolenic and stearidonic acids by strains of bifidobacteria and propionibacteria. *Lipids.* 2012;47(3):313-27. DOI:10.1007/s11745-011-3636-z.
72. Wall R, Ross RP, Shanahan F, et al. Impact of administered bifidobacterium on murine host fatty acid composition. *Lipids.* 2010;45:429-36. DOI:10.1007/s11745-010-3410-7.
73. Patterson E, O'Doherty RM, Murphy EF, et al. Impact of dietary fatty acids on metabolic activity and host intestinal microbiota composition in C57BL/6J mice. *Br J Nutr.* 2014;111(11):1905-17. DOI:10.1017/S0007114514000117.

About the Authors / Сведения об авторах:

Власов Андрей Александрович [Andrey A. Vlasov]

eLibrary SPIN 2801-1228, ORCID 0000-0002-7915-3792

Саликова Светлана Петровна [Svetlana P. Salkova]

eLibrary SPIN 2012-8481, ORCID 0000-0003-4839-9578

Головкин Никита Владимирович [Nikita V. Golovkin]

ORCID 0000-0002-3064-9420

Гриневич Владимир Борисович [Vladimir B. Grinevich]

eLibrary SPIN 1178-0242, ORCID 0000-0002-1095-8787

Фенотип «инвертированной» сезонной вариабельности артериального давления

Горбунов В.М.^{1*}, Смирнова М.И.¹, Кошеляевская Я.Н.¹, Пануева Н.Н.²,

Фурман Н.В.³, Долотовская П.В.³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

² Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Россия

³ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Сезонная вариабельность артериального давления (АД), как правило, характеризуется типичным подъемом в зимний период. В последнее время определенное внимание уделяется обратной ситуации: летней уровень АД превышает зимний. Этот феномен получил наименование «инвертированная вариабельность артериального давления» (ИВАД). В статье обобщена имеющаяся на текущий момент информация по проблеме. Материалом послужили данные проекта HOMED-BP, а также собственное проспективное исследование авторов, в котором 770 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) из двух регионов Российской Федерации наблюдались в среднем 6,4 года. Согласно предварительным данным, ИВАД является распространенным феноменом и может наблюдаться у 15-25% больных АГ. Данный феномен наиболее часто встречается у пациентов, уже получающих длительную антигипертензивную терапию, в том числе, комбинированную; ассоциирован с приемом бета-адреноблокаторов. У пациентов с ИВАД по сравнению с пациентами с «нормальной» сезонной ВАД более длителен «стаж» АГ, более выражены некоторые факторы риска (курение). По данным исследования HOMED-BP у пациентов с ИВАД был отмечен наибольший риск сердечно-сосудистых осложнений (отношение рисков относительно референсной группы с «малой» «нормальной» сезонной ВАД составила 3,07; $p=0,004$). Таким образом, ИВАД является потенциально неблагоприятным фенотипом АД. Однако его воспроизводимость и прогностическое значение нуждаются в дальнейшем изучении. Особого внимания заслуживают индивидуальные характеристики пациентов с ИВАД, в частности, абсолютная величина сезонных колебаний АД при использовании различных методов измерения.

Ключевые слова: вариабельность артериального давления, фенотип артериального давления, инвертированная сезонная вариабельность.

Для цитирования: Горбунов В.М., Смирнова М.И., Кошеляевская Я.Н., Пануева Н.Н., Фурман Н.В., Долотовская П.В. Фенотип «инвертированной» сезонной вариабельности артериального давления. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):470-475.. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-13.

The "Inverse" Seasonal Blood Pressure Variability Phenotype

Gorbunov V.M.^{1*}, Smirnova M.I.¹, Koshelyaevskaya Y.N.¹, Panueva N.N.², Furman N.V.³, Dolotovskaya P.V.³

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

² Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

³ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

The seasonal blood pressure variability (BPV) is known to demonstrate a typical winter peak. Recently, more attention is paid to the opposite situation: the summer BP levels being higher than those in winter. This phenomenon is called inverse BPV. The present article summarizes recent data on this topic. The data of the HOMED-BP project, as well as the results of the original prospective study in 770 hypertensive patients from two Russian Federation regions (mean follow-up duration 6.4 years), were used. According to the preliminary knowledge, the prevalence of inverse BPV in hypertensive patients is relatively high (15-25%). This phenomenon is more typical for treated patients, particularly for those on combination therapy, and is associated with beta-blocker intake. Higher duration of hypertension and higher levels of some risk factors (smoking) characterize the patients with inverse BPV. According to the HOMED-BP data, patients with inverse BPV had the highest overall cardiovascular risk (hazard ratio in comparison with the reference group of "minimal" "normal" BPV was 3.07; $p=0.004$). In summary, inverse BPV is a potentially unfavorable BP phenotype. However, its reproducibility and prospective value deserve further investigation. The absolute magnitude of seasonal BPV in these patients, calculated using different BP measurement methods, warrants special attention.

Key words: blood pressure variability, blood pressure phenotype, "inverse" seasonal blood pressure variability

For citation: Gorbunov V.M., Smirnova M.I., Koshelyaevskaya Y.N., Panueva N.N., Furman N.V., Dolotovskaya P.V. Main The "Inverse" Seasonal Blood Pressure Variability Phenotype. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):470-475. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-13.

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

Введение

Давно известно, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность характеризуются типичной сезонной вариабельностью с пиком в зимний период и

минимумом – в летний. Эта закономерность прослеживается в течение многих лет в самых различных по этническому составу, возрасту и географическому местоположению популяциях [1-3]. Причины роста сердечно-сосудистых осложнений (ССО) многообразны, и включают активацию симпатической нервной системы, рефлекторную вазоконстрикцию, гиперкоагу-

Received/Поступила: 01.09.2020

Accepted/Принята в печать: 25.11.2020

ляцию, повышение уровня холестерина, влияние респираторных инфекций [4, 5]. Одним из важных факторов является уровень артериального давления (АД). Действительно, многочисленные исследования подтвердили наличие сезонных колебаний АД с максимумом зимой как у больных артериальной гипертонией (АГ), так и у нормотоников [6-9]. В связи с этим говорят о краткосрочном и долгосрочном воздействиях холодной погоды на уровень АД. Соответственно, повышение АД является одной из важнейших детерминант сезонного роста распространенности ССО.

Вышеописанная сезонная вариабельность АД (ВАД – зимний уровень превосходит летний) является типичной, нормальной. В то же время следует отметить, что обратное соотношение (зимний уровень АД ниже летнего – «инвертированная» вариабельность [ИВАД]) возможно не только теоретически¹. Об этом свидетельствуют данные некоторых исследований [6, 7, 10]; косвенным подтверждением служит также анализ средних значений сезонной ВАД и их стандартных отклонений в опубликованных исследованиях [10]. Неблагоприятное прогностическое значение ИВАД было показано на материале базы данных HOMED-BP, которое будет подробно разобрано ниже [10].

Целью настоящего обзора является описание известных особенностей ИВАД: частоты, характеристик пациентов, прогностического значения.

Наиболее обстоятельно эти вопросы были изучены в специальном анализе базы данных HOMED-BP (Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure) [10]. Изначальной целью исследования был сбор доказательств о преимуществах длительного самоконтроля АД (СКАД) в клинической практике. 3518 пациентов были рандомизированы в группы «нормального» (систолическое артериальное давление [САД] в пределах 125-134, диастолическое [ДАД] – 80-84 мм рт.ст.), либо «интенсивного» (САД < 125 мм рт.ст. и ДАД < 80 мм рт.ст.) контроля АД (данные домашних измерений). Стартовый антигипертензивный препарат (из группы antagonистов кальция, ингибиторов АПФ либо блокаторов рецепторов ангиотензина II) также избирался в случайном порядке. Медиана периода наблюдения составила 7,4 года. В течение этого периода антигипертензивная терапия усиливалась (titration) или уменьшалась (tapering) по ступенчатой схеме в зависимости от результатов СКАД.

СКАД выполнялся в соответствии с национальными рекомендациями Японии [11]: утром, не менее чем через час после пробуждения, в положении сидя после

2 мин отдыха, до завтрака и приема антигипертензивного препарата. При анализе данных учитывалось только первое измерение из выполненных в каждый день. К летнему периоду относили результаты, полученные в июле-августе, к зимнему – в январе-феврале. Для каждого года наблюдения вычислялись средние уровни домашнего АД. Сезон, на протяжении которого было выполнено меньше 5 измерений, считался пропущенным (missing value).

В итоге критериям включения: 1) период наблюдения ≥ 1 года, 2) отсутствие ССО в течение года после рандомизации, 3) наличие хотя бы одного достоверного показателя сезонной ВАД – соответствовало 2787 пациентов. Индивидуальная сезонная ВАД вычислялась как среднее по данным многолетних наблюдений (медиана 7,4 года); результаты СКАД, выполненного после наступления ССО, разумеется, не учитывались.

В зависимости от итоговых показателей ВАД пациенты были разделены на 4 группы: 1) ИВАД, 2-4) малая (small), средняя (middle) и значительная (large) ВАД (рис. 1). Таким образом, ИВАД составила отдельную группу, пациенты с «нормальной» сезонной ВАД были разделены на 3 равные группы. Целью подобного разбиения был поиск оптимальной, либо, наоборот, неблагоприятной сезонной динамики АД.

Конечными точками считали: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, транзиторную ишемическую атаку, возникновение стенокардии, коронарного атеросклероза и сердечной недостаточности. Отдельно выделяли «большие» ССО (major adverse cardiovascular events) [12] – первые три из указанных конечных точек.

Некоторые из наших работ также были посвящены изучению сезонной ВАД. В статье приведены оригинальные данные когортного проспективного исследования. Протокол описывался нами ранее [13, 14]. Первая часть была проведена в 2012-2014 гг., включали пациентов из двух регионов РФ (Иваново и Саратов), обратившихся по различным причинам на амбулаторный прием. Включение больных в исследование осуществлялось летом (июнь-август) и зимой (декабрь-февраль). Было выполнено два визита с интервалом 6 мес ± 7 дней. На каждом визите выполнялись стандартный опрос, антропометрия, измерения клинического АД автоматическим тонометром, СМАД (прибор BPLab, ООО Петр Телегин, Нижний Новгород, Россия). Оба запланированных визита прошли 770 пациентов. Вторая часть проводилась в 2017-2019 гг. и заключалась в проведении отсроченного проспективного наблюдения вышеописанных пациентов.

¹ В дальнейшем изложении сезонная ВАД для всех показателей оценивается как разность «зимний уровень минус летний уровень». Соответственно, «нормальная» ВАД положительна, ИВАД – отрицательна.

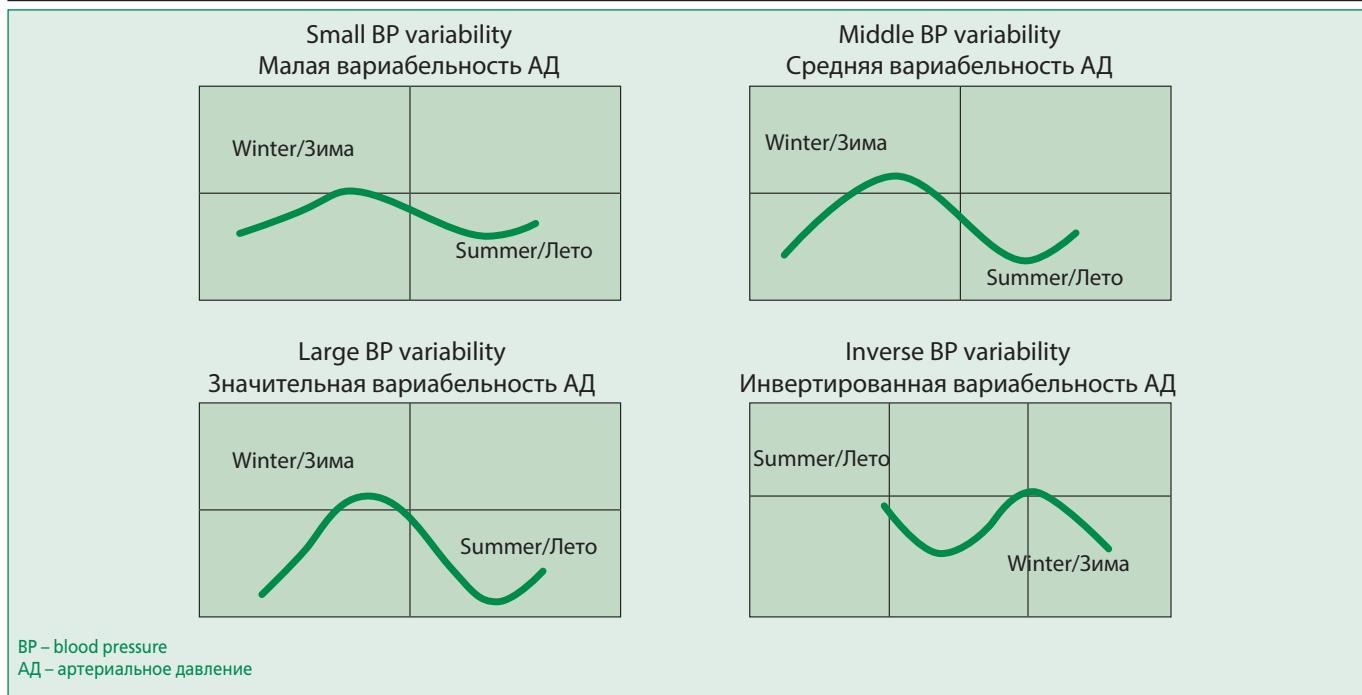


Figure 1. The seasonal blood pressure variability types

Рисунок 1. Виды сезонной вариабельности артериального давления

В среднем период наблюдения составил 6,4 года. Комбинированная первичная конечная точка включала: инфаркт миокарда, развитие нестабильной стенокардии, мозговой инсульт, транзиторную ишемическую атаку, развитие и/или прогрессирование сердечной недостаточности, прогрессирование ишемической болезни сердца (увеличение функционального класса стенокардии), реваскуляризацию любых артерий (пластика, стентирование, шунтирование), смерть по любой причине, в том числе, клиническую смерть с успешной реанимацией.

Методы и итоги статистического анализа были описаны нами ранее [14].

Частота ИВАД

В исследовании HOMED-BP распространенность ИВАД составила 13,3% для САД и 19,3% для ДАД. Точных данных о частоте ИВАД по данным других исследований нет. Однако анализ стандартных отклонений (SD) и ошибок (SE) подтверждает наличие ИВАД у определенного процента пациентов, получающих антигипертензивную терапию (АГ; предполагается нормальное распределение показателей сезонной ВАД). Так, в давней работе J. Minami с соавт. [15] у 50 больных АГ средняя величина сезонной ВАД по данным СКАД составила 4,7/3,3 ($SE=1,3/0,9$) мм рт.ст., из чего следует, что ИВАД наблюдалась приблизительно у 30% участников. В исследовании J. Nakajima с соавт. [16] аналогичные показатели для СМАД составили 8/4 ($SD=9/5$) мм рт. ст. у мужчин ($n=38$) и 5/2

($SD=11/6$) мм рт. ст. у женщин ($n=57$), что указывает на частоту ИВАД в пределах 19-37% [10].

В нашем исследовании выявлена высокая частота ИВАД (табл. 1). По данным офисных измерений она составила почти 50%. При использовании в качестве критерия 24-часового АД частота составила около 40%, и даже при использовании наиболее «строгого» определения (ИВАД 6 основных показателей СМАД) частота составила 23,2%.

По-видимому, ИВАД в популяции больных АГ широко распространена. Эту распространенность можно сравнить с частотой таких известных фенотипов АД, как маскированная АГ и гипертония «белого халата». Меньшую распространенность ИВАД в исследовании HOMED-BP можно объяснить более длительным сроком наблюдения для оценки сезонной ВАД. Это позволило определить группу пациентов с воспроизведимым феноменом ИВАД [10], использование только офисных измерений АД, вероятно, завышает частоту ИВАД.

Характеристики больных с ИВАД

Авторы исследования HOMED-BP не сообщают о каких-либо специфических характеристиках пациентов с ИВАД. Исключение составил более молодой возраст в сравнении с группами со средней и значительной ВАД. Разница составила 1,6-3,9 года при учете САД (p в пределах 0,041- $<0,001$) и 2,4-2,3 года при учете ДАД ($p<0,001$).

В нашей когорте пациенты с ИВАД отличались от группы с нормальной ВАД более длительным стажем

Table 1. The prevalence of “inverse” seasonal BP variability in the 770 hypertensive patient’s cohort (n=770) (adapted from [10])

Таблица 1. Частота «инвертированной» сезонной вариабельности различных показателей АД в когорте больных АГ (n=770) (адаптирован из [10])

Параметр	n (%)
Клиническое АД	
САД	375 (48,7)
ДАД	372 (48,3)
Амбулаторное АД	
САД (24 ч)	298 (38,7)
ДАД (24 ч)	295 (38,3)
САД (день)	293 (38,1)
ДАД (день)	283 (36,8)
САД (ночь)	316 (41,0)
ДАД (ночь)	375 (48,7)
Все 6 показателей	179 (23,2)

АГ – 8,4±9,3 против 6,1±7,8 года (p=0,008), а также более высоким значением индекса курения – 26,0±23,4 против 17,8±15,8 пачка/лет (p=0,009) (данные представлены как среднее±SD). Мы не обнаружили взаимосвязи ИВАД со среднесуточной температурой в дни проведения СМАД, а также с разностью температур между днями зимнего и летнего визитов.

Влияние антигипертензивной терапии

Наличие АГТ, а также ее изменения влияют на амплитуду сезонной ВАД. В частности, в исследовании HOMED-BP изучались варианты коррекции лечения. Раннее (сентябрь-ноябрь) зимнее усиление АГТ приводило к уменьшению сезонной ВАД, в сравнении с поздним (декабрь-февраль, p<0,001). То же относилось и к летней коррекции лечения (уменьшение доз антигипертензивного препарата). По мнению авторов своевременная коррекция терапии на основании результатов СКАД может привести к уменьшению сезонной ВАД и, потенциально, к уменьшению риска ССО [10]. Разумеется, это положение, как и целесообразность уменьшения АГТ, нуждается в доказательствах. ИВАД в данном исследовании специально не изучалась.

В нашей работе АГТ получали 477 пациентов (61,9%). Специальные сезонные изменения интенсивности АГТ протоколом предусмотрены не были. ИВАД была ассоциирована с приемом бета-адреноблокаторов (p=0,036), их принимали 29,1% пациентов, относившихся к группе ИВАД по строгим критериям и 21,5% остальных пациентов. При анализе данных всех 770 пациентов оказалось, что в ИВАД

ассоциирована и с более интенсивной АГТ. При использовании определения, основанного на вариабельности клинического АД, в группе ИВАД АГТ не получали 30,4% пациентов, в то время как в группе с нормальной ВАД – 43,0%. В комбинированной терапии нуждались 32,5% больных из группы ИВАД, и лишь 22,8% остальных пациентов (p<0,001) для обоих сравнений.

Прогностическое значение

К настоящему времени накоплено мало данных относительно взаимосвязи сезонной ВАД и жестких конечных точек. Только опосредованное отношение к теме имеет исследование I. Aubiniere-Robb с соавт. [17]. Авторы изучили показатели офисного АД (>169 000 измерений) у пациентов с АГ, посещавших клиники западной Шотландии (n=16 010). Данные об уровне АД были классифицированы на квартили в зависимости от ежемесячных метеорологических показателей (температура, заморозки, солнечная погода, дождь). По результатам 32-х летнего наблюдения наибольшая общая смертность отмечена у пациентов с самым сильным «ответом» АД на температуру окружающей среды (верхний quartиль на первом визите и нижний – на последующем). В отношении других метеорологических показателей достоверных результатов получено не было.

В исследовании HOMED-BP [10] общее количество ССО составило 79, из них «больших» – 45. В каждой из групп сезонной ВАД (см. выше) частота ССО составила менее 5%. Наибольший риск ССО отмечен в группе ИВАД (классификация проводилась на основании САД). При этом взаимосвязь риска ССО и величины сезонной ВАД оказалось U-образной: прогностически неблагоприятными были группы «значительной ВАД» (отношение рисков относительно группы «малой» ВАД 2,02; p=0,041) и ИВАД (отношение рисков=3,07; p=0,004).

В нашем исследовании сведения о конечных точках и витальном статусе получены у 528 больных, прошедших два визита, средний возраст 54,5±9,8 лет; 41,6% мужчин. Средняя продолжительность наблюдения составила 6,4±0,1 года. Конечные точки зарегистрированы у 50 больных, из них «большие» ССО [10] – у 37. Их распределение подробно описано в нашей более ранней публикации [14]. Необходимо отметить, что у 10 пациентов было зарегистрировано по 2 конечные точки, у 4 – по 3 конечные точки. Почти у всех этих пациентов (у 13 из 14) были инфаркт миокарда, либо нестабильная стенокардия.

Нам не удалось получить прямых доказательств взаимосвязи ИВАД и конечных точек. Более того, наличие конечных точек ассоциировалось с повышенной «нормальной» вариабельностью клинического САД и

Table 2. The relation between “winter-summer”

BP difference (M±SD) and end-points (n=528) [14]

Таблица 2. Величина разницы «зима-лето» (M±SD) в зависимости от наличия конечных точек (n=528) [14]

Параметр	КТ нет (n=478)	КТ есть (n=50)	p
ΔСАДкл	5,0±1,5	5,7±1,7	0,001
ΔДАДкл	3,2±0,8	3,3±1,1	0,490
ΔСАД24	0,9±1,6	0,9±2,1	0,827
ΔДАД24	1,6±1,2	0,2±1,1	<0,0001
ΔСАДд	2,0±1,5	2,3±2,2	0,161
ΔДАДд	2,3±1,1	0,9±1,0	<0,0001
ΔСАДн	-1,8±1,8	-2,8±1,8	<0,0001
ΔДАДн	-0,1±1,4	-1,8±1,2	<0,0001

Данные представлены в виде M±SD

Δ – разница показателей «зима-лето», кл – клиническое АД, 24 – усредненные показатели за 24 часа, д – усредненные показатели за дневной период, н – усредненные показатели за ночной период, КТ – конечные точки

тенденцией к ИВАД для показателей СМАД (табл. 2). Однако в отношении амбулаторного АД была отмечена диаметрально противоположная закономерность. Особого внимания заслуживает статистически значимое смещение в сторону ИВАД у больных с конечными точками 24-часового ДАД. Анализ чувствительности подтвердил гипотезу о взаимосвязи ИВАД для этого показателя и ССО, однако на грани статистической достоверности ($p=0,0497$). Таким образом, мы также наблюдали «U-образный эффект», однако в нашем случае этот эффект относился к разным методам измерения АД.

Возможные причины ИВАД

По мнению Т. Hanazawa с соавт. [10] ИВАД маловероятна у лиц с нормальным АД и наиболее характерна для пациентов, получающих АГТ. Возможно, инвертированная вариабельность отражает патологический «ответ» механизмов, регулирующих АД, на изменения температуры окружающей среды. Зимний подъем АД у больных с «нормальной» (ordinal) сезонной ВАД обусловлен активацией симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Эта физиологическая реакция может быть нарушена у части пациентов с АГ, что, возможно, объясняет уязвимость группы ИВАД в плане развития ССО. Второй причиной ИВАД может быть низкая приверженность АГТ, а также самостоятельная коррекция лечения пациентом. Это вполне вероятно, если летом больной отмечает сравнительно низкие цифры домашнего АД [18]. Теоретически ИВАД может наблюдаться у сезонных работников, например, занятых в сельском хозяйстве. Информацией о характере работы пациентов, как и о приверженности

АГТ авторы исследования HOMED-BP не располагают; у нас также нет подробных данных на этот счет об обследованной нами когорте. Таким образом, требуется специальное изучение причин ИВАД.

Заключение

В настоящее время очевидно дальнейшее усиление интереса к сезонной ВАД, которое ознаменовалось выпуском Консенсуса ESH на эту тему [19]. Одним из стимулов к созданию документа послужило исследование T. Gepts с соавт. [20], показавшее возможность диаметрально противоположной интерпретации результатов исследования с вмешательством у больных АГ в зависимости от учета или игнорирования сезонного фактора. По мнению G. Stergiou с соавт. [21] отсутствие поправки на сезонную вариабельность АД может привести также и к другим последствиям: недооценке воспроизводимости результатов измерения АД различными методами, неточному суждению об эффективности АГТ. Наконец, сезонный фактор может влиять даже на выраженность и достоверность взаимосвязи между повышенным уровнем АД и риском ССО.

Таким образом, накапливаются все новые факты и соображения, свидетельствующие о важности проблемы сезонной ВАД. Естественно, авторы первого Консенсуса по этой проблеме сосредоточили свое внимание на типичной, т.е. на нормальной ВАД. Действительно, по данным мета-анализа A. Kollias с соавт. [22] для большинства параметров в среднем характерна положительная сезонная ВАД: домашнее и офисное АД летом снижаются (САД/ДАД) на 6/3 мм рт.ст., а 24-х часовое АД – на 3,5/2 мм рт.ст. Исключение составляет ночной АД, для которого характерна умеренно выраженная ИВАД. По-видимому, клиническое и прогностическое значение нормальной сезонной ВАД подлежит изучению в первую очередь. Проблема ИВАД в Консенсусе [19] отражена весьма скромно.

В то же время результаты исследования HOMED-BP, а также наши собственные свидетельствуют о том, что у 15-25% пациентов с АГ наблюдается ИВАД. Согласно предварительным данным этот феномен воспроизводим (подтверждается результатами повторных СКАД [10], либо соответствует «строгим критериям»). В последнем случае все 6 основных показателей СМАД подтверждают ИВАД. По-видимому, пациенты с ИВАД составляют относительно «тяжелую» группу больных АГ. У них, по сравнению с пациентами с нормальной сезонной ВАД, выше риск ССО, более длителен стаж АГ, более выражены некоторые факторы риска (курение). Внимания заслуживает также проведенный нами индивидуальный анализ данных [13]. Значительная (> 10 мм рт.ст., нижний секстиль распределения) ИВАД отмечена примерно у 15% пациентов из обследованной нами когорты. Вполне возможно, что

для таких больных требуются особые подходы к диагностике и лечению АГ.

ИВАД пока изучена явно недостаточно. В проекте HOMED-BP и нашем исследовании использованы принципиально разные методы измерения АД (длительный СКАД и два СМАД в течение одного года соответственно). Поэтому только дальнейшие исследования покажут, является ли ИВАД устойчивым, практически важным фенотипом АД или представляет собой лишь эпизод в течении АГ. Мы предполагаем первое.

В таком случае практическое значения ИВАД будет состоять в необходимости коррекции АГТ у таких па-

циентов (преимущественно – «усиление» в летний период).

Вместе с тем в проведенных к настоящему времени исследованиях сравнительно мало внимания уделялось описанию индивидуальных характеристик сезонной ВАД и ее воспроизводимости при использовании различных методов измерения АД. Важность изучения этой проблемы для суждения о клиническом значении вышеописанного феномена не вызывает сомнений.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Van Rossum CT, Shipley MJ, Hemingway H, et al. Seasonal variation in case-specific mortality are there high risk groups& 25-year follow-up of civil servants from the first Whitehall study. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1109-16. DOI:10.1093/ije/30.5.1109.
2. Schinkawa A, Ueda H, Hasuo Y, et al. Seasonal variation of stroke incidence in Hisayama, Japan. *Stroke.* 1990; 21:1262-1267. DOI:10.1161/01.STR.21.9.1262.
3. Wang Y, Levy CR, Attia J, et al. Seasonal variation in stroke in the Hunter region, Australia: a 5-year hospital-based study, 1995-2000. *Stroke.* 2003;34:1144-50. DOI:10.1161/01.STR.0000067703.71251.B6.
4. Keatinge WR, Coleshaw SR, Cotter F, et al. Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface cooling; factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *Br Med J.* 1984; 289:1405-8. DOI:10.1136/bmj.289.6456.1405.
5. Ockene IS, Chiriboga DE, Stanek EJ 3rd et al. Seasonal variation in serum cholesterol levels: treatment implication and possible mechanisms. *Arch Intern Med.* 2004;164:863-70. DOI:10.1001/archinte.164.8.863.
6. Segal R, Cesana G, Bombelli M, et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arterioso Monitorato E Loro Associazioni.* *J Hypertens.* 1998;16(11):1585-92. DOI:10.1097/00004872-19981611-00004.
7. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi, et al. Weather-Related Changes in 24-Hour Blood Pressure Profile: Effects of Age and Implications for Hypertension Management. *Hypertension.* 2006;47(2):155-61. DOI:10.1161/01.HYP.0000199192.17126.d4.
8. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG. Seasonal variation in arterial blood pressure. *Br Med J.* 1982;285:919-23. DOI:10.1136/bmj.285.6346.919.
9. Rose G. Seasonal variation in blood pressure in man. *Nature.* 1961;189:235. DOI:10.1038/189235a0.
10. Hanazawa T, Asayama K, Watabe D, et al. Association between amplitude of seasonal variation in self-measured home blood pressure and cardiovascular outcomes: HOMED-BP (Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure) Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:1-14. DOI:10.1161/JAHA.117.008509.
11. Imai Y, Kario K, Shimada K, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home (Second Edition). *Hypertension Res.* 2012;35:777-95. DOI:10.1291/hypres.26.771.
12. Asayama K, Ohkubo T, Metoki H, et al. Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertens Res.* 2012;35:1102-10. DOI:10.1038/hr.2012.125.
13. Gorbunov VM, Smirnova MI, Koshelyaevskaya YaN, et al. Seasonal changes in blood pressure parameters in hypertensive patients in two regions of the Russian Federation: results of additional data analysis. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2018;5:70-6 (In Russ) [Горбунов В.М., Смирнова М.И., Кошелевая ская Я.Н., и др. Сезонные изменения показателей артериального давления у больных артериальной гипертонией в двух регионах Российской Федерации. Результаты дополнительного анализа данных. Профилактическая Медицина. 2018;5:70-6]. DOI:10.17116/profmed20182105170.
14. Gorbunov VM, Smirnova MI, Koshelyaevskaya YaN, et al. Seasonal blood pressure variability and its prognostic value in hypertensive patients (a prospective cohort study in two Russian Federation sites). *Profilakticheskaya Meditsina.* 2020;23(6):36-42 (In Russ) [Горбунов В.М., Смирнова М.И., Кошелевая Я.Н., и др. Изучение сезонной вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертонией с оценкой исходов (когортное проспективное исследование в двух городах Российской Федерации). Профилактическая Медицина. 2020;23(6):36-42]. DOI:10.17116/profmed20202306136.
15. Minami I, Kawano Y, Yshimitsu T, et al. Seasonal variations in office, home and 24 h ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 1996;14:1421-5. DOI:10.1097/00004872-199612000-00006.
16. Nakajima J, Kawamura M, Fujiwara T, et al. Body height is a determinant of seasonal blood pressure variation in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2000;23:587-92. DOI:10.1291/hypres.23.587.
17. Aubinire-Robb L, Jeemon P, Hastie CE, et al. Blood pressure response to patterns of weather fluctuations and effect on mortality. *Hypertension.* 2013;62:190-6. DOI:10.1161/HYPERTENSION-AHA.111.00686.
18. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Importance of therapy intensification and medication nonadherence for blood pressure control in patients with coronary disease. *Arch Intern Med.* 2008;168:488-94. DOI:10.1001/archinternmed.2007.72.
19. Stergiou GS, Palatini P, Modesti PA, et al. Seasonal variation in blood pressure: Evidence consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens.* 38:1235-43. DOI:10.1097/JHH.0000000000002341.
20. Gepts T, Nguen AM, Cleland C, et al. Accounting for blood pressure seasonability alters evaluation of practice-level blood pressure control intervention. *Am J Hypertens.* 2020;33:220-2. DOI:10.1093/ajh/hpz179.
21. Stergiou GS, Palatini P, Koliass A, et al. Seasonal blood pressure variation: a neglected confounder in clinical hypertension research and practice. *Am J Hypertens.* 2018;33(7):595-6. DOI:10.1093/ajh/hpa056.
22. Koliass A, Kiryakulidis KG, Stamboliu E, et al. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2020;38(5):791-8. DOI:10.1097/JHH.0000000000002355.

About the Authors / Сведения об авторах:

Горбунов Владимир Михайлович [Vladimir M. Gorbunov]
eLibrary SPIN 5111-1303. ORCID 0000-0001-5195-8997

Смирнова Марина Игоревна [Marina I. Smirnova]
ORCID 0000-0002-6208-3038

Кошелевская Яна Николаевна [Yana N. Koshelyaevskaya]
eLibrary SPIN 8660-0502, ORCID 0000-0001-5187-6190

Пануева Наталья Николаевна [Natalya N. Panueva]
eLibrary SPIN 4098-3522

Фурман Николай Викторович [Nikolai V. Furman]
ORCID 0000-0002-5686-6431

Долотовская Полина Владимировна [Polina V. Dolotovskaya]
eLibrary SPIN 8240-2328, ORCID 0000-0002-7515-1722

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы

Щенdryгина А.А.* , Жбанов К.А., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Данилогорская Ю.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Цацурова С.А., Агеева А.А., Беленков Ю.Н.

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

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) характеризуется широкой распространенностью и ассоциируется с высокой смертностью при отсутствии эффективных подходов к лечению. К настоящему времени ни один из исследованных лекарственных препаратов не показал своей способности модифицировать течение болезни. Отсутствие прогресса в лечении данного синдрома заставляет медицинское сообщество снова и снова изучать гетерогенную природу данного состояния и его патогенетические механизмы, а также пересматривать существующие диагностические подходы для СНсФВ. Сегодня сформировалось понимание того, что используемые диагностические критерии СНсФВ обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью и могут влиять на результаты клинических исследований. В настоящее время предложены к рассмотрению новые диагностические алгоритмы, эффективность использования которых продолжает изучаться. Также поднимается ряд вопросов относительно оптимизации текущих терапевтических подходов, завершены ряд исследований по оценке новых групп препаратов у данной категории пациентов, обсуждаются дальнейшие перспективы в лечении. Все это сформировало предпосылки для анализа накопленной информации и послужило целью настоящего обзора.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХСН, СНсФВ.

Для цитирования: Щенdryгина А.А., Жбанов К.А., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Данилогорская Ю.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Цацурова С.А., Агеева А.А., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):476-483. DOI:10.20996/1819-6446-2021-05-01.

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Current Diagnostic and Therapeutic Approaches

Shchendrygina A.A.* , Zhbanov K.A., Privalova E.V., Yusupova A.O., Danilogskaia Yu.A., Salakheeva E.Yu., Sokolova I.Ya., Tsatsurova S.A., Ageeva A.A., Belenkov Yu.N.

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

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a syndrome associated with high morbidity and mortality rates. Little progress has been in the treatment of this condition since its introduction some 30 years ago. It's accepted that HFpEF is heterogeneous in many ways, ethologically and phenotypically. The underlying mechanisms of the syndrome are not clear. Recently, it has been shown that the diagnostic criteria for HFpEF lacks sensitivity and specificity. Novel treatment approaches, which were developed based on current HFpEF pathophysiological concepts, did not show either clinical or prognostic benefit for patients. Therefore, there is an urgent need to revise current diagnostic approaches and to further investigate the underlying mechanisms. Recently, two novel diagnostic score systems were proposed: H2PEF and HFA-PEFF. Recently, a number of phase II and III randomised control trials have been completed. Here, the authors discuss the potential novel diagnostic approaches to HFpEF and treatment perspectives.

Keywords: chronic heart failure, heart failure with intact ejection fraction, CHF, HFpEF.

For citation: Shchendrygina A.A., Zhbanov K.A., Privalova E.V., Yusupova A.O., Danilogskaia Yu.A., Salakheeva E.Yu., Sokolova I.Ya., Tsatsurova S.A., Ageeva A.A., Belenkov Yu.N. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Current Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):476-483. DOI:10.20996/1819-6446-2021-05-01.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): a.shchendrygina@gmail.com

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) представляет собой одну из значимых и нерешенных проблем современной кардиологии. Высокая распространенность СНсФВ сохраняется и достигает 50% всех случаев ХСН, ежегодный прирост заболеваемости составляет около 1% [1]. Учитывая высокий уровень заболеваемости среди ассоциированных с СНсФВ состояний, в числе которых гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ожирение, прогнозируют, что такая динамика роста СНсФВ будет сохраняться, [2]. При этом, несмотря на то, что с момента описания данного варианта ХСН прошло уже более 30 лет, патогенетическая терапия

СНсФВ не разработана, в связи с чем поднимается ряд вопросов относительно существующего понимания патогенеза данного синдрома, а также релевантности используемых диагностических критериев.

В соответствии с существующими российскими и европейскими клиническими рекомендациями по ХСН диагностика СНсФВ основана на выявлении сочетания клинических симптомов, лабораторных (натрийуретический пептид [НУП]) и инструментальных критериев (структурно-функциональные изменения камер сердца по данным эхокардиографии) [1-3]. В настоящее время стало очевидно, что используемые критерии диагностики обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью. Полагают, что данный феномен связан с тем, что у ряда больных, особенно на ранних этапах развития болезни, проявление симптомов и эхокардиографических (ЭХО-КГ) признаков

Received/Поступила: 12.05.2021

Accepted/Принята в печать: 22.05.2021

диастолической дисфункции (ДД) может иметь место только при нагрузке [4], а значения НУП могут оставаться достаточно низкими [5]. Таким образом, используемые диагностические критерии не всегда позволяют идентифицировать данный синдром у пациентов с необъяснимой одышкой даже при условии высокой вероятности СНсФВ, что, безусловно, может оказывать существенное влияние на отбор пациентов для клинических исследований и, как следствие, на результаты. Все это определило необходимость пересмотра диагностических подходов к СНсФВ и способствовало разработке новых диагностических алгоритмов: шкала H2PEFF и шкала HFA-PEEF.

В настоящее время также остается нерешенным вопрос патогенетической терапии СНсФВ. В соответствии с рекомендациями существующие терапевтические подходы преимущественно направлены на контроль сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, ишемической болезни сердца [ИБС]) и устранение симптомов (диуретическая терапия у больных с признаками застоя) [1-3]. Ни одно из проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ) не продемонстрировало способность исследуемых препаратов (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы [БАБ], антагонисты минералокортикоидных рецепторов, дигоексин и ряд других) модифицировать течение болезни. В исследованиях TOPCAT (спиронолактон) и PARAGON (сакубитрил/валсартан) в ходе анализа подгрупп была продемонстрирована способность спиронолактона и сакубитрил/валсартана снижать частоту развития неблагоприятных исходов у ряда пациентов с СНсФВ [6,7]. Таким образом, перспектива использования данных препаратов в лечении СНсФВ продолжает обсуждаться, в ближайшее время ожидаются результаты РКИ по оценке влияния ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера (SGLT-2) и parenteralных препаратов железа на течение СНсФВ. Обновляющиеся представления об изменениях гемодинамики в условиях различной частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также выраженная хронотропная некомпетентность у больных с СНсФВ заставляют пересматривать эффекты терапии БАБ у данной категории пациентов [8]. Целью настоящего обзора является обсуждение новых диагностических подходов, а также перспектив терапии СНсФВ.

Современные критерии диагностики СНсФВ и предпосылки для разработки новых алгоритмов

В соответствии с российскими диагностическими критериями, которые согласуются с предложенными Европейским обществом кардиологов, диагноз СНсФВ устанавливается, если у пациента имеют место симптомы

ХСН (одышка, ортопноэ, ночные приступы сердечной астмы, утомляемость, усталость, плохая переносимость физических нагрузок, отеки), которые сопровождаются повышением уровня НУП, а также наличием структурно-функциональных изменений сердца по данным ЭХО-КГ (гипертрофия левого желудочка, увеличение индекса объема левого предсердия [ИОЛП], ДД) [1].

Недавно была проведена сравнительная оценка эффективности европейских (ESC) и американских критериев диагностики СНсФВ (обществ ACC/AHA и HFSA). В исследование был включен 461 пациент с СНсФВ (n=461). Среди них 205 больных соответствовали критериям ESC, 416 и 51 пациентов удовлетворяли критериям ACC/AHA, HFSA соответственно. Для подтверждения диагноза СНсФВ всем пациентам была проведена инвазивная оценка гемодинамики в ходе нагрузочного кардиопульмонального теста, «золотой стандарт» оценки давления наполнения левого желудочка (ДН ЛЖ), и, как следствие, диагностики СНсФВ. Инвазивно диагноз был подтвержден лишь у половины участников (n=243), из них критериям AHA/ACC соответствовали 222 пациента, критериям ESC и HFSA удовлетворял 161 и 41 пациент [9]. Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о недостаточной чувствительности и специфичности существующих критериев диагностики СНсФВ. Полагают, что такое несоответствие результатов может быть объяснено гетерогенностью проявлений всех используемых диагностических критериев, включая клинические симптомы, эхокардиографические параметры и уровни НУП.

Результаты проведенных исследований с инвазивной оценкой гемодинамики показывают, что у определенной доли больных СНсФВ, особенно на ранних этапах развития болезни, симптомы могут отсутствовать в покое и проявляются лишь при физической нагрузке [10]. У таких пациентов только при нагрузке будут иметь место характерные для СНсФВ нарушения гемодинамики: рост ДН ЛЖ, давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛК), снижение сердечного выброса, проявление хронотропной некомпетентности, которые и будут обуславливать появление одышки и повышенной утомляемости. Также важно подчеркнуть, что даже при наличии одышки у ряда таких пациентов могут отсутствовать аускультативные и рентгенологические признаки застоя по малому кругу кровообращения (МКК). Данный феномен обусловлен особенностями изменений легочной гемодинамики при СНсФВ, которые определяются значительным повышением фильтрационной способности лимфатической системы легких в условиях хронически повышенного ДН ЛЖ, а также ремоделированием легочных сосудов и мембранны альвеол [11].

Аналогично клиническим симптомам эхокардиографические признаки ДД также могут отсутствовать в

покое и проявляться лишь при физической нагрузке. Кроме того, важно подчеркнуть, что ЭХОКГ параметры оценки ДД имеют различную чувствительность и специфичность в отношении выявления повышенного ДН ЛЖ и ДД. К числу таких параметров относят: e/A (соотношение скоростей трансмитрального потока в раннюю [пик e] и позднюю [пик A] фазы), e' (скорость движения фиброзного кольца митрального клапана во время диастолы [чувствительность 46%, специфичность 78%]), а также ИОЛП (>30 мл/м², чувствительность 70%, специфичность 70%), скорость трикуспидальной регургитации и соотношение E/e' . E/e' имеет значимо высокую корреляцию ДЗЛК, которая, однако, зависит от выбранного уровня диагностической значимости (при $E/e' > 9$ чувствительность 78%, специфичность 76%; $E/e' > 13$, чувствительность 46%, специфичность 86%). Таким образом, ни один вышеуказанных показателей, оцененный изолированно, не может быть рекомендован для верификации ДД. В связи с этим в 2016 г. был предложен алгоритм диагностики ДД, который на основе комбинации вышеуказанных параметров позволяет верифицировать ДД и степень ее выраженности [12]. Важно обратить внимание, что даже использование такого комплексного подхода не всегда позволяет классифицировать всех пациентов с СНсФВ.

Кроме того, уровни НУП (N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида [NT-proBNP] и мозгового натрийуретического пропептида [BNP]), несмотря на их высокую отрицательную диагностическую способность (до 97%) [13], могут оставаться достаточно низкими у пациентов с СНсФВ даже при наличии симптомов [14]. Полагают, что данный феномен, прежде всего, связан с особенностями ремоделирования сердца у больных с СНсФВ. Известно, что факторами, определяющими выраженность изменений НУП, являются уровень повышения давления в камерах сердца и толщина их стенок. Наличие гипертрофии ЛЖ, которая часто наблюдается у пациентов с СНсФВ, может обусловливать недостаточное повышение НУП. Также было показано, что у больных с ожирением, состоянием, которое достаточно часто встречается при СНсФВ, уровни НУП значимо более низкие. В настоящее время у таких больных рекомендуют рассматривать более низкие диагностические значения НУП, на 50% ниже от принятых [15].

Таким образом, используемые диагностические критерии достаточно гетерогенны в своем проявлении, и не всегда позволяют верифицировать СНсФВ у пациентов с высокой вероятностью данного синдрома и необъяснимой одышкой. Также важно подчеркнуть возможность наличия специфических причин ХСН, сопровождающейся выраженной ДД, в частности, кардиомиопатии (инфилтративные, рестриктивные, генетически обусловленные и др.), верификация которых требует до-

полнительных диагностических подходов и может быть недооценена. Все это определило необходимость пересмотра существующих диагностических подходов у данной категории больных. Кроме того, сегодня имеются дополнительные диагностические методы, позволяющие в некоторой степени разрешить существующие проблемы диагностики: в частности, связь симптомов с ДД может быть определена в ходе проведения нагрузочной эхокардиографии [16], признаки застоя могут быть дополнительно оценены методом ультразвукового исследования легких [17], специфическая этиология СНсФВ может быть верифицирована при помощи магнитно-резонансной томографии сердца.

Новые алгоритмы диагностики СНсФВ

В 2018 г. были предложены к рассмотрению новые алгоритмы диагностики СНсФВ: H_2PEFF и $HFA-PEEF$ [4,18].

Шкала H_2PEFF в большей степени ориентирована на оценку вероятности СНсФВ у больных с необъяснимой одышкой [18], и была разработана на когорте пациентов ($n=442$), у которых имела место одышка неясного генеза, и которым проводилась инвазивная оценка нарушений гемодинамики в ходе диастолического стресс-теста. По данным инвазивной оценки диагноз СНсФВ был подтвержден у 267 больных, у 167 пациентов одышка имела некардиальные причины. На основании результатов многофакторного анализа были выделены один демографический (возраст), один эхокардиографический (E/e') и четыре клинических (ожирение, гипертония, фибрillation предсердий [ФП], легочная гипертензия) значимых параметра, которые и были включены в шкалу. Для параметров был определен вес и присвоено соответствующее количество баллов. Так, ожирению (индекс массы тела [$ИМТ > 30$ кг/м²]) присвоено 2 балла, наличие гипертонии (прием двух и более антигипертензивных препаратов) ассоциируется с 1 баллом, ФП (пароксизмальная, персистирующая) дает 3 балла. Легочная гипертензия (СДЛА > 33 мм рт.ст., возраст старше 60 лет – 1 балл, $E/e' > 9$) ассоциируются с 1 баллом. По сумме баллов оценивается вероятность кардиального генеза одышки, связанной с СНсФВ. Наличие 0-1 балла позволяет исключить диагноз. Шесть баллов и выше свидетельствуют о наличии СНсФВ. Исследование позволило установить высокую эффективность данной шкалы (площадь под кривой [$AUC = 0.88$]), разграничить пациентов с СНсФВ от тех, у кого данного синдрома нет. Разработанная шкала также была валидизирована на когорте 100 человек с аналогичным соотношением пациентов с СНсФВ и больных с некардиальной одышкой (61 против 39).

Продолжают накапливаться данные о высокой чувствительности и специфичности шкалы в определении

вероятности СНсФВ. Так, в когорте больных СНсФВ исследования Alberta HEART [19] было установлено, что наличие 2 и более баллов по шкале обладает 89% чувствительностью выявления СНсФВ, 6 баллов и более позволяют исключить СНсФВ со специфичностью 82% [20]. Кроме того, была продемонстрирована прогностическая значимость шкалы. Так, в когорте пациентов СНсФВ исследования TOPCAT было показано, что частота неблагоприятных исходов значительно выше среди тех, у кого количество баллов по шкале превышает 6 [21].

Алгоритм HFA-PEEF разработан группой экспертов европейского общества кардиологов. Цель данного алгоритма – не только определить вероятность СНсФВ, но и классифицировать всех пациентов, у которых имеет место необъяснимая одышка, исключая другие возможные причины развития симптомов и ДД. В соответствии с данным алгоритмом на первом этапе у пациентов с необъяснимой одышкой оценивается вероятность СНсФВ (аналогично тому, как это предусмотрено европейскими рекомендациями), а также определяется толерантность к физической нагрузке. Диагноз СНсФВ рассматривается как вероятный, если при рутинном кардиологическом обследовании (сбор анамнеза, ЭКГ и ЭХО-КГ, общий и биохимический анализ крови) не идентифицированы некардиальные причины одышки, отсутствуют ИБС, поражение клапанного аппарата, анемия, нарушения ритма, заболевания бронхолегочной системы, также существует хотя бы один из следующих факторов риска: возраст старше 70 лет, избыточная масса тела и ожирение, метаболический синдром/сахарный диабет, снижение физической активности, гипертония, ФП, патологические изменения на ЭКГ (помимо ФП), повышение уровня НУП (BNP >35 пг/мл, NT-proBNP > 125 пг/мл). Далее, на втором этапе таким пациентам рекомендуется проведение эхокардиографии с оценкой всех параметров диастолической дисфункции ЭХО-КГ и определение уровня НУП (если это не было сделано ранее) для последующего определения оценки больших и малых критериев СНсФВ, разработанных экспертами.

Данные критерии представляют собой эхокардиографические параметры, характеризующие структурно-функциональные изменения камер сердца, характерные для больных СНсФВ (e' перегородки и боковой стенки, E/e' , триkuspidальная регургитация [СДЛА], глобальная продольная деформация, ИОЛП, индекс массы миокарда ЛЖ, относительная толщина стенок ЛЖ), а также уровни НУП (разные диагностические значения для больных с ФП и синусовым ритмом), где каждый критерий имеет вес в баллах. При этом разные значения одних и тех же параметров могут соответствовать как большим, так и малым критериям. Значения, которые специфичны для СНсФВ, рассмат-

риваются как большие критерии, в то время как значения высокочувствительные, но менее специфичные принимают за малые критерии [4]. Например, значение параметра E/e' более 15 соответствует большому критерию (2 балла), а E/e' , равное 9-14 соответствует малому критерию (1 балл). На основании суммы баллов судят о наличии СНсФВ: если количество баллов 5 и более, диагноз СНсФВ рассматривается как вероятный, а в случае, если количество баллов менее 2, диагноз СНсФВ исключается. При наличии 2-4 баллов рекомендуется проведение диастолического стресс-теста (инвазивный или неинвазивный), третий этап.

Инвазивный стресс-тест представляет собой исследование гемодинамики методом катетеризации сердца при выполнении физической нагрузки с определением ДЗЛК. Не инвазивной альтернативой данному методу является эхокардиография с физической нагрузкой, в ходе которой оцениваются параметры ДД. Таким образом, диастолический стресс-тест позволяет подтвердить/исключить диагноз СНсФВ у тех пациентов, у которых симптомы ДД имеют место только при нагрузке.

Важно также подчеркнуть, что данный алгоритм подчеркивает важность поиска специфической этиологии у пациентов с признаками ХСН и выраженной ДД [4]. Таким образом, у тех пациентов у которых имеют место признаки (анамнестические, клинические, инструментальные), повышающие вероятность наличия кардиомиопатии (инфилтративные, рестриктивные, воспалительные или генетически обусловленные кардиомиопатии) рекомендуется проведение дополнительных исследований, в числе которых – магнитно-резонансная томография сердца, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, сцинтиграфия миокарда, биопсия или генетические исследования.

Диагностическая значимость HFA-PEEF алгоритма была оценена в недавнем исследовании с использованием двух независимых когорт хорошо обследованных пациентов СНсФВ (когорта Маастрихтского Университета ($n=228$) и Северо-Западного Университета Чикаго ($n=459$), у которых диагноз был установлен на основании критериев ESC [22]. Было показано, что диагностическая точность выявления СНсФВ при наличии высокого балла (5-6 баллов) составила 93% (AUC), специфичность достигала 93%, положительное прогностическое значение – 98%, отрицательное прогностическое значение – 73%. Низкий балл по шкале (0-1) позволял исключить СНсФВ с точностью 90% (AUC), чувствительность составила 99%, отрицательное прогностическое значение – 73%. При этом важно подчеркнуть, что около трети пациентов (36%) имели балл 2-4, что соответствовало промежуточной вероятности СНсФВ.

Также были проведены исследования по сравнительной оценке диагностической значимости обеих шкал. В японской когорте пациентов с СНсФВ ($n=7576$ исследование PURSUIT) [23] средний балл по шкале H₂PEFF составил $4,0 \pm 1,8$, при этом низкая вероятность СНсФВ (0-3 балла) отмечалась у 40,3% [24]. Средний балл по шкале HFA-PEFF составил $5,0 \pm 0,8$ (даже при отсутствии параметра глобальной продольной деформации (GLS)). У всех пациентов балл был ≥ 2 , а доля больных с высокой вероятностью СНсФВ (5-6 баллов) составляла 88,3%. Важно отметить, что значимой корреляции баллов шкал отмечено не было. Высокий балл по шкале HFA-PEFF значимо ассоциировался с частотой неблагоприятных исходов (комбинированная конечная точка: смерть, госпитализация по поводу ХСН и инсульт). В другом исследовании проводилась сравнительная оценка прогностической значимости двух шкал: изучалась когорта пациентов исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), у которых имела место необъяснимая одышка, но диагноз СНсФВ отсутствовал ($n=641$). Было установлено, что пациенты с высоким количеством баллов по обеим шкалам ($H2FPEF > 6$, $HFA-PEFF > 5$) имеют значимо более высокие риски развития неблагоприятных событий (госпитализация по поводу ХСН и смерть), которые сопоставимы с таковыми у пациентов с СНсФВ [25]. При этом важно подчеркнуть, что в данном исследовании одновременно по двум шкалам высокий балл определялся лишь у 4% пациентов, а 28% из них имели высокий риск только по одной шкале.

Таким образом, предложенные шкалы позволяют систематизировать подходы к оценке вероятности СНсФВ у пациентов с необъяснимой одышкой СНсФВ. Тем не менее, наряду с преимуществами шкалы имеют и некоторые ограничения. В частности, шкала H2FPEF не позволяет классифицировать всех пациентов с необъяснимой одышкой, шкала HFA-PEEF позволяет решить эту задачу, но доступность используемых в алгоритме диагностических методов в настоящее время ограничена в рутинной клинической практике. Диагностическая точность и прогностическая значимость обеих шкал продолжает изучаться.

Современные подходы терапии СНсФВ

В настоящее время не существует терапии, которая позволила бы модифицировать течение болезни и улучшить выживаемость пациентов с СНсФВ. Результаты проведенных РКИ не показали влияния на прогноз основных классов препаратов, успешно применяемых в лечении ХСНФВ, в числе которых ИАПФ, антагонисты рецепторов альдостерона (АРА), БАБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы не-прилизина, а также диоксина [1]. Важно подчеркнуть, что ряд из перечисленных препаратов, в числе которых

небиволол, диоксин, спиронолактон и кандесартан продемонстрировали свою способность снижать частоту госпитализаций, а спиронолактон и сакубитрил/валсартан показали влияние на смертность у определенных групп пациентов [6,7]. Так вторичный анализ исследования TOPCAT показал, что спиронолактон статистически значимо снижал частоту развития неблагоприятных исходов (комбинированная: смерть, ВСС с успешной реанимацией, госпитализация по поводу ХСН) в американской популяции пациентов с СНсФВ, доля которых в исследовании составила около 50% [6]. В исследовании PARAGON в ходе анализа подгрупп продемонстрирована способность сакубитрил/валсартана снижать смертность у пациентов с СНсФВ [7]. Таким образом, перспектива использования данных препаратов в лечении СНсФВ продолжает обсуждаться. В настоящее время Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) рассматривает вопрос о применении спиронолактона и сакубитрил/валсартана у данной категории пациентов, решение вопроса ожидается [26,27].

В настоящее время терапия СНсФВ сводится преимущественно к лечению сопутствующей патологии и застоя. В рекомендациях по ХСН сообщается о важности контроля цифр артериального давления, уровня гликемии, лечения ИБС, а также подчеркивается необходимость физической реабилитации (класс рекомендаций IA). Также отмечается важность диуретической терапии у пациентов с признаками задержки жидкости. Важно подчеркнуть, что у больных с СНсФВ, особенно на ранних этапах болезни, признаки застоя не всегда легко идентифицировать методами аускультации и рентгенографии [17]. В настоящее время широко изучается роль применения ультразвукового исследования (УЗ) легких для выявления застоя по МКК у данной категории пациентов. Метод внесен в Европейские рекомендации по ХСН, где его применение предлагаются как вспомогательный способ оценки застоя (класс рекомендаций IIБ, уровень доказательности С) [3], также продолжаются дальнейшие исследования по оценке применения метода у больных с ХСН: так, было показано, что использование ультразвукового исследования легких как на амбулаторном этапе, так и на момент выписки позволяет идентифицировать тех пациентов с ХСН, у которых повышен риск декомпенсации [17]. Кроме того, было установлено, что оптимизация диуретической терапии под контролем ультразвукового исследования легких у пациентов с ХСН на амбулаторном этапе ассоциируется с более низкой частотой декомпенсации, а также улучшением физической активности (по данным теста 6-ти минутной ходьбы [Т6МХ]) [28]. Таким образом, УЗ легких может являться перспективным методом с точки зрения оценки эуво-

лемии, контроля проведения диуретической терапии, а также ранних признаков декомпенсации ХСН, в том числе, и у пациентов с СНсФВ, что в настоящий момент представляет собой непростую задачу.

У больных СНсФВ пересматриваются эффекты БАБ, которые назначаются пациентам с СНсФВ преимущественно для коррекции сопутствующих заболеваний [8]. Исходно полагали, что в условиях низкой ЧСС увеличение периода диастолы и, соответственно, периода наполнения ЛЖ должно иметь положительное влияние у пациентов СНсФВ, при этом гемодинамические эффекты брадикардии целенаправленно не исследовались у данной группы больных. Обращает на себя внимание факт, что в условиях индуцированной тахикардии (стимуляция предсердий с ЧСС 100-120/мин) у здоровых добровольцев и пациентов с СНсФВ отмечалось значимое снижение ДН ЛЖ [29], хотя гемодинамические эффекты хронически повышенной ЧСС у пациентов с СНсФВ не исследовались. Данные результаты дают основания полагать, что брадикардия может способствовать повышению ДН ЛЖ. В РКИ по оценке роли БАБ у пациентов с СНсФВ показано, что на фоне проведения терапии отмечается повышение в НУП (CIBIS-LED, SWEDIC). В исследовании SWEDIC также сообщалось о прогрессировании симптомов в группе больных, получающих карведилол. При этом при отсутствии положительного влияния БАБ на прогноз в РКИ (SENIORS, ФВ>35) и (J-GHF, ФВ>40%) применение карведилола не сопровождалось ростом неблагоприятных эффектов в группе больных с ФВ более 50%. Кроме того, показано, что у больных с СНсФВ имеет место выраженная хроноторопная некомпетентность, которая может усугубляться на фоне терапии БАБ [30]. Таким образом, вопрос о роли данной группы препаратов у пациентов с СНсФВ остается открытым.

Современная концепция патогенеза СНсФВ и перспективы ее использования для разработки новых терапевтических подходов

Неудовлетворительные результаты проведенных РКИ заставили вновь обратиться к изучению патогенетических механизмов СНсФВ. В настоящее время установлено, что у больных с СНсФВ значимую роль может играть фиброз миокарда, а также нарушение релаксации кардиомиоцитов – состояние, которое может быть обусловлено рядом процессов, включая нарушение внутриклеточного обмена кальция, а также дисфункцией основного структурного белка кардиомиоцитов – тайтана. В соответствии с современной концепцией патогенеза СНсФВ, предложенной Paulus and Tchopre, в основе описанных нарушений лежит персистирующее системное воспаление, развивающееся на фоне коморбидностей (гипертоническая болезнь, сахарный

диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких и др.) [31]. Воспаление приводит к развитию дисфункции эндотелия (ДЭ) коронарных микрососудов, повышению концентрации реактивных форм кислорода (РФС), снижению оксида азота (НО). Данные процессы способствуют снижению уровней растворимой гуанилатцилазы (рГЦ), циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активности протеинкиназы G (ПКГ), основных регуляторов гипертрофии кардиомиоцитов и процессов их релаксации, приводя к нарушению комплаенса миокарда ЛЖ и росту ДН ЛЖ [31].

Описанная теория легла в основу разработки ряда лекарственных препаратов, которые, действуя через различные сигнальные пути, в конечном итоге могли бы приводить к росту цГМФ и активности ПКГ. Исследовались НО-зависимый и НУП-зависимый пути активации цГМФ. В частности, изучались прямые донаторы НО (INDIE-HFpEF) [32], а также препараты, препятствующие разрушению НУП (ингибитор неприлизина сакубитрил/валсартан) (PARAGON, PARAMOUNT) [7,33]. Кроме того, изучались прямые стимуляторы рГЦ (версигуат, пралисигуат) (CAPACITY-HFpEF, VITALITY) [34,35] и ингибиторы фосфодиэстазы-5 (RELAX) [36]. Назначение данных препаратов не приводило к росту пика потребления кислорода (VO₂) (INDIE-HFpEF, RELAX, CAPACITY-HFpEF) [32,34,36], изменению качества жизни (KCCQ) (VITALITY) а также улучшению функционального статуса (T6MX) или прогноза (PARAGON) [7,32,34-36]. Следует отметить, что на фоне терапии сакубитрилом/валсартаном регистрировалось значимое снижение NTproBNP (PARAMOUNT) [33]. Вероятно, существующая концепция патогенеза, все-таки, не полностью описывает процессы, происходящие в миокарде у данной категории больных. При этом следует обратить внимание, что единственным недостаточно исследованным звеном данной концепции с терапевтической точки зрения является системное воспаление. В небольшом исследовании (n=31) (DHART2) введение ингибитора ИЛ-1 в течение 12 нед (анакинира) не привело к изменению пика потребления кислорода (VO₂) через 4, 12, 24 нед [37].

С другой стороны, неудовлетворительные результаты проведенных исследований также могут быть объяснены гетерогенностью популяции больных СНсФВ, включенных в исследования, ввиду особенностей используемых диагностических критериев. Важно подчеркнуть, что больные с доказанной СНсФВ могут быть гетерогенны с точки зрения выраженности ремоделирования разных камер сердца: показано, что до 30% пациентов с СНсФВ имеют дисфункцию правого желудочка, наличие которой является самостоятельным независимым предиктором неблагоприятных исходов [38,39]. Кроме того, у ряда больных может иметь место нарушение сократительной спо-

собности миокарда, наличие которого ассоциируется с более высокой частотой внезапной сердечной смерти и значимо ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у данной категории больных [40-42]. Таким образом, фенотипирование СНсФВ является одним из приоритетных направлений исследований в области СНсФВ [43-45]. Обсуждался вопрос, рассматривать ли данную форму СНсФВ как классический вариант СНсФВ, когда пациенты имеют типичные для данного синдрома факторы риска и сопутствующие заболевания, чтобы ограничить данную форму от кардиомиопатий, при которых имеет место специфическая причина ДД и ХСН [4].

Перспективы терапии СНсФВ

В настоящее время также продолжаются РКИ по оценке влияния ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (SGLT2), которые уже продемонстрировали свою способность снижать частоту неблагоприятных исходов у пациентов ХСНФВ. Среди них необходимо отметить исследование DELIVER (дапаглифлозин 10 мг/сут, n=4700, ФВ>40%, NYHA II-IV, конечные точки: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализация по поводу ХСН, неотложный визит по поводу ХСН) и исследование EMPERIOR-Preserved (NCT03057951: эмпаглифлозин 10 мг/сут, n=4126 ФВ>40%, конечные точки смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализация по поводу ХСН – продолжается набор в исследование). Набор пациентов в исследование DELIVER завершен, и результаты ожидаются в 2021 г. Обнадеживающими в отношении перспективы данной группы препаратов стали результаты исследования SOLOIST-WHF (NCT03521934), целью которого было оценить эффективность раннего назначения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (SGLT- 2/SGLT- 1) во всех трех группах ХСН (ХСНФВ, СНпФВ и СНсФВ) [46].

Была отмечена способность препарата снижать частоту развития неблагоприятных исходов (смерть, госпитализация по поводу ХСН, неотложная консультация по поводу ХСН) независимо от ФВ, в том числе, и в подгруппе пациентов СНсФВ, доля которых в исследовании составила 20% (n=256). Однако важно подчеркнуть, что данное исследование было прекращено по причине пандемии, таким образом, значимость данных результатов требует дальнейшего изучения [46]. Также следует отметить исследование по оценке клинической эффективности использования внутривенных

References / Литература

1. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083 (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Mareev VYu, 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

препаратах железа (железа карбоксимальтозат) (FAIR-HFpEF [NCT03074591]) у больных СНсФВ, результаты которого могут быть опубликованы в 2021-2022 гг.

Заключение

СНсФВ по-прежнему остается нерешенной проблемой современной кардиологии, что связано с недостаточным пониманием патофизиологических процессов, лежащих в основе развития и прогрессирования данной патологии, а также недостаточной чувствительностью и специфичностью используемых в настоящий момент диагностических критерии для верификации данного синдрома, определяющих формирование гетерогенной популяции больных для проведения РКИ. В настоящий момент предпринимаются шаги по разработке более чувствительных и специфичных методов диагностики СНсФВ, среди которых необходимо отметить шкалы H₂PEFF и HFA-PEEF, исследования по валидизации и оценке точности данных шкал продолжаются. В настоящее время терапия СНсФВ преимущественно направлена на лечение коморбидностей и застоя. Ожидаются результаты исследований по оценке роли ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера и железа карбоксимальтозата, а также решения о возможности применения спиронолактона, сакубитрил/валсартана у данного ряда пациентов с СНсФВ. При этом, безусловно, остаются актуальными вопросы дальнейшего изучения патофизиологии СНсФВ и фенотипирования ХСН для разработки оптимального дизайна клинических исследований СНсФВ и персонифицированного подхода.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90089, научного гранта «Клиническая и прогностическая значимость нейрорегулина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и его взаимосвязь с маркерами окисидативного стресса, фиброза и воспаления».

Financing. The study was performed with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project No. 20-315-90089, scientific grant "Clinical and prognostic significance of neuregulin-1 in patients with chronic heart failure with intact ejection fraction and its relationship with markers of oxidative stress, fibrosis and inflammation".

acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologija. 2018;58(65):8-158 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические Рекомендации ОСЧН-РКО-РМФОТ. Сердечная Недостаточность: Хроническая (ХСН) И Острая Декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, Профилактика И Лечение. Кардиология. 2018;58(65):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.

3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-2200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.

4. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317. DOI:10.1093/eurheartj/ehz641.
5. Brunner-La Rocca HP, Sanders-van Wijk S. BNP guided therapy review. *Card Fail Rev.* 2019;5(1):44.
6. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015;131(1):34-42. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.
7. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-20. DOI:10.1056/nejmoa1908655.
8. Meyer M, Lewinter MM. Heart rate and heart failure with preserved ejection fraction: Time to slow β -blocker use? *Circ Heart Fail.* 2019;12(8):1-5. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006213.
9. Ho JE, Zern EK, Wooster L, et al. Differential Clinical Profiles, Exercise Responses, and Outcomes Associated with Existing HFpEF Definitions. *Circulation.* 2019;140(5):353-65. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039136.
10. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2010;3(5):588-95. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
11. Verbrugge FH, Guazzi M, Testani JM, Borlaug BA. Altered Hemodynamics and End-Organ Damage in Heart Failure: Impact on the Lung and Kidney. *Circulation.* Published online 2020:998-1012. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045409.
12. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. DOI:10.1016/j.echo.2016.01.011.
13. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskaer J, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail.* 2005;11(5 Suppl):15-20. DOI:10.1016/j.cardfail.2005.04.022.
14. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2012;110(6):870-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.05.014.
15. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31. DOI:10.1002/ejhf.1494.
16. Ha JW, Andersen OS, Smiseth OA. Diastolic Stress Test: Invasive and Noninvasive Testing. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1):272-82. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.01.037.
17. Pellicori P, Platz E, Dauw J, et al. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: examinations beyond the heart. *Eur J Heart Fail.* 2020;10:1002/ejhf.2032. DOI:10.1002/ejhf.2032.
18. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
19. Ezekowitz JA, Becher H, Belenkje I, et al. The Alberta Heart Failure Etiology and Analysis Research Team (HEART) study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14(1):1-9. DOI:10.1186/1471-2261-14-91.
20. Sepahvand N, Alemayehu W, Dyck GJB, et al. External Validation of the H2F-PEF Model in Diagnosing Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2019;139(20):2377-2379. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038594.
21. Segar MW, Patel KV, Berry JD, et al. Generalizability and Implications of the H2FPEF Score in a Cohort of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Insights from the TOPCAT Trial. *Circulation.* 2019;139(15):1851-1853. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039051.
22. Barandiarán Aizpuru A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(3):413-21. DOI:10.1002/ejhf.1614.
23. Seo M, Yamada T, Tamaki S, et al. Prognostic Significance of Serum Cholinesterase Level in Patients With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From the PUR-SUIT-HFpEF Registry. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(1):e014100. DOI:10.1161/JAHA.119.014100.
24. Iwakura K, Onishi T, Okada M, et al. Validation of the HFA-PEFF- and H2FPEF score in Japanese patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2020;41(Supplement_2):2020. DOI:10.1093/ehjci/ehaa946.0998.
25. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, et al. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community. *JACC Hear Fail.* 2020;8(8):640-53. DOI:10.1016/j.jchf.2020.03.013.
26. TOPCAT: FDA Briefing Document Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF). Published online 2020. [cited by Feb 20, 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/media/144411/download>.
27. FDA Briefing Document Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting. Published online 2014:205 [cited by Feb 20, 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/media/133297/download>.
28. Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, et al. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *Eur J Heart Fail.* 2019;21(12):1605-1613. DOI:10.1002/ejhf.1604.
29. Wachter R, Schmidt-Schweda S, Westermann D, et al. Blunted frequency-dependent upregulation of cardiac output is related to impaired relaxation in diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30(24):3027-3036. DOI:10.1093/eurheartj/ehp341.
30. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation.* 2006;114(20):2138-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745.
31. Paulus WJ, Tschöpe 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.
32. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, et al. Effect of Inorganic Nitrite vs Placebo on Exercise Capacity among Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The INDIE-HFpEF Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc.* 2018;320(17):1764-73. DOI:10.1001/jama.2018.14852.
33. Pas-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): A double-blind, phase 3, random. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):247-55. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70063-3.
34. Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, et al. Effect of Praliglutide on Peak Rate of Oxygen Consumption in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The CAPACITY HFpEF Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc.* 2020;324(15):1522-31. DOI:10.1001/jama.2020.16641.
35. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFpEF Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc.* 2020;324(15):1512-21. DOI:10.1001/jama.2020.15922.
36. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2013;309(12):1268-77. DOI:10.1001/jama.2013.2024.
37. Van Tassel BW, Buckley LF, Carbone S, et al. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (D-HART2). *Clin Cardiol.* 2017;40(9):626-32. DOI:10.1002/clc.22719.
38. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2014;35(48):3452-62. DOI:10.1093/eurheartj/ehu193.
39. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, et al. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2019;40(8):689-98. DOI:10.1093/eurheartj/ehy809.
40. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation.* 2015;132(5):402-14. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884.
41. Kalra R, Gupta K, Sheets R, et al. Cardiac Function and Sudden Cardiac Death in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (from the TOPCAT Trial). *Am J Cardiol.* 2020;129:46-52. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.04.038.
42. Park JJ, Park CS, Mebazaa A, et al. Characteristics and outcomes of HFpEF with declining ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(2):225-34. DOI:10.1007/s00392-019-01505-y.
43. Shah SJ. 20th Annual Feigenbaum Lecture: Echocardiography for Precision Medicine—Digital Biopsy to Deconstruct Biology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(11):1379-95.e2. DOI:10.1016/j.echo.2019.08.002.
44. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Hear Fail.* 2020;8(3):172-84. DOI:10.1016/j.jchf.2019.09.009.
45. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131(3):269-79. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
46. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28. DOI:10.1056/nejmoa2030183.

About the Authors / Информация об авторах

Щендыгина Анастасия Александровна

[Anastasia A. Shchendrygina]

eLibrary SPIN: 2137-5623, ORCID 0000-0002-8220-0350

Жбанов Константин Александрович [Konstantin A. Zhabanov]

ORCID 0000-0002-1574-3881

Привалова Елена Витальевна [Elena V. Privalova]

ORCID 0000-0002-9908-9476

Юсупова Альфия Оскаровна [Alfiya O. Yusupova]

ORCID 0000-0002-9744-9183

Данилорская Юлия Александровна [Yulia A. Danilogorskaya]

ORCID 0000-0002-4994-8500

Салахеева Екатерина Юрьевна [Ekaterina Yu. Salakheeva]

ORCID 0000-0003-4323-9671

Соколова Ирина Яковлевна [Irina Ya. Sokolova]

ORCID 0000-0001-6201-1774

Цацуррова Сабина Александровна [Sabrina A. Tsatsurova]

ORCID 0000-0002-5165-1204

Агеева Анастасия Алексеевна [Anastasia A. Ageeva]

ORCID 0000-0002-8669-6648

Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]

ORCID 0000-0002-3014-6129

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Комплексный подход к ведению мультиморбидного пациента с фибрилляцией предсердий с позиций современных рекомендаций: в фокусе внимания ривароксабан

Ларина В.Н.¹, Ойноткинова О.Ш.^{1,2,3*}, Майорова А.П.¹, Егиазарян Г.А.¹,
Демидова Т.Ю.¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Россия

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Фибрилляция предсердий (ФП) требует комплексного подхода как при диагностике, так и лечении, включающего в себя оптимальную профилактику тромбообразования, контроль клинических симптомов, а также выявление и лечение сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний. В статье проанализированы некоторые новые положения рекомендаций европейского общества кардиологов по фибрилляции предсердий, представленные в 2020 г. Обсуждаются эффективные диагностические и терапевтические подходы при ведении пациентов с данной аритмией в условиях мультиморбидности. Представлены основные принципы концепции «CC to ABC», введенной с целью улучшения структурированного подхода к лечению пациентов с ФП, и схемы 4S-ФП, необходимой для принятия решения об использовании пероральных антикоагулянтов, выбора способа контроля ритма и/или его частоты, выбора между аблацией, кардиоверсией и антиаритмическими препаратами, а также для определения тактики лечения основных сердечно-сосудистых заболеваний. Для улучшения прогноза и достижения наилучших результатов у таких пациентов наиболее важным является снижение риска инсульта, контроль сердечно-сосудистых рисков и сопутствующих заболеваний, а также обеспечение высокой приверженности терапии в рамках концепции комплексной защиты пациента. В качестве одного из лекарственных препаратов, обеспечивающего антикоагулянтную защиту пациентов с ФП, авторами статьи рассматривается ривароксабан. Профиль эффективности ривароксабана в профилактике острого нарушения мозгового кровообращения и высокие показатели безопасности были подтверждены в популяции мультиморбидных пациентов с ФП разного возраста и наиболее высоким риском инсульта и/или кровотечений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, мультиморбидность, путь ABC, инсульт, антикоагуляция.

Для цитирования: Ларина В.Н., Ойноткинова О.Ш., Майорова А.П., Егиазарян Г.А., Демидова Т.Ю. Комплексный подход к ведению мультиморбидного пациента с фибрилляцией предсердий с позиций современных рекомендаций: в фокусе внимания ривароксабан. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(3):484-491. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-05.

An Integrated Approach to the Management of a Multimorbid Patient with Atrial Fibrillation from the Standpoint of Modern Guidelines: Rivaroxaban is in Focus

Larina V.N.¹, Oynotkinova O.Sh.^{1,2,3*}, Majorova A.P.¹, Egiazarian G.A.¹, Demidova T.Yu.¹

¹ Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

² Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

³ Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

Atrial fibrillation (AF) is a complex pathology that requires an integrated approach in both diagnosis and treatment, including optimal prevention of thrombosis, control of clinical symptoms, and identification and treatment of cardiovascular risk factors and comorbidities. The article analyzes some of the new positions of the recommendations of the European Society of Cardiology on atrial fibrillation, presented in 2020. Effective diagnostic and therapeutic approaches are discussed in the management of patients with AF in conditions of multimorbidity. The basic principles of the CC to ABC concept, introduced with the aim of improving a structured approach to the treatment of patients with AF, and the 4S-AF regimen necessary for decision on the use of oral anticoagulants, choosing a method of control of the rhythm and / or its frequency, choosing between ablation, cardioversion and antiarrhythmic drugs, as well as to determine the mode of treatment of major cardiovascular diseases. To improve the prognosis and achieve the best results in these patients, the most important is to reduce the risk of stroke, control cardiovascular risks and comorbidities, and ensure high adherence to the therapy within the framework of the concept of comprehensive patient protection. Rivaroxaban is considered by the authors of the article as one of the drugs that provides comprehensive anticoagulant protection of patients with AF. The efficacy profile of rivaroxaban in the prevention of acute cerebrovascular accident and high safety rates were confirmed in a population of multimorbid AF patients of different ages and the highest risk of stroke and / or bleeding.

Key words: atrial fibrillation, multimorbidity, ABC pathway, stroke, anticoagulation.

For citation: Larina V.N., Oynotkinova O.Sh., Majorova A.P., Egiazarian G.A., Demidova T.Yu. An Integrated Approach to the Management of a Multimorbid Patient with Atrial Fibrillation from the Standpoint of Modern Guidelines: Rivaroxaban is in Focus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):484-491. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-05.

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

Received/Поступила: 24.05.2021

Accepted/Принята в печать: 25.05.2021

Введение

С увеличением продолжительности жизни населения увеличивается и количество лиц, страдающих от хронических заболеваний, которые определяют клиническое состояние пациента, способствуют развитию осложнений и, в конечном итоге, ухудшают прогноз жизни. Более того, пожилой возраст ассоциируется с наличием множественной патологии у одного пациента, что повышает риски нежелательных лекарственных взаимодействий, еще в большей степени повышает риск летального исхода и затраты на оказание медицинской помощи. Организация медицинской помощи, направленной на лечение пожилых пациентов с позиций мультиморбидной патологии, является более эффективной с клинической и экономической точек зрения [1-3].

Клинические рекомендации уделяют внимание особенностям диагностики, лечения и профилактики заболеваний с учетом мультиморбидности. Не являются исключением и клинические рекомендации европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology; EOK) по фибрилляции предсердий (ФП) [4], которые впервые были представлены и обсуждены на Конгрессе европейского общества кардиологов в конце августа 2020 г.

Мультиморбидность (сердечно-сосудистая и иного генеза) вносит значительный вклад в развитие ФП. Частое сочетание ФП и многих заболеваний, особенно сердечно-сосудистого происхождения, возможно объяснить наличием общих факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), малоподвижный образ жизни, ожирение, дислипидемия, гипергликемия, синдром обструктивного апноэ сна и другие [5].

С возрастом происходят структурно-функциональные изменения сердца, включая дилатацию предсердий и легочных вен, развитие фиброза ткани предсердий, что предрасполагает к развитию ФП. Кроме этого, в старшем возрасте претерпевает ряд изменений система гемостаза: повышается содержание проокоагулянтных факторов (фибриногена, факторов VII, VIII) и ингибиторов фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена-1), что способствует увеличению тромбогенного потенциала плазмы крови со снижением фибринолитической активности [6,7].

В процессе подготовки рекомендаций были проанализированы и оценены с позиций доказательной медицины мировые научные данные с целью представить профессиональному медицинскому сообществу эффективные диагностические и терапевтические подходы при ведении пациентов с данной патологией с учетом влияния на прогноз. Особенностью версии обсуждаемых рекомендаций ЕОК от 2020 г. является концепция комплексного ведения пациентов с ФП от СС до АВС, введенная с целью дальнейшего улучшения структурированного подхода к лечению пациентов с ФП.

Концепция **СС To ABC** (С – «Confirm», «С» – «Characterise») включает:

1 шаг – определение ФП: **СС** – подтверждение (confirm) и комплексная оценка риска и тяжести ФП (characterise) с применением подхода 4S-AF.

2 шаг – лечение ФП: концепция комплексного ведения пациентов – **ABC** (Atrial fibrillation Better Care), целью которой является структуризация лечения, поддержка целей пациента, а также улучшение прогноза:

- А – профилактика инсульта,
- В – контроль симптомов,
- С – управление сердечно-сосудистыми факторами риска и ведение сопутствующих заболеваний.

Ключевые решения, определяющие прогноз пациента с ФП, принимаются в рамках компонентов А и С.

С «Confirm» – подтверждение ФП

Фибрилляция предсердий представляет собой суправентрикулярную тахиаритмию с нескоординированной электрической активацией с сокращением предсердий, с нерегулярными интервалами R-R, отсутствием зубцов P, нерегулярной активацией предсердий в виде f волн.

С целью верификации ФП дано определение с учетом ее продолжительности. Выделены такие типы, как клиническая ФП в виде симптоматической или бессимптомной, подтвержденная данными электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведений, длящаяся не менее 30 сек, или на протяжении всего исследования, и субклиническая ФП – которая клинически ранее не выявлялась. Обнаружение субклинической ФП возможно с помощью носимого или имплантируемого сердечного электронного устройства, который регистрирует пред-

сердный высокочастотный эпизод, который определяется как ФП, трепетание предсердий или предсердная тахикардия, и подтверждается записанными на ЭКГ теми или иными изменениями. При эпизоде ФП длительностью более 6 мин риск развития инсульта значительно повышен, в связи с чем ожидается положительный эффект антикоагулянтной терапии. При такой длительности предсердный высокочастотный эпизод, вероятно, подтвердится и клинически.

Часто встречающаяся ФП у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска/сопутствующими заболеваниями может быть маркером недиагностированных состояний. Следовательно, всем пациентам с ФП показана комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы, включая сбор жалоб, оценку анамнеза и сопутствующей патологии, общепринятый физикальный осмотр, оценку риска инсульта и кровотечений, функции щитовидной железы и почек, ЭКГ в 12 отведений, эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование. При необходимости показано проведение холтеровского мониторирования ЭКГ, чреспищеводной ЭхоКГ, оценка уровня тропонина, натрийуретических пептидов, С-реактивного белка, когнитивного статуса. Пожизненное наблюдение терапевтом или врачом общей практики необходимо всем пациентам с ФП с привлечением врачей других специалистов: кардиологов, аритмологов, невропатологов и т.д.

C «Characteristic» – характеристика ФП

В рекомендациях ЕОК предложен комплексный подход 4S-AF (Stroke risk, Symptom severity, Severity of

AF burden, Substrate severity), позволяющий оценивать четыре основных фактора у всех пациентов с ФП:

- риск инсульта (Stroke risk)
- тяжесть клинических симптомов (Symptom severity)
- тяжесть течения ФП (Severity of AF burden)
- вклад сопутствующих заболеваний и состояний в течение ФП (Substrate severity).

T. Potpara и соавт. [8] подчеркивают, что подход 4S-AF является «руководством к действию для принятия врачебных решений». Он должен рассматриваться у всех пациентов с ФП, и основной его посыл – облегчение взаимодействия врачей на разных уровнях здравоохранения для выработки единой оптимальной тактики ведения пациентов с ФП (класс IIA, уровень С).

Пункт «Риск инсульта (St – Stroke)» основан на рутинно используемой шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure – хроническая сердечная недостаточность, Hypertension – гипертоническая болезнь, Age – возраст старше 75 лет, Diabetes mellitus – сахарный диабет, Stroke – инсульт/ТИА/системная эмболия в анамнезе, Vascular disease – поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты, Age – возраст 65-74 лет, Sex category – пол [женский]) [9] с оценкой риска развития инсульта и показаний для назначения ОАК (табл. 1). Показано, что оценка биомаркеров крови (например, натрийуретический пептид В-типа, тропонин I и T, биомаркеры функции почек и т. д.) и индексы структурного и функционального ремоделирования предсердий, полученные с помощью различных инструментов визуализации в дополнение к шкале

**Table 1. Clinical risk factors for stroke, transient ischemic attack and systemic embolism on the CHA₂DS₂-VASc scale
[adapted from 9]**

Таблица 1. Клинические факторы риска инсульта, транзиторной ишемической атаки и системной эмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc [адаптировано из 9]

Аббревиатура – расшифровка (английский вариант)	Фактор риска по CHA ₂ DS ₂ -VASc	Баллы
C – congestive heart failure	Сердечная недостаточность Признаки/симптомы или объективные доказательства снижения ФВ ЛЖ или гипертрофическая кардиомиопатия	+1
H – hypertension	Артериальная гипертензия АД в состоянии покоя >140/90 мм рт.ст. по крайней мере, при двух повторных измерениях или текущая антигипертензивная терапия	+1
A – age	Возраст 75 лет или старше	+2
D – diabetes mellitus	Сахарный диабет Гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или лечение пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином	+1
S – stroke	Перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака или тромбоэмболия	+2
V – vascular diseases	Сосудистые заболевания Ангиографически подтвержденная ИБС, перенесенный ИМ, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте	+1
A – age	Возраст 65-74 года	+1
	Пол (женский)	+1

АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

CHA₂DS₂-VASc, помогают в определении прогноза каждого конкретного пациента. Тяжесть ФП может быть связана с риском тромбоэмболии и риском смерти от всех причин.

Раздел «Область тяжести симптомов» (Sy – symptom) фокусируется на тяжести симптомов (в настоящее время используется шкала симптомов европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA; табл. 2), и важен для принятия решений о лечении. Нужно отметить, что индекс EHRA отражает то, как врачи оценивают симптомы своих пациентов с ФП, а не восприятие пациентом своих симптомов, которое может быть субъективным.

Тяжесть течения/бремени ФП (Sb – Severity of AF burden) характеризует долю времени, проведенного с ритмом ФП, и частоту эпизодов ФП за определенный промежуток времени (если аритмия непостоянна), включая режим прекращения (самопроизвольно прекращающийся), как потенциальный индикатор склонности к развитию персистирующей аритмии. Результаты антиаритмической лекарственной терапии могут широко различаться даже в группах пациентов с аналогичным типом ФП, что подчеркивает важность поиска более эффективных инструментов для характеристики составляющих ФП при принятии клинических решений.

Тяжесть субстрата для поддержания ФП (Su – Substrate severity) включает возраст пациента, факторы риска ССЗ (например, ожирение) и сопутствующие заболевания, а также наличие и степень увеличения левого предсердия, нарушение функции предсердий и фиброз миокарда предсердий, которые также вносят вклад в развитие и прогрессирование ФП. Структурированная характеристика ФП с использованием схемы 4S-AF может помочь практикующим врачам выявлять эти факторы риска и управлять ими, в то время как признание мультиморбидности повлияет на решение о тактике лечения аритмии.

Схема 4S-AF предоставляет важную информацию, необходимую для принятия решения об использовании пероральных антикоагулянтов, выбора способа контроля ритма и/или его частоты, выбора между абляцией, кардиоверсией и антиаритмическими препаратами, а также для определения тактики лечения основных сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы предлагают использовать схему как структурированное описательное средство в процессе принятия решений. Важно, что эти решения должны регулярно пересматриваться из-за динамики изменения индивидуального профиля риска пациентов.

Недостатками схемы 4S-AF является то, что она в настоящее время не отражает:

- клинические симптомы, оцененные пациентом
- предпочтения пациента
- приверженность лечению и т.д.

Кроме того, система 4S-AF не учитывает:

- риск кровотечения
- повторные кардиоверсии или абляции ФП
- предшествующую и текущую антиаритмическую лекарственную терапию и т.д.

Анализируя недостатки схемы 4S-AF относительно отсутствия информации о приверженности пациентов к терапии, следует отметить, что приверженность является критичным обстоятельством в антикоагулянтной терапии, и ее соблюдение является условием эффективности и безопасности терапии, а значит – компонентом комплексной защиты пациента. По данным FDA каждый второй пациент с ФП не принимает оральные антикоагулянты, несмотря на рекомендации врача [11]. Катастрофические последствия низкой приверженности к антитромботической терапии заставляют тщательно подходить к выбору антикоагулянтной терапии с позиции соблюдения режима дозирования. Однократный режим дозирования и календарная упаковка, отличающие ривароксабан от других прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), могут упростить соблюдение режима дозирования.

Table 2. Modified Wynn EAPC Atrial Fibrillation Symptom Scale [adapted from 10]

Таблица 2. Модифицированная шкала симптомов при фибрилляции предсердий еАРС по Wynn [адаптировано из 10]

Модифицированная шкала еАРС (английский вариант)	Симптомы	Описание
1	отсутствуют	ФП не сопровождается симптомами.
2a	слабые	Нормальная повседневная активность не нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП ^a
2b	умеренные	Нормальная повседневная активность не нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП, но пациент ощущает проявления аритмии ^a
3	тяжелые	Нормальная повседневная активность нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП
4	инвалидизирующие	Нормальная повседневная активность невозможна.

^a К симптомам, связанным с ФП, чаще всего относятся усталость и одышка при нагрузке, реже сердцебиение и боль в груди. Разделение на 2a и 2b класс EHRA зависит от переносимости симптомов ФП

ФП – фибрилляция предсердий, EHRA – европейская ассоциация ритма сердца

стить пациенту следование назначенной терапии и сохранить приверженность. Факт высокой приверженности при использовании ривароксабана был продемонстрирован ранее в клинических исследованиях [12-14]. В частности, в крупном международном проспективном наблюдательном исследовании XANTUS, которое проводилось в обычной клинической практике, около 80% пациентов с ФП продолжали прием ривароксабана в течение, по крайней мере, одного года [15]. В отечественном проспективном наблюдательном исследовании по применению ППОАК в реальной клинической практике применение ривароксабана (Ксарелто®) позволило уменьшить вероятность случаев некомплаентности на 28,8% в сравнении с дабигатраном ($p<0,01$) и на 23,9% в сравнении с апиксабаном ($p<0,01$) у пожилых пациентов с ФП [16].

Таким образом, ФП требует мультидисциплинарного участия для облегчения принятия решений о лечении, связанных с предотвращением тромбоэмбологических осложнений, кардиоверсией, антиаритмической лекарственной терапией, катетерной абляцией левого предсердия или контролем частоты сердечных сокращений. В повседневной клинической работе общение между практикующими врачами, включая консультации экспертов и телемедицинские коммуникации, должно быть быстрым, всеобъемлющим и эффективно предоставляющим всю необходимую информацию для облегчения принятия решений о лечении.

Лечение ФП: путь ABC

Компонент А – тромбопрофилактика для предотвращения инсульта или системных эмболий, т. е. назначение и выбор антикоагулянтной терапии. Всем пациентам со значением индекса CHA₂DS₂-VASc 1 (мужчины) и 2 (женщины) необходимо рассмотреть возможность назначения оральных антикоагулянтов (ОАК) с учетом индивидуальных показаний (класс II A), при значениях 2 (мужчины)/3 (женщины) и более по шкале CHA₂DS₂-VASc рекомендовано назначение ОАК (класс I).

Использование шкалы HAS-BLED рекомендовано для выявления и коррекции модифицируемых рисков кровотечений, а также идентификации пациентов с наиболее высоким риском кровотечений, требующих более частого наблюдения (класс II A). Важными обновлениями являются тезисы о том, что расчетный высокий риск кровотечений, при отсутствии абсолютных противопоказаний, не должен являться единственной причиной отказа от антикоагулянтной терапии, а также независимость тромбопрофилактики от формы ФП (класс III). У пациентов с ФП риск ишемического инсульта почти всегда выше, чем риск жизнеугрожающих кровотечений [17].

Препаратами выбора, используемыми в качестве тромбопрофилактики у пациентов с неклапанной ФП, являются ППОАК. Регистрационные исследования подтвердили, как минимум, не меньшую эффективность ППОАК в сравнении с варфарином в профилактике инсульта и системных эмболий [18-20]. Одним из представителей ППОАК является ривароксабан, который в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ROCKET AF продемонстрировал снижение риска инсульта и системных эмболий на 21% по сравнению с варфарином [18]. При этом профилактика инсульта на терапии ривароксабаном сопровождалась значимо более низкой частотой развития опасных для жизни кровотечений в сравнении с варфарином: частота кровотечений из жизненно-важных органов в группе ривароксабана была ниже на 31,0%, внутричерепных кровотечений (ВЧК) – на 33,0% и смертельных кровотечений – на 50,0% в сравнении с варфарином при сопоставимой частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений. Эти данные заслуживают особого внимания, учитывая характеристику популяции исследования: средний балл по шкале CHADS₂ составлял 3,5 балла, а доля пациентов с 3 и более баллами по шкале кровотечений HAS-BLED составляла 62% пациентов [18]. Другими словами, профиль эффективности в профилактике инсульта и высокие показатели безопасности ривароксабана были подтверждены в популяции мультиморбидных пациентов с ФП с наиболее высоким риском инсульта и кровотечений в сравнении пациентами в РКИ других ППОАК [18-20]. Подобная характеристика пациентов наибольшим образом соответствует реальной российской практике [21]. Мультиморбидность пациентов исследования ROCKET AF подтверждается долей (20,7%) пациентов с ФП и умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин), причем, абсолютное большинство (91%) этих пациентов имели 3 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. Субанализ ROCKET AF продемонстрировал, что применение ривароксабана у пациентов с ФП и умеренным нарушением функции почек ассоциировалось с достоверно меньшим риском развития фатальных кровотечений по сравнению с варфарином [22].

У пациентов в возрасте ≥ 75 лет в РКИ ROCKET AF было показано, что терапия ривароксабаном позволила предотвратить больше нежелательных событий (не геморрагический инсульт, жизнеугрожающие кровотечения и смерть от всех причин) в сравнении с варфарином и более молодыми пациентами [23]. Следует отметить, что доля пациентов старших возрастных групп в ROCKET AF была наибольшей среди исследований ППОАК: 44% пациентов составили пациенты в возрасте 75 лет и старше (в исследовании апиксабана ARISTOTLE – 31%; в исследовании дабигатрана

RE-LY – 40%) [23-25]. Пациенты очень пожилого возраста традиционно мало представлены в РКИ, поэтому большой интерес представляют результаты единственного в своем роде, заранее запланированного наблюдательного проспективного когортного исследования SAFIR-AC с включением пациентов с ФП исключительно старческого возраста (80 лет и старше), которые дополнили данные ROCKET AF. В исследовании SAFIR-AC было показано, что на терапии ривароксабаном риск развития большого кровотечения был ниже почти в два раза (снижение относительного риска на 47%) по сравнению с антагонистами витамина К (АВК), риск смертельного кровотечения – на 58%, а риск внутримозговых кровоизлияний был на 62% ниже в группе ривароксабана по сравнению с АВК [26].

Таким образом, эффективность в профилактике инсульта и высокие показатели безопасности ривароксабана у пожилых мультиморбидных пациентов ФП были подтверждены как в РКИ, так и в качественных исследованиях реальной клинической практики, что позволяет рассматривать его в качестве ППОАК выбора у широкого круга пациентов с ФП.

Компонент В подразумевает выбор метода контроля частоты и/или ритма для улучшения симптомов и предотвращения осложнений ФП, таких как сердечная недостаточность. Кроме того, стратегия лечения с контролем ритма часто включает выбор между длительным лечением аритмий или терапией альфа-аблацией (т.е. хирургической или катетерной абляцией).

Компонент С – идентификация и коррекция сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний – является неотъемлемой частью лечения пациентов с ФП. На наш взгляд этот компонент лечения представляет особый интерес, т.к. сердечно-сосудистые факторы риска и сопутствующие заболевания значительно влияют на пожизненный риск развития и исходов ФП. В частности, в мета-анализе по изучению причин смерти у пациентов с ФП (n=71683), включенных в 4 ключевые РКИ по сравнению пероральных ОАК с варфарином, и получавших эффективную антикоагулянтную терапию, установлено, что большинство летальных исходов (46 %) у таких пациентов было обусловлено заболеваниями сердца. В то же время эмболические осложнения приводили лишь к 5,7% смертей [27]. В связи с высокой частотой развития коронарных осложнений при ФП и установленной тесной связью между последней и различными клиническими формами ишемической болезни сердца, при назначении антикоагулянта с целью профилактики тромбоэмбологических осложнений следует по возможности отдавать предпочтение препаратам, снижающим риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе, способствующим уменьшению вероятности развития инфаркта миокарда. В серии

мета-анализов рандомизированных исследований ППОАК только терапия ривароксабаном была связана со значимым снижением риска инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома в сравнении с другими препаратами контроля [28-30].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о мультиморбидности пациентов с ФП, в частности, наряду с высокой распространенностью и актуальностью сердечно-сосудистых факторов риска до половины российских пациентов с ФП имеют сопутствующее хроническое заболевание почек [31]. При этом известно, что риск ухудшения функции почек у пациентов с ФП выше, чем у пациентов без аритмии [32], что, вероятно, связано с пожилым и старческим возрастом пациентов, частым сочетанием ФП с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом, активацией нейрогуморальных систем, гемодинамическими нарушениями, неблагоприятными эффектами лекарственных средств. Анализ почечных исходов (снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации, удвоение креатинина сыворотки крови, развитие острого почечного повреждения и почечной недостаточности) у пациентов с ФП на терапии различными ППОАК крупной базы данных показал, что только терапия ривароксабаном сопровождалась значимо меньшим в сравнении с варфарином риском снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации на 30% и более, меньшим риском удвоения креатинина сыворотки крови и развития острого почечного повреждения [33]. На основании результатов этого исследования в рекомендациях американской коллегии кардиологов из ингибиторов Ха фактора только для ривароксабана отмечена возможность улучшения почечных исходов по сравнению с варфарином [34].

Несомненно, немаловажную роль в лечении мультиморбидного пациента играет врач амбулаторного звена, который может еще на первом этапе клинически заподозрить ФП, по результатам комплексного обследования пациента поставить правильный диагноз и начать своевременное лечение. Врачу-терапевту принадлежит основная роль в ведении таких пациентов, а его главной задачей является своевременная верификация диагноза ФП и долговременное ведение пациента. Нельзя недооценивать этот факт, поскольку это важный первый шаг к выбору тактики лечения пациента в составе мультидисциплинарной команды в рутинной клинической практике.

Как обсуждалось ранее, соблюдение схемы 4S-AF для характеристики пациентов с ФП обеспечит быструю и четкую коммуникацию между всеми врачами, вовлеченными в ведение данного пациента с ФП, на всех уровнях системы здравоохранения, тем самым минимизируя недопонимание. Эта схема имеет боль-

шую перспективу для будущих усовершенствований по мере развития технологии, используемой для оценки связанных с ФП особенностей, таких как бремя ФП и субстрат для аритмии, для научных исследований ФП и общего ведения пациентов в рутинной клинической практике, хотя клиническая полезность и прогностическая ценность схемы 4S-AF для характеристики ФП требует обширной проверки в различных когортах пациентов ФП и в разных клинических условиях.

Концепция комплексного лечения пациентов с ФП с позиций современных рекомендаций европейского общества кардиологов включает как профилактику инсульта, уменьшение симптомов, так и контроль сердечно-сосудистых факторов риска и коморбидных состояний. Идентификация и управление сердечно-сосудистыми факторами риска и сопутствующими заболеваниями позволяет не только уменьшить тяжесть бремени ФП, но и улучшить прогноз пациента. В этом отношении особую значимость имеет выбор антикоагулянтной терапии. Назначение ривароксабана пациентам с ФП может позволить не только снижать риск инсульта с меньшим риском опасных для жизни и смертельных кровотечений в сравнении с варфарином, но и влиять на другие сердечно-сосудистые и внесердечные исходы, а также способствовать улучшению

приверженности терапии, что в полной мере отвечает концепции комплексной защиты пациента с ФП.

Заключение

Внедрение в клиническую практику принципов комплексного ведения пациентов с ФП имеет целью структурировать ведение пациентов, сохранить качество жизни пациента и, в конечном итоге, улучшить прогноз. Ривароксабан – пероральный ОАК, который может помочь обеспечить комплексную антикоагулянтную терапию пациентов с ФП, в которой они нуждаются: снизить риск инсульта с большей безопасностью, уменьшить коронарные риски, уменьшить риск ухудшения функции почек, а также добиться высокой приверженности терапии, что является необходимым условием для надежной и безопасной защиты жизни и здоровья мультиморбидных пациентов с ФП.

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-0048

References / Литература

1. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: across-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37-43. DOI:10.1016/j.euro.2012.06.0240-2.
2. Kernick D, Chew-Graham CA, O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* 2017;67(658):235-6. DOI:10.3399/bjgp17X690857.
3. Organ 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., 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.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 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;29:ehaa612. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Andreenko EYu, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Early cardiovascular multimorbidity in out- and in-patient care: age characteristics and medication therapy (data from the REKVAZA and REKVAZA-CLINIC registries). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(5):2672 (In Russ.) [Андреенко Е.Ю., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в амбулаторной и госпитальной практике: возрастные характеристики и медикаментозное лечение пациентов (данные регистров РеКВАЗА и РеКВАЗА-КЛИНИКА). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2020;19(5):2672. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2672].
6. Golukhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, et al. Epicardial Fat and Atrial Fibrillation: the Role of Profibrinogen Mediators. *Kardiologiya.* 2018;58(7):59-65 (In Russ.) [Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И., и др. Эпикардиальный жир и фибрилляция предсердий: роль профибриногенных медиаторов. Кardiология. 2018;58(7):59-65. DOI:10.18087/cardio.2018.7.10145].
7. Tsareva EN, Davtyan KV, Topchyan AG, et al. Relationship between serum inflammatory markers and recurrent atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(5):2579 (In Russ.) [Царева Е.Н., Дафтян К.В., Топчян А.Г., и др. Изучение взаимосвязи маркеров воспаления в сыворотке крови и рецидивирования фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших катетерную изоляцию легочных вен. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2020;19(5):2579. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2579].
8. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, et al. The 4S-AF scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A novel approach to in-depth characterization (rather than Classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2021;121(3):270-278. DOI:10.1055/s-0040-1716408.
9. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369-429. DOI:10.1093/eurheartj/ehq278.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 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.
11. Sarich TC, Seltzer JH, Berkowitz SD, et al. Novel oral anticoagulants and reversal agents: Considerations for clinical development. *Am Heart J.* 2015;169(6):751-7. DOI:10.1016/j.ahj.2015.03.010.
12. Yavelov IS. Rivaroxaban in prevention of stroke in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. *Kardiologiya.* 2019;59(125):4-11 (In Russ.) [Явлов И.С. Применение ривароксабана для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий у больных пожилого и старческого возраста. Кardiология. 2019;59(125):4-11]. DOI:10.18087/cardio.n892.
13. Skotnikov AS, Algiyan EA, Sizova ZM. A patient with atrial fibrillation and comorbidities in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4178 (In Russ.) [Скотников А.С., Альгян Е.А., Сизова Ж.М. Коморбидный больной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4178]. DOI:10.15829/29/1560-4071-2020-4178.
14. Oynokhina OSh, Nikonorov EL, Kryukov EV, Baranov AP. Therapeutic aspects of the choice of antithrombotic therapy in patients with multifocal peripheral artery disease. *Ter Arkhiv.* 2019;9:159-64 (In Russ.) [Ойнокхина О.Ш., Никоноров Е.Л., Крюков Е.В., Баранов А.П. Терапевтические аспекты выбора антитромботической терапии у пациентов с мультифокальным поражением периферических артерий. Терапевтический Архив. 2019;9:159-64]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000407.
15. Kirchhof GR, Kim YH, Lanas F, 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(14):1145-53. DOI:10.1016/j.ehj.2018.04.058.
16. Turov AN, Panfilov SV, Tschiglinzeva OV. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(1):10-8 (In Russ.) [Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. Рациональная Фармакотерапия в Кardiологии. 2020;16(1):10-8. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-07].
17. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation. A Report from the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Circulation.* 2012;125:2298-307. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.
18. 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.
19. 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.

Multimorbid Patient with Atrial Fibrillation
Мультиморбидный пациент с фибрилляцией предсердий

20. 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.
21. 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.) [Лукьянин 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.]
22. 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;32:2387-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342.
23. 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). *Circulation.* 2014;130:138-46. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
24. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014;35:1864-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehu046.
25. 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;129:961-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
26. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart.* 2020;0:1-7. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317923.
27. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández AI, et al. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2508-21. DOI:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
28. 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.
29. Loke YK, Pradhan S, Ka-Yan Yeong J, Shing Kwok C. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):707-17. DOI:10.1111/bcpt.12376.
30. Tornyos A, Kehl D, D'Ascenzo F, Komócsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;58(5):483-94. DOI:10.1016/j.pcad.2015.12.001.
31. Zarudsky AA, Gavrilova AA, Filinichenko TS. Control Of Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation (COAT-AF Study) in Real Clinical Practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(1):19-23 (In Russ.) [Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РекУР-ФП. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):733-40]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-13.]
32. Fauchier L, Bisson A, Clementy N, et al. Changes in glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2018;198:3945. DOI:10.1016/j.ahj.2017.12.017.
33. 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.
34. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 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. *Circulation.* 2019;140:e125-e151. DOI:10.1161/CIR.000000000000665.

Сведения об Авторах / About the Authors

Ларина Вера Николаевна [Vera N. Larina]

SPIN 3674-9620, ORCID 0000-0001-7825-5597

Ойноткинова Ольга Шонкоровна [Olga Sh. Oynotkinova]

eLibrary SPIN 7783-6965, ORCID 0000-0002-9856-8643

Майорова Анна Павловна [Anna P. Majorova]

SPIN 3453-0585, ORCID 0000-0001-6517-101X

Егiazарян Гамлет Андраникович [Gamlet A. Egiazarian]

SPIN 2688-3947, ORCID 0000-0002-1435-3064

Демидова Татьяна Юрьевна [Tatiana Yu. Demidova]

SPIN 9600-9796, ORCID 0000-0001-6385-540X

Сравнительная характеристика бета-адреноблокаторов при лечении пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT

Прошляков А.Ю.* , Чомахидзе П.Ш., Новикова Н.А.

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

Врожденный синдром удлиненного интервала QT является патологией, требующей особого внимания и знаний по безопасности и эффективности применения различных препаратов. Удлинение интервала QT в силу врожденных или приобретенных причин является важным фактором в развитии неблагоприятного жизненного прогноза с формированием данного синдрома. При неблагоприятном течении пациенты страдают от потери сознания, эпизодов тахикардии, нередко развивается устойчивая полиморфная желудочковая тахикардия. Риск внезапной сердечной смерти при данной патологии может варьировать от 0,33% до 5%. У лиц, перенесших эпизод остановки сердца, и не имеющих постоянной назначенной антиаритмической терапии, летальность достигает 50% в течение 15 лет. Профилактическое назначение антиаритмических препаратов эффективно не всегда. Положительный результат лечения зависит от тяжести синдрома удлиненного интервала QT и от его молекулярно-генетического варианта. Бета-адреноблокаторы часто назначают пациентам разного возраста при различной кардиальной патологии, в том числе, для профилактики аритмии при синдроме удлиненного интервала QT. Бета-адреноблокаторы отличаются по различным фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам (липофильность/ гидрофильность, селективность, длительность действия, наличие/отсутствие внутренней симпатомиметической активности), что, наряду с молекулярно-генетическим вариантом заболевания, может повлиять на их эффективность и безопасность при рассматриваемой патологии. В данной обзорной статье изложены результаты основных крупных исследований по безопасности и эффективности применения разных подгрупп бета-адреноблокаторов при различных вариантах синдрома удлиненного интервала QT. Определены предпочтительные бета-адреноблокаторы при различных молекулярно-генетических вариантах синдрома, дана сравнительная характеристика этих лекарственных средств по их безопасности и профилактической эффективности.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, удлиненный интервал QT, пропранолол, метопролол, атенолол, надолол, бисопролол

Для цитирования: Прошляков А.Ю., Чомахидзе П.Ш., Новикова Н.А. Сравнительная характеристика бета-адреноблокаторов при лечении пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):492-497. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-19.

Comparative Characteristics of Beta-Blockers in Patients with Congenital Long QT Syndrome

Proshlyakov A.Yu.* , Chomakhidze P.Sh., Novikova N.A.

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

Congenital long QT syndrome is a pathology that requires special attention and knowledge about the safety and effectiveness of various medications. Prolongation of the QT interval due to congenital or acquired causes is an important factor in the development of an unfavorable life forecast with the formation of an elongated QT syndrome. With an unfavorable course, patients suffer from loss of consciousness, episodes of tachycardia. Often, stable polymorphic ventricular tachycardia develops. The risk of sudden cardiac death in this pathology can vary from 0.33% to 5%. In people who have suffered an episode of cardiac arrest, and do not have a permanent prescribed antiarrhythmic therapy, the mortality rate reaches 50% within 15 years. Preventive administration of antiarrhythmic drugs is not always effective. A positive result of treatment depends on the severity of long QT syndrome and its genotype. Beta-blockers are often prescribed to patients of different ages with various cardiac pathologies, including for the prevention of arrhythmia in long QT syndrome. Beta-blockers differ in various pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters (lipophilicity/hydrophilicity, selectivity, presence/absence of internal sympathomimetic activity), which, along with the variant of the disease genotype, can affect their effectiveness and safety in the considered pathology. This review article presents the results of major studies on the safety and effectiveness of different groups of beta blockers in various variants of long QT syndrome. The preferred beta-blockers for various genotypes of the syndrome were determined, and a comparative characteristic of beta-blockers for their safety and preventive effectiveness was given.

Key words: beta-blockers, prolonged QT interval, propranolol, metoprolol, atenolol, nadolol, bisoprolol

For citation: Proshlyakov A.Yu., Chomakhidze P.Sh., Novikova N.A. Comparative Characteristics of Beta-Blockers in Patients with Congenital Long QT Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):492-497. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-19.

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): a.proshlyakov96@mail.ru

Введение

Интервал QT – отрезок на электрокардиограмме, отражающий электрическую систолу желудочков сердца [1-3]. Он включает в себя комплекс QRS (быстрая деполяризация и начальная реполяризация миокарда),

сегмент ST (плато реполяризации) и зубец Т (конечная реполяризация миокарда). Удлинение интервала QT в силу врожденных или приобретенных причин является важным фактором в развитии неблагоприятного жизненного прогноза с формированием синдрома удлиненного интервала QT [1, 4-9]. Оценить его распространенность в популяции трудно из-за отсутствия симптомов у многих пациентов, а по приблизительным

Received/Поступила: 19.06.2020

Accepted/Принята в печать: 03.07.2020

подсчетам она составляет от 1:2000 до 1:10000 случаев [10-12]. Синдром удлиненного интервала QT является основой синдромов Романо-Уорда, Андерсена, Тимоти и Джервелла-Ланге-Нильсена [12, 13]. На три основных из 15 молекулярно-генетических вариантов (LQT1, LQT2 и LQT3) приходится более 80-90% лиц с зарегистрированным синдромом удлиненного интервала QT [14]. При первом из них наблюдается мутация в гене *KCNQ1*, приводящая к более длительному открытию медленных калиевых каналов I_{Ks} и удлинению фазы деполяризации желудочков [15]. При втором патология наблюдается в гене *KCNH2*, ответственном за быстрые калиевые каналы, с последующим более ранним их закрытием и задержкой деполяризации в желудочках [16]. В случае же третьего варианта синдрома лежит дефект гена *SCN5A* с формированием стойкого внутреннего натриевого тока в фазе плато за счет I_{Na} -канала [17]. Опасность синдрома удлиненного интервала QT заключается в развитии фатальных аритмий, чаще в молодом возрасте, в том числе – полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» – *torsades de pointes*, которая может трансформироваться в фибрилляцию желудочков. Риск внезапной сердечной смерти при данной патологии может варьировать от 0,33% до 5% (при наличии обмороков в анамнезе) [18]. У тех, кто перенес эпизод остановки сердца и не имеет постоянной терапии, эти цифры еще выше: в течение 15 лет частота летальных исходов при отсутствии должного лечения достигает 50% [19]. В среднем ежегодная смертность от синдрома удлиненного интервала QT в США составляет примерно 4000 человек [20]. Синдром удлиненного интервала QT требует модификации образа жизни. Больным необходимо: 1) избегать приема препаратов, удлиняющих QT или приводящих к потере калия и магния; 2) устранять провоцирующие факторы аритмий (физические нагрузки, громкие звуки). Пациентам также профилактически назначаются антиаритмические препараты (бета-адреноблокаторы [бета-АБ], мексилетин), ранолазин (в определенных ситуациях), а также определяются показания к имплантации ИКД или левой шейно-грудной симпатэктомии [18, 21-26]. Согласно последним рекомендациям European Society of Cardiology синдром удлиненного интервала QT диагностируется при увеличении корригированного интервала QT (QTc) ≥ 480 мсек на повторных электрокардиограммах или риске по шкале Шварца >3 , либо при выявлении специфической для указанной патологии мутации генов вне зависимости от продолжительности QT [18, 27].

Применение бета-адреноблокаторов

Бета-АБ часто назначают пациентам разного возраста при различной кардиальной патологии, в том числе,

для профилактики аритмии при синдроме удлиненного интервала QT. Центральную роль бета-АБ в терапии СУИQT установили еще в 70-х годах прошлого века [19, 28]. Бета-АБ статистически значимо снижали частоту неблагоприятных сердечных событий, в основном у ранее симптомных пациентов [28-33]. Согласно действующим рекомендациям American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society, показаниями к назначению бета-АБ является удлинение QTc в покое >470 мс при наличии или отсутствии симптомов (класс I). Терапию также возможно рассмотреть и при более низких значениях QTc в случае персистирующей симптоматики и/или наличия высокого риска неблагоприятного исхода ($QTc > 500$ мс, молекулярно-генетические варианты синдрома – LQT2 и LQT3, женщины с LQT2, возраст <40 лет, возникновение симптомов в возрасте до 10 лет и рецидивирующие обмороки) (класс IIa) [21]. Основной эффект бета-АБ заключается в их способности подавлять возникновение ранних (следовых) постдеполяризаций за счет угнетения симпатических влияний, уменьшения трансмуральной дисперсии времени деполяризации, что снижает риск аритмий и несколько укорачивает интервал QT [34, 35].

Бета-АБ отличаются по различным фармакокинетическим (включая липо-, гидрофильность) и фармакодинамическим параметрам (селективность, наличие/отсутствие внутренней симпатомиметической активности), что, наряду с молекулярно-генетическим вариантом, может повлиять на их активность у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT [36, 37]. К примеру, у лиц с LQT1, при котором в большей мере наблюдается тонус симпатических нервов, терапия бета-АБ оказалась эффективнее, чем у пациентов с LQT3, у которых такая терапия может даже повысить риск фатальной аритмии [38-40]. В данной статье мы охарактеризуем эффективность различных бета-АБ при различных генетических подгруппах синдрома удлиненного интервала QT.

Пропранолол по своей структуре является липофильным, по способности связываться с бета-адренорецепторами он неселективен, имеет короткий период полувыведения. Для 10-26% больных СУИQT потребовалась замена пропранолола на надолол или метопролол, что может быть обусловлено его частыми побочными влияниями на ЦНС, а также неудобностью приема препарата 2-3 р/сут [31, 33]. Было показано, что пропранолол снижал риск синкопе и других осложнений только при LQT1, а в случае LQT2 и LQT3 значимого влияния на прогноз не оказывал [41-43]. При этом была подтверждена активность пропранолола в предотвращении тяжелых желудочковых аритмий на животной модели с LQT3 [38]. По данным Goldenberg пропранолол оказался менее эффективным по сравне-

нию с атенололом и надололом в профилактике сердечных событий у пациентов высокого риска (мужчин в возрасте от 0 до 14 лет с LQT1; женщин в возрасте от 15 до 40 лет с LQT2) [42]. Однако в исследовании Zeitone с соавт. препарат показал себя хуже всего с точки зрения предотвращения повторных сердечных событий [41].

Атенолол является кардиоселективным бета1-АБ, который в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер, чем пропранолол. Этот препарат эффективно снижал вероятность сердечных событий у пациентов высокого риска при синдроме удлиненного интервала QT (см. выше) с LQT1 ($p=0,008$) [42]. При этом его значимость по отношению к LQT2 оказалась намного скромнее [43]. В исследовании Steinberg с соавт. препарат в меньшей степени укорачивал QT, чем пропранолол и бисопролол [44].

Надолол использовался значительно реже по большей части из-за своей ограниченной доступности во многих странах, а также высокой стоимости лечения (в России препарат не производится и широко не распространяется в аптечных сетях, может быть назначен на основании решения врачебной комиссии). Он является гидрофильным неселективным бета-АБ с длительным периодом полувыведения и применяется 1 р/сут. Препарат обладает способностью блокировать быстрый ток ионов натрия, так же, как пропранолол, но не влияет на поздний ток натрия [40]. Надолол показал значимое снижение риска сердечных событий не только при LQT1, но и при LQT2 [41-43]. При этом в последнем случае важен его доказанный положительный эффект у пациентов высокого риска [42]. Интервал QT он укорачивал практически так же, как метопролол, но слабее, чем пропранолол [31]. Характерно, что надолол продемонстрировал эффективность в снижении сердечно-сосудистых осложнений и при 3-м молекулярно-генетическом варианте синдрома удлиненного интервала QT, что не оставляет сомнений в целесообразности его назначения всем пациентам с данной формой этой каналопатии [45].

Метопролол – селективный бета₁-АБ, который minimally действует на поздние Na-токи [46]. Если в ранних наблюдениях его эффективность была сопоставима с аналогами из данной группы препаратов, то в более поздних отмечены менее благоприятные результаты [28]. Он имеет малую активность в предотвращении сердечных событий у пациентов высокого риска СУИQT [42]: Chockalingam P. с соавт. выявили более частое развитие синкопе на фоне приема метопролола у ранее симптомных больных, в отличие от надолола и пропранолола (29%, 7% и 8% соответственно, $p=0,02$) [31]. Было также установлено, что препарат снижает частоту кардиальных событий на 41% при LQT1, на 21% при LQT2 и не обладает значи-

мым влиянием на пациентов с LQT3 [43]. Тем не менее, в одном из исследований метопролол оказался наиболее активным в предотвращении тяжелых ССО ($p=0,02$), а также лучше всего снижал частоту повторных сердечных событий ($p=0,04$) [41].

Бисопролол – один из наиболее часто назначаемых бета-АБ, не обладает приемлемой доказательной базой в отношении синдрома удлиненного интервала QT. В работе Fazio с соавт. последовательно назначались пропранолол/надолол, а затем бисопролол. Эффективность последнего в предотвращении сердечных событий была выше неселективных аналогов, но небольшой объем выборки ($n=34$) снижает достоверность выводов [47]. В более крупном наблюдении отмечено положительное влияние бисопролола на интервал QT, сопоставимое с таковым при применении надолола. При этом только у одного из 114 пациентов возник эпизод синкопального состояния с документированным пароксизмом желудочковой тахикардии, что не позволяет объективно сравнить эффект препаратов в профилактике тяжелых осложнений СУИQT [44]. Необходимы дальнейшие исследования.

В табл. 1 приведены основные работы по анализу эффективности бета-АБ в профилактике эпизодов синкопе и желудочковой тахикардии, а также внезапной сердечной смерти у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT. Дозировки препаратов не были строго указаны для всех пациентов и в основном подбирались индивидуально с учетом массы тела. В наиболее крупном исследовании Zeitone с соавт. у 157 испытуемых было известно дозирование бета-АБ: у взрослых – пропранолол $2,3 \pm 1,5$ мг/кг/день, надолол $1 \pm 0,8$ мг/кг/день, метопролол $1,4 \pm 1,0$ мг/кг/день и атенолол в дозе $1,0 \pm 0,7$ мг/кг/день; у детей – пропранолол $2,1 \pm 2,3$ мг/кг/день, надолол $1 \pm 0,8$ мг/кг/день, метопролол $1,2 \pm 0,9$ мг/кг/день и атенолол в дозе $0,7 \pm 0,3$ мг/кг/день [41].

Настоящая ситуация с выбором того или иного бета-АБ у пациента с синдромом удлиненного интервала QT остается не до конца определенной в силу отсутствия крупных рандомизированных клинических исследований и клинических особенностей этой нечастой патологии. К примеру, большая часть публикаций на эту тематику основывается на ретроспективном анализе преимущественно молодых пациентов в возрасте до 15-16 лет. Все осложняется тем, что терапия у каждого больного начиналась в разный период жизни, при этом достоверно известно, что с возрастом увеличивается количество сопутствующих заболеваний и, соответственно, потребность в назначении бета-АБ растет. Кроме того, многие больные могут принимать другие препараты, дополнительно удлиняющие QT, тем самым нивелируя эффект от профилактической терапии [33]. Так, широко используемая комбинация

Beta-Blockers for Long QT Syndrome
Бета-адреноблокаторы при синдроме удлиненного QT

Table 1. Comparative efficacy of beta-blockers in patients with prolonged QT interval syndrome

Таблица 1. Сравнительная эффективность бета-адреноблокаторов у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT

Исследование	Препарат	Пациенты, получающие бета-АБ (n)	Средний возраст пациента (лет)	Средняя длительность наблюдения (лет)	Пациенты с возникшими на фоне бета-АБ ССО (%)		
					Со всеми осложнениями* (МГВ)	С тяжелыми осложнениями** (МГВ)	Пациенты, сменившие препарат (%)
Chockalingam с соавт. [31]	Метопролол	147	14	5	29% [†]	3% [†]	– 10% на метопролол
	Пропранолол	134			8% [†]	–	
	Надолол	101			7% [†]	–	
Zeitone с соавт. [41]	Пропранолол	679	14,9	32	36% (LQT1) 28% (LQT2) Всего у 40% [‡]	Всего у 12% [‡]	– Не указана
	Атенолол	441			20% (LQT1) 25% (LQT2) Всего у 24% [‡]	Всего у 4,3% [‡]	
	Надолол	259			18% (LQT1) 9,2% (LQT2) Всего у 17% [‡]	Всего у 3,1% [‡]	
Steinberg с соавт. [44]	Метопролол	151	19	4	15% (LQT1) 22% (LQT2) Всего у 17% [‡]	Всего у 0,7% [‡]	– –
	Бисопролол	59			1,7%	–	
	Атенолол	39			5,1%	–	
	Надолол	16			–	–	

* – Все осложнения – тяжелые осложнения, а также синкопальные состояния и эпизоды желудочковой тахикардии.

** – Тяжелые осложнения – разряд имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, прерванная остановка сердца, внезапная сердечная смерть.

† – процент среди ранее симптомных пациентов (пропранолол [n=51], метопролол [n=35], надолол [n=15]). Среди ранее асимптомных больных не наблюдалось никаких сердечных событий.

‡ – конечное число пациентов было ниже начального, т.к. позволялось прекратить прием или сменить бета-АБ. Указаны только первичные конечные точки (ССО).

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

гидроксихлорохина и азитромицина при лечении COVID-19 увеличивали интервал QTc у пациентов без синдрома удлиненного интервала QT от базового среднего значения 435 ± 24 мс до максимального 463 ± 32 мс, а у девяти из них (11%) цифры даже превышали 500 мс [48]. Эффективность терапии бета-АБ может оказывать влияние на приверженность пациентов и их мотивацию к лечению [49], и важно отметить, что молекулярно-генетический вариант также может повлиять на исход терапии бета-АБ: повышенный симпатический тонус усугубляет работу дефектных калиевых токов при LQT1, поэтому снижение его оказывает благоприятное влияние на клиническую картину у пациентов [50]. В отличие от первой подгруппы СУИQT при второй реже встречаются сердечные события, вызванные эмоциональным стрессом, громкими звуками (или даже в покое), что может объяснить чуть меньший ответ на лечение бета-АБ [51, 52]. Тем не менее, этот вопрос не до конца изучен и требует дальнейших наблюдений. Что касается третьего варианта синдрома, недостаток информации в пользу связи мутации гена SCN5A и адренергических влияний не позволяет сделать ка-

кие-либо заключения относительно патогенетической активности указанной группы препаратов [53]. Следует также быть внимательным при назначении бета-АБ беременным женщинам, учитывая их неблагоприятное влияние на плод, что, однако, не является противопоказанием к их применению в течение всего периода гестации (класс I) [54, 55]. Согласно рекомендациям European Society of Cardiology из вышеописанных бета-АБ только пропранолол, надолол, метопролол и бисопролол относятся к категории безопасности С лекарственных препаратов при беременности, в то время как атенолол имеет более худший прогноз на плод (категория D). Таким пациенткам рекомендуется назначать неселективные препараты при наличии симптомов в анамнезе (синкопе, внезапная сердечная смерть, эпизоды torsades de pointes), в остальных случаях можно рассмотреть их селективные аналоги [55]. Интересно, что число сердечных событий выше непосредственно у лиц в послеродовом периоде, поэтому прием бета-АБ должен быть обязательным у данных пациентов с синдромом удлиненного интервала QT [56].

Заключение

Таким образом, на основании изученной литературы можно заключить, что наиболее часто назначаемый пропранолол у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT постепенно утрачивает лидирующие позиции по эффективности, так как его значимость отмечена преимущественно при LQT1, а способность предотвращать повторные сердечные события была менее заметна среди остальных бета-АБ. В отличие от него надолол, активность которого была установлена при всех трех основных вариантах синдрома удлиненного интервала QT, обладает более благоприятным фармакологическим профилем. Атенолол стоит рассматривать при терапии пациентов с LQT1, при этом его эффективность при LQT2 выражена меньше. Метопролол, препарат из числа наиболее часто называемых бета-АБ, имеет противоречивые данные по своей эффективности, что требует дальнейших наблюдений. Бисопролол не имеет доказательной базы

в пользу лечения врожденного синдрома удлиненного интервала QT. В целом неселективные бета-АБ оказались более эффективными в профилактике жизнеугрожающих аритмий у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, чем селективные. На настоящий момент времени сказать определенно, что один из бета-АБ намного эффективнее другого, не представляется возможным, хотя многие центры все же предпочтуют использовать надолол [57]. Работ, достоверно оценивающих эффективность других бета-АБ при синдроме удлиненного интервала QT (карведилол, небиволол, бетаксолол), нами не обнаружено. У пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, включая беременных и находящихся в послеродовом периоде, терапия бета-АБ не должна прекращаться.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2009;119:241-50. DOI:10.1161/jacc.2008.12.014.
2. Pickham D, Hasanian A.A. ECG Challenges: Measurement and Rate Correction of the QT Interval. AACN Advanced Critical Care 2013;24(1):90-6. DOI:10.1097/NCI.0b013e318274вазе.
3. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Calif RM. What clinicians should know about the QT interval. JAMA. 2003;289(4):2120-7. DOI:10.1001/jama.289.16.2120.
4. Doschitsin VL. Clinical analysis of electrocardiograms. Moscow: Medicine; 1982 (In Russ.) [Дощицин В.Л. Клинический анализ электрокардиограммы. М: Медицина, 1982].
5. Kuszakowski MS. Cardiac arrhythmias. St. Petersburg: IKF Foliант; 1998 (In Russ.) [Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: ИКФ Фолиант; 1998].
6. Makarov LM, Chuprova SN, Kiseleva II. Comparison of methods for measuring the QT interval and their clinical significance. Kardiologiya. 2004;(5):71-3 (In Russ.) [Макаров Л.М., Чупрова С.Н., Киселева И.И. Сравнение способов измерения интервала QT и их клиническое значение. Кардиология. 2004;(5):71-3].
7. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome. Pharmacol Rev. 2010;62(4): 760-81. DOI:10.1124/pr.110.003723.
8. Chiang CE, Roden DM. The long-QT syndromes: genetic basis and clinical implications. J Am Coll Cardiol. 2000;36(1):1-12. DOI:10.1016/s0735-1097(00)00716-6.
9. Doschitsin VL, Segal ES, Sedov VV. ECG QT interval prolongation: classification, clinical significance. Kardiologiya. 1981;10:22-8 (In Russ.) [Дощицин В.Л., Сигал Е.С., Седов В.В. Удлинение интервала QTЭК: классификация, клиническое значение. Кардиология. 1981;10:22-8].
10. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5(4):868-77. DOI:10.1161/CIRCEP.111.962019.
11. Refsgaard L, Holst AG, Sadjadi H, et al. High prevalence of genetic variants previously associated with LQT syndrome in new exome data. Eur J Hum Genet. 2012;20(8):905-8. DOI:10.1038/ejhg.2012.23.
12. Antzelevitch C, Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. J Intern Med. 2006;259(1):48-58. DOI:10.1111/j.1365-2796.2005.01587.x.
13. Chiang CE, Roden DM. The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. J Am Coll Cardiol. 2000;36(1):1-12. DOI:10.1016/s0735-1097(00)00716-6.
14. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. J Hum Genet 2016;61(1):51-5. DOI:10.1038/jhg.2015.74.
15. Model SM, Lehmann MH. The long-QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: a HuGE review. Genet Med. 2006;8(3):143-55.
16. Moss AJ, Robinson J. Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. Circulation. 1992;85(1 Suppl.):I140-4.
17. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. Circulation. 1991;84(3):1136-44. DOI:10.1161/01.cir.84.3.1136.
18. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015;36(41):2793-867. DOI:10.1093/eurheartj/ehv316.
19. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. Am Heart J. 1985;109(2):399-411. DOI:10.1016/0002-8703(85)90626-x.
20. Vincent GM. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. Annu Rev Med. 1998;49:263-74. DOI:10.1146/annurev.med.49.1.263.
21. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2018;72(14):e91-e220. DOI:10.1161/jacc.2017.10.054.
22. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Europace 2013;15(10):1389-406. DOI:10.1093/europace/eut272.
23. Kim JA, Lopes CM, Moss AJ, et al. Trigger-specific risk factors and response to therapy in long-QT syndrome type 2. Heart Rhythm. 2010;7(12):1797-805. DOI:10.1016/j.hrthm.2010.09.011.
24. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation. 2001;103(1):89-95. DOI:10.1161/01.cir.103.1.89.
25. Goldenberg I, Thottathil P, Lopes CM, et al. Trigger-specific ion-channel mechanisms, risk factors, and response to therapy in type 1 long QT syndrome. Heart Rhythm. 2012;9(1):49-56. DOI:10.1016/j.hrthm.2011.08.020.
26. Lopatin YM. Diuretics and the development of hyperkalemia in patients with arterial hypertension: Are the security of the original and generic drugs. Atmosphere. Cardiology. 2004;(3):12-5 (In Russ.) [Лопатин Ю.М. Диуретики и развитие гиперкалмемии у больных артериальной гипертонией: одинакова ли безопасность оригинальных и генерических препаратов. Атмосфера. Кардиология. 2004;(3):12-5].
27. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. Circulation. 1993;88(2):782-4. DOI:10.1161/01.cir.88.2.782.
28. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. Circulation. 2000;101(6):616-23. DOI:10.1161/01.cir.101.6.616.
29. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. JAMA. 2004;292(11):1341-4. DOI:10.1001/jama.292.11.1341.
30. Villain E, Denjoy I, Lupoglazoff JM, et al. Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome. Eur Heart J. 2004;25(16):1405-11. DOI:10.1016/j.ehj.2004.06.016.
31. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. J Am Coll Cardiol. 2012;60(20):2092-9. DOI:10.1161/jacc.2012.07.046.
32. Chatrath R, Bell CM, Ackerman MJ. Beta-blocker therapy failures in symptomatic probands with genotyped long-QT syndrome. Pediatric Cardiology. 2004;25(5):459-65. DOI:10.1007/s00246-003-0567-3.
33. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, et al. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". Circulation. 2009;119(2):215-21. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772533.

34. Ackerman MJ. Genotype-phenotype relationships in congenital long QT syndrome. *J Electrocardiol.* 2005;38(4 Suppl):64-8. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2005.06.018.
35. Ali RH, Zareba W, Moss AJ, et al. Clinical and genetic variables associated with acute arousal and nonarousal-related cardiac events among subjects with long QT syndrome. *Am J Cardiol.* 2000;85(4):457-61. DOI:10.1016/s0002-9149(99)90772-5.
36. McAinsh J, Cruickshank JM. Beta-blockers and central nervous system side effects. *Pharmacol Ther.* 1990;46(2):163-97. DOI:10.1016/0163-7258(90)90092-g.
37. Lewis RV, Lofthouse C. Adverse reactions with beta-adrenoceptor blocking drugs: an update. *Drug Saf.* 1993;9(4):272-9. DOI:10.2165/00002018-199309040-00005.
38. Calvillo L, Spazzolini C, Vullo E, et al. Propranolol prevents life-threatening arrhythmias in LQT3 transgenic mice: implications for the clinical management of LQT3 patients. *Heart Rhythm.* 2014;11(1):126-32. DOI:10.1016/j.hrthm.2013.10.029.
39. Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, et al. Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. *Circulation.* 2016;134(12):872-82. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021823.
40. Besana A, Wang DW, George AL Jr, Schwartz PJ. Nadolol block of Nav1.5 does not explain its efficacy in the long-QT syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;59(3):249-53. DOI:10.1097/FJC.0b013e31823d2fd1.
41. Abu-Zetone A, Peterson DR, Polonsky B, et al. Efficacy of different beta-blockers in the treatment of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(13):1352-8. DOI:10.1016/j.jacc.2014.05.068.
42. Goldenberg I, Bradley J, Moss AJ, et al. Beta-blocker efficacy in high-risk patients with the congenital long-QT syndrome types 1 and 2: implications for patient management. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(8):893-901. DOI:10.1111/j.1540-8167.2010.01737.x.
43. Ahn J, Kim HJ, Choi JI, et al. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: A meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(10):e0185680. DOI:10.1371/journal.pone.0185680.
44. Steinberg C, Padfield GJ, Al-Sabeq B, et al. Experience with bisoprolol in long-QT1 and long-QT2 syndrome. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;47(2):163-70. DOI:10.1007/s10840-016-0161-2.
45. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, et al. Interplay Between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(15):1663-71. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.078.
46. Wang DW, Mistry AM, Kahlig KM, et al. Propranolol blocks cardiac and neuronal voltage-gated sodium channels. *Front Pharmacol.* 2010;1:144. DOI:10.3389/fphar.2010.00144.
47. Fazio G, Vernuccio F, Lo Re G, et al. Role of bisoprolol in patients with long QT syndrome. *Ann Non-invasive Electrocardiol.* 2013;18(5):467-70. DOI:10.1111/anec.12047.
48. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1425-33. DOI:10.1016/j.hrthm.2020.05.014.
49. Koponen M, Marjamaa A, Hiippala A, et al. Follow-Up of 316 Molecularly Defined Pediatric Long-QT Syndrome Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(4):815-23. DOI:10.1161/CIRCEP.114.002654.
50. Itoh T, Kikuchi K, Odagawa Y, et al. Correlation of genetic etiology with response to beta-adrenergic blockade among symptomatic patients with familial long-QT syndrome. *Journal of Human Genetics.* 2001;46(1):38-40. DOI:10.1007/s100380170123.
51. Mizusawa Y, Horie M, Wilde AA. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society.* 2014;78(12):2827-33. DOI:10.1253/circj.cj-14-0905.
52. Goldenberg I, Zareba W, Moss AJ. Long QT Syndrome. *Curr Probl Cardiol.* 2008;33(11):629-94. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2008.07.002.
53. Amin AS, Asghari-Roodsari A, Tan HL. Cardiac sodium channelopathies. *Pflugers Arch.* 2010;460(2):223-37. DOI:10.1007/s00424-009-0761-0.
54. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, et al. Arrhythmia risk and β-blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart.* 2017;103(17):1374-9. DOI:10.1136/heartjnl-2016-310617.
55. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165-241. DOI:10.1093/eurheartj/ehy340.
56. Seth R, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(10):1092-8. DOI:10.1016/j.jacc.2006.09.054.
57. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart Rhythm.* 2017;14(1):e41-e44. DOI:10.1016/j.hrthm.2016.09.012.

About the Authors / Сведения об авторах:

- Прошляков Алексей Юрьевич** [Alexey Y. Proshlyakov]
ORCID 0000-0003-3938-3822
- Чомахидзе Пётр Шалвович** [Peter Sh. Chomakhidze]
eLibrary SPIN 6230-5610, ORCID 0000-0003-1485-6072

- Новикова Нина Александровна** [Nina A. Novikova]
eLibrary SPIN 7876-8609, ORCID 0000-0002-1645-781X

Оптимальная медикаментозная терапия хронического коронарного синдрома: реальности и перспективы

Лебедев П.А.* , Петрухина И.К., Гаранин А.А., Паранина Е.В.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Комбинированная терапия является стандартом лечения фактически всех актуальных неинфекционных заболеваний, прежде всего хронической ишемической болезни сердца, в современной терминологии – «хронического коронарного синдрома» (ХКС), артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета. Необходимость в комбинации лекарственных средств еще больше возрастает при коморбидности, что является типичной ситуацией в клинической практике. Накопленный в последнее время материал требует пересмотра возможности методов чрескожного коронарного вмешательства и коронарного шунтирования в продлении жизни пациентов с ХКС, акцентируя внимание на обеспечении оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) для каждого пациента, основанной на длительном лечении антиагрегантами, статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента /блокаторами рецепторов к ангиотензину, бета-адреноблокаторами. ОМТ, направленная на предотвращение сердечно-сосудистых событий и купирование симптоматики у пациентов с ХКС, требует максимальной приверженности к лечению – ключевого фактора достижения терапевтических целей. Недостаточная приверженность пациентов к предписанной терапии и ее отсутствие – главные барьеры увеличения выживаемости пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в первичной и вторичной профилактике в России, о чем свидетельствуют многочисленные регистры. Стремление врача к индивидуализации лечения, неизбежно усложняющее схему применения препаратов, отодвигает на второй план обеспечение приверженности пациентов к лечению. В итоге, недостаточная приверженность пациента к каждому из лекарственных препаратов разрушает применимость концепции ОМТ. Большим достижением современного этапа развития клинической кардиологии и фарминдустрии является возможность предлагать пациентам оптимальные фиксированные комбинации (ФК) с точки зрения эффективности, переносимости, межлекарственных взаимодействий, удобства применения. В статье дано обоснование возможного решения этой ключевой проблемы путем применения ФК лекарственных средств, принадлежащих к различным фармакологическим группам (lisinopril, амлодипин, розувастатин), каждый из которых обладает плеiotропными эффектами, обеспечивает мультитаргетный характер воздействия при однократном приеме, с возможностью индивидуализации терапии, которая обеспечивается различными вариантами их дозировок.

Ключевые слова: комбинированная терапия, фиксированные комбинации, мультитаргетные препараты, хронический коронарный синдром, вторичная профилактика, приверженность.

Для цитирования: Лебедев П.А., Петрухина И.К., Гаранин А.А., Паранина Е.В. Оптимальная медикаментозная терапия хронического коронарного синдрома: реальности и перспективы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):498-506. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-17.

Optimal Medical Therapy for Chronic Coronary Syndrome: Realities and Prospects

Lebedev P.A.* , Petrukhina I.K., Garanin A.A., Paranina E.V.
Samara State Medical University, Samara, Russia

Combination therapy is the standard of treatment for virtually all current non-communicable diseases, primarily chronic coronary heart disease, in modern terminology – "chronic coronary syndrome" (CSS), arterial hypertension, chronic heart failure, diabetes mellitus. The need for a combination of drugs increases even more with comorbidity, which is a typical situation in clinical practice. The recently accumulated material requires a review of the possibility of percutaneous coronary intervention and coronary bypass surgery in prolonging the life of patients with CCS, focusing on providing optimal medical therapy (OMT) for each patient with CCS, based on long-term treatment with antiplatelet agents, statins, angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, beta-blockers. OMT aimed at preventing cardiovascular events and relieving symptoms in patients with CCS requires maximum commitment – a key factor in achieving therapeutic goals. Insufficient adherence of patients to prescribed therapy and its absence are the main barriers to increasing the survival rate of patients with cardiovascular diseases in primary and secondary prevention in the Russian Federation, as evidenced by numerous registers. The desire of the doctor to individualize treatment, which inevitably complicates the use of drugs, pushes patient adherence to treatment into the background. As a result, the patient's lack of commitment to each of the pharmaceuticals destroys the applicability of the OMT concept. A great achievement of the current stage of development of clinical cardiology and the pharmaceutical industry is the ability to offer patients optimal single pill combinations (SPC) in terms of effectiveness, tolerability, drug interactions, and ease of use. The article substantiates the prospects for a successful solution of this key problem by using a new generation of SPC components belonging to different pharmacological groups. The combination of three components (lisinopril, amlodipine and rosuvastatin), each of which has pleiotropic effects, provides a multi-targeted effect with a single dose, with the possibility of individualization of therapy, which is provided by four dosage options within this SPC.

Key words: combination therapy, single pill combinations, multi-target drugs, chronic coronary syndrome, secondary prevention, adherence to treatment.

For citation: Lebedev P.A., Petrukhina I.K., Garanin A.A., Paranina E.V. Optimal Medical Therapy for Chronic Coronary Syndrome: Realities and Prospects. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):498-506. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-17.

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

Received/Поступила: 31.05.2021

Accepted/Принята в печать: 03.06.2021

Введение

В соответствии с данными исследования по глобальному бремени заболеваний сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ответственны за треть смертности в мире, при этом доминирующими причинами являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульты [1].

Хронический коронарный синдром (ХКС) – объединяет все формы хронической ИБС в противовес острому коронарному синдрому (ОКС). Это определение пришло на смену «стабильной ИБС» ввиду того, что ИБС, как хроническое заболевание, является динамическим процессом с различным сердечно-сосудистым риском (ССР). Поэтому появилась необходимость в выделении клинических состояний, отражающих этапы заболевания и различную степень риска пациента с хронической ИБС с целью формирования оптимального диагностического и терапевтического подхода в каждой из выделенных 6 групп. К общим подходам, применимым ко всем категориям пациентов, относится стратегия немедикаментозных воздействий на известные факторы риска, а также оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ). «ОМТ может быть обозначена как лечение, которое контролирует симптомы и предотвращает связанные с ХКС сердечные события при максимальной приверженности пациента и минимальных нежелательных явлениях» [2]. Это определение подчеркивает высокую приверженность пациента к лечению как необходимый элемент ОМТ. Профилактика ССЗ, включая острый инфаркт миокарда (ИМ) и смертность от ИБС, направлена, в первую очередь, на снижение частоты острых тромботических событий и развития дисфункции левого желудочка. Профилактика этих заболеваний является ключевой медико-социальной проблемой в России, в том числе обуславливающей значительные экономические потери. Артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия рассматриваются главными модифицируемыми факторами ССР в первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактике. Анализ смертности в России демонстрирует существенный вклад гиперхолестеринемии в экономику страны с суммарными потерями в 1,3 трлн. руб. ежегодно, из которых 97,7% составляют потери вследствие преждевременной смертности и снижения производительности труда [3]. Тем не менее, в реальной отечественной клинической практике распространенность АГ и гиперхолестеринемии, отсутствие достижения целевых уровней, и сопряженная с ними частота осложнений и летальности остаются высокими без тенденции к заметным изменениям.

Целью работы является актуализация ОМТ у пациентов с ХКС, с обсуждением концепции мультитаргетных фиксированных комбинаций (ФК), как эффективного способа повышения приверженности пациентов к

лечению, которая должна рассматриваться как масштабное явление – главный барьер к достижению целей снижения сердечно-сосудистых исходов.

Барьеры медикаментозной коррекции основных факторов сердечно-сосудистого риска во вторичной профилактике

Достижение целевых уровней сердечно-сосудистых факторов риска, минимизирующее их влияние на прогноз, является краеугольным камнем вторичной кардиоваскулярной профилактики. Параметрам липидного профиля и АД в существующих рекомендациях по ХКС отводится основное значение. Тем не менее, в реальной клинической практике в России применимость статинов и антигипертензивных препаратов не соответствует требованиям стандартов.

В регистре РЕКВАЗА, организованном в Рязанской области, выявлено несоответствие врачебных назначений клиническим рекомендациям. Из 2548 амбулаторных пациентов с ИБС статины назначены в 28,7%, перенесшим ИМ – в 42,3%, при повторном ИМ – в 50%, при перенесенном мозговом инсульте – в 9,8%, больным сахарным диабетом (СД) – в 18,9% [4].

Другой причиной отсутствия должной терапии является недостаточная приверженность пациентов к лечению, особенно в отношении приема статинов. В Российскую программу ЭФФОРТ включались пожилые (≥ 65 лет) пациенты (с преобладанием возрастной категории 65-74 года – 81,1%) с атерогенной гиперхолестеринемией и документированной ИБС, которым однозначно показана терапия статинами. При этом каждый третий пожилой пациент перенес ИМ. У 93% пожилых имелась АГ. В тоже время реально активный прием статинов пожилыми пациентами осуществляется в первые 3 мес, далее по мере отдаления от визита инициации терапии приверженность к ней резко снижалась. После трех месяцев прием статинов прекратили 34,2% пациентов, в период с четырех месяцев до 1 года – 69,9%, между 1 и 5 годами – 72,7%, а после 5 лет практически большинство (93,1%) [5].

У больных ОКС, включенных в Федеральный регистр в 2015 г., определялась частота нарушений липидного обмена, применения статинов и достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л) в соответствии с Европейскими Рекомендациями по дислипидемии 2016 г. Включено 924 пациента, 554 из них старше 60 лет (средний возраст 65 ± 12 лет. Факторы риска атеросклероза распределились следующим образом: АГ выявлена у 85%, гиперхолестеринемия – у 48%, гипертриглицеридемия – 38%, СД 2 типа – 17%, курение в настоящем и прошлом – 44%. В среднем, общий холестерин крови – $5,2 \pm 1,4$ ммоль/л, триглицериды – $1,7 \pm 1,0$ ммоль/л, ХС ЛПНП – $3,4 \pm 1,2$ ммоль/л.

Среди включенных 70% участников имели в прошлом указание на ССЗ, а 29% человек ранее перенесли ИМ. Только 20% из общего количества участников принимали статины на момент поступления в стационар и лишь треть больных с имеющимися ранее ССЗ [6]. Пациенты с подтвержденной ИБС рассматриваются как имеющие очень высокий риск ССЗ, и лечение статинами должно быть предусмотрено независимо от исходного уровня ХС ЛПНП. Последние редакции рекомендаций ESC/EAS для вторичной профилактики пациентам очень высокого риска ставят задачей снижение ХС ЛПНП, как минимум, на $\geq 50\%$ от исходного уровня, а рекомендованные целевые показатели ХС ЛПНП составляют $<1,4$ ммоль/л (<55 мг/дл). Для пациентов, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза, которые перенесли второе сосудистое событие в течение 2 лет (не обязательного того же характера, что и первое событие) на фоне приема максимальной переносимой дозы статина, целевым уровнем ХС ЛПНП может быть показатель <1 ммоль/л (<40 мг/дл) [7].

Целевые параметры АД у пациентов с ИБС также становятся более жесткими. В исследовании CLARIFY оптимальными оказались уровни 120-130 и 80-85 мм рт.ст. [8]. Новые рекомендации американских сообществ продекларировали новый целевой уровень для больных ИБС $<130/80$ мм рт.ст. [9]. ЕОК также рассматривает АД как мишень для применения антигипертензивных препаратов с похожими целевыми уровнями. Однако современные регистры в России фиксируют низкий уровень антигипертензивной терапии.

Эволюция фиксированных комбинаций препаратов в кардиологии: от антигипертензивных к мультитаргетным

Фиксированные комбинации лекарственных препаратов создаются с целью улучшения клинических исходов, имея потенциальную пользу в сравнении с монотерапией в большей эффективности, быстром достижении целевых параметров, усиливая терапевтическую эффективность или уменьшая побочные эффекты. Другим важным преимуществом является более удобный способ применения для пациента [10]. Комбинированная терапия стала стандартом для лечения наиболее актуальных неинфекционных заболеваний: ИБС, АГ, СД, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Если иметь ввиду частое сочетание этих заболеваний у одного пациента, то потребность в упрощении фармакотерапии очевидна. Количество назначаемых препаратов в значительной степени влияет на приверженность к их приему. Дополнительное назначение только лишь одного препарата сопровождается увеличением риска недостаточной приверженности к

лечению на 80% [11]. Меньшее количество сердечно-сосудистых осложнений при лечении ФК антигипертензивных препаратов в сравнении с их компонентами в виде отдельных лекарственных средств ассоциировано с большей приверженностью к лечению [12]. Подтверждена значительная эффективность ФК антигипертензивных препаратов при уменьшении на треть стоимости лечения [13].

Отсутствие приверженности к рекомендованной терапии АГ и дислипидемии связано со значительным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [14]. Низкая приверженность пациентов к назначенной терапии является ключевым фактором риска повторных сердечно-сосудистых событий. Концепция «полигиплл», под которой понимают лечение ФК лекарственных средств (содержащимися в одной таблетке), принадлежащих к актуальным фармакологическим группам для решения терапевтической задачи, по сути может быть обозначена как применение мультитаргетных ФК с целью решения проблемы низкой приверженности пациентов к лечению.

В Швейцарии среди популяции жителей Лозанны 40-80 лет в проспективном исследовании изучалась частота возможного и действительного применения комбинированного лечения – аналога мультитаргетных ФК. Исследование проводилось в два периода – в 2009-2012 гг. и в 2014-2017 гг. Соответственно, в первом периоде наблюдалось 5038, во втором – 4956 человек. Потребность в мультитаргетных ФК определялась наличием высокого CCP у обследуемых по шкале SCORE $>5\%$, или перенесенным ССЗ. Были оценены четыре эквивалента мультитаргетных ФК: А) статин+любой антигипертензивный препарат+аспирин; В) статин+любой антигипертензивный препарат без аспирина; С) статин + блокатор каналов кальция (БКК); Д) статин + БКК + ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В первом периоде наблюдения потребность в любой из этих комбинаций составила 20,6% (95% доверительный интервал [ДИ] 19,5-21,8) от общего количества обследованных и 27,7% (95% ДИ 26,5-29,1) в течение второго периода наблюдения. Реальное использование эквивалентов мультитаргетных ФК выявлено всего у 29,5% (95% ДИ 26,7-32,3) в первом периоде и 30,4% (95% ДИ 27,9-33,0) во втором. Потребность в любом из эквивалентов мультитаргетных ФК была связана с возрастом, мужским полом, перенесенным ССЗ, факторами риска, особенно курением [12]. Сейчас в Швейцарии средняя продолжительность жизни составляет 83,6 лет и вопрос борьбы с ССЗ в этой стране не имеет такой выраженной актуальности, как в России. В нашей стране этот параметр на уровне 78 лет планируется достичь к 2030 г., поэтому в медицинской плоскости решение поставленной задачи вряд ли осуществимо без направленной,

интенсивной коррекции основных факторов риска на популяционном уровне, более жесткого отношения к нормативам должного АД, обязательного назначения статинов пациентам высокого и очень высокого риска. Популяционное применение концепции «полипилл», пожалуй, единственная эффективная стратегия, не конкурирующая, а дополняющая здоровый образ жизни. Исследования, проведенные в странах с различным уровнем жизни, позволяют оценивать этот подход как оптимальный в первую очередь для стран с развивающейся экономикой. В этой связи относительно низкая стоимость генерических препаратов – мультитаргетных ФК имеет существенное значение.

В большом метаанализе обсервационных исследований, куда были включены 101 943 пациента на комбинированном лечении статинами и гипотензивными препаратами и 75 845 пациентов на комбинированной антигипертензивной терапии сравнивались приверженность к лечению и исходы в зависимости от раздельного применения или использования ФК. Приверженность к лечению оценивалась как отношение количества дней приема всех компонентов фармакотерапии к общему количеству дней. Через 6 мес терапии прием ФК ассоциировался с высокой приверженностью по параметру $K \geq 80\%$: отношение рисков (ОР) = 1,78, 95% ДИ (1,30-2,45), также как и через 12 мес: ОР=1,85 (95% ДИ 1,71-2,37). Применение ФК было связано со значительным улучшением контроля систолического АД (САД), что привело к тому, что меньшее число пациентов на раздельной терапии достигало целевых параметров АД (ОР=0,77; $p<0,001$). Посещения амбулаторных врачей, кабинетов неотложной помощи и госпитализации, как общие, так и связанные с АГ, наблюдались реже в группах ФК: госпитализация по всем причинам: 15,0% против 18,2%, ОР=0,79, 95% ДИ (0,67-0,94), посещений отделений неотложной помощи по всем причинам: 25,7% против 31,4%, ОР=0,75, 95% ДИ (0,65-0,87) и посещений отделений неотложной помощи, связанных с АГ: 9,7% против 14,1%, ОР=0,65, 95% ДИ (0,54-0,80) [15].

В трех одинаково спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ: UMPIRE, IMPACT, KanyiniGAP) сравнивалось лечение на основе «полипилл» (аспирин 75 мг + симвастатин 40 мг + атенолол 50 мг или гидрохлоротиазид 12,5 мг) с обычным лечением у лиц с атеросклеротическими ССЗ или высоким расчетным ССР. Первичными результатами были самоотчеты о приверженности к комбинированной терапии (антитромбоцитарные препараты, статины и не менее двух препаратов для снижения АД), а также разница в среднем САД (по данным стручного мониторирования АД) и уровень ХС ЛПНП через 12 мес. В анализе использовались модели слу-

чайных эффектов. Среди 3140 пациентов из Австралии, Англии, Индии, Ирландии, Новой Зеландии и Нидерландов (75% мужчин, средний возраст 62 года) средний срок наблюдения составил 15 мес. Исходно 84%, 87% и 61% участников принимали соответственно статины, антитромбоцитарные препараты и, как минимум, два препарата для снижения АД. Через 12 мес, по сравнению с обычным лечением, участники, принимавшие «полипилл», имели более высокую приверженность к комбинированной терапии (80% против 50%, ОР=1,58; 95% ДИ [1,32-1,90]; $p<0,001$), более низкое САД (-2,5 мм рт.ст.; 95% ДИ [-4,5 -0,4]; $p=0,02$) и более низкий уровень ХС ЛПНП (-0,1 ммоль/л; 95% ДИ [-0,2-0,0]; $p=0,04$). Эффект увеличения приверженности был наиболее заметным у пациентов с исходно ее низким уровнем и наиболее высоком исходном уровне САД ($p<0,0001$ и 0,02, соответственно) [16]. В нашей стране мультитаргетная ФК, содержащая антиагрегантный препарат недоступна, хотя в Европе такой препарат зарегистрирован в 2014 г. для вторичной профилактики ССЗ [17]. В настоящее время в России уже доступны трехкомпонентные ФК (амлодипин, лизиноприл и розувастатин), показанием к назначению которых является АГ высокого риска (Эквамер). Соответственно, при наличии у этих пациентов и ХКС, они будут нуждаться в антиагрегантной терапии (аспирин отдельно, или в сочетании с клопидогрелом, также доступных в виде ФК). Таким образом, для части пациентов, весь спектр препаратов может быть обеспечен всего двумя таблетками в день.

Значение оптимальной медикаментозной терапии и операций реваскуляризации для прогноза у пациентов с ХКС

В последнее время пересматриваются представления о возможности методов коронарной реваскуляризации в продлении жизни пациентов с ХКС. Среди пациентов с ОКС проведение первичной коронароангиографии увеличилось с 9% в 1995 г. до 60% в 2015 г., а использование чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) увеличилось с 12,5% до 67%. Эти изменения были связаны со снижением 6-месячной смертности с 17,2% до 6,3%. Новые рекомендации развивают эту необыкновенную траекторию успеха [18].

Наряду с высокой эффективностью ЧКВ у пациентов с ОКС независимо от наличия подъема сегмента ST, позволившей снизить смертность в несколько раз и уменьшить последствия в виде ХСН, жизнеугрожающих аритмий, возможности хирургической реваскуляризации повлиять на прогноз у пациентов с ХКС по результатам исследования ISCHEMIA не так очевидны. В этом крупном РКИ не выявлено увеличения выживаемости у пациентов с ХКС и стенокардией получавших

в дополнение к ОМТ коронарное шунтирование (КШ) и ЧКВ в сравнении с изолированной ОМТ. Исследование не включало пациентов со стенозом ствола левой коронарной артерии и ХСН [19]. В исследовании Decision-CTO (Drug eluting stent implantation versus optimal medical treatment in pts with Chronic Total Occlusion) оценивалась польза ЧКВ у пациентов с хронической тотальной обструкцией, по крайней мере, одной крупной коронарной артерии в сравнении с ОМТ [20]. Группу комбинированной терапии ЧКВ+ОМТ составили 417 пациентов, группу ОМТ – 398 пациентов. Стабильная стенокардия была у 73%, многососудистое поражение у 73%. ЧКВ оказалось успешной в 91% случаев. Частота основных сердечно-сосудистых событий (общая смертность, ИМ, инсульт, повторная реваскуляризация) в группе ЧКВ+ОМТ статистически значимо не различалась по сравнению с группой только ОМТ как в течение 3 лет (20,6% против 19,6%), так и через 5 лет наблюдения (26,3% против 25,1%). Частота спонтанного ИМ составила 1,8% в группе ЧКВ+ОМТ против 1,8% при только ОМТ. Отличия в частоте сердечно-сосудистых событий были статистически незначимыми: 1,9% против 3,6%, соответственно, при одинаковом качестве жизни. Все приведенные выше данные свидетельствуют о том, что для каждого пациента с ХКС ОМТ – многолетняя ежедневная фармакотерапия, выполняемая в полном объеме, не имеет альтернативы, а показания к реваскуляризации не бесспорны и должны обсуждаться.

С другой стороны, потребность в ЧКВ и КШ в ведении пациентов с ХКС уменьшается в связи со снижением распространенности стенозов крупных коронарных артерий, которые являются точкой приложения хирургического пособия [21]. Например, из 42 000 пациентов с симптоматикой, предполагавшей ИБС, направленных на компьютерную коронарную ангиографию, коронарные стенозы 50% и более диаметра коронарной артерии выявлены только у 8,8% [22]. Таким образом, при необструктивных формах ХКС оптимальная медикаментозная терапия – фактически единственный способ обеспечения качества жизни и снижения сердечно-сосудистых осложнений.

В отечественном регистре РИКОШЕТ исследовалась распространенность факторов риска, назначаемая медикаментозная терапия с целью соответствия рекомендациям и исходы у пациентов (n=300, преобладающий возраст 60-64 лет, З региона России, 2012 г.), подвергнутых КШ [23]. Перенесенный ИМ отмечен у 73% мужчин и 90% женщин. Частота выявленной АГ (83% пациентов), гиперлипидемии (75%) и поражения сонных артерий (45%) соответствовала распространенности, отмеченной в международном регистре REACH [24]. До операции комбинацию антиагрегантов, ИАПФ и статинов принимали

лишь 55,2% пациентов. Из прооперированных 43% пациентов имели инвалидность, причем проведение операции в течение последующего года не изменило профиль трудоспособности. Авторами установлена значительная частота рецидивов стенокардии после КШ: II ФК – у 32% пациентов, III ФК – у 18%. Пациентами, а нередко и врачами проведение реваскуляризации рассматривается фактически как альтернатива ОМТ, по крайней мере как процедура, после проведения которой уменьшается необходимость в долговременной медикаментозной терапии. Если в отношении антиангинальных препаратов вероятность отмены или уменьшения потребности вполне реальна, то в отношении препаратов с профилактическим эффектом в отношении осложнений ситуация диаметрально противоположна. Выполнение КШ само по себе является травматичной процедурой, сопровождающейся воспалительным ответом, со значимым увеличением частоты непосредственно связанных коронарных осложнений, как показано в РКИ ISCHEMIA [19], для профилактики которых приверженность к дезагрегантам и статинам критична.

Клиническое значение приверженности к лечению у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Перенесенный ИМ в значительной степени ухудшает непосредственный и отдаленный прогноз. Например, в течение 7-летнего периода повторный ИМ встречается у половины пациентов моложе 45 лет и у 38% старше 75 лет [25]. Смертность в отдаленном периоде (через 2,5 года) после перенесенного ИМ у 292 пациентов выписанных из сосудистого центра г. Хабаровск составила 15,4% [26].

Влияние приверженности лечению на исходы после перенесенного ИМ предпринято в популяционном исследовании с использованием базы данных 90 869 застрахованных Medicare в возрасте ≥ 65 лет, которым были назначены ИАПФ/ блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), бета-адреноблокаторы и статины и которые прожили ≥ 180 дней после госпитализации по поводу ИМ в 2008-2010 гг. Приверженность к лечению измерялась долей дней, в течение которых принимались лекарственные препараты (PDC) в течение 180 дней после выписки из больницы. Наблюдение за смертностью продолжалось до 18 мес после этого периода. Использовалась модель Кокса для оценки смертности в группах, придерживающихся двух, одно или ни одного из перечисленных препаратов, по сравнению с группой, придерживающейся всех трех медикаментов. В результате, только 49% пациентов придерживались (приверженность $\geq 80\%$) приема всех трех групп препаратов. По сравнению с этой группой, скорректированные с учетом множественных пе-

ременных коэффициенты риска для смертности составили $OR=1,12$ (95% ДИ 1,04-1,21) для группы, придерживающейся только ИАПФ/БРА и бета-адреноблокаторов; $OR=0,98$ (95% ДИ 0,91-1,07) для ИАПФ/БРА и статинов; $OR=1,17$ (95% ДИ 1,10-1,25) для бета-адреноблокаторов и статинов $OR=1,19$ (95% ДИ 1,07-1,32) – только ИАПФ/БРА, $OR=1,32$ (95% ДИ 1,21-1,44) – только бета-адреноблокаторы; $OR=1,26$ (95% ДИ 1,15-1,38) – только статины. У неприверженных (PDC <80%) ко всем трем видам терапии OR составил 1,65 (95% ДИ 1,54-1,76). Таким образом, пациенты, придерживающиеся приема только ИАПФ/БРА и статинов, имели такую же смертность, как и те, кто придерживался всех трех видов терапии, что говорит об ограниченной дополнительной пользе бета-адреноблокаторов для пациентов, которые привержены лечению статинами и ИАПФ/БРА. Отсутствие приверженности к лечению ИАПФ/БРА и/или статинами было связано с более высокой смертностью [27].

В крупном РКИ MI FREEE изучалось влияние полного возмещения затрат на лечение пациентам, перенесшим ИМ (ИАПФ, статины, бета-адреноблокаторы) на главные сердечно-сосудистые события, а также комплантность. В группе пациентов рандомизированных на частичное погашение расходов (обычная практика) приверженность составила 36-49%, в группе с полным покрытием расходов была выше на 4-6%. В результате существенного влияния на частоту главных сердечно-сосудистых осложнений и общие расходы, связанные со здоровьем не выявлено [28]. Во вторичном анализе этого РКИ оценивалась связь между приверженностью к приему лекарств и неблагоприятными коронарными событиями после ИМ. Пациенты были разделены на три группы: с хорошей приверженностью (>80%) к комбинированной терапии статинами, бета-адреноблокаторами или ИАПФ/БРА, не приверженные к такой терапии (<60%), а также с частичной приверженностью (60-79%). Среди приверженных к лечению пациентов главные сердечно-сосудистые осложнения встречались статистически значимо реже (OR от 0,64 до 0,81). В отличие от них, пациенты, не придерживающиеся плана лечения, не получили никакой пользы. У пациентов с частичной приверженностью к любому препарату, а также к их сочетанию не произошло снижения числа клинических исходов, хотя достигнутый ими уровень приверженности был выше, чем в контрольной группе. Достижение высокого уровня приверженности ко всем рекомендованным руководством препаратам вторичной профилактики после ИМ связано с улучшением выживаемости без сердечно-сосудистых событий. Значение этой работы в том, что она представляет обоснование уровню приверженности в 80% как ориентиру, ниже которого лечение теряет эффективность, а также в том, что имеет значение привер-

женность к каждому из препаратов, а также к их комбинациям [29]. Различия в отношении эффективности бета-адреноблокаторов с предыдущим исследованием, очевидно, объясняются меньшим сроком наблюдения и частотой левожелудочковой дисфункции и ХСН [30].

В недавнем итальянском ретроспективном исследовании также подтверждена недостаточная приверженность к лечению в течение 6 мес после первого ИМ у 25779 пациентов. В целом, хорошей приверженностью по крайней мере к трем из четырех препаратов, относящимся к 1) дезагрегантам, 2) ИАПФ/БРА, 3) бета-адреноблокаторам и 4) статинам, характеризовались 60% пациентов. У пациентов с ИМ, развившимся в ходе госпитализации, приверженность к лечению была хуже на 46%, что было ассоциировано с полиморбидностью, женским полом, возрастом, ментальными расстройствами и назначением дополнительных лекарственных средств [31]. Приверженность к приему аспирина среди пациентов, перенесших ИМ (по данным регистра г. Хабаровска) в отдаленном периоде была высокой в 87,8% случаях, к ИАПФ – в 76%, статинов – лишь в 65,1%, а лечение в рекомендуемых высоких дозах лишь 24%. Полностью приверженными оказались 47,6% пациентов [26]. Через год одна треть пациентов, перенесших ОКС прекращают прием рекомендованных препаратов [32]. Среди пациентов, перенесших ОКС, приверженность к рекомендованным препаратам уменьшалась в интервале 6-12 мес: через 12 мес приверженность к ИАПФ составила 83,6%, двойной дезагрегантной терапии – 80%, бета-адреноблокаторам – 88%, статинам – 62% [33]. Представленные данные свидетельствуют об особенно низкой приверженности к статинам – препаратам препятствующим прогрессированию атеросклероза, модифицирующим прогноз болезни.

Клинические и фармакокинетические преимущества розувастатина в составе комбинированной терапии ХС

В рамках современной парадигмы ИБС хронические стабильные коронарные атероматозные бляшки внезапно становятся нестабильными после разрыва или эрозии поверхности, манифестируя как ОКС [34]. Механизмы, лежащие в основе такого обострения, остаются неясными, хотя получены доказательства роли локального или системного воспаления как предикторов сердечно-сосудистых исходов [35]. Также доказан противовоспалительный эффект статинов, например розувастатина, который рассматривается как важное плейотропное качество, реализуемое независимо от липидснижающей функции путем уменьшения активности инфламматорных цитоплазматических комплексов рецепторов врожденной иммунной системы [36-38].

Противовоспалительные свойства розувастатина в дозе 10 мг/сут, обеспечивающие ему преимущества стабилизации атеросклеротической бляшки, продемонстрированы в высокотехнологичном исследовании в сравнении с аторвастатином в суточной дозе 20 мг [39].

Чрезвычайно привлекательным является не столько большая эффективность розувастатина, сколько достижение очень высокого процента целевых параметров ХС ЛПНП для розувастатина уже в дозе 10 мг/сут, что минимизирует необходимость титрования дозы, по результатам большого РКИ STELLAR [40]. В сравнении с ближайшим конкурентом аторвастатином, розувастатин в дозе 10 мг/сут обеспечивал снижение ХС ЛПНП на 45,8% (36,8%), $p<0,001$, в дозе 20 мг – 52,4% (42,6%), $p<0,001$. Согласно критериям ATP III целевые уровни ХС ЛПНП через 6 нед достигнуты при лечении розувастатином в дозе 10 мг у 82% пациентов, вплоть до 89% в дозе 40 мг/сут. При применении аторвастатина с 10 мг/сут, цель достигнута у 69% пациентов, а в максимальной дозе – у 85%.

Другим преимуществом розувастатина является отсутствие эффектов межлекарственного взаимодействия, например, с БКК, как это было показано в крупном популяционном исследовании в Тайване [41]. Совместное назначение статинов, метаболизируемых ферментом CYP3A4 (аторвастатин, симвастатин и ловастатин), и БКК, ингибирующих CYP3A4, имело место у 5857 пациентов. Частота острого почечного повреждения ($OP=2,12$; 95% ДИ 1,35-3,35), гиперкалиемии (корректированное $OP=2,94$; 95% ДИ 1,36-6,35), острого ИМ ($OP=1,55$; 95% ДИ 1,16-2,07) и острого ишемического инсульта ($OP=1,35$; 95% ДИ 1,08-1,68) была существенно выше у пациентов получавших статины, метаболизирующиеся CYP3A4, в сравнении с теми, кто принимал статины, не метаболизирующиеся CYP3A4 (флувастатин, розувастатин и питавастатин). Таким образом, это крупное обсервационное исследование представляет доказательства безопасности розувастатина в комбинации с амлодипином – широко известным антиангинальным и антигипертензивным препаратом. Амлодипин – хорошо изученный препарат при ИБС (CAMELOT, PREVENT, CAPARES) с доказанными антиатеросклеротическими эффектами [42].

Перспективы применения мультитаргетных фиксированных комбинаций

В настоящее время в России не зарегистрировано ни одного препарата с показанием к лечению ХС, который мог бы отнесен к мультитаргетным ФК или «полипилл». Доступный в России препарат Эквамер (Гедеон Рихтер, Венгрия) содержит в своем составе лизиноприл, амлодипин и розувастатин, занимающие

лидерующие позиции по количеству выписанных рецептов в США [43].

Клинические исследования данной ФК у пациентов с ХС не проводились, но его гипотензивные и гиполипидемические эффекты вполне отражают исследования у пациентов с АГ высокого риска. Например, в условиях реальной клинической практики в 31 регионе России были включены в исследование ТРИУМВИРАТ 1165 больных АГ с неконтролируемым АД. Средний возраст пациентов составил 59 лет, срок наблюдения – 3 мес. На фоне терапии САД снизилось с 164,7 до 129,8 мм рт.ст. ($p<0,00001$), диастолическое АД (ДАД) – с 97,3 до 80,4 мм рт.ст. ($p<0,00001$). Целевые значения АД (САД < 140 и ДАД < 90 мм рт.ст.) достигли 73% пациентов с ранее неконтролируемой АГ. Уровень общего холестерина снизился с 6,33 до 4,69 ммоль/л ($p<0,00001$), ХС ЛПНП – с 3,80 до 2,32 ммоль/л ($p<0,00001$) [44]. Препарат Эквамер был исследован у пациентов с АГ высокого ССР и признаками каротидного нестенозирующего атеросклероза. В течение 12 мес терапия ФК лизиноприла, амлодипина и розувастатина сопровождалась не только ожидаемой нормализацией АД, ХС ЛПНП, но и статистически значимым снижением общего ССР наряду с уменьшением специфических факторов риска сосудистых осложнений – маркеров фиброза и артериальной жесткости [45].

В открытом многоцентровом исследовании у 60 пациентов с АГ, до этого принимавших двойную комбинацию антигипертензивных средств, перевод пациентов на препарат Эквамер сопровождался дополнительным снижением плечевого и центрального АД, с уменьшением уровней ХС ЛПНП на 44%, триглицеридов на 36%, а также высокочувствительного С-реактивного белка [46].

Накопленный опыт использования компонентов данной мультитаргетной ФК в кардиологии, результаты, подтверждающие клиническую ценность препарата Эквамер, удобство применения для пациента, обосновывают необходимость его применения для преодоления недостаточной приверженности к лечению. В условиях реальной клинической практики отсутствие приверженности или недостаточная приверженность, обусловленные главным образом субъективными факторами, плохо корректируемые финансовыми возможностями затрат на лечение, являются основным препятствием осуществления ОМТ. Недостаточная приверженность к лечению не компенсируется доступностью сердечно-сосудистых препаратов, существованием системы льготного обеспечения граждан, и в связи с высокой распространенностью, может рассматриваться как основная причина негативного сердечно-сосудистого прогноза в первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактике в России, обусловленной

ливая медико-социальные и экономические последствия. Очевидно, что решение этой проблемы видится в упрощении многокомпонентных схем лечения, в создании и внедрении ФК из наиболее эффективных молекул, относящихся к разным фармакологическим классам, в том числе для реализации мультитаргетного воздействия. Примером этого инновационного подхода является препарат Эквамер, в котором каждый из компонентов безоговорочно может быть охарактеризован как эффективный, с плейотропным действием и широким спектром влияния на патогенез ССЗ с целью первичной и вторичной профилактики. Четыре доступные дозировки препарата способны упростить достижение гипотензивного, антиангинального и гиполипидемического эффектов терапии при однократном приеме.

Заключение

Современная оптимальная медикаментозная терапия ХКС, в том числе в сочетании с АГ, является комбинированной, включая антиагреганты, статины, антиангинальные и антигипертензивные средства.

Предполагается, что большинство этих препаратов могут приниматься неопределенно долго в подобранный (фиксированной) дозе. Низкая приверженность пациентов к процедуре титрования доз, к долговременной терапии является широкомасштабным явлением в России. В результате фиксируется крайне низкая частота достижения целевых уровней основных показателей у данной категории пациентов: АД и ХС ЛПНП. Авторы считают, что использование мультитаргетных фиксированных комбинаций, позволит получить синергический эффект на факторы патогенеза атеросклероза, упрощая схему лечения, способствуя повышению приверженности лечению, и как следствие, – эффективности лечебных мероприятий.

Отношения и Деятельность: публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Relationships and Activities: the publication was supported by Gedeon Richter, which did not affect the study results and the authors' own opinions.

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. Knuuti 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(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
3. Kontsevaya AV, Balanova YuA, Imaeva AE, et al. Economic burden of hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(3):393-401 (In Russ.) [Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(3):393-401]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
4. Zagrebelny AV, Martsevich SYu, Lukyanov MM, et al. The quality of lipid-lowering therapy in outpatient practice: data from the REKVAZA register. *Preventive Medicine.* 2016;19(1):9-14 (In Russ.) [Загребельный А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., и др. Качество гиполипидемической терапии в амбулаторно-поликлинической практике: данные регистра РЕКВАЗА. Профилактическая Медицина. 2016;19(1):9-14]. DOI:10.17116/profmed20161919-14.
5. Bubnova MG, Aronov DM, Deev AD. Statin therapy in real clinical practice in elderly patients with hyperlipidemia and coronary heart disease. Russian program EFFORT. *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2018;1(30):5-16 (In Russ.) [Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Деев А.Д. Терапия статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца. Российская программа ЭФОРТ. Атеросклероз и Дислипидемия. 2018;1(30):5-16].
6. Ezhev MV, Lazareva NV, Sagaidak OV, et al. Frequency of lipid metabolism disorders and the use of statins in acute coronary syndrome (according to the Federal Register of Acute Coronary Syndrome). *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2018;1(30):47-58 (In Russ.) [Езев М.В., Лазарева Н.В., Сагайдак О.В., и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома). Атеросклероз и Дислипидемия. 2018;1(30):47-58].
7. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455..
8. Jennings GL. A New Guideline on Treatment of Hypertension in Those with Coronary Artery Disease: Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension About Treatment of Hypertension in Patients with Coronary Artery Disease. *Heart Lung Circ.* 2015;24(11):1037-40. DOI:10.1016/j.hlc.2015.05.022.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-324. DOI:10.1161/HYP.0000000000000066.
10. 2017 Committee for Human Medicinal Products (CHMP) Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products [cited by May 20, 2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en.pdf.
11. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. *Hypertension* 2017;69(6):1113-20. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729.
12. Verma AA, Khoo W, Tadrous M, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: a population-based retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2018;15(6):e1002584. DOI:10.1371/journal.pmed.1002584.
13. Kumagai N, Onishi K, Hoshino K, et al. Improving drug adherence using fixed combinations caused beneficial treatment outcomes and decreased health-care costs in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2013;35(5):355-60. DOI:10.3109/10641963.2012.732644.
14. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:789-801. DOI:10.1016/j.jacc.2016.06.005.
15. Weisser B, Predel HG, Gilissen A, et al. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(2):157-64. DOI:10.1007/s40292-020-00370-5.
16. Webster R, Anushka P, Selak V, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol.* 2016;205:147-56. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.12.015.
17. Morozova TE, Yudina Yu, Karnoukh Kl, Shatskiy DA. Polypill in the prevention of cardiovascular diseases: evidence base, limitations and perspectives (based on the report of the European Society of Hypertension). *Consilium Medicum.* 2017;19(10):8-12 (In Russ.) [Морозова Т.Е., Юдина И.Ю., Карнух К.И., Шатский Д.А. Полилабетка в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: доказательная база, ограничения и перспективы (по материалам доклада Европейского общества по артериальной гипертензии). Consilium Medicum. 2017;19(10):8-12]. DOI:10.26442/2075-1753_19.10.8-12.
18. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.
19. 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.
20. Lee SW, Lee PH, Ahn JM, et al. Randomized Trial Evaluating Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Chronic Total Occlusion: The DECISION-CTO Trial. *Circulation* 2019;139(14):1674-83. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031313.

21. Crea F. Guidelines on myocardial infarction, novel therapeutic targets in post-infarction remodelling, and a debate on the ISCHEMIA trial. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1277-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehab173.
22. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1401-11. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa755.
23. Panov AV, Abesadze IT, Alugishvili MZ, et al. Register of patients with stable coronary artery disease underwent coronary artery bypass grafting surgery (RICOCHET program). *Arterial Hypertension*. 2014;20(6):568-77 (In Russ.) [Панов А.В., Абесадзе И.Т., Алушишвили Н.З., и др. Регистр больных, перенесших операции коронарного шунтирования при ишемической болезни сердца стабильного течения (программа Рикошет). *Артериальная гипертензия*. 2014;20(6):569-77. DOI:10.18705/1607-419X-2014-20-6-568-577.]
24. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. Reach registry investigators: international prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9. DOI:10.1001/jama.295.2.180.
25. Andres E, Cordero A, Magan P, et al. Long-term mortality and hospital readmission after acute myocardials infarction: an eight-year follow-up study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(5):414-20. DOI:10.1016/j.recesp.2011.09.009.
26. Davidovich IM, Malay LN, Kutishenko NP. The analysis of long-term outcomes and adherent to treatment in patients after myocardial infarction: Khabarovsk register data. *The Clinician*. 2017;11(1):36-44 (In Russ.) [Давидович И.М., Малай Л.Н., Кутишено Н.П. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (г. Хабаровск). *Клиницист*. 2017;11(1):36-44]. DOI:10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44.
27. Korhonen MJ, Robinson JG, Annis IE, et al. Adherence Tradeoff to Multiple Preventive Therapies and All-Cause Mortality After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1543-54. DOI:10.1016/j.jacc.2017.07.783.
28. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al. Full coverage for preventivemedications after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2088-97. DOI:10.1056/NEJMsa1107913.
29. Choudhry NK, Glynn RJ, Avorn J, et al. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: medication adherence and clinical outcomes. *Am Heart J*. 2014;167(1):51-58.e5. DOI:10.1016/j.ahj.2013.09.014.
30. DondotB, Hall M, West RM, et al. β -Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(22):2710-20. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.578.
31. Soldati S, Di Martino M, Castagno D, et al. In-hospital myocardial infarction and adherence to evidence-based drug therapies: a real- world evaluation. *BMJ Open*. 2021;11(2):e042878. DOI:10.1136/bmjopen-2020-042878.
32. Puchin'yan NF, Dovgalevskiy YaP, Dolotovskaya PV, Furman NV. The adherence to recommended therapy in patients after acute coronary syndrome, and risk of cardiovascular complications within a year after hospital admission. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(5):567-73 (In Russ.) [Пучиньян Н.Ф., Довгальевский Я.П., Долотовская П.В., Фурман Н.В. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(5):567-73]. DOI:
33. Khaisheva LA, Glova SE, Suroedov VA, et al. Evaluation of Drug Therapy and Adherence to It in Patients after Acute Coronary Syndrome in Real Clinical Practice (Results of One Year Observation). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):852-7 (In Russ.) [Хайшева Л.А., Глова С.Е., Суроедов В.А., и др. Оценка медикаментозной терапии и приверженности ей у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (результаты годового наблюдения). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):852-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-852-857.
34. Steg PG, Ducrocq G. Future of the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease. *Circ J*. 2016;80(5):1067-72. DOI:10.1253/circj.CJ-16-0266.
35. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(27):1782-91. DOI:10.1093/eurheartj/ehu203.
36. Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, et al. Anti-inflammatory Action of Statins in Cardiovascular Disease: the Role of Inflammasome and Toll-Like Receptor Pathways. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;60(2):175-199. DOI:10.1007/s12160-020-08791-9.
37. Zhu J, Wu S, Hu S, et al. NLRP3 inflammasome expression in peripheral blood monocytes of coronary heart disease patients and its modulation by rosuvastatin. *Mol Med Rep*. 2019;20(2):1826-36. DOI:10.3892/mmr.2019.10382.
38. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464(7293):1357-61. DOI:10.1038/nature08938.
39. Thondapu V, Kurihara O, Yonetsu T, et al. Comparison of Rosuvastatin Versus Atorvastatin for Coronary Plaque Stabilization. *Am J Cardiol*. 2019;123(10):1565-71. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.02.019.
40. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92(2):152-60. DOI:10.1016/s0002-9149(03)00530-7.
41. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL, et al. Risks of adverse events following coprescription of statins and calcium channel blockers: A nationwide population-based study. *Medicine (United States)*. 2016;95(2):e2487. DOI:10.1097/MD.00000000000002487.
42. 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.
43. The top 300 drugs of 2021 provided by the ClinCalc drugstats Database [cited by May 20, 2020]. Available from: <https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>.
44. Karpov YuA. Triple combination of antihypertensive and lipid-lowering drugs - effective reduction of the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension. *Russian Medical Journal*. 2015;27:1580-83 (In Russ.) [Карпов Ю.А. Тройная комбинация антигипертензивных и липидснижающих препаратов – эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. *Русский Медицинский Журнал*. 2015;27:1580-83].
45. Blankova ZN, Aslanyan NS. The effect of combined therapy on the properties of the vessel wall in patients at high risk of cardiovascular complications. *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):51-55].
46. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyava AA, et al. Optimal organoprotection, control of blood pressure and metabolic disorder with the fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin in systemic hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;4(4):49-55 (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопroteкции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;4(156):49-55. DOI:10.15829/1560407120184.

About the Authors / Сведения об авторах

Лебедев Петр Алексеевич [Petr A. Lebedev]

eLibrary SPIN 8085-3904, ORCID 0000-0003-3501-2354

Петрухина Ирина Константиновна [Irina K. Petrukhina]

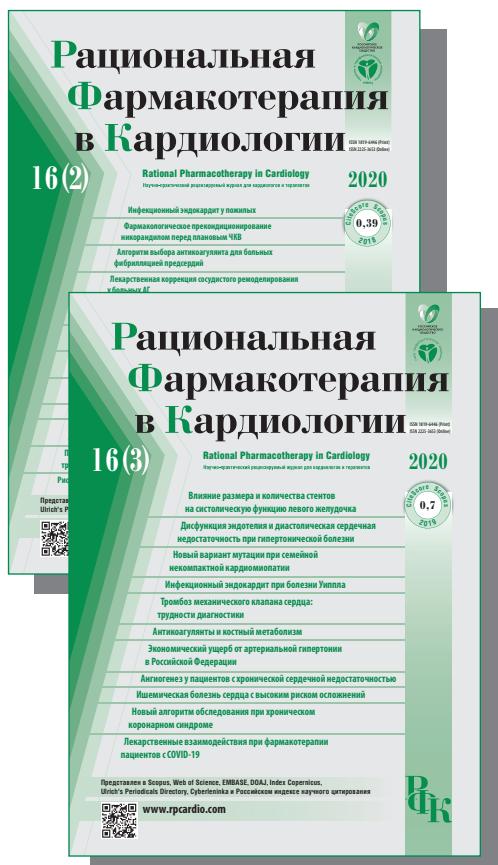
eLibrary SPIN 3642-4547, ORCID 0000-0001-6207-5575

Гаранин Андрей Александрович [Andrei A. Garanin]

eLibrary SPIN 9976-3085, ORCID 0000-0001-6665-1533

Паранина Елена Владимировна [Elena V. Paranina]

eLibrary SPIN 9256-8661, ORCID 0000-0001-7021-4061



Уважаемые читатели!

Подписаться 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 бланке должна быть указана только поле
„Ф.И.О., адрес получателя подписки”

Анкета читателя

Фамилия
Имя
Отчество
Почтовый индекс
Адрес доставки (подробно)

Р
И

Контактный телефон с кодом города Индивидуальный Для предприятий и организаций
Вид подписки:

ЕЩЁ 1409 ДНЕЙ
БАБУШКИНОЙ ЗАБОТЫ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

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

- Даже у сложных пациентов с ВТЭО на фоне онкологического заболевания, назначив Ксарелто®, Вы можете снизить риск развития рецидива*.¹
- Лечение онкоассоциированных ВТЭО инъекционными препаратами может дополнительно ухудшать качество их жизни. Назначая Ксарелто®, Вы можете снизить неудобства, связанные с ежедневными инъекциями НМГ²
- Назначая Ксарелто®, Вы выбираете терапию рекомендованную ведущими международными обществами (ISTH³, NCCN⁴, ESC⁵, ASCO⁶)

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрыты пленочной оболочкой, 1 таблетка покрыта пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана миокрилизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсультов и системной тромбозомболии у пациентов с фибринолизацией предсердий некапиланного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбозомболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТТВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** назначение, повышающая чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутривенное 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, внутривенное кровоизлияние; диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга, сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефрэкстракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далапарин и др.), производными гепарином (фondапаринекс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аспикабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефрэкстракционированного 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 (КтКр 30–49 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глукозо-гальтозная 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) неконтролируемый тяжелый артериальный гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, соудостной ретинопатии, бронхоктазах или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КтКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараторы, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КтКр 15–29 мл/мин). У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КтКр 15–29 мл/мин), получающих повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОДОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постеморрагической 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 необычными отеками, одышки или шока, развития которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боли в груди и стенокардия. Часто отмечается анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияния в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематомы, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор³, диарея, рвота⁴, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзим, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁵, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и менингракт⁶), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины⁷), лихорадка⁸, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности («печеночных») трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая постоперационную анемию и кровотечения из раны), гематома.

³ наблюдалась преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

⁴ наблюдалась при лечении ВТЭО как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 27.04.2020. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Bayer AG, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017–23. 2. Cohen AT, et al. Ann Oncol, 2019;30(Suppl 5):v718–v746. 3. Khorana AA, Noble S, Lee A.Y.U, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(9): 1891–4. 4. Streiff B.M., Holmstrom B., Ashrani A. et al. Cancer-associated Venous Thromboembolic Disease. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 2, Volume 16; Number 1, 2018.* 5. Konstantinides S.V. et al. *Eur Heart J.* 2019; ehz405. doi:10.1093/euroheart/ehz405. 6. Key N.S. et al. *J Clin Oncol.* 2019; doi:10.1200/JCO.19.01461.

* В исследовании SELECT-D Ксарелто продемонстрировал снижение риска рецидива ВТЭО на 57% по сравнению с далтепарином.

ASCO, American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии; ESC, European Society of Cardiology – Европейское общество кардиологов; ISTH, International Society of Thrombosis and Haemostasis – Международное общество по тромбозам и гемостазу; NCCN, National Comprehensive Cancer Network – Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений США. ВТЭО – венозные тромбозоматические осложнения; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; НМГ – низкомолекулярные гепарини.



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 острая 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/All/0421/1