

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

17(4)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2021



Ассоциация курения с показателями структуры
и функции левого желудочка

Курение электронных сигарет (вейпинг) и маркеры
поражения сосудистой стенки у здоровых лиц

Среднесрочное влияние усиленной наружной
контрпульсации на структурно-функциональные
показатели сосудов

Ассоциация полиморфизма гена *SCN5A*
с дилатационной кардиомиопатией

Полиморфизмы *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* и эффективность
послеоперационного обезболивания

Разработка и валидизация новых опросников в медицине

Оценка качества наблюдательных исследований клинической
практики, основанных на анализе «больших данных»

Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистые заболевания

Воспаление и коморбидность в кардиологии

Артериальная гипертония и антигипертензивная терапия
у пациентов старших возрастных групп

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



www.rpcardio.com

РФК

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

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

ЕЩЁ 1357 ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

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

на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор¹, диарея, рвота², кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях³, кровотечение из ургенитального тракта (включая гематурию и меноррагию³), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)⁴, ликорадка⁵, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астения), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), гематома. ¹ Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях. ² Наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет. **Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

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

ФП – фибрилляция предсердий, ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром.
* Результаты представлены для общей популяции исследования в возрасте в котором составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЗ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. ** В отношении исходов: снижение рСКФ на ≥30%, удвоение сывороточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. 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 разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, плацебо). Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

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, №4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2021; v.17, N 4

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

Соучредители – ФГБУ «НИИЦ 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 2020 г. - 1,342

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

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 332

Тел. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 332. Moscow 101990

Ph. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

ООО «Издательство Проспект»

121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 51А, стр. 1



**Столичная
Издательская
Компания**

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания»

107076, Москва, Стромывка, 19-2

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

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам *Marketing and Sales Manager*

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка *Design, desktop publishing*

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Создание и поддержка сайта *Web site is supported by*

NEICON (лаборатория Elpub) NEICON (Elpub lab)

На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 27 июня 2021 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2021

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2021

Главный редактор *Editor-in-Chief*

Бойцов С.А. Boytsov S.A.

Заместители главного редактора *Deputies Editor-in-Chief*

Драпкина О.М. Drapkina O.M.

Марцевич С.Ю. Martsevich S.Yu.

Шальнова С.А. Shalnova S.A.

Выпускающий редактор *Scientific Editor*

Лишута А.С. Lishuta A.S.

Ответственный секретарь *Executive Editor*

Бутина Е.К. Butina E.K.

Редакционная коллегия *Editorial Board*

Аничков Д.А. (Москва) Anichkov D.A. (Moscow)

Ахмеджанов Н.М. (Москва) Akhmedzhanov N.M. (Moscow)

Бурцев В.И. (Москва) Burtsev V.I. (Moscow)

Васюк Ю.А. (Москва) Vasyuk Yu.A. (Moscow)

Вардас П. (Ираклион, Греция) Vardas P. (Heraklion, Greece)

Гиляревский С.Р. (Москва) Gilyarevskiy S.R. (Moscow)

Горбунов В.М. (Москва) Gorbunov V.M. (Moscow)

Деев А.Д. (Москва) Deev A.D. (Moscow)

Дошчитин В.Л. (Москва) Doshchitsin V.L. (Moscow)

Жаринов О.И. (Украина) Zharinov Oleg J. (Ukraine)

Задонченко В.С. (Москва) Zadionchenko V.S. (Moscow)

Закирова А.Н. (Уфа) Zakirova A.N. (Ufa)

Калинина А.М. (Москва) Kalinina A.M. (Moscow)

Кобалава Ж.Д. (Москва) Kobalava Z.D. (Moscow)

Конради А.О. (Санкт-Петербург) Konradi A.O. (St-Petersburg)

Концевая А.В. (Москва) Kontsevaya A.V. (Moscow)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан) Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)

Кутишенко Н.П. (Москва) Kutishenko N.P. (Moscow)

Кухарчук В.В. (Москва) Kukharchuk V.V. (Moscow)

Лопатин Ю.М. (Волгоград) Lopatin Yu.M. (Volgograd)

Лукьянов М.М. (Москва) Loukianov M.M. (Moscow)

Мартынов А.И. (Москва) Martynov A.I. (Moscow)

Матюшин Г.В. (Красноярск) Matyushin G.V. (Krasnoyarsk)

Мрочек А.Г. (Минск, Беларусь) Mroczek A.G. (Minsk, Belarus)

Напалков Д.А. (Москва) Napalkov D.A. (Moscow)

Небиридзе Д.В. (Москва) Nebiridze D.V. (Moscow)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия) Oleynikov V.E. (Penza, Russia)

Перова Н.В. (Москва, Россия) Perova N.V. (Moscow)

Погосова Н.В. (Москва) Pogosova N.V. (Moscow)

Подзолков В.И. (Москва) Podzolkov V.I. (Moscow)

Поздняков Ю.М. (Жуковский) Pozdnyakov Yu.M. (Zhukovsky)

Попович М.И. (Кишинев, Молдова) Popovich M.I. (Kishinev, Moldova)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия) Puska P. (Helsinki, Finland)

Раджеш Раджан (Индия) Rajesh Rajan (India)

Савенков М.П. (Москва) Savenkov M.P. (Moscow)

Смирнова М.И. (Москва) Smirnova M.I. (Moscow)

Сычев Д.А. (Москва) Sychev D.A. (Moscow)

Ткачева О.Н. (Москва) Tkacheva O.N. (Moscow)

Цинамдзгвршвили Б.В. (Тбилиси, Грузия) Tsinamdzgvrvshvili B.V. (Tbilisi, Georgia)

Чазова И.Е. (Москва) Chazova I.E. (Moscow)

Шалаев С.В. (Тюмень) Shalaev S.V. (Tyumen)

Шостак Н.А. (Москва) Shostak N.A. (Moscow)

Якусевич В.В. (Ярославль) Yakusevich V.V. (Yaroslavl)

Якушин С.С. (Рязань) Yakushin S.S. (Ryazan)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ассоциация курения с показателями структуры и функции левого желудочка сердца у мужчин среднего возраста Исайкина О.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А., Котова М.Б., Драпкина О.М.	512
Курение электронных сигарет (вейпинг) и маркеры поражения сосудистой стенки у лиц молодого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А., Мохаммади Л.Н.	521
Эпидемиологическое наблюдательное исследование по оценке коморбидности и эффективности применения фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина у больных с артериальной гипертонией «ФЕНОТИП-АГ» Савенков М.П., Иванов С.Н., Борщевская М.В., Окунева И.Н., Иванова С.В., Савенкова А.М., Душкин Р.В.	528
Мониторинг терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с цереброваскулярной патологией Танашян М.М., Раскуражев А.А., Корнилова А.А., Шабалина А.А., Абаймов Д.А., Наминов А.В.	537
Динамика применения антикоагулянтов в многопрофильном стационаре в 2008-2018 гг. Клейменова Е.Б., Отделенов В.А., Нигматкулова М.Д., Пающик С.А., Чернов А.А., Конова О.Д., Яшина Л.П., Черкашов А.М., Сычев Д.А.	544
Влияние прямых оральных антикоагулянтов на эпителизацию язв и параметры лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с синдромом диабетической стопы и фибрилляцией предсердий Петров В.И., Рогова Н.В., Кузьмина Т.Н., Лишута А.С.	552
КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ	
Среднесрочное влияние усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональные показатели сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца Караганов К.С., Слепова О.А., Лишута А.С., Соломахина Н.И., Беленков Ю.Н.	557
Ассоциация полиморфизма гена SCN5A с дилатационной кардиомиопатией Никулина С.Ю., Кузнецова О.О., Чернова А.А., Матюшин Г.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н.	564
Оценка влияния полиморфизмов CYP2C9*2, CYP2C9*3 на эффективность и безопасность послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных после кардиохирургических вмешательств Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Н.В., Ших Е.В., Андрущишина Т.Б., Лукина М.В., Качанова А.А., Созаева Ж.А., Шувев Г.Н., Денисенко Н.П., Гришина Е.А., Сычев Д.А.	570

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Association of Smoking with Indicators of the Structure and Function of Left Ventricle of the Heart in Middle-aged Men Isaykina O.Yu., Rozanov V.B., Aleksandrov A.A., Kotova M.B., Isaykina M.A., Drapkina O.M.	512
E-cigarette Smoking (Vaping) and Markers of Vascular Wall Damage in Young Subjects without Cardiovascular Disease Podzolkov V.I., Bragina A.E., Druzhinina N.A., Mohammadi L.N.	521
Epidemiological Observational Study on the Assessment of the Comorbidity and the Efficacy of the Treatment of Hypertensive Patients with Single Pill Combination of Lysinopril, Amlodipine and Rosuvastatin "PHENOTYPE-AG" Savenkov M.P., Ivanov S.N., Borschevskaya M.V., Okuneva I.N., Ivanova S.V., Savenkova A.M., Dushkin R.V.	528
Monitoring of Aspirin Therapy in Patients with Cerebrovascular Pathology Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Kornilova A.A., Shabalina A.A., Abaimov D.A., Naminov A.V.	537
Changes in anticoagulant prescription in a general hospital in 2008-2018 Kleymenova E.B., Otdelenov V.A., Nigmatkulova M.D., Payushchik S.A., Chernov A.A., Konova O.D., Yashina L.P., Cherkashov A.M., Sychev D.A.	544
Effect of Direct Oral Anticoagulants for Ulcer Epithelization and Laser Doppler Flowmetry Parameters in Patients with Diabetic Foot Syndrome and Atrial Fibrillation Petrov V.I., Rogova N.V., Kuzmina T.N., Lishuta A.S.	552
NOTES FROM PRACTICE	
Medium-term Effects of Enhanced External Counterpulsation in the Structural and Functional Parameters of Blood Vessels in Patients with Coronary Artery Disease Karaganov K.S., Slepova O.A., Lishuta A.S., Solomakhina N.I., Belenkov Yu.N.	557
Association of SCN5A Gene Polymorphism with Dilated Cardiomyopathy Nikulina S.Yu., Kuznetsova O.O., Chernova A.A., Matyushin G.V., Gurazheva A.A., Maksimov V.N.	564
Evaluation of the Influence of CYP2C9* 2, CYP2C9*3 Gene Polymorphisms on the Efficacy and Safety of Postoperative Analgesia with Ketoprofen in Patients after Cardiac Surgery Morozova T.E., Shatsky D.A., Shikh N.V., Shikh E.V., Andrushchysina T.B., Lukina M.V., Kachanova A.A., Sozaeva Z.A., Shuev G.N., Denisenko N.P., Grishina E.A., Sychev D.A.	570

ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

1 капсула 1 раз в день

**УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквимер® – фиксированная комбинация с розувастатином для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертензией 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 Эквимер®, 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 Добрынинский пер., д.8
Тел.: +7(495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Для медицинских и фармацевтических работников



ГЕДЕОН РИХТЕР

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Праксбайнд®
идаруцизумаб

ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

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

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

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

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

ПРАДАКСА® 150 мг. Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AE07. **Показания:** профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст >75 лет, хроническая сердечная недостаточность (\geqII функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в артериях); лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <math><30</math> мл/мин); активное клинически значимое кровотечение; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; наличие состояний, при которых повышен риск больших кровотечений, в том числе: имевшиеся или недавние изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные шунты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые аномалии, одностороннее назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев парадокса лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение мощных ингибиторов P-гликопротеина; одновременное назначение для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронадрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии, беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания при изъятии капсулы из блистера:** оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие.** Часто (>math>\geq 1/100, <math><1/10</math> случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, кожный геморрагический синдром, ургентные кровотечения, в т.ч. гематурия. **Лечение всех побочных эффектов представлено в инструкции по медицинскому применению. Особые указания.** Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, сопровождается риском кровотечения, характеризующимся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита по невыясненным причинам или снижение АД является основанием для поиска источника кровотечения. В ситуациях опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, когда требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана, доступны специфический антагонист 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 помещать капсулы в таблетницы и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистере). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

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



ООО «Берингер Ингельхайм». 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620.
www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм».
Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта:
PV_local_Russia@boehringer-ingelheim.com

**СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии
Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М.576

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Подходы к оценке качества наблюдательных исследований клинической практики, основанных на анализе «больших данных»
Гиляревский С.Р.584

Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: общность патофизиологических механизмов
Агалцов М.В., Драпкина О.М.594

Воспаление и коморбидность. Есть ли шансы улучшить прогноз у пациентов с экстремальным сердечно-сосудистым риском?
Зыков М.В., Барбараш О.Л.606

Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях
Abdurakhmanov Z.M., Umarov B.Y., Abdurakhmanov M.M.612

Оценка артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса – что мы знаем и к чему стремимся
Сумин А.Н., Щеглова А.В.619

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий при чрескожных коронарных вмешательствах
Панов А.В.628

НАШИ УЧИТЕЛЯ

Страницы истории отечественной медицины: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Алексей Петрович Голиков – врач, ученый, гражданин (к 100-летию со дня рождения)
Бойцов С.А., Сtryuk P.И., Golikova A.A., Evdokimova A.G.638

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Артериальная гипертензия и антигипертензивная терапия у пациентов старших возрастных групп. Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Антигипертензивной Лиги, Национального общества профилактической кардиологии
Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Baranova E.I., Boytsov S.A., Bulgakova S.V., Villevalde S.V., Duplyakov D.V., Ilnitckiy A.N., Kislyak O.A., Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Orlova Ya.A., Pogosova N.V., Proshchaev K.I., Chumakova G.A.642

НЕКРОЛОГ

Кириченко Андрей Аполлонович 04.08.1950-22.07.2021662

**PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY
OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY**

The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales
Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y., Drapkina O.M.576

POINT OF VIEW

Approaches to Assessing the Quality of Observational Studies of Clinical Practice Based on the Big Data Analysis
Gilyarevsky S.R.584

Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Comorbidity: common pathophysiological mechanisms
Agaltsov M.V., Drapkina O.M.594

Inflammation and Comorbidity. Are There any Chances to Improve the Prognosis in Patients with Extremely High Cardiovascular Risk?
Zykov M.V., Barbarash O.L.606

Novel Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases
Abdurakhmanov Z.M., Umarov B.Y., Abdurakhmanov M.M.612

Assessment of Arterial Stiffness Using the Cardiovascular Vascular Index – What We Know and What We Strive for
Sumin A.N., Shcheglova A.V.619

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Antithrombotic Management for Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention
Panov A.V.628

OUR TEACHERS

Pages of the History of Russian Medicine: Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor Alexey Petrovich Golikov – Doctor, Scientist, Citizen (to the 100th Anniversary of His Birth)
Boytsov S.A., Stryuk R.I., Golikova A.A., Evdokimova A.G.638

THERAPY GUIDELINES

Arterial hypertension and antihypertensive therapy in older patients. The agreed opinion of experts from the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, the Antihypertensive League, the National Society for Preventive Cardiology
Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Baranova E.I., Boytsov S.A., Bulgakova S.V., Villevalde S.V., Duplyakov D.V., Ilnitckiy A.N., Kislyak O.A., Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Orlova Ya.A., Pogosova N.V., Proshchaev K.I., Chumakova G.A.642

OBITUARY

Andrey A. Kirichenko 04.08.1950-22.07.2021662

Ассоциация курения с показателями структуры и функции левого желудочка сердца у мужчин среднего возраста

Исайкина О.Ю.^{1*}, Розанов В.Б.¹, Александров А.А.¹, Котова М.Б.¹,
Исайкина М.А.², Драпкина О.М.¹

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

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Цель. Оценка ассоциации курения (статуса, интенсивности и продолжительности) с показателями структуры и функции левого желудочка сердца в выборке мужчин среднего возраста.

Материал и методы. Данное исследование является частью 32-х летнего проспективного когортного наблюдения за лицами мужского пола, начиная с детского возраста (11-12 лет). В исследование включен 301 (30,0%) представитель исходной популяционной выборки в возрасте 41-44 лет. Обследование включало опрос по курению, антропометрию, измерение артериального давления (АД), подсчет пульса, эхокардиографию и определение липидного состава крови.

Результаты. Из 301 мужчины в возрасте 41-44 лет 92 (30,6%) никогда не курили, 73 (24,3%) курили в прошлом и 136 (45,2%) курят в настоящее время. 75% текущих курильщиков начали курить до 19 лет, из них 32,3% – до 15 лет. Давность отказа от курения (среднее [95% доверительный интервал]) у бывших курильщиков составила 14,4 (12,5; 16,2) года. Средняя продолжительность курения у бывших курильщиков составила 14,4 (12,5; 16,2), у текущих курильщиков – 25,3 (24,6; 26,0) года. Текущее курение было статистически значимо связано с более высокими средними значениями массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекса массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки в систолу (тМЖПс) и диастолу (тЗСЛЖд), толщины задней стенки левого желудочка в систолу (тЗСЛЖс), а интенсивность и продолжительность текущего курения ассоциировались с более высокими значениями относительной толщины стенок левого желудочка, тМЖПд, тМЖПс, и низкими – индекса ударного объема левого желудочка (иУО ЛЖ). Множественный регрессионный анализ показал, что текущее курение оказывает независимое влияние на ММЛЖ, иММЛЖ и тЗСЛЖд, а продолжительность и интенсивность курения – на иУО ЛЖ.

Заключение. Текущее табакокурение, его продолжительность и интенсивность у мужчин среднего возраста ассоциируется с неблагоприятными изменениями показателей структуры и функции левого желудочка сердца. Усилия по первичной профилактике табакокурения должны начинаться уже в детстве и продолжаться в подростковом и молодом взрослом возрасте.

Ключевые слова: курение, индекс курящего человека, левый желудочек, функция миокарда, мужчины.

Для цитирования: Исайкина О.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А., Котова М.Б., Исайкина М.А., Драпкина О.М. Ассоциация курения с показателями структуры и функции левого желудочка сердца у мужчин среднего возраста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):512-520. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-07.

Association of smoking with indicators of the structure and function of left ventricle of the heart in middle-aged men

Isaykina O.Yu.^{1*}, Rozanov V.B.¹, Aleksandrov A.A.¹, Kotova M.B.¹, Isaykina M.A.², Drapkina O.M.¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. Evaluation of the association of smoking (status, intensity and duration) with indicators of the structure and function of the left ventricle of the heart in a sample of middle-aged men.

Material and methods. This study is part of a 32-year prospective cohort observation of men from childhood (11-12 years). 301 (30.0%) representatives of the original population sample aged 41-44 years were included in the study. The examination included a survey on intensity of smoking, anthropometry, measuring blood pressure, pulse rate, echocardiography, and blood lipid analysis.

Results. 301 men aged 41-44 included 92 (30.6%) men who had never smoked, 73 (24.3%) men smoked in the past and 136 (45.2%) men currently smoke. 75% of current smokers started smoking before age 19, of which 32.3% started smoking before age 15. The duration of smoking cessation among former smokers was 14.4 (12.5; 16.2) years. The average duration of smoking [average (95% confidence interval)] among former smokers was 14.4 (12.5; 16.2), for current smokers – 25.3 (24.6; 26.0) years. Current smoking was statistically significantly associated with higher mean values of the left ventricular myocardium mass (LVMM), the left ventricular myocardial mass index (LVMMI), the end-systolic and end-diastolic interventricular septum thickness (IVSTs/IVSTd), the end-systolic left ventricular posterior wall thickness (LVPWs), and the intensity and duration of current smoking were associated with higher values of the relative wall thickness of the left ventricle, the end-diastolic interventricular septum thickness, the end-systolic interventricular septum thickness, and with low values of the left ventricular stroke volume index (LV SVI). Multiple regression analysis showed that current smoking has an independent effect on the left ventricular myocardium mass, the left ventricular myocardial mass index and the end-diastolic interventricular septum thickness, and the duration and intensity of smoking has an effect on the index of the left ventricular stroke volume index.

Conclusion. Current smoking, duration and intensity in middle-aged men is associated with unfavorable changes in indicators of the structure and function of the left ventricle of the heart. Efforts for primary prevention of smoking should begin as early as childhood and continue into adolescence and young adulthood.

Key words: smoking, smoking index, left ventricle, myocardial function, men.

For citation: Isaykina O.Yu., Rozanov V.B., Aleksandrov A.A., Kotova M.B., Isaykina M.A., Drapkina O.M. Association of smoking with indicators of the structure and function of left ventricle of the heart in middle-aged men. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):512-520. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-07.

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

Received/Поступила: 03.12.2020

Accepted/Принята в печать: 22.01.2021

Введение

Табакокурение продолжает оставаться актуальной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и основной причиной смерти, которую можно было предотвратить. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения 6 млн человек ежегодно умирают от болезней, связанных с табаком, а к 2030 г. в мире этот показатель возрастет до 10 млн [1]. Табачный дым является одним из наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая инфаркт миокарда, инсульт, заболевания периферических артерий и сердечную недостаточность (СН) [2,3]. Курение также является второй по частоте причиной ССЗ после повышенного артериального давления (АД) [4]. Крупные эпидемиологические исследования, посвященные влиянию кардиальных факторов риска (ФР) на структуру и функцию сердца, указывают на ассоциацию курения табака с увеличением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и снижением его систолической функции [5-7], однако известны исследования, показавшие противоположные результаты [8,9]. Курение сигарет и употребление табака обычно изучалось как бинарная (да/нет) переменная, немногие исследователи оценивали продолжительность и интенсивность курения и их связь со структурой и функцией сердца посредством эхокардиографии. Предполагается, что большая продолжительность курения (с началом в более молодом возрасте), его высокая интенсивность (большее количество ежедневно выкуриваемых сигарет) и показатель совокупной продолжительности и интенсивности курения (индекс пачка/лет) связаны с худшими параметрами структуры и функции сердца [10]. Несогласующиеся и даже противоречивые результаты ранее опубликованных исследований об ассоциации курения со структурно-функциональными нарушениями сердца диктуют необходимость продолжения изучения этой проблемы.

Цель представленного исследования заключалась в оценке ассоциации курения (статуса, интенсивности и продолжительности) с показателями структуры и функции левого желудочка в выборке мужчин среднего возраста.

Материал и методы

Данное исследование является частью 32-х летнего проспективного когортного наблюдения за лицами мужского пола, начиная с детского возраста (11-12 лет). По прошествии 32 лет в продолжение этого исследования обследован 301 (30%) представитель исходной популяционной выборки. Средний возраст обследованных мужчин составил 42,9 (41,0; 44,0) лет. Обследование включало опрос по стандартной анкете, измерение веса и роста, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), измерение АД, подсчет пульса. К пациентам с АД относили лиц с $AD \geq 140/90$ мм рт.ст. или с $AD < 140/90$ мм рт.ст., но получающих антигипертензивные препараты (эффективно лечущихся). Определяли уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Статус курения оценивали с помощью самозаполняемого опросника. К курящим относили тех, кто выкуривал одну или более сигарет/сут. Все участники исследования были распределены по статусу курения: 1-я группа – некурящие и никогда не курившие; 2-я группа – бывшие курильщики (курившие в прошлом); 3-я группа – текущие (нынешние) курильщики (регулярно курящие в настоящее время). К бросившим курить относили лиц, отказавшихся от табакокурения не менее 1 года назад. Совокупную интенсивность и продолжительность курения (кумулятивный эффект курения) оценивали по индексу курящего человека (ИКЧ), который рассчитывали по формуле:

$ИКЧ \text{ (пачка/лет)} = \text{количество выкуриваемых сигарет в день} \times \text{стаж курения (годы)} / 20.$

В зависимости от распределения ИКЧ были сформированы четыре группы: первая группа – не курят и никогда не курили; вторая группа – первый терциль ИКЧ (≤ 14 пачка/лет); третья группа – второй терциль ИКЧ (15-27 пачка/лет); четвертая группа – третий терциль ИКЧ (≥ 28 пачка/лет).

Ультразвуковое исследование сердца проводили на эхокардиографе «SIM 5000 plus» (Со.1, Япония) эхоимпульсным методом в одно- и двухмерном режиме исследования с частотой датчика 2,7-3,5 МГц по общепризнанной методике. Оценивали морфомет-

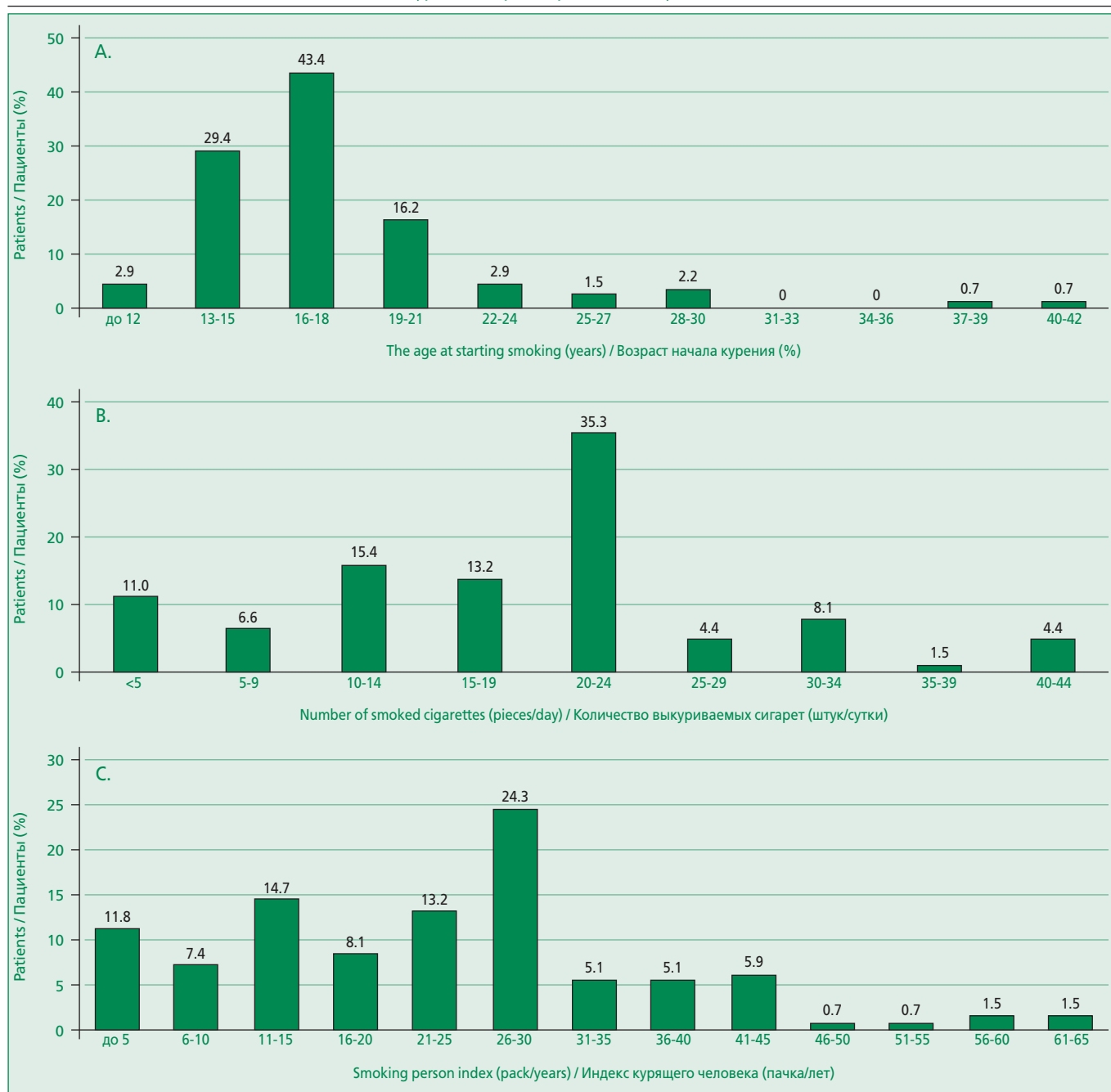


Figure 1. Distribution of current smokers by the age at starting smoking (A), daily number of cigarettes smoked (B), smoking person index (C)

Рисунок 1. Распределение текущих курильщиков по возрасту начала курения (А), ежедневному количеству выкуриваемых сигарет (В), индексу курящего человека (С)

рические показатели – диаметр левого предсердия (ЛП), конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (тМЖП) и задней стенки ЛЖ (тЗСЛЖ) в диастолу, рассчитывали ММЛЖ по формуле R. Devereux [11]: $ММЛЖ = 1,04 \times [(тМЖП + тЗСЛЖ + КДР)^3 - (КДР)^3] - 13,6$. Определяли индекс ММЛЖ (иММЛЖ) как отношение массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела. Относительную толщину стенок (ОТС) миокарда вычисляли по формуле: $ОТС = (тМЖП + тЗСЛЖ) / КДР$. Систолическую функцию

миокарда ЛЖ оценивали по следующим показателям: конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, фракция выброса (ФВ), степень укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу (ФУ), ударный (УО), индекс ударного объема (иУО) как отношение УО к поверхности тела.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения SAS 9.0 и IBM SPSS Statistics v.23. Описательная статистика, представленная

в таблицах и рисунках, имеет следующие обозначения: n – абсолютное количество лиц в группе; % – доля лиц от общего их количества в группе; M – среднее арифметическое значение, 95% доверительный интервал (ДИ). Для проверки нормальности распределения количественных переменных использовалась описательная статистика, гистограммы остатков и графики нормальной вероятности (Q-Q-plot). Однородность дисперсий проверяли с помощью теста Левена (Levene's test). Статистическое сравнение средних выполняли с применением двустороннего критерия Стьюдента (t-критерий) для независимых выборок. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) использовали для проверки линейного тренда между упорядоченными категориями факторной переменной и зависимыми непрерывными переменными. Апостериорные сравнения проводили с помощью многократного t-теста без альфа-коррекции (LSD – Least Significant Difference test). Сравнение нескольких групп с номинальными данными выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) с последующими попарными сравнениями пропорций с помощью Z-критерия. Ассоциацию статуса курения, интенсивности и продолжительности курения (кумулятивного эффекта курения) со структурно-функциональными показателями левого желудочка оценивали с помощью простого (однофакторного) и множественного линейного регрессионного анализа. Категориальные предикторы были преобразованы в индикаторные (фиктивные) бинарные переменные (dummy variable) с цифровыми метками 0 и 1. Непрерывные переменные с асимметричным распределением были логарифмически преобразованы

перед проведением регрессионного анализа. Связь между курением и показателями структуры и функции левого желудочка сердца оценивали с учетом влияния конфаундеров (confounders). Для проверки коллинеарности использовали фактор инфляции дисперсии (VIF – Variance Inflation Factor), также оценивали и корректировали выскакивающие наблюдения. За критический уровень статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

Из 301 мужчины в возрасте 41-44 лет 92 (30,6%) никогда не курили, 73 (24,3%) курили в прошлом и 136 (45,2%) курят в настоящее время. Из 136 текущих курильщиков 75% начали курить до 19 лет (рис. 1), из них 32,3% начали курить до 15 лет. Давность отказа от курения у бывших курильщиков составила 14,4 (12,5; 16,2) года. Средняя продолжительность курения у бывших курильщиков составила 14,4 (12,5; 16,2), у текущих курильщиков – 25,3 (24,6; 26,0) года.

При этом более половины курящих мужчин (около 54,0%) являются заядлыми курильщиками (см. рис. 1), т.е. ежедневно выкуривают 20 и более сигарет. ИКЧ у 44,8% текущих курильщиков (см. рис. 3) составляет 26 и более пачка/лет.

Однофакторный дисперсионный анализ, примененный нами для оценки тренда между упорядоченными категориями факторной переменной (статус курения) и групповыми средними (табл. 1), показал возрастание средних значений ОТ/ОБ, диастолического АД (ДАД), частоты пульса, ТГ и снижение ХС ЛПВП от группы никогда не куривших мужчин к текущим ку-

Table 1. Baseline indicators in middle-aged men depending on smoking status

Таблица 1. Исходные показатели у мужчин среднего возраста в зависимости от статуса курения

Показатели	Всего (n=301)	1-я группа (n=92)	2-я группа (n=73)	3-я группа (n=136)	p ^a
Возраст, годы	42,9 (42,9; 43,0)	42,9 (42,8; 43,0)	42,9 (42,8; 43,1)	42,9 (42,9; 43,0)	0,579
ИМТ, кг/м ²	27,7 (27,1; 28,2)	26,8 (25,9; 27,8)	28,6 (27,5; 29,7)	27,7 (26,9; 28,5)	0,259
ОТ/ОБ	0,93 (0,92; 0,94)	0,91 (0,90; 0,93)	0,94 (0,92; 0,96)	0,94 (0,93; 0,95) *	0,036
САД, мм рт. ст.	122 (120; 124)	120 (117; 123)	122 (119; 125)	124 (121; 126)	0,061
ДАД, мм рт. ст.	82 (81; 84)	80 (78; 83)	82 (80; 85)	84 (82; 86) *	0,036
Частота пульса, уд/мин	74 (73; 75)	73 (71; 75)	75 (72; 77)	75 (74; 77) *	0,052
ОХС, ммоль/л	5,7 (5,6; 5,9)	5,6 (5,4; 5,8)	5,8 (5,6; 6,1)	5,7 (5,5; 6,0)	0,472
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,96; 1,04)	1,07 (1,0; 1,13)	1,01 (0,93; 1,08)	0,95 (0,89; 1,0) **	0,006
ТГ, ммоль/л	1,44 (1,34; 1,55)	1,19 (1,04; 1,34)	1,43 (1,26; 1,61) *	1,62 (1,43; 1,8) ***	0,001
Алкоголь, г/нед	130,5 (104,7; 156,2)	128,5 (70,4; 186,7)	103,5 (69,3; 137,7)	146,2 (108,7; 183,8)	0,492
АГ, n (%) из них:	114 (37,9)	28 (30,4)	20 (38,4)	58 (42,7)	0,175
антигипертензивная терапия	81 (71,1)	20 (71,4)	24 (85,7)	37 (63,8)	0,110

Данные представлены в виде M (95% ДИ)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с никогда не курившими; † $p < 0,05$ по сравнению с курившими в прошлом

^aтест на тренд для непрерывных переменных и χ^2 -тест для категориальных переменных

ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, АГ – артериальная гипертензия

Table 2. Structural and functional indicators of the left ventricle in middle-aged men depending on smoking status
Таблица 2. Структурно-функциональные показатели левого желудочка у мужчин среднего возраста в зависимости от статуса курения

Показатели	1-я группа (n=92)	2-я группа (n=73)	3-я группа (n=136)	p (ANOVA) ^a
ММЛЖ, г	165,7 (158,9; 172,4)	171,0 (164,7; 177,4)	176,8 (171,1; 182,4)**	0,009
иММЛЖ	80,9 (78,4; 83,3)	80,4 (78,3; 82,6)	84,8 (82,5; 87,0)**††	0,011
ОТС ЛЖ	0,35 (0,34; 0,36)	0,36 (0,35; 0,37)	0,36 (0,35; 0,37)	0,088
тМЖПд, см	0,93 (0,91; 0,95)	0,96 (0,93; 0,98)	0,96 (0,94; 0,99)	0,039
тМЖПс, см	1,25 (1,21; 1,28)	1,29 (1,25; 1,33)	1,31 (1,28; 1,34)**	0,013
тЗСЛЖд, см	0,86 (0,84; 0,88)	0,88 (0,86; 0,90)	0,90 (0,88; 0,93)**	0,005
тЗСЛЖс, см	1,53 (1,50; 1,56)	1,58 (1,55; 1,62)*	1,58 (1,55; 1,61)**	0,016
иКДО ЛЖ	61,8 (59,9; 63,6)	60,3 (58,1; 62,6)	62,0 (60,2; 63,8)	0,662
иКСО ЛЖ	21,0 (20,0; 22,0)	20,5 (18,7; 22,3)	21,4 (20,5; 22,4)	0,456
иОМ ЛЖ	0,77 (0,75; 0,79)	0,75 (0,73; 0,78)	0,74 (0,72; 0,76)	0,054
иУО ЛЖ	40,8 (39,5; 42,1)	39,8 (38,0; 41,7)	40,4 (39,1; 41,8)	0,918
ФУ ЛЖ, %	36,80 (36,0; 37,6)	37,2 (35,6; 38,8)	36,6 (35,8; 37,4)	0,581
ФВ ЛЖ, %	66,2 (65,1; 67,2)	67,3 (66,2; 68,4)	65,9 (65,0; 66,9)	0,618
Диаметр ЛП, см	3,8 (3,8; 4,0)	4,0 (3,9; 4,1)	3,9 (3,9; 4,0)	0,381

Данные представлены в виде М (95% ДИ)

*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с никогда не курившими; †p<0,05, ††p<0,01 по сравнению с курившими в прошлом

^aтест на тренд для непрерывных переменных с взвешиванием межгрупповых сумм квадратов на размер групп

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенок левого желудочка, тМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, тМЖПс – толщина межжелудочковой перегородки в систолу, тЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, тЗСЛЖс – толщина передней стенки левого желудочка в систолу, иКДО – индекс конечно-диастолического объема, иКСО – индекс конечно-систолического объема, иОМ ЛЖ – индекс объем/масса левого желудочка, иУО – индекс ударного объема, ФУ – фракция укорочения, ФВ – фракция выброса, ЛП – левое предсердие

рильщикам. Линейная связь подтверждается статистически значимыми взвешенными F-критериями Фишера. При попарном сравнении было установлено, что у текущих курильщиков (3-я группа) средние значения ОТ/ОБ, ДАД, частоты пульса и ТГ были значимо выше, а ХС ЛПВП ниже по сравнению с никогда не курившими (1-я группа), но значимо не различались между текущими и бывшими курильщиками. Статистически значимого тренда между порядком групп и категориальными переменными по критерию χ^2 обнаружено не было. Среди текущих курильщиков по сравнению с некурящими сверстниками отмечалась тенденция к более высокой частоте АГ (p=0,06) и более низкая приверженность к лечению АГ по сравнению с другими категориями статуса курения.

Подобный линейный тренд наблюдался (табл. 2) между упорядоченными категориями статуса курения и средними значениями морфометрических показателей ЛЖ у мужчин среднего возраста, который показал повышение средних значений ММЛЖ, иММЛЖ, тМЖПд, тМЖПс, тЗСЛЖд, тЗСЛЖс от группы никогда не куривших мужчин к текущим курильщикам. Линейный тренд подтверждается статистически значимыми взвешенными F-критериями Фишера. Средние значения ММЛЖ, иММЛЖ, тМЖПс, тЗСЛЖд, тЗСЛЖс были значимо выше у текущих курильщиков по сравнению с никогда не курившими сверстниками, но значимо

не различались между нынешними и бывшими курильщиками, за исключением иММЛЖ, который был ниже у бывших курильщиков.

Однофакторный дисперсионный анализ (табл. 3) также выявил прямую линейную зависимость между упорядоченными категориями ИКЧ (совокупной интенсивности и продолжительности курения) текущих курильщиков и морфометрическими показателями левого желудочка (ОТС ЛЖ, тМЖПд, тМЖПс, тЗСЛЖд, тЗСЛЖс) и обратную зависимость – между упорядоченными категориями (группами) ИКЧ и показателями функции ЛЖ (иОМ ЛЖ, иУО ЛЖ), что подтверждается статистически значимыми взвешенными F-критериями Фишера для линейного тренда. Показатели ОТС ЛЖ, тМЖПд, тМЖПс, тЗСЛЖд, тЗСЛЖс повышались с увеличением упорядоченных категорий (групп) ИКЧ, и были минимальными в группе мужчин, которые никогда не курили, и максимальными в 3-й и 4-й группах, чьи ИКЧ соответственно были ≥ 15 и 28 пачка/лет (см. табл. 3). Напротив, иОМ ЛЖ и иУО ЛЖ снижались с увеличением упорядоченных категорий (групп) ИКЧ.

Следовательно, интенсивность и продолжительность текущего курения ассоциируются с более высокими значениями ОТС ЛЖ, тМЖП и тЗСЛЖ, и низкими – иУО ЛЖ.

Для количественной оценки ассоциации между статусом курения, интенсивностью и продолжитель-

Table 3. Structural and functional indicators of the left ventricle in middle-aged men, depending on the cumulative intensity and duration of smoking at present

Таблица 3. Структурно-функциональные показатели левого желудочка у мужчин среднего возраста в зависимости от совокупной интенсивности и продолжительности курения в настоящее время

Показатели	1-я группа (n=92)	2-я группа (n=45)	3-я группа (n=46)	4-я группа (n=45)	p (ANOVA) а
ММЛЖ, г	165,7 (158,9; 172,4)	179,7 (168,6; 190,8)	177,6 (167,8; 187,4)	172,9 (163,9; 182,0)	0,116
иММЛЖ	80,9 (78,4; 83,3)	86,1 (81,5; 90,7)	84,7 (80,9; 88,4)	83,4 (79,9; 86,9)	0,175
ОТС ЛЖ	0,35 (0,34; 0,37)	0,35 (0,33; 0,36)	0,37 (0,35; 0,39) *†	0,37 (0,35; 0,39) *†	0,012
тМЖПд, см	0,93 (0,91; 0,95)	0,94 (0,91; 0,98)	0,96 (0,93; 1,00)	0,99 (0,95; 1,02) **	0,008
тМЖПс, см	1,25 (1,21; 1,28)	1,29 (1,23; 1,34)	1,32 (1,27; 1,36) *	1,32 (1,27; 1,37) *	0,010
тЗСЛЖд, см	0,86 (0,84; 0,88)	0,89 (0,85; 0,92)	0,93 (0,89; 0,97) *	0,89 (0,86; 0,93)	0,022
тЗСЛЖс, см	1,53 (1,50; 1,56)	1,58 (1,53; 1,62)	1,59 (1,53; 1,65) *	1,58 (1,53; 1,63)	0,032
иКДО ЛЖ	61,8 (59,9; 63,6)	65,2 (62,3; 68,2)	60,8 (57,9; 63,7)	60,0 (56,5; 63,5)	0,229
иКСО ЛЖ	21,0 (20,0; 22,0)	21,7 (20,2; 23,2)	20,7 (19,0; 22,5)	21,8 (20,1; 23,6)	0,563
иОМ ЛЖ	0,77 (0,75; 0,79)	0,77 (0,73; 0,81)	0,73 (0,69; 0,77) †	0,72 (0,68; 0,76) †	0,011
иУО ЛЖ	40,8 (39,5; 42,1)	43,5 (41,3; 45,8)*	39,6 (37,8; 41,5)††	38,2 (35,5; 40,9)***	0,027
ФУ ЛЖ, %	36,8 (36,0; 37,6)	37,5 (36,1; 38,8)	36,7 (35,3; 38,2)	35,6 (34,2; 36,9)	0,150
ФВ ЛЖ, %	66,2 (65,1; 67,2)	66,5 (64,9; 68,2)	66,0 (64,1; 68,0)	65,2 (63,7; 66,)	0,370
Диаметр ЛП, см	3,9 (3,8; 4,0)	3,9 (3,8; 4,0)	3,9 (3,8; 4,0)	4,0 (3,8; 4,1)	0,190

1-я группа – не курят и никогда не курили; 2-я группа – ≤14 пачка/лет; 3-я группа – 15-27 пачка/лет; 4-я группа – ≥28 пачка/лет.
Данные представлены в виде М (95%ДИ)
^атест на тренд для непрерывных переменных с взвешиванием межгрупповых сумм квадратов на размер групп
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с 1-й группой; †p<0,05 по сравнению с 2-й группой
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенок левого желудочка, тМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, тМЖПс – толщина межжелудочковой перегородки в систолу, тЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, тЗСЛЖс – толщина задней стенки левого желудочка в систолу, иКДО – индекс конечно-диастолического объема, иКСО – индекс конечно-систолического объема, иОМ ЛЖ – индекс объем/масса левого желудочка, иУО – индекс ударного объема, ФУ – фракция укорочения, ФВ – фракция выброса, ЛП – левое предсердие.

ностью курения, с одной стороны, и эхокардиографическими показателями, характеризующими структуру и функцию левого желудочка, с другой, были проведены простой (однофакторный) и множественный (многочисленный) линейные регрессионные анализы. В частности, в табл. 4 представлены сокращенные модели линейного регрессионного анализа ассоциации между статусом курения и показателями структуры (морфометрическими показателями) ЛЖ. В простом (однофакторном) линейном регрессионном анализе (см. табл. 4) текущие курильщики показали более высокие показатели ММЛЖ, иММЛЖ, тМЖПд, тЗСЛЖс и тЗСЛЖд на величину, соответствующую значениям коэффициентов регрессии для указанных объясняемых (зависимых) переменных, в сравнении с никогда не курившими сверстниками, а бывшие курильщики показали только более высокое значение тЗСЛЖс. Для исключения влияния на взаимосвязь между курением (прошлым и текущим) и морфометрическими показателями ЛЖ вмешивающихся факторов (конфаундеров) был проведен множественный линейный регрессионный анализ. С этой целью в регрессионную модель были включены дополнительные объясняющие переменные (ИМТ, ДАД, частота пульса, ХС ЛПВП, ТГ и прием антигипертензивных препаратов). Результаты множественного регрессионного анализа

показали (см. табл. 4), что текущее курение оказывает независимое влияние на ММЛЖ, иММЛЖ и тЗСЛЖд и после коррекции на указанные выше конфаундеры. Напротив, обнаруженная в однофакторном регрессионном анализе статистически значимая связь между курением в прошлом и тЗСЛЖс исчезла после поправки на конфаундеры.

В табл. 5 представлены сокращенные модели линейного регрессионного анализа ассоциации между ИКЧ (совокупной интенсивностью и продолжительностью текущего курения) и показателем систолической функции левого желудочка – иУО.

Те, кто находился по уровню ИКЧ во втором (15-27 пачка/лет) и третьем (≥28 пачка/лет) терцилях, по результатам однофакторного анализа имели значимо более низкий иУО на величину, соответствующую значениям коэффициентов регрессии для указанных объясняемых (зависимых) переменных по сравнению с теми, кто находился в первом терциле (≤14 пачка/лет). Взаимосвязь между совокупной интенсивностью и продолжительностью текущего курения и иУО осталась значимой и в полностью скорректированной модели.

Таким образом, результаты множественного регрессионного анализа показали, что текущее курение у мужчин среднего возраста независимо от других

Table 4. Linear regression analysis of the association between smoking status and structure indicators (morphometric indicators) of the left ventricle

Таблица 4. Линейный регрессионный анализ ассоциации между статусом курения и показателями структуры (морфометрическими показателями) левого желудочка

Статус курения	Однофакторный анализ ^а		Многофакторный анализ ^б	
	В (95%ДИ)	р	В (95%ДИ)	р
ММЛЖ				
Не курят и никогда не курили	референтная категория			
Бывшие курильщики	5,358 (-4,064; 14,779)	0,263	-0,927 (-8,107; 6,253)	0,799
Текущие курильщики	11,107 (2,324-19,891)	0,013	8,669 (1,162; 16,175)	0,024
иММЛЖ				
Не курят и никогда не курили	референтная категория			
Бывшие курильщики	-0,441 (-3,795; 2,914)	0,795	-1,651 (-4,814; 1,512)	0,304
Текущие курильщики	3,879 (0,509; 7,249)	0,024	3,784 (0,457; 7,112)	0,026
тМЖПд				
Не курят и никогда не курили	референтная категория			
Бывшие курильщики	0,022 (-0,008; 0,053)	0,148	0,0008 (-0,026; 0,028)	0,951
Текущие курильщики	0,031 (0,001; 0,061)	0,044	0,016 (-0,010; 0,042)	0,240
тЗСЛЖс				
Не курят и никогда не курили	референтная категория			
Бывшие курильщики	0,057 (0,008; 0,105)	0,022	0,035 (-0,010; 0,080)	0,131
Текущие курильщики	0,057 (0,012; 0,101)	0,012	0,038 (-0,003; 0,079)	0,072
тЗСЛЖд				
Не курят и никогда не курили	референтная категория			
Бывшие курильщики	0,016 (-0,014; 0,047)	0,292	-0,004 (-0,031; 0,023)	0,750
Текущие курильщики	0,042 (0,010; 0,073)	0,009	0,030 (0,001; 0,059)	0,041

^а коэффициенты регрессии с достигнутым уровнем статистической значимости по результатам простого линейного регрессионного анализа.

^б коэффициенты регрессии с достигнутым уровнем статистической значимости по результатам множественного линейного регрессионного анализа с поправкой на ИМТ, lnДАД, lnПульс, lnХС ЛПВП, lnТГ, прием антигипертензивных препаратов

Зависимые переменные: ММЛЖ, иММЛЖ, тМЖПд, тЗСЛЖс, тЗСЛЖд

В – коэффициент регрессии, ДИ – доверительный интервал, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, тМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, тЗСЛЖс – толщина задней стенки левого желудочка в систолу, тЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, ИМТ – индекс массы тела, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды

вмешивающихся факторов непосредственно связано с морфометрическими индикаторами гипертрофии миокарда ЛЖ, а интенсивность и продолжительность текущего курения, его кумулятивный эффект – со снижением систолической функции ЛЖ независимо от традиционных маркеров риска ССЗ. Структурно-функциональные показатели ЛЖ у мужчин среднего возраста, отказавшихся от курения, были сходными с таковыми у никогда не куривших сверстников.

Обсуждение

Данное исследование является частью проспективного когортного наблюдения за лицами мужского пола, начиная с детского возраста. Через 32 года обследован 301 представитель исходной популяционной выборки в возрасте 41-44 лет. Выявлено, что большинство мужчин либо курили в прошлом, либо курят в настоящее время. При этом более половины курящих мужчин являются заядлыми курильщиками, т.е. ежедневно выкуривают 20 и более сигарет.

Наиболее изучено влияние курения на прогрессирование атеросклероза, последние данные говорят об ассоциации табакокурения с повышенным АД, увеличением жесткости сосудов, что позволяет предположить гемодинамические и нейрогуморальные механизмы повреждения миокарда. Результаты нашего исследования показали наличие ассоциации курения с абдоминальным ожирением, атерогенными изменениями липидного спектра крови, тенденцией к большей частоте АГ.

Несмотря на то, что признано воздействие табачного дыма на ремоделирование миокарда, существуют противоречивые данные о связи курения с морфофункциональными изменениями сердца, исследования проводились преимущественно среди пожилых пациентов с доказанными ССЗ. Так, в клиническом исследовании W. Nadruz и соавт. [5] при обследовании 4580 пожилых здоровых людей методом трансторакальной эхокардиографии было показано, что активное курение связано с изменениями в структуре и функции

Table 5. Linear regression analysis of the association between cumulative intensity with duration of smoking and an indicator of left ventricular systolic function - stroke volume index

Таблица 5. Линейный регрессионный анализ ассоциации между совокупной интенсивностью и продолжительностью курения и показателем систолической функции левого желудочка - индексом ударного объема

Терцили ИКЧ	Однофакторный анализ ^а		Многофакторный анализ ^б	
	В (95%ДИ)	р	В (95%ДИ)	р
≤14 пачка/лет	референтная категория			
15-27 пачка/лет	-3,918 (-6,792; -1,045)	0,008	-3,490 (-6,322; -0,657)	0,016
≥28 пачка/лет	-4,688 (-7,704; -1,672)	0,003	-3,295 (-6,223; -0,367)	0,028

^акоэффициенты регрессии с достигнутым уровнем статистической значимости по результатам простого линейного регрессионного анализа

^бкоэффициенты регрессии с достигнутым уровнем статистической значимости по результатам множественного линейного регрессионного анализа с поправкой на ИМТ, lnДАД, lnПульс, lnХС ЛПВП, lnТГ, прием антигипертензивных препаратов

ИКЧ – индекс курящего человека, В – коэффициент регрессии, ДИ – доверительный интервал

ЛЖ. Наши данные полностью согласуются по сопоставимым показателям с результатами исследования W. Nadruz с соавт. В частности, в этом исследовании показано, что активное курение текущих курильщиков было связано с более высокими значениями ММЛЖ и иММЛЖ по сравнению с никогда не курившими и бывшими курильщиками. Кроме того, ИКЧ и продолжительность курения были связаны с более высокими показателями иММЛЖ и иОМ ЛЖ. Эти данные свидетельствуют о том, что активное курение и кумулятивное воздействие сигарет были связаны с изменениями структуры ЛЖ. Повышенная ММЛЖ и гипертрофия ЛЖ являются признанными ФР СН [12]. В нашем исследовании ММЛЖ и распространенность гипертрофии ЛЖ были выше у нынешних курильщиков по сравнению с никогда не курившими и бывшими курильщиками, хотя в предыдущих исследованиях были получены противоречивые результаты [12,13]. Настоящее исследование согласуется с данными из других крупных популяционных исследований [14,15], которые показали большую ММЛЖ у активных курильщиков.

В нашем исследовании достаточно молодые мужчины, группы курильщиков статистически значимо отличались от группы некурящих по показателям, характеризующим гипертрофию ЛЖ, при этом показатели сердечного выброса существенно не различались, что может отражать компенсаторную стадию без развития СН у людей без существенной кардиальной патологии и указывать на связь курения с гипертрофией ЛЖ.

Считается, что длительное курение связано со значительными метаболическими и морфологическими изменениями в сердечной мышце, которые можно охарактеризовать как «табачная кардиомиопатия». Отмечены значительные изменения функций правой и левой камер сердца, что приводит к диастолической или систолической дисфункции [16].

Влияние интенсивности и продолжительности курения на морфофункциональные изменения сердца оценивалось в единичных работах. В исследовании ECHO cardiographic Study of Hispanics/Latinos [10] была

выявлена статистически значимая связь продолжительности курения с более высокой средней ММЛЖ и низким УО правого желудочка. Ежедневное выкуривание большого количества сигарет было связано с более высоким значением ММЛЖ, ухудшением диастолической функции, увеличением ОТС ЛЖ и уменьшением УО правого желудочка. Комбинированный показатель интенсивности и продолжительности курения был связан с более высокой ММЛЖ, худшей геометрией ЛЖ, худшей диастолической функцией, большей дилатацией ПЖ и ухудшением функции ПЖ. Сделан вывод, что существует зависимость «доза-реакция» между интенсивностью и продолжительностью курения сигаретного табака и неблагоприятными изменениями структуры как левых, так и правых отделов сердца, и нарушением их функции. В нашей работе было показано, что продолжительное и интенсивное курение приводит не только к гипертрофии, но и к систолической дисфункции ЛЖ со снижением индекса УО, что может отражать собственно токсическое влияние табачного дыма, развитие т.н. «табачной кардиомиопатии». Наши данные соотносятся с результатами недавно проведенного исследования в небольшой выборке из 49 молодых пациентов без ССЗ [17], в котором при морфометрической и функциональной оценке ЛЖ отмечены статистически значимые признаки как систолической, так и диастолической дисфункции в группе курильщиков. Имеющиеся данные подтверждают, что курение может напрямую влиять на сердечную функцию, даже без выраженного атеросклероза или других хронических сопутствующих заболеваний, связанных с повышенным риском ССЗ [17, 18].

Важным фактом является возможная обратимость морфофункциональных изменений в сердце при прекращении курения. В единственной найденной нами работе было показано, что бывшие курильщики пожилого возраста имели аналогичные эхокардиографические характеристики с никогда не курившими [5]. Данные нашей работы свидетельствуют о потенциальной обратимости эхокардиографических изме-

нений сердца при отказе от курения, так как структурно-функциональные показатели ЛЖ у мужчин среднего возраста, отказавшихся от курения, были сходными с таковыми у никогда не куривших сверстников.

Имеющиеся данные подтверждают тот факт, что курение может напрямую влиять на структуру и функцию ЛЖ сердца, даже без атеросклероза или других хронических сопутствующих заболеваний, связанных с повышенным риском ССЗ.

Ограничения исследования:

Основными ограничениями настоящего исследования являются особенности состава выборки по полу и возрасту (рассматривались только мужчины 41-44 лет).

Заключение

Текущее курение у мужчин среднего возраста, даже после коррекции на конфаундеры (вмешивающиеся факторы), связано с гипертрофией миокарда ЛЖ, а интенсивность и продолжительность текущего курения, его кумулятивный эффект – со снижением систолической функции левого желудочка.

References / Литература

1. World Health Organization (WHO). Report on the global tobacco epidemic. 2013 [cited by Nov 20, 2020]. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/5t06910t>.
2. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, et al. Smoking and mortality - beyond established causes. *N Engl J Med*. 2015;372(7):631-40. DOI:10.1056/NEJMsa1407211.
3. GBD 2015 Tobacco Collaborators. 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.
4. Choudhary MK, Eräranta A, Tikkaoski AJ, et al. Effect of present versus previous smoking on non-invasive haemodynamics. *Sci Rep*. 2018;8(1):13643. DOI:10.1038/s41598-018-31904-6.
5. Nadruz W Jr, Claggett B, Gonçalves A, et al. Smoking and Cardiac Structure and Function in the Elderly: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):e004950. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.116.004950.
6. Rosen BD, Saad MF, Shea S, et al. Hypertension and smoking are associated with reduced regional left ventricular function in asymptomatic individuals the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1150-8. DOI:10.1016/j.jacc.2005.08.078.
7. Hendriks T, van Dijk R, Alsabaan NA, van der Harst P. Active Tobacco Smoking Impairs Cardiac Systolic Function. *Sci Rep*. 2020;10(1):6608. DOI:10.1038/s41598-020-63509-3.
8. Payne JR, James LE, Eleftheriou KI, et al. The association of left ventricular mass with blood pressure, cigarette smoking and alcohol consumption; data from the LARGE Heart study. *Int J Cardiol*. 2007;120(1):52-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.08.043.
9. Nham E, Kim SM, Lee SC, et al. Association of cardiovascular disease risk factors with left ventricular mass, biventricular function, and the presence of silent myocardial infarction on cardiac MRI in an asymptomatic population [published correction appears in *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;32(9):1439-1440]. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32 Suppl 1:173-81. DOI:10.1007/s10554-016-0885-1.
10. Leigh JA, Kaplan RC, Swett K, et al. Smoking intensity and duration is associated with cardiac structure and function: the ECHOCardiographic Study of Hispanics/Latinos. *Open Heart*. 2017;4(2):e000614. DOI:10.1136/openhrt-2017-000614.

About the Authors / Сведения об авторах:

Исайкина Олеся Юрьевна [Olesya Yu. Isaykina]
eLibrary SPIN3053-4099, ORCID 0000-0002-8939-0716
Розанов Вячеслав Борисович [Vyatcheslav B. Rozanov]
eLibrary SPIN 6359-3735, ORCID 0000-0002-7090-7906
Александров Александр Александрович [Alexander A. Alexandrov]
eLibrary SPIN 3966-9235, ORCID 0000-0001-9460-5948

Структурно-функциональные показатели левого желудочка у мужчин среднего возраста, отказавшихся от курения, были сходными с таковыми у никогда не куривших сверстников.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение влияния продолжительного курения на структуру и функцию правых отделов сердца как наиболее подверженных непосредственному и опосредованному негативному влиянию табакокурения.

Усилия по первичной профилактике табакокурения должны начинаться уже в детстве и продолжаться в подростковом и молодом взрослом возрасте.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины.

Funding: The study was performed with the support of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

11. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55(4):613-8. DOI:10.1161/01.cir.55.4.613.
12. Hasegawa T, Boden-Albala B, Eguchi K, et al. Impaired flow-mediated vasodilatation is associated with increased left ventricular mass in a multiethnic population. The Northern Manhattan Study. *Am J Hypertens*. 2010; 23:413-9. DOI:10.1038/ajh.2009.261.
13. Payne JR, James LE, Eleftheriou KI. The association of left ventricular mass with blood pressure, cigarette smoking and alcohol consumption; data from the LARGE Heart study. *Int J Cardiol*. 2007;120(1):52-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.08.043.
14. Heckbert SR, Post W, Pearson GD, et al. Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, and systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2285-92. DOI:10.1016/j.jacc.2006.03.0725.
15. Gardin JM, Arnold A, Gottdiener JS, et al. Left ventricular mass in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Hypertension*. 1997;29(5):1095-103. DOI:10.1161/01.hyp.29.5.1095.
16. Kamimura D, Cain LR, Mentz RJ. Cigarette smoking and incident heart failure: insights from the Jackson heart study. *Circulation*. 2018;137(24):2572-82. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031912.
17. Batista ANR, Garcia T, Franco EAT, et al. Comparison of morphometry and ventricular function of healthy and smoking young people. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):66. DOI:10.1186/s12872-020-01372-w.
18. Kryuchkova IV, Adamchik AS, Panchenko DI, et al. The effect of smoking on the structural and functional state of the myocardium and the progression of cardiovascular pathology. *Modern Problems of Science and Education*. 2017;(6):41. (In Russ) [Крючкова И.В., Адамчик А.С., Панченко Д.И., и др. Влияние курения на структурно-функциональное состояние миокарда и прогрессирование кардиоваскулярной патологии. *Современные Проблемы Науки и Образования*. 2017; (6):41.

Котова Марина Борисовна [Marina B. Kotova]
eLibrary SPIN 9581-1147, ORCID 0000-0002-6370-9426
Исайкина Мария Алексеевна [Maria A. Isaykina]
eLibrary SPIN 4295-5447, ORCID 0000-0001-6440-8636
Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Курение электронных сигарет (вейпинг) и маркеры поражения сосудистой стенки у лиц молодого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний

Подзолков В.И.¹, Брагина А.Е.^{1*}, Дружинина Н.А.¹, Мохаммади Л.Н.²

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

² Университет Калифорнии, Сан Франциско, Калифорния, США

Цель. Изучить влияние никотинсодержащих вейпов в сравнении с традиционным табакокурением на маркеры поражения сосудистой стенки: высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), альбуминурию (АУ) и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

Материал и методы. Обследовано 369 молодых людей без сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте 21 [20;21] года (159 мужчин и 210 женщин). Оценка уровня вЧСРБ в сыворотке крови проводилась иммунохроматографическим экспресс-методом. АУ исследовалась в суточной моче количественной рефлексивной фотометрией. ЛПИ определялся методом плетизмографии.

Результаты. Все участники исследования, были разделены на группы: некурящие (n=196, 53,1%), курящих традиционные сигареты (n=83, 22,5%) и курящих никотинсодержащие вейпы (n=90, 24,4%). Группы статистически значимо не различались по основным антропометрическим данным. Медиана вЧСРБ в группах курильщиков (у табакокурящих 14,30 [11;16,5] мг/л, у вейп-курящих 13,15 [9,65;17,5] мг/л) была статистически значимо выше по сравнению с некурящими (3,0 [2;5,6] мг/л). В группах табакокурящих (33,0 [21,5;60] мг) и вейп-курящих (45,0 [20;115] мг) медианы АУ были статистически значимо выше, чем у некурящих (12,0 [10;20] мг). Уровни ЛПИ были статистически значимо ниже в группах табакокурящих (0,98 [0,91;0,99]) и вейп-курящих (0,85 [0,79;0,93]) при сравнении с некурящими (1,125 [1,01;1,18]), причем, медианы ЛПИ у вейп-курящих были ниже, чем у табакокурящих (p<0,001). В группе табакокурящих уровень вЧСРБ был взаимосвязан с индексом курильщика (r_s 0,31, p<0,05), АУ (r_s 0,54, p<0,05) и ЛПИ (r_s -0,28, p<0,05) с дозой ингалируемого никотина в сутки. В группе вейп-курящих вЧСРБ был взаимосвязан с стажем курения (r_s 0,338, p<0,05), АУ – с дозой ингалируемого никотина (r_s 0,79, p<0,05), а ЛПИ – с индексом массы тела (r_s -0,33, p<0,05), ЧСС (r_s -0,24, p<0,05) и стажем курения (r_s -0,235, p<0,05). По результатам многофакторного регрессионного анализа на уровень вЧСРБ влиял только стаж курения (B=0,91±0,19, p=0,000005), на концентрацию АУ – среднесуточная доза ингалируемого никотина (B=1,59±0,7, p=0,0121) и стаж курения (B=3,07±1,23, p=0,0179), а на величину ЛПИ – только стаж курения (B=-0,09±0,004, p=0,0419).

Заключение. У курильщиков как традиционных сигарет, так и вейпов уровни вЧСРБ, АУ были статистически значимо выше, а ЛПИ ниже, чем у некурящих здоровых молодых людей. Наиболее значимое влияние на уровень вЧСРБ оказали стаж табако- и вейп-курения; на уровень АУ – стаж табако- и вейп-курения и среднесуточная концентрация ингалируемого никотина, а на величину ЛПИ – стаж вейп-курения.

Ключевые слова: вейп, табакокурение, высокочувствительный С-реактивный белок, альбуминурия, лодыжечно-плечевой индекс.

Для цитирования: Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А., Мохаммади Л.Н. Курение электронных сигарет (вейпинг) и маркеры поражения сосудистой стенки у лиц молодого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(4):521-527. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-04.

E-cigarette Smoking (Vaping) and Markers of Vascular Wall Damage in Young Subjects without Cardiovascular Disease

Podzolkov V.I.¹, Bragina A.E.^{1*}, Druzhinina N.A.¹, Mohammadi L.N.²

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

² University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA

Aim: to investigate the effect of nicotine-containing vapes in comparison with traditional tobacco smoking on markers of vascular wall damage: high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), albuminuria (AU), and ankle-brachial index (ABI).

Material and Methods: We examined 369 young subjects without cardiovascular diseases (age median 21 [20;21] years) (159 men and 210 women). The hsCRP levels in the serum were assessed by immunochromatographic express method. AU was investigated in daily urine by a quantitative reflex photometry. ABI was determined by plethysmography.

Results: All subjects were divided into groups: non-smokers (n=196, 53.1%), smokers of traditional cigarettes (n=83, 22.5%) and smokers of nicotine-containing vapes (n=90, 24.4%). The groups did not differ in main anthropometric data. Median hsCRP levels in smokers (14.30 [11; 16.5] mg/l in tobacco-smokers and 13.15 [9.65; 17.5] mg/l in vapers) were significantly higher vs nonsmokers (3.0 [2; 5.6] mg/l). In tobacco-smokers (33.0 [21.5; 60] mg) and vape smokers (45.0 [20; 115] mg), the median AU was statistically significantly higher than in non-smokers (12.0 [10; 20] mg). ABI levels were significantly lower in the groups of tobacco smokers (0.98 [0.91; 0.99]) and vapers (0.85 [0.79; 0.93]) when compared with nonsmokers (1.125 [1.01; 1.18]), and the median ABI in vapers was lower than in tobacco smokers (p<0.001). In the group of tobacco smokers, the hsCRP level correlated with the smoker's index (r_s=0.31, p<0.05), and AU (r_s=0.54, p<0.05) and ABI (r_s=-0.28, p<0.05) with a daily inhaled nicotine dose. In the group of vapers, CRP was associated with smoking experience (r_s=0.338, p<0.05), AU with a daily inhaled nicotine dose (r_s=0.79, p<0.05), and ABI with BMI (r_s=-0.33, p<0.05), heart rate (r_s=-0.24, p<0.05) and smoking experience (r_s=-0.235, p<0.05). According to the results of multivariate regression analysis the hsCRP level was related with only the smoking experience (B=0.91±0.19, p=0.000005), AU level with the daily inhaled nicotine dose (B=1.59±0.7, p=0.0121) and smoking experience (B=3.07±1.23, p=0.0179), and ABI level with only smoking experience (B=-0.09±0.004, p=0.0419).

Conclusion: In smokers, both traditional and vapers, the levels of hsCRP, AU are significantly higher, and the ABI is lower than in healthy young non-smokers. The most significant influence on the level of hsCRP is exerted by the experience of tobacco and vape smoking; to the AU level – the experience of tobacco and vaping and the daily inhaled nicotine dose, and by the value of the ABI – the experience of vaping.

Keywords: vaping, tobacco smoking, high sensitivity C-reactive protein, albuminuria, ankle-brachial index

Введение

Появившиеся в начале XXI века альтернативные варианты курения – вейпы (vape) пользуются особой популярностью среди молодежи. Их стремительное распространение достигло масштабов эпидемии, сопоставимой и конкурирующей с табакокурением [1], от которого ежегодно в мире умирает более 6 млн. человек [1, 2]. По данным европейских исследований каждый третий выпускник средней школы курил никотинсодержащие вейпы, отдавая дань моде и не придавая особого значения вреду курения [1]. Современные вейпы все больше отличаются от классических сигарет модным дизайном, многофункциональностью (вейп-флешнакопитель), что привлекает не только молодежь, но и лиц средней и старшей возрастной группы [1]. Многие считают вейп менее вредным, чем сигареты, несмотря на то, что при активации устройства путем нагревания человек ингалирует тот же никотин в сочетании с ацролеином, формальдегидом, бензальдегидом, аценафтиленом, оксидом углерода, твердыми частицами и ароматизаторами [1, 3]. Если негативные эффекты никотина, смол и окиси углерода, содержащихся в сигаретах, хорошо изучены, доказаны в многочисленных исследованиях и известны широким слоям населения [1, 2, 4], то влияние курения вейпа и его компонентов на организм только изучаются. Доказано негативное влияние табачного дыма, содержащего более 100000 свободных радикалов и токсинов, активирующих оксидативный стресс [3, 4] и повреждающих как эндотелиальные клетки, так и рецепторные системы бронхов и эндотелия сосудов. Это приводит к развитию системного воспаления [5], снижению антиатерогенной фракции липопротеинов высокой плотности, формированию эндотелиальной дисфункции и микрососудистых поражений [4-6], увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС), образованию тромбов и развитию сердечно-сосудистых осложнений [5]. Несмотря на распространенное мнение среди населения о «безопасности» вейпов [1, 7], все чаще появляются сообщения о негативных эффектах вейп-курения (вейпинга), однако оценить отдаленные последствия вейп-курения пока не представляется возможным. Достаточно сложным представляется изучение негативного эффекта вейп-куре-

ния, поскольку многие курильщики совмещают различные варианты курения. Таким образом, отсутствие определенности в вопросе негативного эффекта вейпинга в отношении поражения сердечно-сосудистой системы [6, 8] послужило поводом для данного исследования.

Цель нашей работы – изучение влияния альтернативного варианта курения – никотинсодержащих вейпов в сравнении с традиционным табакокурением на маркеры поражения сосудистой стенки: высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), альбуминурию (АУ) и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

Материал и методы

В исследование было включено 369 молодых добровольцев – студентов одного из высших учебных заведений г. Москвы (159 мужчин и 210 женщин).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все лица, включаемые в исследование, подписали добровольное информированное согласие. Критерии включения в основную группу: возраст от 18 до 35 лет, никогда не курившие лица и хронические курильщики традиционных сигарет или никотинсодержащих вейпов сроком > 12 мес.

Критерии исключения: беременность, клинические проявления любого острого или хронического заболевания, прием лекарственных препаратов, влияющих на уровень альбумина в моче.

Проведено анкетирование для оценки статуса курения, в котором учитывались данные о курении: вид курения (сигареты или вейп) с указанием содержания никотина в 1 сигарете, миллилитре жидкости для вейпа, стаж курения, интенсивность курения (количество сигарет или раз курения вейпа, продолжительность курения вейпа), на основании чего оценивалась средняя доза ингалируемого никотина в сутки у курильщиков традиционных сигарет и вейпов.

Оценка уровня вЧСРБ проводилась в сыворотке крови, натощак иммунохроматографическим экспресс-методом на аппарате Вестман (США). Альбуминурия исследовалась в суточной моче количественной рефлексивной фотометрией на аппарате Erba Lachema (Хорватия).

Для оценки состояния сосудистой стенки проводилось определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) методом плетизмографии на аппарате MESI ABPI MD (2019 г., Словения) по стандартной методике.

Статистический анализ

При статистической обработке данных при помощи программы Statistica 10.0. (StatSoft Inc., США) для переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ); для переменных с ненормальным распределением – медиану, 25-й и 75-й перцентили – Me [25%, 75%]. Статистическую значимость различий средних значений оценивали с помощью: t-критерия Стьюдента ($p[t]$ – при нормальном распределении) и критерия Манна-Уитни ($p[U]$) – для переменных с ненормальным распределением. При сравнении частотных показателей для оценки статистической значимости использовали критерий χ^2 по Пирсону. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона (r – при нормальном распределении признака) и ранговый коэффициент корреляции Спирмана (ρ – при ненормальном распределении признака). Для оценки степени влияния на исследуемый результативный показатель каждого из введенных в модель факторов при фиксированных на среднем уровне других факторах был проведен многофакторный регрессионный анализ.

С учетом имеющихся различий во взаимосвязях факторов риска (АД, ЧСС, ИМТ, курение и его характеристик) с исследуемыми параметрами для оценки статистической значимости влияния был проведен

множественный линейный регрессионный анализ. При построении модели в анализ включались все потенциально возможные факторы риска: курение и его характеристики (стаж курения, индекс курения, средняя доза ингалируемого никотина), уровень САД, ДАД, ЧСС, возраст, пол, индекс массы тела.

Результаты

Все участники исследования, были разделены на некурящих лиц ($n=196$, 53,1%) и курильщиков ($n=173$, 46,9%). Курильщики были разделены на группы лиц, курящих традиционные сигареты ($n=83$, 22,5%; далее табакокурение) или никотинсодержащие вейпы ($n=90$, 24,4%; далее вейп-курение). Клиническая характеристика обследованных групп представлена в табл. 1.

Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и частоте ожирения (см. табл. 1). В группах табакокурильщиков и вейп-курильщиков чаще, чем в группе некурящих ($p<0,05$), встречались мужчины, тогда как значимых различий по полу между группами курильщиков не наблюдалось. В группе как табакокурящих ($p=0,0022$), так и вейпкурящих ($p=0,0002$) отмечались более высокие уровни систолического АД (САД) и ЧСС, причем в группе табакокурильщиков ЧСС была выше, чем в группе вейпкурящих ($p=0,0078$).

Медиана стажа курения в группе табакокурящих составила 4 [2,5;6] года, в группе вейп-курящих – 4 [2;6] года ($p>0,05$). Оценить индекс курильщика в группе вейп-курящих не представлялось возможным ввиду отсутствия подобных расчетных индексов, в группе табакокурящих он составлял 2 [0,75;3,5] пачка/лет. Согласно данным анкетирования, характе-

Table 1. Clinical characteristics of the examined groups

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных групп

Параметр	Некурящие (n=196)	Табакокурение (n=83)	Вейп-курение (n=90)
Возраст, лет	21,0 [20; 21]	21,0 [20; 22]	21,0 [20; 21]
Мужчины, n (%)	73 (37,2)	55 (66,3)*	39 (43,3)*
САД, мм рт.ст.	110 [110;120]	120,0 [110;120]*	121 [110;126]*
ДАД, мм рт.ст.	75,0 [70; 79]	75,0 [70; 80]	75,0 [70; 80]
ЧСС, в минуту	75,0 [69; 80]	88,0 [73; 95]*	79,0 [70; 88]*†
ИМТ, кг/м ²	21,0 [19,7; 23,4]	23,3 [20,6; 26,2]	23,6 [21; 29]
Избыточная масса тела (25 кг/м ² <ИМТ<29,9 кг/м ²), n (%)	18 (9,2)	9 (10,8)	12 (13,3)
Ожирение (ИМТ>30кг/м ²), %	9 (4,6)	3 (3,6)	5 (5,6)
Стаж курения, лет	-	4 [2,5; 6]	4 [2; 6]
Доза ингалируемого никотина, мг/сут	-	2,05 [0,55; 6,6]	3,3 [1,5; 8,4]
Данные представлены в виде Me [25%; 75%] если не указано иное			
* $p<0,05$ по сравнению с некурящими, † $p<0,05$ по сравнению с табакокурящими			
вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, АУ – альбуминурия, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений			

Table 2. Results of the study of hsCRP, AU and ankle-brachial index in the examined groups

Таблица 2. Результаты исследования вЧСРБ, АУ и ЛПИ в обследованных группах

Параметр	Некурящие (n=196)	Табакокурение (n=83)	Вейп-курение (n=90)
вЧСРБ, мг/л	3,0 [2;5,6]	14,3 [11;16,5]***	13,2 [9,7;17,5]***
АУ, мг/л	12,0 [10;20]	33,0 [21,5;60]***	45,0 [20;115]***†††
ЛПИ	1,13 [1,01;1,18]	0,98 [0,91;0,99]***	0,86 [0,79;0,93]***†††

Данные представлены в виде Me [25%; 75%]
 ***p<0,001 по сравнению с некурящими, †††p<0,001 по сравнению с табакокурящими
 вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, АУ – альбуминурия, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

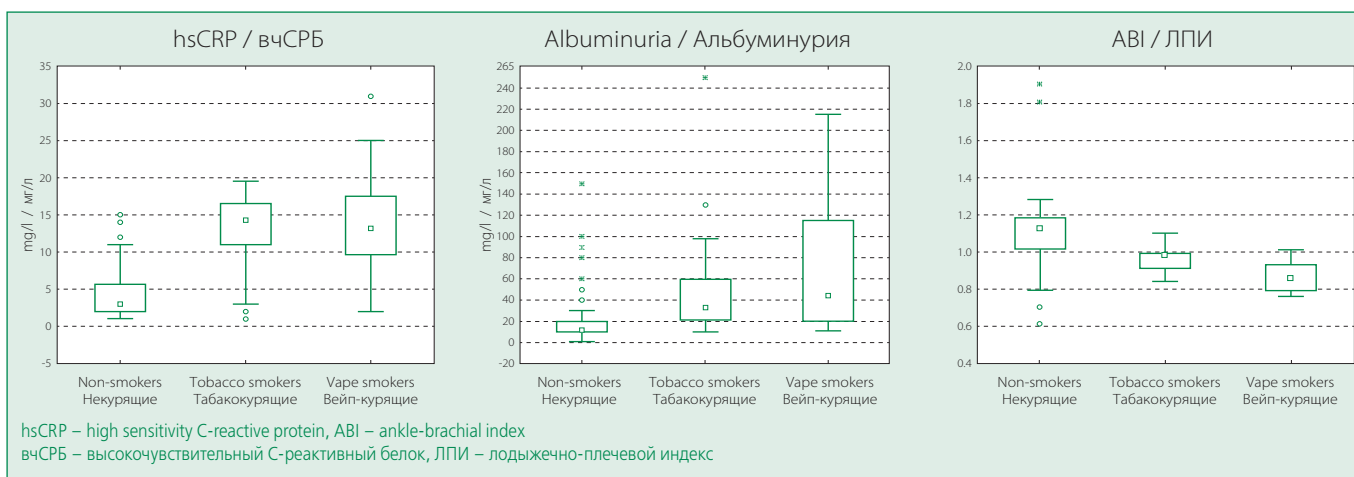


Figure 1. Medians of hsCRP, albuminuria and ABI in the study groups

Рисунок 1. Медианы вЧСРБ, альбуминурии и ЛПИ в исследуемых группах

ристикам сигарет и никотинсодержащих жидкостей вейпов были рассчитаны медианы среднесуточной ингалируемой дозы никотина в группе табакокурящих – 3,05 [0,5;6,8] мг и вейп-курящих – 3,4 [1,5;8,45] мг, которые статистически значимо не различались ($p>0,05$).

Результаты исследования вЧСРБ, АУ и ЛПИ в обследованных группах представлены в табл. 2 и на рис. 1. В группах табакокурящих и вейп-курящих уровни вЧСРБ и АУ были статистически значимо выше, а ЛПИ – статистически значимо ниже по сравнению с группой некурящих (см. табл. 2).

При оценке межгрупповых различий уровня вЧСРБ оказалось, что, несмотря на статистически значимо более высокие значения в группах курильщиков по сравнению с некурящими, между табакокурящими и вейп-курящими значимых различий не наблюдалось.

В группах табакокурящих и вейп-курящих медианы АУ были статистически значимо выше, чем в группе некурящих. Наиболее высокие значения АУ были обнаружены в группе вейп-курящих (см. рис. 1).

В группах табакокурящих и вейп-курящих чаще встречались пациенты с ЛПИ<0,9 при сравнении с группой некурящих (20,5%, 64,4% и 10,7% соответственно, $\chi^2=72,89$, $p<0,001$ при сравнении с вейп-курящими), причем, медианы ЛПИ у вейп-курящих

были статистически значимо ниже, чем у табакокурящих (см. рис. 1).

Результаты корреляционного анализа для оценки взаимосвязи исследуемых параметров (СРБ, АУ и ЛПИ) по группам с полом, возрастом, уровнями САД, диастолического АД (ДАД), ИМТ и характеристиками курения (стаж, индекс курильщика, суточная доза ингалируемого никотина) представлены в табл. 3. В группе некурящих статистически значимых корреляций между вЧСРБ, АУ, ЛПИ с основными антропометрическими показателями, уровнями АД, ЧСС и ИМТ получено не было. Были выявлены статистически значимые корреляции ИМТ с САД ($r_s=0,25$, $p<0,05$) и с ДАД ($r_s=0,2$, $p<0,05$), корреляции пола с САД ($r_s=0,36$, $p<0,05$), ДАД ($r_s=0,3$, $p<0,05$) и ЧСС ($r_s=-0,2$, $p<0,05$). В группе табакокурящих отмечены статистически значимые корреляции уровня вЧСРБ с индексом курильщика, корреляции АУ, ЛПИ с суточной дозой ингалируемого никотина. В группе вейп-курящих найдены статистически значимые корреляции уровня вЧСРБ со стажем курения, корреляции АУ с суточной дозой ингалируемого никотина, а также корреляции ЛПИ с ИМТ, ЧСС и стажем курения (см. табл. 3).

При проведении множественного регрессионного анализа оказалось, что в рамках данной статистической модели на уровень вЧСРБ влиял только стаж курения,

Table 3. Results of correlation analysis in the examined groups

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа в обследованных группах

Параметр	вЧСРБ, r_s, p			АУ, r_s, p			ЛПИ, r_s, p		
	Некурящие	Табак	Вейп	Некурящие	Табак	Вейп	Некурящие	Табак	Вейп
Возраст	0,18; >0,05	0,07; >0,05	0,12; >0,05	0,11; >0,05	0,09; >0,05	0,07; >0,05	0,01; >0,05	-0,2; >0,05	-0,04; >0,05
Пол	0,08; >0,05	0,2; >0,05	0,03; >0,05	-0,123; >0,05	0,01; >0,05	0,04; >0,05	0,04; >0,05	0,05; >0,05	0,16; >0,05
ИМТ	0,04; >0,05	0,06; >0,05	-0,02; >0,05	-0,009; >0,05	0,18; >0,05	0,14; >0,05	0,03; >0,05	-0,02; >0,05	-0,33; <0,05
САД	-0,03; >0,05	0,08; >0,05	-0,14; >0,05	0,02; >0,05	0,03; >0,05	0,03; >0,05	0,05; >0,05	-0,3; >0,05	-0,16; >0,05
ДАД	-0,24; >0,05	0,2; >0,05	-0,15; >0,05	0,01; >0,05	0,05; >0,05	0,18; >0,05	0,06; >0,05	-0,07; >0,05	-0,19; >0,05
ЧСС	-0,00; >0,05	0,34; >0,05	0,16; >0,05	0,09; >0,05	0,01; >0,05	0,2; >0,05	-0,004; >0,05	-0,98; >0,05	-0,24; <0,05
Стаж курения	-	0,04; >0,05	0,338; <0,05	-	0,13; >0,05	0,23; >0,05	-	-0,11; >0,05	-0,235; >0,05
Доза ингалируемого никотина в сутки	-	0,12; >0,05	0,15; >0,05	-	0,54; <0,05	0,79; <0,05	-	-0,28; <0,05	-0,125; >0,05
Индекс курильщика	-	0,31; <0,05	-	-	0,19; >0,05	-	-	-0,14; >0,05	-

вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, АУ – альбуминурия, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

Table 4. Results of multivariate linear regression analysis in the general group of smokers

Таблица 4. Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа в общей группе курящих

Параметр	вЧСРБ	АУ	ЛПИ
	$B \pm SE, p$	$B \pm SE, p$	$B \pm SE, p$
Среднесуточная доза ингалируемого никотина	>0,05	1,59±0,7, 0,0121	>0,05
Стаж курения	0,91±0,19, 0,000005	3,07±1,23, 0,0179	-0,09±0,004, 0,0419

вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, АУ – альбуминурия, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, В – коэффициент регрессии, SE – стандартная ошибка

как табака, так и вейпа (табл. 4). На концентрацию АУ значимое влияние оказывала среднесуточная доза ингалируемого никотина (в общей группе курильщиков, табакокурящих и вейп-курящих) и стаж курения (в общей группе курильщиков и группе табакокурящих), причем, влияние среднесуточной дозы ингалируемого никотина было значительно больше в группе вейп-курящих ($12,26 \pm 1,6$; $p=0,000001$), чем у табакокурящих ($1,65 \pm 0,63$; $p=0,0124$). На величину ЛПИ в общей группе курильщиков статистически значимое влияние оказывал только стаж курения (как табака, так и вейпа), данная связь прослеживалась и в группе вейп-курящих ($-0,02 \pm 0,01$; $p=0,002$), тогда как в группе табакокурящих на ЛПИ влияла только среднесуточная доза ингалируемого никотина ($-0,04 \pm 0,002$; $p=0,0312$).

Обсуждение

Ключевым звеном в реализации негативного воздействия большинства известных сердечно-сосуди-

стых факторов риска, в том числе и курения, является развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) [6, 7]. Существует широкий спектр лабораторных и инструментальных методов оценки ЭД [6]. В нашем исследовании оценивались уровни вЧСРБ – как маркера системного воспаления, АУ и ЛПИ, являющихся не только маркерами ЭД и микрососудистых повреждений, но и предикторами развития ССЗ.

В соответствии с дизайном и предварительным отбором участников исследования группы курящих и некурящих статистически значимо не различались по возрасту и ИМТ, что исключило вклад данных факторов в полученные результаты. В группах курящих статистически значимо чаще встречались мужчины, что согласуется с популяционными наблюдениями. Тем не менее, результаты многофакторного анализа ни в одной из групп статистически значимого влияния пола на оцениваемые параметры (СРБ, АУ, ЛПИ) не выявили.

Важными компонентами формирования ЭД – начального этапа любого ССЗ являются реакции перекисного окисления, оксидативный стресс, активация провоспалительных моноцитов, способствующие воспалению сосудистой стенки и развитию микрососудистых повреждений [9, 10]. Kondo T. с соавт. показали, что у курильщиков ЭД проявляется нарушениями эндотелий-зависимой вазодилатации и регенераторной функции эндотелия с уменьшением количества и ухудшением мобилизации эндотелиальных клеток-предшественниц [4]. Одним из хорошо изученных маркеров воспаления является вЧСРБ. По данным нашего исследования, медианы вЧСРБ были статистически значимо выше в группах табакокурящих и вейпкурящих по сравнению с некурящими. При проведении корреляционного анализа были обнаружены стати-

стически значимые взаимосвязи вЧСРБ с индексом курильщика у табакокурящих и стажем курения в группе вейп-курящих. Полученные нами результаты более высоких уровней вЧСРБ на фоне как табакокурения, так и вейп-курения согласуются с данными R. Carnevale с соавт., показавших увеличение маркеров оксидативного стресса после курения как традиционных сигарет, так и вейпа [8]. В этом исследовании после выкуривания сигареты выявлялись несколько более высокие уровни маркеров оксидативного стресса при сравнении с курением вейпа. В нашем исследовании уровни вЧСРБ в группе табакокурящих и вейп-курящих статистически значимо не различались. Данные изменения у вейп-курящих могут быть объяснимы содержанием в аэрозоле тяжелых металлов, альдегида и других компонентов, которые также обладают значительным окислительным потенциалом [8]. Результаты многофакторного анализа в нашем исследовании подтвердили значимость влияния курения, а именно стажа курения как сигарет, так и вейпов на уровень вЧСРБ.

В настоящее время АУ рассматривается не только как показатель доклинического почечного повреждения, но и как ранний интегральный маркер ЭД и микрососудистых повреждений. На фоне табакокурения повышается уровень провоспалительных цитокинов, повреждается эндотелиальный слой и базальная мембрана почек, что появляется повышением уровня альбумина в суточной моче [4,11]. В настоящем и предыдущем нашем исследовании были выявлены статистически значимо более высокие медианы АУ у табакокурящих и вейп-курящих лиц при сравнении с некурящими, причем, уровни АУ у курящих вейп были значимо выше, чем у табакокурящих [12]. Эти результаты согласуются с некоторыми зарубежными исследованиями, в которых также были продемонстрированы высокие цифры АУ у традиционных курильщиков и вейп-курящих [13,14]. По результатам корреляционного анализа в группе курящих АУ статистически значимо взаимосвязана со среднесуточной концентрацией ингалируемого никотина, и была более выражена у вейп-курящих. Многофакторный анализ свидетельствует о связи стажа курения и среднесуточной дозой ингалируемого никотина с изучаемыми показателями. Безусловно, доза ингалируемого никотина и стаж курения являются важнейшими факторами, влияющими на суммарный риск, ассоциированный с курением. Описана нелинейная зависимость доза-эффект в отношении курения сигарет, в рамках которой выкуривание всего одной сигареты в день соответствует половине риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), возникающего при выкуривании 20 сигарет [15]. Стаж курения также очень важен при оценке риска развития хронических заболеваний, в том числе ИБС, и смертности от курения. Высказано мнение о

том, что отказ от курения в течение одного года снижает риск развития ИБС в 2 раза, а уравнивание риска ИБС с сопоставимой некурящей популяцией происходит только через 5-15 лет отказа от курения [4,15].

В группе табакокурильщиков и вейп-курящих уровни САД и ЧСС были статистически значимо выше, чем у некурящих лиц. Данные результаты согласуются с многочисленными исследованиями влияния курения на уровень АД. Выкуривание даже 1 сигареты приводит к активации симпатической нервной системы и, как следствие, росту АД и ЧСС [4]. Тем не менее, медианы уровней АД у курильщиков в нашем исследовании не превышали верхнюю границу нормы, что, по-видимому, обусловлено молодым возрастом, небольшой продолжительностью курения и отсутствием других факторов риска, кроме курения. Повышение уровня АД и ЧСС на фоне вейп-курения также было продемонстрировано в нескольких исследованиях и также объясняется активацией симпатoadренальной системы [16,17]. Кроме того, в исследованиях R.S. Moheimani и соавт. продемонстрировано снижение вариабельности ритма сердца (BPC) на фоне вейп-курения [18]. Увеличение отношения LF/HF BPC, свидетельствующее о симпатической активации, наблюдалось у пользователей никотинсодержащих и безникотиновых вейпов [17].

Хорошо известно негативное влияние курения на сосудистую стенку, состояние эндотелия и развитие атеросклероза. Наиболее распространенным интегральным маркером функционального состояния сосудистой стенки является эндотелий-зависимая вазодилатация, которая по данным ряда исследований значимо снижается на фоне традиционного курения [6] и вейп-курения [8,16,19-23]. Antoniewicz L. и соавт. в своем исследовании продемонстрировали значимое увеличение эндотелиальных клеток-предшественниц в ответ на курение как сигарет, так и никотинсодержащих вейпов, что отражает степень повреждения сосудистого эндотелия на фоне различных вариантов курения [19]. Показано, что курение сигарет увеличивает жесткость артериальной стенки, которая сохраняется еще несколько лет после прекращения курения [4]. Vlachopoulos C. и соавт. в своем исследовании зарегистрировали увеличение скорости пульсовой волны, отражающую нарастание сосудистой жесткости, в равной степени при курении сигарет и никотинсодержащих вейпов [20]. В нашем исследовании при оценке ЛПИ были получены наиболее низкие цифры данного маркера повышенной сосудистой жесткости в группе вейп-курящих и табакокурящих, при сравнении с некурящими. При этом в группе вейп-курящих ЛПИ был значимо ниже, чем у табакокурящих пациентов. Многофакторный анализ показал значимость влияния на ЛПИ только стажа вейп-курения в общей группе ку-

рильщиков и в группе вейп-курящих, в то время как в группе табакокурящих на уровень ЛПИ влияла только среднесуточная доза ингалируемого никотина.

Заключение

Несмотря на бытующее мнение о более безопасном профиле вейп-курения, наши данные свидетельствуют о статистически значимо более высоком уровне вСРБ и АУ наравне со статистически значимо более низким уровнем ЛПИ у хронических молодых курильщиков как традиционных сигарет, так и никотин-содержащих вейпов. При этом у вейп-курящих уровень АУ выше, а ЛПИ ниже, чем у курильщиков сигарет. Изученные показатели зависят от стажа курения и среднесуточной концентрацией ингалируемого никотина, что следует учитывать при проведении образовательных про-

грамм среди курящей молодежи. Таким образом, полученные нами результаты позволяют с уверенностью утверждать, что никотин-содержащие вейпы не только сопоставимы с традиционным табакокурением по уровню вреда, наносимого сосудистой стенке, но и могут представлять большую угрозу в отношении прогрессирования сосудистой жесткости у здоровых молодых людей.

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. Miech R, Johnston L, O'Malley PM, et al. Trends in 534 Adolescent Vaping, 2017-2019. *N Engl J Med.* 2019;381(15):1490-1. DOI:10.1056/NEJMc1910739.
2. World Health Organization The tobacco atlas [cited by Jun 29, 2021]. Available from: <http://www.tobaccoatlas.org/>.
3. Sack MN, Fyhrius FY, Sajjonia OJ, et al. Basic Biology of Oxidative Stress and the Cardiovascular System: Part 1 of a 3-Part Series. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):196-211. DOI:10.1016/j.jacc.2017.05.034.
4. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circ J.* 2019;83(10):1980-5. DOI:10.1253/circj.CJ-19-0323.
5. El-Kenawi A, Ruffell B. Inflammation, ROS, and Mutagenesis. *Cancer Cell.* 2017;32:727-9. DOI:10.1016/j.ccell.2017.11.015.
6. Haptonstall KP, Choroomi Y, Moheimani R, et al. Differential effects of tobacco cigarettes and electronic cigarettes on endothelial function in healthy young people. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;319(3):547-56. DOI:10.1152/ajpheart.00307.2020.
7. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:509-15. DOI:10.1161/ATVBAHA.113.300156.
8. Carnevale R, Sclarretta S, Violi F, et al. Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. *Chest.* 2016;150:606-12. DOI:10.1016/j.chest.2016.04.012.
9. Forstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2017;120:713-35. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.
10. Munzel T, Camici GG, Maack C, et al. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature: Part 2 of a 3-Part Series. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:212-29. DOI:10.1016/j.jacc.2017.05.035.
11. Hall ME, Wang W, Okhomi V, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in African Americans in the Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003280. DOI:10.1161/JAHA.116.003280.
12. Podzolkov VI, Bragina AE, Druzhinina NA, et al. Relation between Tobacco Smoking/ Electronic Smoking and Albuminuria/Vascular Stiffness in Young People without Cardiovascular Diseases. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45:467-76. DOI:10.1159/000507510.
13. Gupta R, Maheshwari VD, Mawliya M. Impact of smoking on microalbuminuria and urinary albumin creatinine ratio in non-diabetic normotensive smokers. *Indian J Nephrol.* 2014;24(2):92-6. DOI:10.4103/0971-4065.127893.
14. Ishtiaque I, Shafique K, U-Haq Z, et al. Water-Pipe Smoking and Albuminuria: New Dog with Old Tricks. *PLoS One.* 2014;9(1):e85652. DOI:10.1371/journal.pone.0085652.
15. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ.* 2018;360:5855. DOI:10.1136/bmj.j5855.
16. Middlekauff HR. Cardiovascular impact of electronic-cigarette use Trends. *Cardiovasc Med.* 2020;30(3):133-140. DOI:10.1016/j.tcm.2019.04.006.
17. Moheimani RS, Bhattacharata M, Peters KM, et al. Sympathomimetic effects of acute e-cigarette use: role of nicotine and non-nicotine constituents. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9):e006579. DOI:10.1161/JAHA.117.006579.
18. Moheimani RS, Bhattacharata M, Yin F, et al. Increased cardiac sympathetic activity and oxidative stress in habitual electronic cigarette users: implications for cardiovascular risk. *JAMA Cardiol.* 2017;2(3):278-84. DOI:10.1001/jamacardio.2016.5303.
19. Antoniewicz L, Bosson JA, Kuhl J, et al. Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers. *Atherosclerosis.* 2016;255:179-85. DOI:10.1093/cvr/cvz256.
20. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Abdelrasoul M, et al. Electronic cigarette smoking increases aortic stiffness and blood pressure in young smokers. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(23):2802-3. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.569.
21. Dinardo P, Rome ES. Vaping: The new wave of nicotine addiction. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(12):789-98. DOI:10.3949/ccjm.86a.19118.
22. Buchanan ND, Grimmer JA, Tanwar V, et al. Cardiovascular risk of electronic cigarettes: a review of preclinical and clinical studies. *Cardiovasc Res.* 2020;116(1):40-50. DOI:10.1093/cvr/cvz256.
23. Chaumont M, Tagliatti V, Channan EM, et al. Short halt in vaping modifies cardiorespiratory parameters and urine metabolome: a randomized trial. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;318(2):331-44. DOI:10.1152/ajplung.00268.2019.

Сведения об Авторax/About the Authors

Подзолков Валерий Иванович [Valery I. Podzolkov]
eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609

Брагина Анна Евгеньевна [Anna E. Bragina]
eLibrary SPIN SPIN 3753-5539, ORCID - 0000-0002-2699-1610

Дружинина Наталья Александровна [Natalia A. Druzhinina]
eLibrary SPIN 6842-0447, ORCID 0000-0001-8397-0210
Мохаммади Лейла [Leila Mohammadi]
ORCID 0000-0001-9586-1468

Эпидемиологическое наблюдательное исследование по оценке коморбидности и эффективности применения фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина у больных с артериальной гипертонией «ФЕНОТИП-АГ»

Савенков М.П.^{1*}, Иванов С.Н.², Борщевская М.В.¹, Окунева И.Н.¹, Иванова С.В.², Савенкова А.М.¹, Душкин Р.В.³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Госпиталь для ветеранов войн №2, Москва, Россия

³ ООО «Агентство искусственного интеллекта», Москва, Россия

Цель. Изучить распространенность сопутствующих заболеваний, влияющих на выбор лечения артериальной гипертонии (АГ), а также эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина (ФК ЛАР).

Материал и методы. В 24 городах России с ноября 2020 г. по март 2021 г. проведено наблюдательное эпидемиологическое исследование, в котором приняло участие 626 врачей и 13037 больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском и дислипидемией, принимавших ФК ЛАР. Изучались частота сопутствующих заболеваний, динамика артериального давления (АД), уровня общего холестерина (ОХС), глюкозы крови и нежелательные явления за время наблюдения. Сбор данных осуществлялся во время 3-х визитов больных с интервалами 4 и 12 нед и регистрировался врачами через интернет-портал.

Результаты. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания выявлены у всех больных, в 38,7% случаев – от 2 до 5 заболеваний. Наиболее часто у больных отмечались: ишемическая болезнь сердца (43,1%), метаболический синдром (36,6%), сахарный диабет (25,2%), хроническая сердечная недостаточность (24,9%), цереброваскулярные заболевания (12,3%) и хроническая обструктивная болезнь легких (0,5%). В качестве стартового лечения врачами использовалась ФК ЛАР с минимальными дозами компонентов (у 41,1% пациентов) или с усиленным антигипертензивным или гиполипидемическим воздействием, исходя из опыта предшествующего лечения пациента. За время наблюдения отмечено снижение уровня систолического и диастолического АД, а также ОХС – соответственно на 20,9%, 16,9% и 29,7%. Целевые уровни систолического АД были достигнуты у 97,6% больных, диастолического – у 99,6%, а ОХС ≤ 5 ммоль/л, ≤ 4 ммоль/л и ≤ 3 ммоль/л – у 94,5%, 68,6% и 23,5% больных соответственно. Существенной динамики уровня гликемии получено не было. Лечение хорошо переносилось больными. Среди немногочисленных побочных эффектов (0,63%) чаще отмечалось развитие сухого кашля, отеков ног и головной боли. Приверженность к лечению составила 92,7%.

Заключение. Современный фенотип АГ включает сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, что обосновывает необходимость совместного применения антигипертензивной и гиполипидемической терапии. В наблюдательном исследовании для этих целей была эффективно использована тройная ФК ЛАР, позволившая эффективно контролировать АД и корректировать нарушения липидного обмена. Низкая частота побочных эффектов и хорошая переносимость приема ФК ЛАР сопровождалась высокой приверженностью больных к лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, антигипертензивная терапия, гиполипидемическая терапия, фиксированная комбинация.

Для цитирования: Савенков М.П., Иванов С.Н., Борщевская М.В., Окунева И.Н., Иванова С.В., Савенкова А.М., Душкин Р.В. Эпидемиологическое наблюдательное исследование по оценке коморбидности и эффективности применения фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина у больных с артериальной гипертонией «ФЕНОТИП-АГ». *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):528-536. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-14.

Epidemiological Observational Study on the Assessment of the Comorbidity and the Efficacy of the Treatment of Hypertensive Patients with Single Pill Combination of Lisinopril, Amlodipine and Rosuvastatin "PHENOTYPE-AG"

Savenkov M.P.^{1*}, Ivanov S.N.², Borschevskaya M.V.¹, Okuneva I.N.¹, Ivanova S.V.², Savenkova A.M.¹, Dushkin R.V.³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Hospital for War Veterans №2, Moscow, Russia

³ LLC "Agency of Artificial Intellect", Moscow, Russia

Aim. To study the prevalence of comorbidity affecting the choice of antihypertensive treatment, as well as the efficacy and safety of the application of a single pill combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin (SPC LAR) in hypertensive patients.

Material and methods. Observational epidemiological study with the participation of 626 doctors and 13037 hypertensive patients with high cardiovascular risk and dyslipidemia treated with SPC LAR were held in 24 cities of Russia from November 2020 to March 2021. Prevalence and types of comorbidity, changes of blood pressure (BP), of total cholesterol (TC) and blood glucose levels and adverse events were studied during observation. Patients had 3 visits – initially, after 4 and 12 weeks. The obtained data was recorded by doctors through a web portal.

Results. Concomitant cardiovascular diseases found in all patients (in 38.7% of cases – from 2 to 5 diseases). The most commonly diseases were coronary artery disease (43.1%), metabolic syndrome (36.6%), diabetes (25.2%), chronic heart failure (24.9%), cerebrovascular diseases (12.3%) and chronic obstructive pulmonary disease (0.5%). SPC LAR with minimal doses of components (in 41.1% of patients) or with reinforced antihypertensive or hypocholesterolemic effects, based on the experience of treatment, the patient was prescribed as starting treatment with doctors. Reducing the level of systolic and diastolic BP, as well as the level TC, respectively, by 20.9%, 16.9% and 29.7% found during the study. Target levels of systolic BP were achieved in 97.6% of patients, diastolic BP – in 99.6%, and target levels TC ≤ 5 mmol/l, ≤ 4 mmol/l and ≤ 3 mmol/l were achieved,

respectively, in 94.5%, 68.6% and 23.5% patients. No significant dynamics of the level of glycemia were not found. The treatment was well tolerated by patients. Side effects found in 0.63% of patients (more often there was a dry cough, feet edema and headache). Commitment to treatment was 92.7%.

Conclusion. The modern hypertension phenotype has cardiovascular atherosclerosis-associated diseases, which justifies the need to combine antihypertensive and hypolipidemic therapy. Triple SPC LAR, which effectively controlled the blood pressure and improved the violation of lipid metabolism was prescribed to patients in this observational study. The low frequency of side effects and good tolerance of treatment was accompanied by a high adherence of patients to treatment.

Keywords: arterial hypertension, dyslipidemia, antihypertensive therapy, hypolipidemic therapy, single pill combination.

For citation: Savenkov M.P., Ivanov S.N., Borschevskaya M.V., Okuneva I.N., Ivanova S.V., Savenkova A.M., Dushkin R.V. Epidemiological Observational Study on the Assessment of the Comorbidity and the Efficacy of the Treatment of Hypertensive Patients with Single Pill Combination of Lisinopril, Amlodipine and Rosuvastatin "PHENOTYPE-AG". *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):528-536. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-14.

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

Received/Поступила: 04.08.2021

Accepted/Принята в печать: 10.08.2021

Введение

Несмотря на большое количество проведенных клинических исследований, посвященных артериальной гипертензии (АГ), эффективность контроля артериального давления (АД) на практике остается неудовлетворительной. В Европейских рекомендациях по АГ 2018 г. констатируется, что «несмотря на наличие доказательств возможности снижения АД с помощью высокоэффективных и хорошо переносимых методов лечения в виде изменения образа жизни и приема лекарств, показатели контроля АД остаются низкими во всем мире и далеки от удовлетворительных по всей Европе» [1]. Аналогичная ситуация отмечается в Российской Федерации (РФ), что отражено в национальных рекомендациях по АГ 2020 г. [2].

Более чем тридцатилетний опыт доказательной медицины показал, что эффективно контролировать АД с помощью одного антигипертензивного препарата не представляется возможным. Последнее связывают с индивидуальным разнообразием патогенетических механизмов повышения АД и наличием сопутствующих заболеваний (коморбидностей). Изменившиеся условия жизни, старение населения и сопутствующие заболевания существенно изменили фенотип АГ (совокупность признаков и свойств эволюционного развития заболевания), что далеко не всегда учитывалось в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и в реальной практике. Вместе с тем РКИ сыграли очень важную роль в оценке эффективности лекарственных препаратов и их комбинаций, на основе чего и были сформулированы современные принципы антигипертензивной терапии, и, в частности, необходимость более раннего применения нескольких препаратов с взаимодополняющими механизмами действия,

фиксированных в одной таблетке для увеличения приверженности к лечению. Важным этапом в развитии этого направления явилось создание тройной фиксированной лекарственной комбинации из двух антигипертензивных средств (ингибитор АПФ лизиноприл и блокатор кальциевых каналов [БКК] амлодипин) с гиполипидемическим средством розувастатином (ФК ЛАР). Создание ФК ЛАР реализовало важную практическую задачу по одновременному комплексному воздействию на АГ и атеросклероз. Неразрывность этих патологических процессов и необходимость их совместного лечения особо подчеркивалась выдающимся отечественным клиницистом А.Л. Мясниковым [3].

Лизиноприл, амлодипин и розувастатин имеют убедительную доказательную базу в отношении положительного влияния на АД, липидный профиль крови, прогноз и качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Созданию ФК ЛАР предшествовали этапы последовательного раздельного, а затем совместного применения, в том числе, в виде ФК лизиноприла с амлодипином и розувастатина, которые подтвердили высокую терапевтическую эффективность и безопасность лечения, а также позволили определить наиболее эффективные сочетания дозировок препаратов, 4 варианта которых были зафиксированы в единой капсуле (полипилюле) [4-6].

Важную роль в выборе ФК ЛАР сыграло наличие взаимодополняющих фармакокинетических и фармакодинамических свойств препаратов, обеспечивших аддитивность и хронологическую последовательность терапевтических реакций с наименьшим риском метаболических конфликтов, в частности, в печени. Ключевую роль в последнем сыграл лизиноприл, не

требующий метаболической активации в печени, сохраняющий по этому признаку свою уникальность среди длительно действующих ингибиторов АПФ. Клинический опыт применения ФК ЛАР почти у 4 тыс больных с высоким сердечно-сосудистым риском, связанным с АГ и дислипидемией, показал высокую эффективность препарата в снижении систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, холестерина липопротеинов низкой плотности (соответственно на 25%, 17% и 40%), показателей сосудистой ригидности, маркеров фиброза и воспаления. Частота развития побочных эффектов при приеме ФК ЛАР в клинических исследованиях не превышала 5% [5-10].

На современном этапе возникла необходимость углубленного анализа коморбидных состояний у больных АГ и оценки эффективности и безопасности ФК ЛАР в условиях реальной клинической практики.

Цель настоящего исследования – изучение распространенности сопутствующих заболеваний, влияющих на выбор лечения АГ, а также эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина.

Материал и методы

Многоцентровое наблюдательное исследование было проведено в метео-нестабильные и холодные периоды года: с 1 ноября 2020 г. по 31 марта 2021 г. в 24 городах Российской Федерации с участием 626 врачей терапевтов и кардиологов амбулаторного звена здравоохранения (Москва – 141, Барнаул – 18, Владивосток – 11, Волгоград – 23, Вологда – 3, Екатеринбург – 23, Ижевск – 5, Казань – 30, Калининград – 3, Красноярск – 17, Краснодар – 35, Крым – 6, Нижний Новгород – 31, Нижний Тагил – 5, Новосибирск – 24, Иркутск – 24, Омск – 21, Оренбург – 10, Ростов-на-Дону – 24, Санкт-Петербург – 57, Хабаровск – 17, Челябинск – 18, Череповец – 3, Уфа – 15).

Клиническую базу данных проекта составили результаты лечения препаратом ФК ЛАР 13037 пациентов с исходным АД > 140/90 мм рт.ст. и содержанием общего холестерина (ОХС) в крови > 6 ммоль/л. Лечение проводилось в амбулаторных условиях. Результаты анализировались по трем визитам пациентов: визит 1 (нед 0) – включение в наблюдательную программу пациента, принимавшего антигипертензивную и липидснижающую терапию ФК ЛАР (Эквимер®) или одновременно назначаемыми отдельными компонентами комбинации, назначенную ранее в амбулаторных условиях, визит 2 – 4-я нед наблюдения, визит 3 – 12-я нед наблюдения).

Назначение ФК ЛАР (Эквимер®, Геден Рихтер) осуществлялось лечащими врачами по общепринятым критериям, в т.ч., на основе инструкции по применению препарата. Препарат приобретался пациентами само-

стоятельно. Выбор фиксированных в комбинации доз осуществлялся с учетом результатов ранее применявшегося лечения, а также в соответствии с последующей динамикой показателей до достижения целевых уровней. Результаты лечения фиксировались лечащими врачами самостоятельно в электронном виде на выделенном сайте. Протокол исследования включал информацию о пациенте, диагнозе, основных клинико-демографических характеристиках пациента (пол, возраст, сопутствующие заболевания), исходных уровнях и динамике АД, ОХС, глюкозы крови, безопасности лечения. Общее количество валидных протоколов составило 12813, дефектных протоколов – 224 (1,72%).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью сервиса Google Spreadsheets с применением корреляционного и факторного анализа, а также метода главных компонент для оценки коморбидности. Расчет р-значения проводился на основании распределения хи-квадрат и точного теста Фишера.

Результаты

В настоящее исследование вошли 12813 больных АГ в возрасте от 35 до 80 лет. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Основную часть обследованных составили больные среднего (43,3%) и пожилого (48,7%) возрастов. Анамнестическая длительность АГ составила более 3 лет. До включения в исследование большинству пациентов проводилась антигипертензивная и гиполипидемическая терапия, однако целевые уровни АД и ОХС достигнуты не были. Исходно АГ 1 степени (АД 140-159/90-99 мм рт. ст.) была выявлена у 53,4% больных, 2 степени (АД 160-179/100-109 мм рт. ст.) – у 32,2%, 3 степень (АД > 180/110 мм рт. ст.) – у 14,4% больных.

Наличие факторов риска и сопутствующих заболеваний позволили отнести обследованных больных к группам высокого и очень высокого сердечно-со-

Table 1. Distribution of patients by sex and age groups

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрастным группам

Возраст (лет)	Все пациенты, n (%)	Пол, n (%)	
		мужчины	женщины
<40	291 (2,27)	203 (69,76)	88 (30,24)
40-59	5550 (43,32)	2878 (51,86)	2672 (48,14)
60-74	6245 (48,74)	2701 (43,25)	3544 (56,75)
>75	727 (5,67)	243 (33,43)	484 (66,57)
Всего	12813	6025 (47,02)	6788 (52,98)

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака

Table 2. Distribution of comorbidity

Таблица 2. Распределение коморбидных состояний

Коморбидные состояния	n (%)
ИБС	5520 (43,1)
МС	4690 (36,6)
СД	3360 (26,2)
ХСН	3197 (24,9)
ЦВБ	1572 (12,3)
ХОБЛ	61 (0,5)
Сочетание 3 заболеваний	
АГ+ИБС+ХСН	1045 (8,2)
АГ+МС+ИБС	656 (5,1)
АГ+МС+СД	604 (4,7)
АГ+СД+ИБС	426 (3,3)
АГ+ИБС+ЦВБ	183 (1,4)
АГ+МС+ЦВБ	166 (1,3)
АГ+МС+ХСН	159 (1,2)
АГ+СД+ХСН	112 (0,9)
АГ+СД+ЦВБ	118 (0,9)
АГ+ИБС+ЦВБ	51 (0,4)
Всего	3520 (27,4)
Сочетание 4 заболеваний	
АГ+СД+ИБС+ХСН	336 (2,6)
АГ+МС+СД+ИБС	304 (2,4)
АГ+ИБС+ХСН+ЦВБ	133 (1,0)
АГ+МС+СД+ЦВБ	102 (0,8)
АГ+МС+СД+ХСН	76 (0,6)
АГ+СД+ИБС+ЦВБ	43 (0,3)
Всего	994 (7,8)
Сочетание 5 заболеваний	
АГ+МС+СД+ИБС+ХСН	289 (2,3)
АГ+СД+ИБС+ХСН+ЦВБ	43 (1,1)
АГ+МС+СД+ИБС+ЦВБ	33 (0,3)
Всего	365 (2,8)
Сочетание 6 заболеваний	
АГ+МС+СД+ИБС+ХСН+ЦВБ	79 (0,6)
Всего с ≥2 коморбидными состояниями	5058 (39,4)

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МС – метаболический синдром, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

судистого риска. Распределение коморбидных состояний представлено в табл. 2. Почти в 40% случаев у больных имелось сочетание АГ с 2-5 различными заболеваниями. Большинство заболеваний имело атеросклеротическую природу, что и обосновало выбор комбинированного лекарственного препарата ФК ЛАР с антигипертензивным и антисклеротическим эффектами.

Table 3. Change in systolic and diastolic blood pressure during the observation period

Таблица 3. Изменение систолического и диастолического АД за время наблюдения

Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 3
САД, мм рт.ст.	161,7±15,2	136,5±12,4	127,9±8,9*
ДАД, мм рт.ст.	94,2±10,1	82,5±8,1	78,3±6,41*

* - p<0,05 по сравнению с исходным значением
 САД – систолическое артериальное давление,
 ДАД – диастолическое артериальное давление

Table 4. Change in the level of total cholesterol and blood glucose during the observation

Таблица 4. Изменение уровня общего холестерина и глюкозы крови за время наблюдения

Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 3
ОХС, ммоль/л	6,4±1,02	5,1±1,01	4,5±0,85*
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,8±1,37	5,4±0,98	5,3±0,9

* - p<0,05 по сравнению с исходным значением
 ОХС – общий холестерин

В результате применения ФК ЛАР был достигнут стойкий антигипертензивный эффект, характеризовавшийся снижением как САД, так и ДАД (табл. 3), и смещением распределения уровней АД в сторону нормальных величин (рис. 1). Через 12 нед наблюдения САД снизилось на 20,9%, ДАД – на 16,9% от исходного уровня. Целевой уровень САД (≤ 140 мм рт.ст.) был отмечен у 81,4% пациентов на визите через 4 нед и у 97,6% – через 12 нед. Целевой уровень ДАД (≤ 90 мм рт.ст.) был достигнут соответственно в 96,2% и 99,6% случаях.

Эффективное снижение АД в процессе лечения происходило у больных всех возрастов, но оно было несколько менее выражено со стороны ДАД у больных более пожилого возраста (рис. 2).

Больные, включенные в исследование, имели повышенный уровень ОХС. Исходно в 70,3% случаев уровень ОХС был $>6,0$ ммоль/л. Уже через 4 нед у больных отмечено снижение показателя, сохранившееся и через 12 нед (табл. 4), что приводило к перераспределению уровней ОХС в сторону целевых значений (рис. 3). За время наблюдения уровень ОХС снизился на 29,7%, при этом ОХС ≤ 5 ммоль/л был достигнут у 77,0% больных через 4 нед и у 94,5% через 12 нед наблюдения. Целевые уровни ОХС ≤ 4 и ≤ 3 ммоль/л соответственно были достигнуты у 68,6% и 23,5% больных. Существенной динамики со стороны глюкозы крови в процессе лечения не происходило.

Выявленная динамика АД и ОХС зависела от доз лизиноприла, амлодипина и розувастатина. Последние

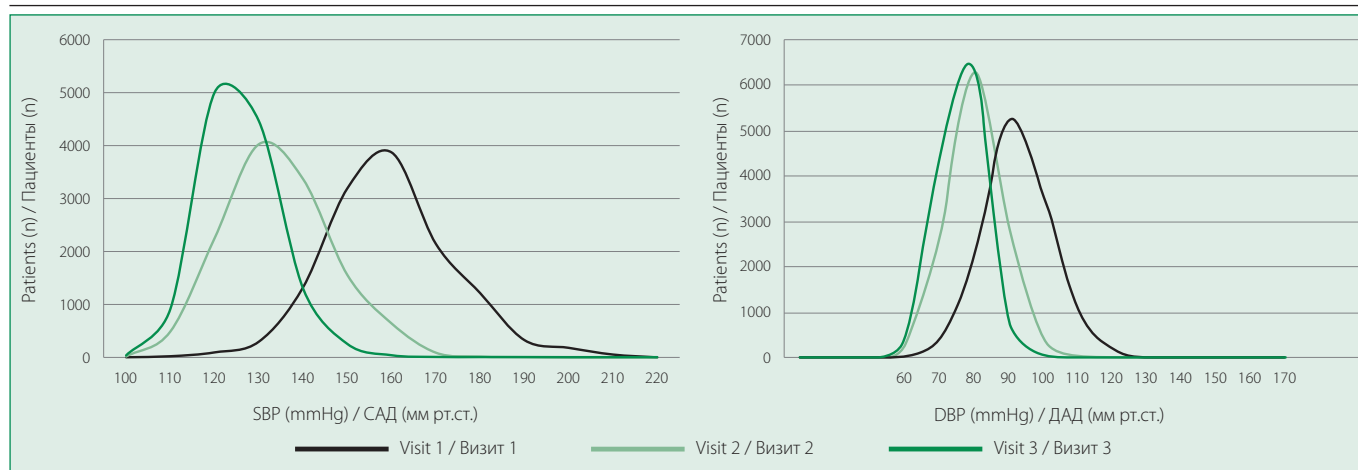


Figure 1. Changes in blood pressure levels distribution at visits during follow-up

Рисунок 1. Динамика распределения АД на визитах за время наблюдения

выбирались врачами с учетом предварительного опыта лечения больных антигипертензивными и гиполипидемическими средствами. На этой основе у 41,1% больных была выбрана комбинация с минимальным дозированием компонентов, в 26,7% был применен вариант с усиленным гиполипидемическим воздействием за счет дозы розувастатина 20 мг, у 15,7% больных был выбран вариант с усиленным антигипертензивным влиянием за счет доз лизиноприла 20 мг и амлодипина 10 мг, у 16,5% больных была применена ФК ЛАР с максимальными дозами всех компонентов. Последующее изменение дозирования происходило на основе оценки динамики клинических и лабораторных показателей (табл. 5). Отмечено увеличение случаев перевода с минимального на максимальное дозирование на 4-й нед наблюдения. Корректировки лечения потребовали больные с более тяжелой АГ, выраженной гиперхолестеринемией и коморбидностью. В результате скорректированной терапии целевые уровни АД и ОХС были достигнуты в более 90% случаев.

Прием ФК ЛАР переносился больными в основном хорошо, отмеченные побочные эффекты были немногочисленными, не приводили к опасным последствиям и не требовали отмены препарата (табл. 6). В целом приверженность к лечению составила 92,7%.

В настоящем исследовании было зарегистрировано три случая инфицирования коронавирусом SARS-CoV2 (COVID-19), которые протекали в легкой форме и не потребовали госпитализации.

Обсуждение

Растущая неудовлетворенность результатами борьбы с АГ делает актуальными вопросы о недостаточной эффективности контроля АД и ассоциированных ССЗ, ведущих к инвалидизации и увеличению смертности населения. Настоящее исследование ставило своей

целью определить наиболее частые сочетания АГ с ССЗ в реальной клинической практике для усиления патофизиологической направленности и повышения приверженности лечению с помощью применения ФК с максимально комплексным воздействием. В качестве такого препарата была выбрана ФК ЛАР.

Исследование было проведено в условиях реальной амбулаторной практики с привлечением большого количества ($n=626$) терапевтов и кардиологов из 24 городов практически всех регионов России. К особенностям исследования следует отнести время его проведения в наиболее метеорологически нестабильные и холодные периоды года: поздняя осень, зима и начало весны, а также наличие пандемии SARS-CoV-2. Последнее определило выбор для протокола исследования максимально доступные форматы общения врачей с пациентами, перечень минимально необходимых лабораторных исследований и дистанционную регистрацию данных врачами на интернет-портале.

Всего в исследовании приняло участие 13037 больных с АГ и наличием дислипидемии. После подтверждения валидности протоколов окончательное количество участников составило 12813 пациентов. Выделение 4-х возрастных групп, а также проведенный корреляционный и факторный анализ данных, в т.ч., с помощью метода главных компонент позволили провести возрастную оценку полученных данных и проанализировать распределение клинических и лабораторных показателей, характеризующих фенотип АГ у обследованных больных.

Одной из основных задач исследования явилась оценка частоты и видов сопутствующих заболеваний, способных повлиять на выбор лечения АГ. Сопутствующие ССЗ были выявлены у всех больных, в 38,7% случаев АГ сочеталась с 2-5 заболеваниями. Наиболее часто у больных отмечались ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, сахарный диабет,

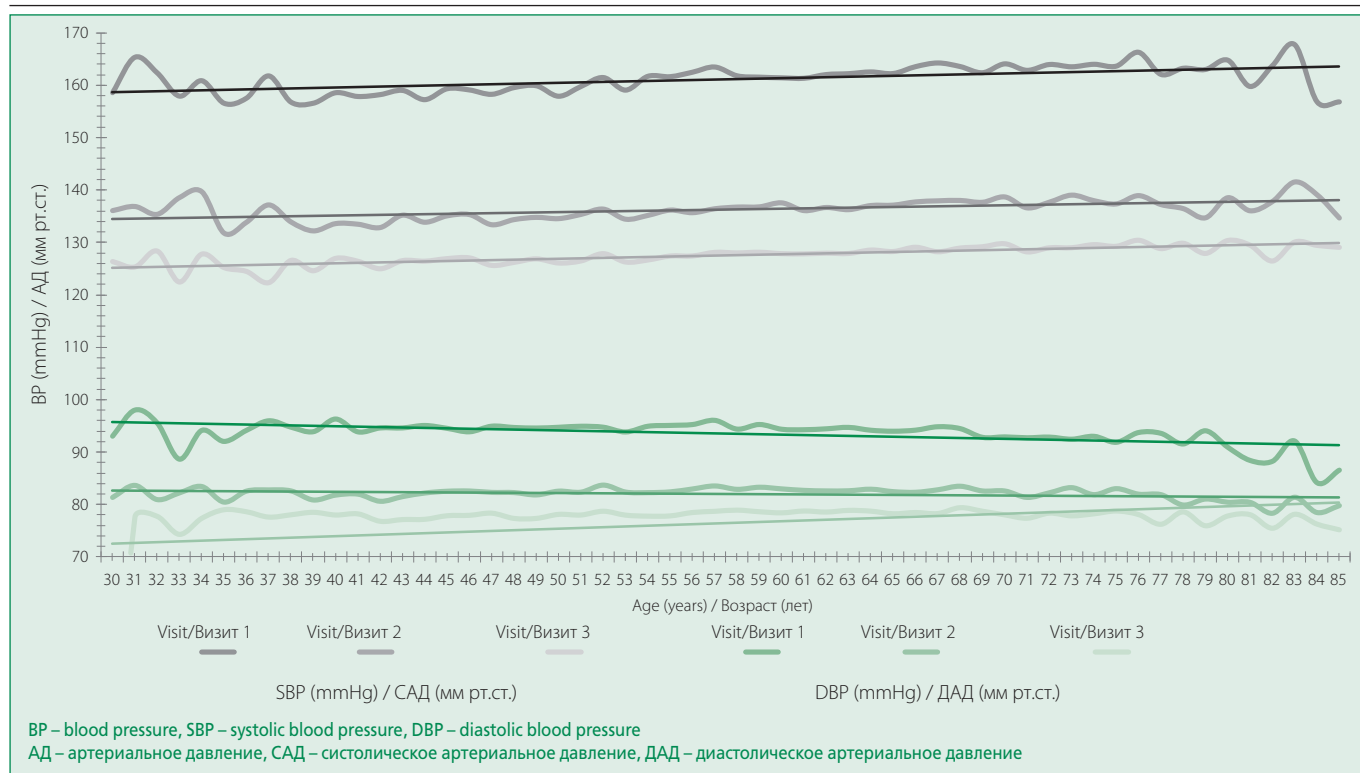


Figure 2. Age dependence of changes in blood pressure during the observation period

Рисунок 2. Возрастная зависимость изменения АД за время наблюдения

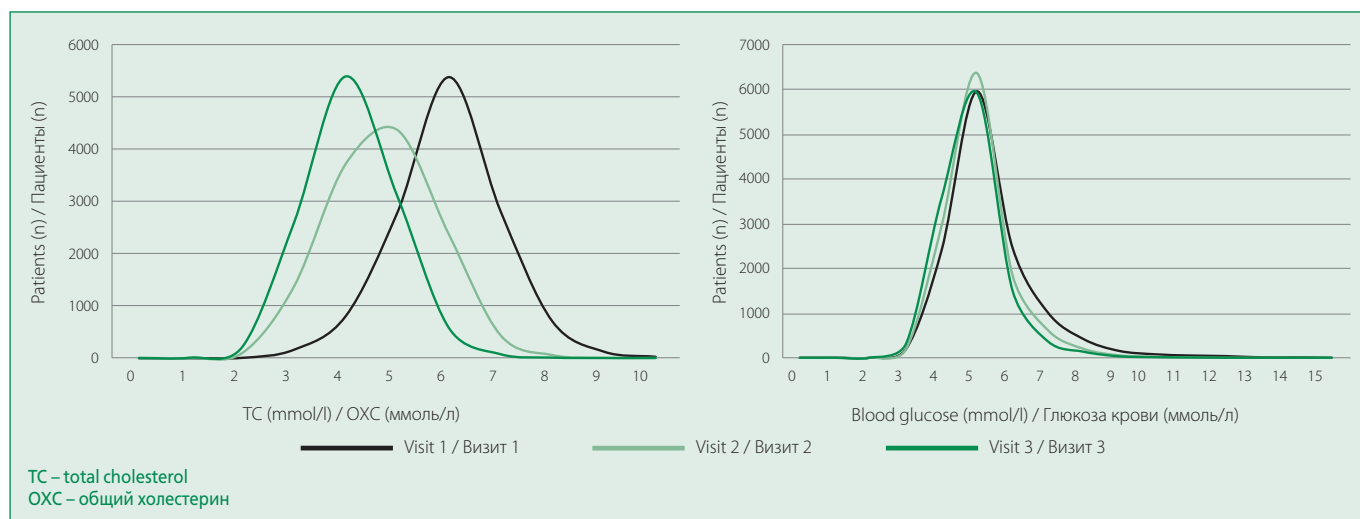


Figure 3. Changes in distribution of total cholesterol and blood glucose levels at visits during follow-up

Рисунок 3. Динамика распределения уровней общего холестерина и глюкозы крови на визитах за время наблюдения

хроническая сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, главным компонентом из которых была определена ишемическая болезнь сердца. В настоящее время все перечисленные коморбидности выделяются у больных АГ в качестве особых состояний, требующих специального подхода к лечению. Последнее детально отражено в Европейских (2018) и Российских Национальных (2020) клинических рекомендациях по АГ, в которых особо выделяется атероскле-

ротическая природа заболеваний, подчеркивается триггерная роль дислипидемии и необходимость ее активной коррекции [1,2].

Имевшиеся у включенных в исследование больных АГ и гиперхолестеринемия обосновали выбор лечащими врачами применения тройной ФК ЛАР с антигипертензивным и гиполипидемическим эффектами. Выявленное в процессе наблюдения снижение АД и ОХС по уровню было сопоставимо с ранее проведен-

Table 5. Distribution of dosage options of the studied fixed combination

Таблица 5. Распределение вариантов дозировок изучаемой фиксированной комбинации

Вариант дозировок ФК (мг)	Пациенты, n (%)		
	Визит 1 (n=12813)	Визит 2 (n=12294)	Визит 3 (n=11745)
Л10+А5+Р10	5259 (41,0)	4337 (35,3)	4342 (36,9)
Л10+А5+Р20	3425 (26,7)	3383 (27,5)	3178 (27,1)
Л20+А10+Р10	2011 (15,7)	1845 (15,0)	1643 (14,0)
Л20+А10+Р20	2117 (16,5)	2729 (22,2)	2582 (22,0)

ФК – фиксированная комбинация, Л – лизиноприл, А – амлодипин, Р – розувастатин

Table 6. The frequency of registered adverse events during the study

Таблица 6. Частота зарегистрированных нежелательных явлений во время исследования

Нежелательное явление	Визит 2	Визит 3	Частота по критериям ВОЗ
Всего, n (%)	77 (0,63)	40 (0,32)	
Периферические отеки/ пастозность, n (%)	35 (0,27)	22 (0,17)	Менее частый
Сухой кашель, n (%)	12 (0,09)	3 (0,02)	Редкий
Гипотония, n (%)	6 (0,05)	1 (0,01)	Редкий
Тошнота, n (%)	4 (0,03)	1 (0,01)	Очень редкий
Общая слабость, n (%)	4 (0,03)	0	Очень редкий
Головная боль, n (%)	2 (0,02)	3 (0,02)	Редкий
Головокружение, n (%)	2 (0,02)	1 (0,01)	Очень редкий
Тахикардия, n (%)	2 (0,02)	1 (0,01)	Очень редкий
Запор, n (%)	2 (0,02)	0	Очень редкий
Сухость во рту, n (%)	2 (0,02)	0	Очень редкий
Миалгия, n (%)	1 (0,01)	3 (0,02)	Редкий
Гиперемия лица, n (%)	1 (0,01)	1 (0,01)	Очень редкий
Мышечные судороги, n (%)	1 (0,01)	1 (0,01)	Очень редкий
Брадикардия, n (%)	1 (0,01)	0	Очень редкий
Нарушения сна, n (%)	1 (0,01)	0	Очень редкий
Сонливость, n (%)	1 (0,01)	0	Очень редкий
Одышка, n (%)	0	1 (0,01)	Очень редкий
Полиурия, n (%)	0	1 (0,01)	Очень редкий
Гастрит, n (%)	0	1 (0,01)	Очень редкий

ными исследованиями [5-12]. В эти исследования всего было включено 3878 больных АГ с гиперлипидемией. В результате лечения как нефиксированной, так и фиксированной комбинацией лизиноприла, амлодипина и розувастатина снижение САД отмечалось в диапазоне от 19% до 29% (в среднем 22%), ДАД – от 14% до 19% (в среднем 17%) и холестерина ли-

попротеидов низкой плотности – от 32% до 48% (в среднем 41%). Частота нежелательных явлений варьировала от 2,0% до 5,8% (в среднем 4,0%). В настоящем исследовании снижение САД и ДАД, а также ОХС соответственно составили 20,9%, 16,9% и 29,7%. При этом целевые уровни САД были достигнуты у 97,6% больных, ДАД – у 99,6%. Выявленное соотношение изменений САД и ДАД может расцениваться как результат повышения эластичности сосудов, том числе, гипохолестеринемического генеза. Возможность развития такого механизма была продемонстрирована в исследовании АЛРОЗА, в котором было показано, что через 12 мес применения ФК ЛАР на фоне снижения холестерина липопротеинов низкой плотности у больных отмечено снижение скорости пульсовой волны с положительной динамикой биохимических маркеров фиброза [8]. Наше исследование позволяет предполагать более динамичный характер этих процессов.

Следует особо отметить, что положительные результаты исследования были получены в неблагоприятных сезонных метеоусловиях позднего осеннего, зимнего и раннего весеннего периодов года (ноябрь 2020 г. – март 2021 г.). В большинстве представленных в исследовании регионов отмечались резкие колебания температуры (похолодания, морозы, оттепели) и влажность воздуха, а также частые перепады атмосферного давления. Несмотря на то, что в исследовании не ставилась задача оценки метеопротективных свойств исследуемой лекарственной комбинации, наш предыдущий опыт в этой области позволяет предполагать, что положительный эффект лечения был во многом связан с действием блокатора кальциевых каналов амлодипина, обладающего выраженным антиангиоспатическим, в т.ч. холод-индуцированным воздействием [11].

Исследование не выявило проблем, связанных с выбором дозировок компонентов фиксированной комбинации. В качестве стартового врачи использовали или вариант с минимальными фиксированными дозами препаратов (у 41,1% пациентов), или варианты с усиленным антигипертензивным или гипохолестеринемическим воздействием, исходя из опыта предварительного лечения пациента. В нашем ранее проведенном пилотном исследовании было показано, что оба способа подбора дозирования могут быть использованы на практике [9]. Основная динамика АД и уровня ОХС, а также развитие нежелательных явлений происходило в первые 4 нед наблюдения и в дальнейшем замедлялось, достигая максимального эффекта через 12 нед. В первые 4 нед наблюдения целевой уровень САД (≤ 140 мм рт.ст.) был отмечен у 81,4% пациентов, за это же время уровень ОХС ≤ 5 ммоль/л был достигнут у 77% больных. Полученные данные подтверждают правомерность современных рекомендаций о 4-х не-

дельной длительности титрационного шага при дозировании препаратов в случае их комбинированного применения с выходом на целевые уровни через 3 мес лечения [2].

Немаловажную роль в простоте назначения лечения сыграл удачный подбор доз компонентов фиксированных комбинаций, выбранных эмпирическим путем с использованием фармакокинетических и фармакодинамических преимуществ препаратов, а также предшествующего опыта как раздельного, так и их совместного применения [4,5]. Различия в путях метаболизма препаратов обеспечили их рациональное и бесконфликтное взаимодействие. Ведущую роль в последнем сыграл лизиноприл, остающийся до настоящего времени единственным активным представителем пролонгированных ингибиторов АПФ, не требующий метаболической трансформации в печени.

Исследование подтвердило низкую частоту развития нежелательных явлений, потенциально возможных для каждого из лекарственных средств в отдельности, однако по частоте возникновения они квалифицировались как очень редкие, редкие и менее частые. Нежелательные явления, наблюдавшиеся в 0,63% случаев после 2 визита (n=77) и в 0,32% случаев после 3 визита у (n=40), носили нестойкий характер и не потребовали отмены лечения. Также внимание в исследовании было привлечено к динамике гликемии, учитывая известную настороженность в отношении диабетогенного риска статинов. В исследовании не было статистически значимой динамики гликемии в процессе лечения.

При планировании настоящего исследования учитывались риски, связанные с пандемией COVID-19, в частности, с потенциальным участием рецепторного АПФ-2 механизма в вирусной инвазии. В связи с этим было учтено солидарное экспертное мнение зарубежных и отечественных профессиональных медицинских сообществ, базирующееся на проведенных клинических

исследованиях, о целесообразности продолжения применения сердечно-сосудистой фармакотерапии в соответствии с ранее разработанными клиническими рекомендациями [12]. В настоящем исследовании было зарегистрировано три случая инфицирования коронавирусом SARS-CoV2 (COVID-19), которые протекали в легкой форме и не потребовали госпитализации.

Заключение

Проведенное исследование показало, что современный фенотип АГ представлен различными вариантами сочетания коморбидностей, что обосновывает необходимость патофизиологического подхода к выбору фармакотерапии. Учитывая, что основная часть сопутствующих ССЗ имеет атеросклеротическую природу, важную роль в лечении АГ должно играть комбинированное антигипертензивное и гиполипидемическое воздействие, что успешно реализовано в изучаемой ФК ЛАР. При условии подбора оптимального дозирования применение ФК ЛАР позволило эффективно контролировать АД и уровень ОХС у большинства больных в исследовании при низкой частоте нежелательных явлений и высокой приверженности лечению.

Отношения и Деятельность: Помощь в проведении исследования оказана компанией Гедеон Рихтер, что не оказало влияния на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Funding: The study was performed with the financial support of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

References / Литература

1. 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.
2. Kobalava ZH, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
3. Myasnikov A.L. Hypertension and atherosclerosis. Moscow: Medicine; 1965 (In Russ.) [Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Москва: Медицина, 1965].
4. Zadionchenko VS, Shekhyan GG, Timofeeva NYu, Yalymov AA. Results of clinical trials of the drug Equator® in the treatment of arterial hypertension. *Russian Medical Journal*. 2012;20(11):554-58 (In Russ.) [Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю., Ялымов А.А. Результаты клинических исследований препарата Экватор® в лечении артериальной гипертензии. *Русский Медицинский Журнал*. 2012;20(11):554-58].
5. Galeeva ZM, Galyavich AS. Fixed combination of lisinopril with amlodipine in combination with rosuvastatin in patients with hypertension and coronary heart disease. *Ter Arkhiv*. 2014;86(9):71-6 (In Russ.) [Галеева З.М., Галевич А.С. Фиксированная комбинация лизиноприла с амлодипином в сочетании с розувастатином у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический Архив*. 2014;86(9):71-6].
6. Karpov YuA. TRIUMVIRATE study: reducing the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension using a three-component combination of antihypertensive and lipid-lowering drugs. *Kardiologiya*. 2015;55(9):10-5 (In Russ.) [Карпов Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. *Кардиология*. 2015;55(9):10-5]. DOI:10.18565/cardio.2015.9.10-15.
7. Könyi A, Sárszegi Z, Hild G, Gaszner B. Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol-lowering therapy in high-/very high-risk patients. *J Comp Eff Res*. 2016;5(4):355-64. DOI:10.2217/ce-2016-0003.
8. Blankova ZN, Aslanyan NS. The effect of combination therapy on the state of the vascular wall in patients with high cardiovascular risk. *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):51-5 (In Russ.) [Бланкова З.Н., Асланян Н.С. Влияние комбинированной терапии на состояние сосудистой стенки у больных высокого сердечно-сосудистого риска. *Системные Гипертензии*. 2017;14(2):51-5]. DOI:10.26442/2075-082X_14.2.51-55
9. Savenkov MP, Ivanov SN, Mikhailusova MP, et al. Fixed etiopathogenetic combination of drugs for the treatment of arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(11):12-6 (In Russ.) [Савенков М.П., Иванов С.Н., Михайлусова М.П., и др. Фиксированная этиопатогенетическая комбинация препаратов для лечения артериальной гипертензии. *Медицинский Совет*. 2017;(11):12-6]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-12-16.
10. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyayeva 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):49-55 (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;(4):49-55]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-4-49-55.
11. Savenkov MP, Kirichenko AV, Borshchenskaya MV, et al. Circadian and seasonal efficacy of lisinopril in the treatment of arterial hypertension. *Consilium Medicum*. 2013;15(5):17-20 (In Russ.) [Савенков М.П., Кириченко А.В., Борщевская М.В., и др. Циркадная и сезонная эффективность лизиноприла при лечении артериальной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2013;15(5):17-20].
12. Chazova IE, Blinova NV, Nevzorova VA, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension Expert Consensus: Hypertension and COVID-19. *Systemic Hypertension*. 2020;17(3):35-41 (In Russ.) [Чазова И.Е., Блинова Н.В., Невзорова В.А., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19. *Системные Гипертензии*. 2020;17(3):35-41]. DOI:10.26442/2075082X.2020.3.200362.

About the Authors/Информация об авторах

Савенков Михаил Петрович [Mihail P. Savenkov]

eLibrary SPIN 6315-5111, ORCID 0000-0001-7937-053

Иванов Сергей Николаевич [Sergey N. Ivanov]

ORCID 0000-0001-6700-0214

Борщевская Марина Владимировна [Marina V. Borshchenskaya]

ORCID 0000-0002-2058-2349

Окунева Ирина Николаевна [Irina N. Okuneva]

ORCID 0000-0002-2734-6461

Иванова Светлана Викторовна [Svetlana V. Ivanova]

ORCID 0000-0003-0070-3163

Савенкова Анна Михайловна [Anna M. Savenkova]

ORCID 0000-0003-4177-9375

Мониторинг терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с цереброваскулярной патологией

Танашян М.М., Раскуражев А.А., Корнилова А.А.*, Шабалина А.А.,
Абаимов Д.А., Наминов А.В.

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Цель. Оценка различных способов определения эффективности терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) и аспиринорезистентности у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа (СД2).

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 78 пациентов с различными проявлениями ЦВЗ. Все пациенты получали 75 мг АСК. Наряду с комплексным клиническим обследованием проводилась лабораторная оценка функции тромбоцитов турбидиметрическим методом по G. Born на лазерном агрегометре, развернутый биохимический анализ крови (в том числе – с определением малой субъединицы липопротеинов низкой плотности [s-ЛПНП]), а также терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) ацетилсалициловой и салициловой кислот (СК) на газовом хромато-масс-спектрометре.

Результаты. Среди всех пациентов в 53% случаев отмечалось отсутствие или недостаточность влияния АСК на агрегацию тромбоцитов. Было выделено две подгруппы пациентов: с СД2 (n=40) и без СД2 (n=38). При оценке лабораторных параметров выявлены различия между группами по уровню триглицеридов, s-ЛПНП, глюкозы и гликированного гемоглобина ($p < 0,05$). Недостаточность влияния препарата на агрегационные характеристики тромбоцитов (агрегация) отмечалась у 65% больных с СД2 и у 38% без СД2. В группе пациентов с СД2 медиана концентрации АСК составила 0,01 [0; 0,32] мкг/мл, а СК – 0,20 [0; 0,39] мкг/мл, в то время как у пациентов без СД2 отмечались более высокие значения: АСК 0,29 [0,15; 0,55] мкг/мл, СК – 0,33 [0,05; 0,73] мкг/мл. Снижение концентрации АСК было ассоциировано с повышением уровня АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов. Выявлено значимое повышение уровней АДФ- и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов при снижении концентрации АСК ($p=0,004$) и СК ($p=0,006$). Проведение ТЛМ продемонстрировало статистически значимое снижение уровня АСК при СД2 по сравнению с группой без СД2 ($p=0,025$).

Заключение. Мониторинг терапии АСК целесообразно проводить как с оценкой тромбоцитарной агрегации, так и с помощью ТЛМ. Подтверждена взаимосвязь уровня АСК и СК в плазме крови и функциональной активности тромбоцитов. Наличие СД2 ассоциировано с определяемым при ТЛМ снижением концентрации АСК и аспиринорезистентностью.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, аспиринорезистентность, терапевтический лекарственный мониторинг, ацетилсалициловая кислота.

Для цитирования: Танашян М.М., Раскуражев А.А., Корнилова А.А., Шабалина А.А., Абаимов Д.А., Наминов А.В. Мониторинг терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с цереброваскулярной патологией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4): 537-543. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-15.

Monitoring of Aspirin Therapy in Patients with Cerebrovascular Pathology

Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Kornilova A.A.*, Shabalina A.A., Abaimov D.A., Naminov A.V.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Aim. Evaluation of various methods for determining the effectiveness of aspirin therapy and aspirin resistance in patients with cerebrovascular disease (CVD) depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. The prospective study included 78 patients with various manifestations of CVD. All patients received acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg daily. Along with a comprehensive clinical examination, a laboratory assessment of platelet function with the usage of Born method with aggregometer, a detailed biochemical blood test (including the determination of the small subunit of low density lipoprotein [s-LDL]), as well as therapeutic drug monitoring of salicylates were performed on a gas chromatograph-mass spectrometer.

Results. In 53% of cases, the absence or insufficiency of the effect of ASA on platelet aggregation was noted. Two subgroups were separately identified: with T2DM; (n=40) and without T2DM (n=38). Insufficient effect of the drug on platelet aggregation characteristics were observed in 65% of patients with T2DM and in 38% without T2DM. The differences were revealed between the groups in triglycerides, s-LDL, glycemic and glycated hemoglobin ($p < 0.05$). In the group of patients with T2DM, the median ASA concentration was 0.01 [0; 0.32] $\mu\text{g/ml}$, and salicylic acid (SA) – 0.20 [0; 0.39] $\mu\text{g/ml}$, while in patients without T2DM higher values were noted: ASA 0.29 [0.15; 0.55] $\mu\text{g/ml}$, SA – 0.33 [0.05; 0.73] $\mu\text{g/ml}$. A decrease in the concentration of ASA was associated with an increase in the level of ADP-induced platelet aggregation. There was an increase in the levels of ADP- and adrenaline-induced platelet aggregation with a decrease in the concentration of ASA ($p=0.004$) and SA ($p=0.006$). Therapeutic drug monitoring revealed a more significant decrease in ASA level in T2DM than in the comparison group ($p=0.025$).

Conclusion. It is advisable to monitor aspirin therapy both with the assessment of platelet aggregation and with therapeutic drug monitoring. The relationship between the level of ASA and SA in the blood plasma and the functional activity of platelets was confirmed. The presence of T2DM is associated with a decrease in the concentration of ASA and aspirin resistance detected in therapeutic drug monitoring.

Key words: cerebrovascular disease, aspirin resistance, therapeutic drug monitoring, acetylsalicylic acid, cognitive impairment.

For citation: Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Kornilova A.A., Shabalina A.A., Abaimov D.A., Naminov A.V. Monitoring of Aspirin Therapy in Patients with Cerebrovascular Pathology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):537-543. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-15.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kornilovaa715@gmail.com

Received/Поступила: 29.04.2021

Accepted/Принята в печать: 08.07.2021

Введение

Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о состоянии здоровья в мире, увеличение продолжительности жизни сочетается с повышением общего уровня заболеваемости [1]. В этом процессе существенна доля хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), которые широко распространены и встречаются у более чем 70% лиц в возрасте 60 лет и старше [2]. Основными факторами риска ЦВЗ являются такие заболевания, как артериальная гипертония (АГ), атеросклероз, сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение, дислипидемия, пожилой возраст [2,3]. Базисным звеном терапии ЦВЗ является коррекция коморбидных состояний [3,4], а активное вмешательство в процессы тромбоцитарного гемостаза считается одним из основных методов лечения и профилактики церебральных сосудистых осложнений [5]. Клиническая эффективность самого известного (и исторически наиболее популярного) антиагрегантного средства – ацетилсалициловой кислоты (АСК) всесторонне исследована [6]. Успехи терапии препаратами АСК напрямую связаны с понятием «устойчивость к АСК» или «аспиринорезистентность». В настоящее время нет четко сформулированного определения и алгоритма диагностики данного феномена, а частота его встречаемости представлена в чрезвычайно широких пределах (от 2% до 43%) [7], что в первую очередь связано с вариативностью используемых методик. Согласно литературным данным, различают два основных типа устойчивости к АСК – истинный и ложный [8,9]. Необходимо отметить, что в предшествующие два десятилетия целый пласт исследовательских работ Научного центра неврологии был связан с раскрытием механизмов и путей преодоления аспиринорезистентности. В 2001 г. была разработана достаточно эффективная модель тромбоцитарной тест-системы с исследованием агрегационных характеристик для определения индивидуальной чувствительности пациента к воздействию препаратов в условиях *in vitro* [10]. Была продемонстрирована значимость полиморфизма A842G в гене циклооксигеназы-1 в качестве одной из возможных причин устойчивости к АСК, а также прогрессирования каротидного атеросклероза [11]. Разработан и метрологически валидирован хроматомасс-спектрометрический метод количественного определения салициловой кислоты (СК) и АСК в плазме крови человека [12]. Логичным продолжением общей концепции явилось изучение аспиринорезистентности с использованием различных, уже разработанных диагностических модальностей, в том числе, у пациентов с коморбидными состояниями (в частности, СД2). Известно, что при СД2 в результате дизгликемических состояний увеличивается агрегация тромбоцитов (АТ)

и окислительный стресс, которые связаны с дисфункцией тромбоцитов и сосудистыми осложнениями [13-16]. Другой важный аспект развития аспиринорезистентности при СД2 – это присутствие тех или иных когнитивных нарушений у данных пациентов, что приводит к худшему контролю своего самочувствия с нарушениями контроля гликемии и приема лекарств, в частности, АСК. Таким образом, для оптимизации режима дозирования АСК оправдано применение большинства базовых подходов из арсенала рациональной лекарственной терапии, а именно – получение максимального лечебного эффекта при минимальном побочном действии препарата. Вследствие этого возникла необходимость измерения параметров, которые смогут непосредственно повлиять на режим дозирования лекарственных препаратов, то есть, по сути, терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) АСК [16,17]. В настоящее время методики мониторинга проводимой терапии препаратами АСК основаны на определении уровня лабораторных параметров крови (в частности, агрегационные характеристики тромбоцитов), в то время как классический ТЛМ не получил широкого распространения ввиду сравнительной дороговизны и трудоемкости, несмотря на его актуальность и высокую информативность.

Цель исследования: оценить различные способы определения эффективности терапии АСК и аспиринорезистентности у пациентов с ЦВЗ в зависимости от наличия СД2.

Материал и методы

В настоящее проспективное исследование было включено 78 пациентов с ЦВЗ в возрасте 57-75 (средний возраст $66 \pm 6,2$) лет. Критерий включения: использование препаратов АСК минимум за 14 дней до начала исследования. Критерием исключения стал перенесенный инсульт в анамнезе. С учетом важной патогенетической роли СД2 в формировании синдрома аспиринорезистентности было решено отдельно рассмотреть пациентов в зависимости от наличия СД2: пациенты с ЦВЗ и СД2 ($n=40$) или с ЦВЗ без СД2 ($n=40$). Диагноз СД был установлен по диагностическим критериям СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999-2013). Длительность СД2 в группе ЦВЗ с СД2 составила $10,4 \pm 2,8$ лет. Было запланировано 3 визита в рамках исследования – день включения в исследование (визит 1), 10-е сут от начала приема АСК (визит 2) и через 12 мес (визит 3).

Все пациенты ежедневно получали таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие АСК 75 мг и магния гидроксид 15,2 мг. Больные СД2 находились на комбинированной пероральной сахароснижающей терапии, а некоторые – на инсулинотерапии. При наличии АГ проводилась антигипертензивная те-

рапия (исключались препараты, обладавшие потенциально антиагрегантным эффектом).

Лабораторные исследования включали: анализ агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ (АДФ-АТ) и адреналином (Адр-АТ), определение индивидуальной чувствительности к АСК (АСК-АТ), уровень фибриногена, определение липидного профиля, в том числе – гиператерогенной субъединицы липопротеинов низкой плотности (s-ЛПНП), определение углеводного профиля (уровень гликемии и гликированного гемоглобина [HbA_{1c}]). Количественное измерение уровня агрегации тромбоцитов проводилось турбидиметрическим методом по G. Vorn на лазерном агрегометре (Biola Ltd., Россия) [18]. Как эффективное ингибирование АТ под действием препарата в исследованиях *in vitro* принимали снижение АТ относительно базового уровня на 50% и более [19].

Другие варианты изменения АТ относительно базового уровня после инкубации свидетельствовали о наличии лабораторной фармакорезистентности. Все биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 301 (Финляндия) с использованием наборов реагентов фирмы Randox (Великобритания). Уровень глюкозы определяли гексокиназным методом, HbA_{1c} – иммунотурбидиметрическим методом. Фармакокинетическая оценка содержания АСК и СК (мкг/мл) в плазме крови проводилась на 2-м визите после десятидневной терапии АСК (75 мг/сут) [12] на газовом хроматомасс-спектрометре Agilent 5975/6850 (США). Для проведения фармакокинетического исследования салицилатов отбор проб осуществлялся через 0,5 часа после приема препарата, что соответствует концентрационному максимуму АСК согласно литературным данным. Определялась минимальная равновесная концентрация АСК и СК. Необходимость выявления СК обусловлена тем, что для расчета метаболического индекса имеется необходимость мониторинга не только вещества, но и метаболита. Кроме того, определение СК необходимо для оценки индивидуальных особенностей метаболизма, поскольку молекула АСК представляет собой нестабильное соединение.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (ЛЭК№1-1/19 от 23.01.2019). У всех пациентов было получено информированное согласие.

Статистическая обработка проведена с использованием программ SPSS Statistics (IBM, США) и программной среды R (версия 4.0.5). Описательная статистика для категориальных и порядковых переменных представлена как частота и доля (%) встречаемости. Для сравнения групп использовался непараметрический тест Манна-Уитни. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Для оценки связи

между количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, проводился расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Rs). Значения коэффициента корреляции интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

Результаты

При сравнении изучаемых групп было отмечено преобладание АГ 2-3 степени у пациентов с нарушением углеводного обмена (40% против 14%; табл. 1). Распространенность ожирения была сравнительно высокой в группе с СД2, соответственно, в этой же группе была выше и медиана индекса массы тела. Неврологическая симптоматика в основном проявлялась относительно неспецифическими жалобами: головокружение, головная боль, неустойчивость при ходьбе, и чаще наблюдалась в группе пациентов с СД2. Среди неврологических синдромов значимые отличия между группами наблюдались в наличии вестибуломожжечкового синдрома: 92,5% против 78,9% ($p=0,004$), а в отношении цефалгического, пирамидного синдромов различия не отмечалось ($p > 0,05$). Ожидаемо выше была частота жалоб на жжение в ногах в группе пациентов с нарушением углеводного обмена, связанная с проявлениями диабетической полинейропатии.

При оценке лабораторных параметров выявлены различия между первой и второй группой по таким показателям, как уровень триглицеридов, s-ЛПНП, уровень гликемии и гликированного гемоглобина (табл. 2).

Учитывая основную цель проводимого исследования, значительное внимание было уделено рассмотрению агрегационных характеристик тромбоцитов в динамике. На визите 1 (без приема препаратов АСК)

Table 1. Characteristics of the examined patients

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Параметр	ЦВЗ с СД2 (n=40)	ЦВЗ без СД2 (n=38)	p
АГ 1 степени, n (%)	9 (23)	8 (21)	0,89
АГ 2 степени, n (%)	15 (36)	24 (64)	0,069
АГ 3 степени, n (%)	16 (40)	6 (14)	<0,001
Достижение целевого уровня АД, n (%)	28 (70)	33 (86)	0,09
ИБС, n (%)	25 (62)	20 (52)	0,37
Ожирение, n (%)	24 (61)	20 (53)	0,47
ИМТ, кг/м ²	31,5 [29,0;35,5]	27,75 [22,3;33,2]	0,001
Головокружение, n (%)	22 (55)	32 (84,2)	0,01
Прием статинов, n (%)	36 (90)	29 (75)	0,17
Данные представлены в виде Me [25%;75%] если не указано иное			
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, СД2 – сахарный диабет 2 типа, АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела			

Table 2. Laboratory data of the examined patients
Таблица 2. Лабораторные данные обследованных пациентов

Показатель	ЦВЗ с СД2 (n=40)	ЦВЗ без СД2 (n=38)	p
ОХС, ммоль/л	5,7 [2,8;9,5]	5,5 [3,3;8]	0,402
сЛПНП, мг/дл	43,2 [11,5;60,4]	27 [10,8;44,3]	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,41 [0,82;2,23]	1,05 [0,42;2,65]	0,006
ЛПВП, ммоль/л	1,6 [0,38;4,4]	1,86 [0,45;3,99]	0,431
ЛПНП, ммоль/л	1,68 [0,76;3,14]	1,5 [0,45;3,4]	0,344
Глюкоза, ммоль/л	7,1 [6,1;8,0]	5,7 [5,3;5,9]	<0,001
HbA _{1c} , %	6,5 [4,5;10]	4,7 [4,5;9]	<0,001

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]
 ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ОХС – общий холестерин, сЛПНП – малые частицы липопротеинов низкой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

отмечалась тенденция к гиперагрегации в группе пациентов с СД2 при нормальных показателях АТ у пациентов без СД2.

На основании оценки показателей АТ через 10 дней (визит 2) определена группа пациентов со снижением/отсутствием чувствительности к АСК. Как отмечено выше, выявлено, что среди всех обследованных пациентов в 53% случаев отмечается отсутствие или недостаточность влияния препарата на АДФ-АТ и Адр-АТ на фоне приема АСК в течение 10 дней (т.е. менее чем 50% от исходного уровня), в группе больных с СД2 – у 65% пациентов, во второй группе – у 38%. Оценка влияния АСК in vitro на АТ показала в целом недостаточно эффективное ингибирование АДФ-АТ. При рассмотрении влияния АСК на индивидуальную

чувствительность тромбоцитов выявлено, что у 9 (25%) пациентов без СД2 отмечена инвертная реакция, в то время как при ЦВЗ в сочетании с СД2 наблюдалось большее количество пациентов с инвертной реакцией – 24 (60%). Все это свидетельствует о том, что среди пациентов с ЦВЗ в сочетании с СД2 чаще выявляется лабораторная аспиринорезистентность.

В то же время у пациентов с ЦВЗ без СД2 на визите 2 отмечались более высокие концентрации СК и АСК (рис. 1).

Для установления возможного взаимовлияния лабораторных и клинических показателей был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Обнаружено, что у пациентов с СД2 уровень гликемии значимо коррелировал с АДФ-АТ и с уровнем сЛПНП ($r_s=0,450$, $p=0,007$ и $r_s=0,528$, $p=0,001$ соответственно), а уровень гликированного гемоглобина коррелировал с уровнем сЛПНП ($r_s=0,627$, $p<0,001$). Установлена прямая зависимость нарастания уровня фибриногена с уменьшением концентрации АСК ($r_s=-0,419$, $p=0,009$) и СК ($r_s=-0,532$, $p=0,001$). Выявлена корреляция повышения уровня Адр-АТ со снижением концентрации АСК ($r_s=-0,475$, $p=0,004$), а также отрицательная взаимосвязь между уровнями СК и АДФ-АТ ($r_s=-0,456$, $p=0,006$). Кроме того, отмечена обратная корреляция между наличием СД2 и уровнем АСК ($r_s=-0,278$, $p=0,025$), а также между концентрацией салицилатов (АСК и СК) и уровнем гликированного гемоглобина ($r_s=-0,327$, $p=0,046$ и $r_s=-0,531$, $p=0,012$ соответственно).

У пациентов с СД2 за время наблюдения отмечено 9 случаев отсутствия АСК и СК в крови по сравнению с

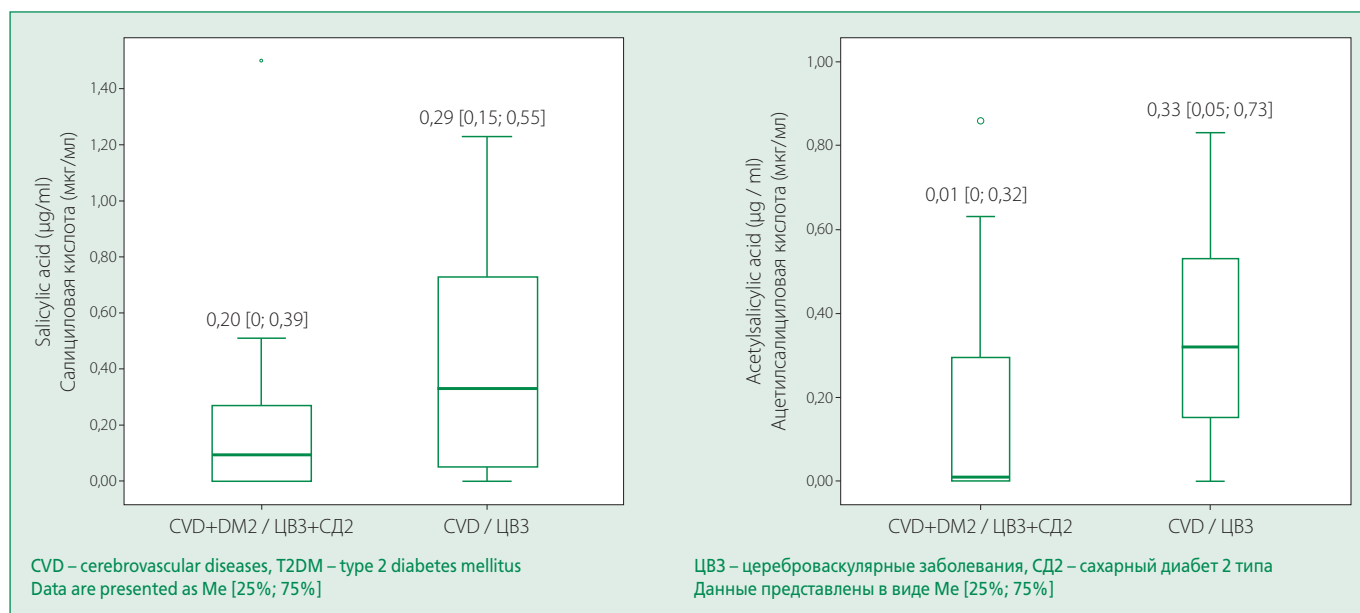


Figure 1. Concentration of salicylic and acetylsalicylic acid in the study groups (visit 2)

Рисунок 1. Концентрация СК и АСК в изучаемых группах (визит 2)

1 случае в группе без СД2. При анализе концентрации фибриногена и данных агрегометрии выявлено, что у пациентов с СД2 отмечался более высокий уровень АТ и концентрации фибриногена. Таким пациентам проведено увеличение дозировки АСК до 100 мг/сут и рекомендовано динамическое наблюдение. После увеличения дозировки проведенная оценка влияния АСК *in vitro* показала, что при использовании обоих индукторов произошло эффективное ингибирование АТ на $39 \pm 5,31\%$ (для АДФ-АТ) и $41 \pm 4,75\%$ (для Адр-АТ). За весь период наблюдения, который составил в среднем 12 ± 2 мес, у обследованных пациентов произошло 19 (25,8%) сосудистых событий, не приведших к смерти, и большинство из них (76%) ишемическими инсультами, 17% были связаны с ИБС и 7% – с другими причинами. Среди пациентов с СД2 нарушение мозгового кровообращения перенесли 14 (36,7%) человек, среди пациентов без СД2 – 5 (14,3%) пациентов. Пациенты с устойчивостью к АСК чаще переносили ишемические инсульты, чем пациенты, ответившие на терапию АСК (ОШ 2,92; 95% ДИ: 1,29-6,63; $p=0,01$).

У 50 пациентов (24 с СД2 и 26 без СД2) проведено лабораторное определение агрегации тромбоцитов через 12 мес (визит 3; рис. 2).

Обсуждение

Антитромбоцитарная терапия является одним из краеугольных камней современной терапии и профилактики ишемических ЦВЗ. С учетом результатов эпидемиологических исследований о распространенности нарушений мозгового кровообращения препараты АСК являются одними из наиболее часто назначаемых антиагрегантных препаратов, что делает чрезвычайно актуальной проблему резистентности к этой группе лекарственных средств. Несмотря на достаточно противоречивые данные о «золотом» стандарте диагностики нечувствительности к АСК, в мировом научном сообществе эта тематика обсуждается все чаще, причем, как в контексте вторичной, так и первичной профилактики сосудистых событий [11-17].

В проведенном нами исследовании возможной причиной недостаточной эффективности препаратов АСК могло явиться наличие СД2 в качестве сопутствующего заболевания, что согласуется с данными литературы [13-16]. Обнаружена сильная корреляционная связь между степенью АТ и клиническими параметрами, ассоциированными с наличием СД2, связь с гипергликемией и повышенным уровнем в крови проатерогенной частицы s-ЛПНП. Впервые продемонстрирована связь между АТ и s-ЛПНП, а также уровнем салицилатов в крови. Опосредованное АСК неспецифическое ацетилирование может конкурировать с ферментативными модификациями, такими

как гликозилирование белка и окислительное повреждение из-за производства свободных радикалов [17]. Raven E. и соавт. была обнаружена связь между гликемическими колебаниями, которые могут иметь неблагоприятное влияние на эндотелий сосудов [20]. Winocour P.D. и соавт. [21] продемонстрировали, что ускоренное обновление пула тромбоцитов при СД2 связано с их активацией наряду с изменением стенок сосудов, что было подтверждено и в других исследованиях [17]. При оценке ассоциации показателей с клиническими и лабораторными параметрами по результатам ТЛМ салицилатов впервые продемонстрирована связь концентрации метаболитов с показателями липидного и углеводного обмена. Это позволяет предположить потенциальную роль коррекции данных показателей в формировании более адекватного ответа

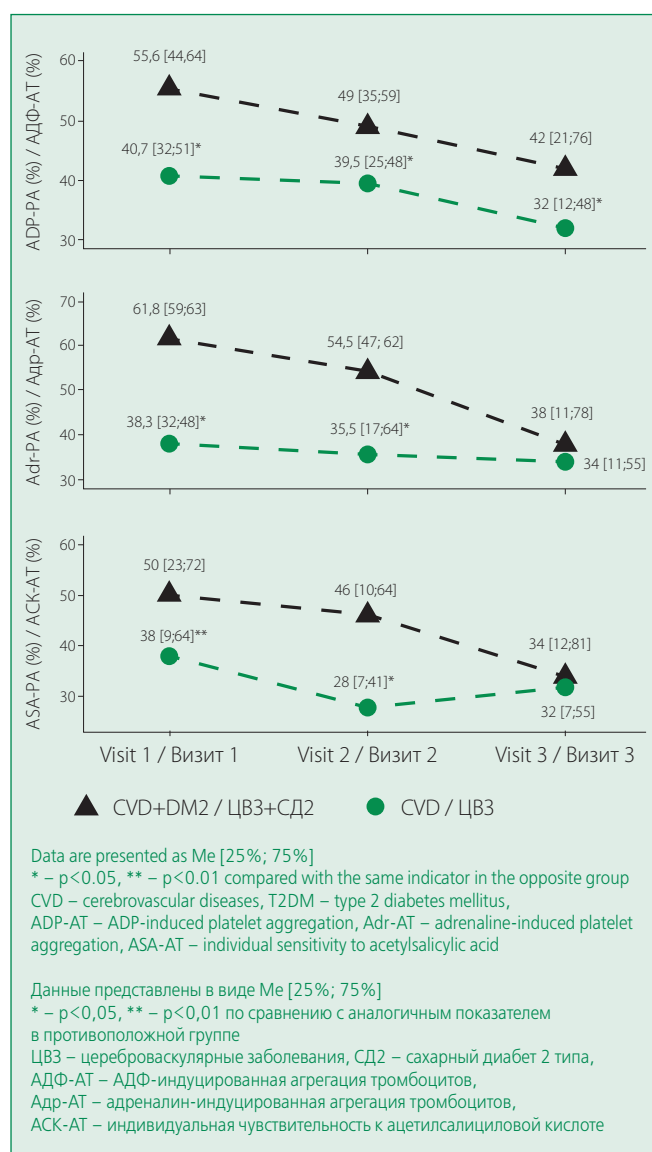


Figure 2. Changes in platelet aggregation indicators in the studied groups

Рисунок 2. Динамика показателей агрегации тромбоцитов в изучаемых группах

на лечение препаратами АСК. Мониторирование концентрации салицилатов представляет собой перспективную методику, особенно, в эпоху персонализированной профилактики, а также позволяет исключить факт прекращения приема препарата.

Нами обнаружено, что в некоторых случаях отсутствия АСК и ее метаболита СК в крови отмечалось изменение ряда лабораторных параметров (АТ, фибриногена как основного провоспалительного маркера).

Применение ТЛМ особенно актуально при подозрении на возможные межлекарственные взаимодействия для исключения недостаточной приверженности к лечению и при наличии риска кровотечений [22]. Учитывая, что применение АСК считается базовой терапией ЦВЗ, и эффективность данного препарата представляет собой основу успешной профилактики, комбинация одновременной оценки функций тромбоцитов и непосредственного мониторинга концентраций салицилатов в крови у пациентов является наиболее перспективным подходом в эпоху персонализированной лекарственной терапии.

Ограничения исследования: при интерпретации данных ТЛМ следует учитывать имевшиеся сложности с контролем приверженности пациентов лечению, а также сроков их визитов за время исследования, что могло оказать влияние на полученные результаты.

Заключение

Среди причин устойчивости к препаратам АСК у пациентов с ЦВЗ следует учитывать сопутствующие заболевания, ассоциированные с прокоагулянтным состоянием крови, такие как СД2. Наличие аспиринорезистентности ассоциировано с высокой активностью тромбоцитов (при оценке АДФ-АТ). Продемонстрирована связь между наличием СД2 и уровнем АСК, а также отрицательная корреляция между уровнем салицилатов, гликированного гемоглобина и фибриногена. Установлена выраженная отрицательная взаимосвязь между концентрацией АСК и Адр-АТ, а также между СК и АДФ-АТ. Определение АТ может явиться первым этапом диагностического алгоритма определения устойчивости к АСК у пациентов с ЦВЗ. ТЛМ салицилатов и АСК играет роль в идентификации возможных причин аспиринорезистентности в условиях мультимодального лабораторного подхода, однако значение методики в рутинной клинической практике нуждается в дальнейшем изучении.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Научного центра неврологии.

Funding: The study was performed with the support of the Research Center of Neurology.

References / Литература

1. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. de Havenon A, Meyer C, McNally JS, et al. Subclinical Cerebrovascular Disease: Epidemiology and Treatment. *Curr Atheroscler Rep.* 2019;21(10):39. DOI:10.1007/s11883-019-0799-1.
3. Godin O, Tzourio C, Maillard P, et al. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation.* 2011;123(3):266-73. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.961052.
4. de Havenon A, Majersik JJ, Tirschwell DL, McNally JS et al. Blood pressure, glycemic control, and white matter hyperintensity progression in type 2 diabetics. *Neurology.* 2019;92(11):e1168-75. DOI:10.1212/WNL.0000000000007093.
5. Suslina, ZA, Tanashyan, MM, Domashenko MA. Individual antiaggregant treatment of patients with cerebrovascular disorders. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2011;20(5):70-4 (In Russ.) [Суслина З.А., Танашян М. М., Домашенко М. А. Индивидуализация антиагрегантной терапии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Клиническая Фармакология и Терапия.* 2011;20(5):70-4].
6. Zhao B, Wu Q, Wang L, et al. Pros and Cons of Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Secondary Study of Trial Sequential Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;11:592116. DOI:10.3389/fphar.2020.592116.
7. Bowman L, Mafham M, Stevens W, et al.; ASCEND Study Collaborative Group. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J.* 2018;198:135-44. DOI:10.1016/j.ahj.2017.12.006.
8. Tanashyan MM, Domashenko MA, Raskurazhev AA. Aspirin Resistance: Clinical and Molecular Genetic Evaluation Techniques. *Human Physiology.* 2017;43:904-9. DOI:10.1134/S0362119717080126.
9. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet.* 2006;367(9510):606-17. DOI:10.1016/S0140-6736(06)68040-9.
10. Ionova VG, Suslina ZA, Demina EG. A method for studying the antiaggregatory action of drugs by determining platelet aggregation in vitro. Patent No. 2188419 [Ионова В.Г., Суслина З.А., Демина Е.Г. Способ исследования антиагрегационного действия препаратов с помощью определения агрегации тромбоцитов in vitro. Патент на изобретение № 2188419]
11. Raskurazhev A.A., Khamidova Z.M., Shabalina A.A et al. Genetic markers of aspirin-sensitivity in patients with cerebrovascular disease. *European Stroke Conference. 23rd Conference, Nice, France, May 6-9, 2014: Abstract e-Book. Verebrovasc. Dis.* 2014;37(Suppl. 1):1-2. DOI:10.1159/000362854.
12. Method for quantitative determination of salicylates in blood plasma. RF patent No. RU2622 996 dated 06.21.2017 [cited on 03.20.2021]. Available at: https://i.moscow/patents/RU2622996C1_20170621 (In Russ.) [Способ количественного определения салицилатов в плазме крови. Патент РФ № RU2622 996 от 21.06.2017 [цитировано 20.03.2021]. Доступно на: https://i.moscow/patents/RU2622996C1_20170621].
13. Dedov II, Tkachuk VA, Gusev NB, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutical targets. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(5):364-75 [Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств. *Сахарный Диабет.* 2018;21(5):364-75]. DOI:10.14341/DM9730.
14. Dugani S, Ames JM, Manson JE, et al. Weighing the Anti-Ischemic Benefits and Bleeding Risks from Aspirin Therapy: A Rational Approach. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(3):15. DOI:10.1007/s11883-018-0717-y.
15. Neergaard-Petersen S, Hvas AM, Grove EL, et al. The Influence of Haemoglobin A1c Levels on Platelet Aggregation and Platelet Turnover in Patients with Coronary Artery Disease Treated with Aspirin. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132629. DOI:10.1371/journal.pone.0132629.
16. Miroshnichenko II. Rational dosing and monitoring of drugs. Moscow: Medical Information Agency; 2011 (In Russ.) [Мирошниченко И.И. Рациональное дозирование и мониторинг лекарственных средств. М.: Медицинское Информационное Агентство; 2011].
17. Orme R, Judge HM, Storey RF. Monitoring Antiplatelet Therapy. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(3):311-9. DOI:10.1055/s-0036-1597298.
18. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature.* 1962;194:927-9. DOI:10.1038/194927b0.
19. Method for resistance to antiplatelet drugs determination in patients with progressive cerebral atherosclerosis. RF patent No. RU 2478965 C1, 10.04.2013. from 24.02.2012 [cited by Mar 20, 2021]. Available from: <http://www.freepatent.ru/patents/2478965> (In Russ.) [Способ выявления резистентности к антиагрегантным препаратам у больных с прогрессирующим церебральным атеросклерозом. Патент РФ 2478965 C1, 10.04.2013. Заявка № 2012106483/15 от 24.02.2012] [цитировано 03.20.2021]. Доступно на: <http://www.freepatent.ru/patents/2478965>].
20. Paven E, Dillinger JG, Bal DitSollier C, et al. Determinants of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2020;46(5):370-6. DOI:10.1016/j.diabet.2019.11.002.
21. Winocour PD, Kinlough-Rathbone RL, Mustard JF. Platelet survival in rats with spontaneous diabetes mellitus. *J Lab Clin Med.* 1987;109(4):464-8. PMID: 3819581.
22. Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(11):1875-81. DOI:10.1007/s00228-013-1550-4.

About the Authors/Сведения об Авторах:

Танашян Маринэ Мовсесовна [Marine M. Tanashyan]

ORCID 0000-0002-5883-8119

Раскуражев Антон Алексеевич [Anton A. Raskurazhev]

ORCID 0000-0003-0522-767X

Корнилова Анастасия Александровна [Anastasia A. Kornilova]

ORCID 0000-0002-7688-3669

Шабалина Алла Анатольевна [Alla A. Shabalina]

ORCID 0000-0001-9604-7775

Абаимов Денис Александрович [Denis A. Abaimov]

ORCID 0000-0001-6888-3223

Наминов Александр Владимирович [Aleksandr V. Naminov]

ORCID 0000-0003-3394-8976

Динамика применения антикоагулянтов в многопрофильном стационаре в 2008-2018 гг.

Клейменова Е.Б.^{1,2,3}, Отделенов В.А.^{1,2*}, Нигматкулова М.Д.¹, Пающик С.А.¹, Чернов А.А.¹, Конова О.Д.^{1,2}, Яшина Л.П.^{1,3}, Черкашов А.М.^{1,2}, Сычев Д.А.²

¹ Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия

Цель. Изучить потребление антикоагулянтов в условиях многопрофильного стационара, выявить тенденции и факторы, способствующие изменению их потребления.

Материал и методы. Исследование выполнено в условиях многопрофильного стационара. По данным автоматизированного отчета медицинской информационной системы отобраны истории болезней 17 129 пациентов, которым назначались антикоагулянты с 2008 по 2018 гг. Изучена формальная обоснованность назначения пероральных антикоагулянтов у 6638 пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) за данный период. Обоснованность назначения антикоагулянтной терапии оценивалась по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Результаты. С момента появления клинических рекомендаций по применению прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в клинических руководствах по лечению венозных тромбозов и осложнений (ВТЭО) и ведению пациентов с ФП отмечается неуклонное увеличение доли применения ПОАК и уменьшение доли применения варфарина. С 2011 г. по 2018 г. доля пациентов, которым назначались ПОАК, увеличилась с 1,7% до 81,5%. Наиболее часто антикоагулянты назначались для профилактики ишемического инсульта при ФП, лечения и профилактики ВТЭО (средняя доля по годам составила 75,3% и 23,2% соответственно). Изучение распространенности назначения профилактических доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) показало неуклонное увеличение количества пациентов, которым назначались профилактические дозы НМГ (χ^2 для линейного тренда=1340, df=1, p<0,0001). В нашем исследовании наблюдалось резкое увеличение количества профилактического назначения НМГ с 2014 г., что может быть связано с внедрением в клиническую практику электронной системы поддержки принятия решений (ЭСППР) по профилактике ВТЭО.

Заключение. Проведенное исследование показало, что антикоагулянты в условиях многопрофильного стационара назначались в среднем у 19% госпитализированных пациентов. На частоту назначения антикоагулянтов могут влиять не только внешние факторы для медицинской организации (появление новых результатов исследований, клинических рекомендаций), но и внутренние изменения – разработка и внедрение ЭСППР, информирующих врача об актуальных клинических рекомендациях, применимых в конкретном клиническом случае.

Ключевые слова: антикоагулянты, фибрилляция предсердий, венозные тромбозы и осложнения, системы поддержки принятия решений.

Для цитирования: Клейменова Е.Б., Отделенов В.А., Нигматкулова М.Д., Пающик С.А., Чернов А.А., Конова О.Д., Яшина Л.П., Черкашов А.М., Сычев Д.А. Динамика применения антикоагулянтов в многопрофильном стационаре в 2008-2018 гг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):544-551. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-10.

Changes in anticoagulant prescription in a general hospital in 2008-2018

Kleymenova E.B.^{1,2,3}, Otdelenov V.A.^{1,2*}, Nigmatkulova M.D.¹, Payushchik S.A.¹, Chernov A.A.¹, Konova O.D.^{1,2}, Yashina L.P.^{1,3}, Cherkashov A.M.^{1,2}, Sychev D.A.²

¹ General Medical Center of the Bank of Russia, Moscow, Russia

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

³ Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Aim. To study the structure of anticoagulant prescription in a general hospital to identify trends and contributing factors.

Materials and methods. The study was conducted in an urban general hospital. According to retrospective retrieval from electronic health records, total 17,129 patients received anticoagulants from 2008 to 2018. Formal appropriateness of oral anticoagulants (OAC) prescriptions for 6,638 patients with atrial fibrillation (AF) was analyzed with CHA₂-DS₂-VASc score.

Results. Appearance of recommendations for the direct oral anticoagulants (DOAC) prescription in clinical guidelines for venous thromboembolism (VTE) and AF management contributed to steady increase in the DOAC taking and decrease in the proportion of warfarin prescription. From 2011 to 2018, the proportion of patients with DOACs prescription increased from 1.7% to 81.5%. The most common indications for anticoagulant were ischemic stroke prevention in AF and VTE with mean rate 75.3% and 23.2%, respectively for the 2011-2018 period. Steady increase in low-molecular-weight heparin (LMWH) prophylactic prescriptions was also shown (Chi-square for linear trend=1340, df=1, p<0.0001). Since 2014, the prescription of LMWH in prophylactic doses increased dramatically, probably related to implementation of computerized decision support system (CDSS) for VTE prevention in the hospital.

Conclusion. The study showed that in a general hospital anticoagulants were prescribed in 19% of hospitalized patient. Not only the new clinical recommendations based on the results of the recent studies on anticoagulants efficacy and safety (external factors), but also implementation standard operating protocols and CDSS, providing physicians current information about the relevant clinical recommendations (internal changes), could influence the appropriateness of anticoagulants prescription.

Keywords: anticoagulants, atrial fibrillation, venous thromboembolism, clinical decision support systems.

For citation: Kleymenova E.B., Otdelenov V.A., Nigmatkulova M.D., Payushchik S.A., Chernov A.A., Konova O.D., Yashina L.P., Cherkashov A.M., Sychev D.A. Changes in anticoagulant prescription in a general hospital in 2008-2018. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4): 544-551. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-10.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): vitotd@ya.ru

Received/Поступила: 16.10.2020

Accepted/Принята в печать: 03.11.2020

Введение

Важнейшим компонентом комплексного лечения и профилактики тромбоэмболических заболеваний является антикоагулянтная терапия. Варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) используются для лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и артериальных тромбозов.

Традиционно для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий при фибрилляции предсердий (ФП), не ассоциированных с клапанными заболеваниями, а также для лечения ВТЭО применялись антагонисты витамина К, из которых наибольшую распространенность получил варфарин. В последние годы в связи с появлением на рынке прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) наблюдается вытеснение варфарина из стандартных схем лечения тромботических заболеваний. Процессу вытеснения варфарина способствует удобство применения ПОАК, не требующее рутинного коагулологического контроля, и лучший профиль безопасности по сравнению с варфарином.

Антикоагулянты могут вызывать серьезные и даже фатальные нежелательные лекарственные реакции (НЛР) у госпитализированных пациентов. Антикоагулянты относятся к одной из пяти основных групп лекарств, связанных с развитием НЛР и безопасностью пациентов [1], но они способны причинить значительный вред здоровью пациентов, поэтому Институт безопасного применения лекарств (Institute For Safe Medication Practices, ISMP) включил антикоагулянты в список лекарственных препаратов высокого риска из-за значительной частоты угрожающих жизни кровотечений или тромбозов, особенно, если в медицинской организации не обеспечена безопасность их применения.

Существует задержка во времени между появлением результатов клинических исследований и внедрением данных результатов в клиническую практику – в среднем требуется около 17 лет для широкого распространения результатов клинических исследований [2-4]. Для ускорения внедрения клинических рекомендаций в рутинную практику могут быть использованы различные методы трансляции знаний, например, использование компьютерных систем поддержки принятия клиниче-

ских решений и соблюдение стандартных операционных протоколов.

Цель исследования: изучить потребление антикоагулянтов в условиях многопрофильного стационара, выявить тенденции и факторы, способствующие изменению их потребления в целом и по отдельным показаниям.

Материал и методы

Исследование проведено в условиях многопрофильного стационара (Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва), включающего отделения терапии, неврологии, хирургии, урологии, гинекологии, онкологии, реанимации и интенсивной терапии, ранней реабилитации и дневной стационар.

Для оценки распространенности применения антикоагулянтов использован автоматизированный отчет медицинской информационной системы по всем пациентам, которым назначались антикоагулянты во время госпитализации. В отчете представлены данные по полу, возрасту пациента, отделению, в котором был назначен антикоагулянт, международное непатентованное наименование лекарственного средства, его доза и кратность применения, клинический диагноз пациента.

Динамику применения антикоагулянтов в стационаре за период 2008-2018 гг. оценивали по доле пациентов, которым назначены препараты данной группы, от общего количества пациентов за год. Стандартизованную распространенность применения оральных антикоагулянтов (ОАК) в динамике оценивали по долям от общего количества пациентов, получавших антикоагулянтную терапию.

Распространенность применения профилактических доз НМГ оценивали по частоте назначения типичных профилактических доз и кратности НМГ – эноксапарин 40 мг или 20 мг 1 р/сут подкожно, надропарин 0,3 или 0,4 или 0,6 мл 1 р/сут подкожно.

Изучение формальной обоснованности применения ОАК у пациентов с ФП проводили по данным отчета медицинской информационной системы по всем выписанным пациентам, в заключительном диагнозе которых имелись фибрилляция и (или) трепетание предсердий (коды МКБ: I48.0-I48.9).

При изучении формальной обоснованности применения ОАК у пациентов с ФП учитывали количество

Table 1. Distribution of patients taking anticoagulants by sex and age

Таблица 1. Распределение пациентов, получающих антикоагулянты, по полу и возрасту

Параметр	Год											
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Всего
Количество пациентов, n	905	938	1026	1168	1297	1230	1626	2266	2266	2137	2270	17129
Женщины, n (%)	492 (54,4)	491 (52,3)	516 (50,3)	637 (54,5)	709 (54,7)	716 (58,2)	931 (57,3)	1286 (56,8)	1275 (56,3)	1226 (57,4)	1322 (58,2)	9601 (56,1)
Возраст, лет	64 (13,6)	65,3 (12,8)	65,4 (12,6)	66,4 (12,8)	66,3 (12,6)	67,1 (12,9)	66,7 (13,1)	66,3 (14,6)	65,9 (14,2)	67,2 (12,6)	67,6 (12,3)	66,2 (13,2)

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



Figure 1. Anticoagulants use in the hospital (by year)

Рисунок 1. Динамика применения антикоагулянтов в стационаре

баллов по шкале CHA2DS2-VASc [5] и пол пациента. Назначение оральное антикоагулянта у мужчины с ≥ 1 баллом или у женщин с ≥ 2 баллами по шкале CHA2DS2-VASc считалось формально обоснованным.

Статистический анализ проводился при помощи программы Statistica 10.0. (StatSoftInc., США). Описательная статистика для категориальных и порядковых переменных представлена как частота (n) и доля (%) встречаемости. При сравнении частотных показателей для оценки статистической значимости использовали критерий χ^2 по Пирсону.

Результаты

Распределение пациентов, включенных в исследование, по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Динамика применения антикоагулянтов в стационаре за период 2008-2018 гг. отражена на рис. 1. Стандартизованная распространенность применения ОАК в динамике представлена на рис. 2.

Общие тренды потребления

За период с 01.01.2008 г. по 31.12.2018 г. было госпитализировано 90296 пациентов, из которых 17129 (19,0%), получавшие ОАК и/или НМГ, были включены исследование. В структуре назначений антикоагулянтов преобладали НМГ, что связано с широким применением НМГ для лечения и профилактики ВТЭО у пациентов как хирургического, так и терапевтического профиля (см. рис. 1). В 2009 г. в России был зарегистрирован

Changing inpatient anticoagulant treatment
Динамика применения антикоагулянтов в стационаре

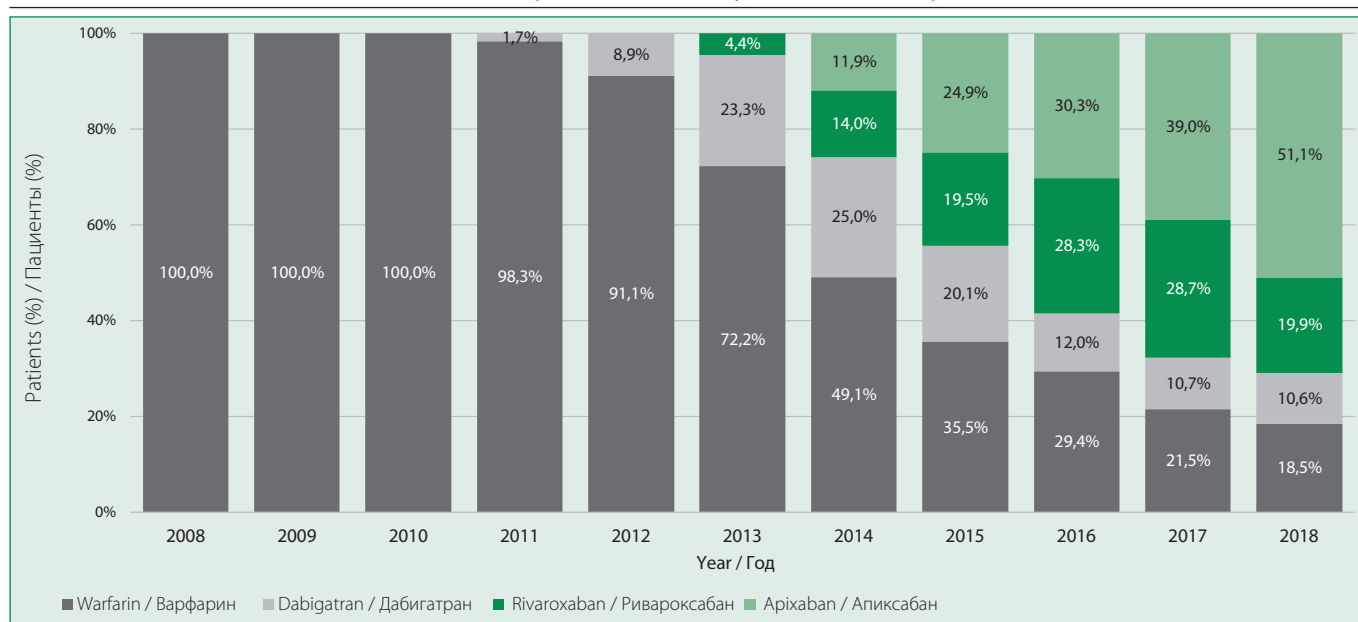


Figure 2. Standardized rate of the direct oral anticoagulant use

Рисунок 2. Стандартизованная частота применения оральных антикоагулянтов

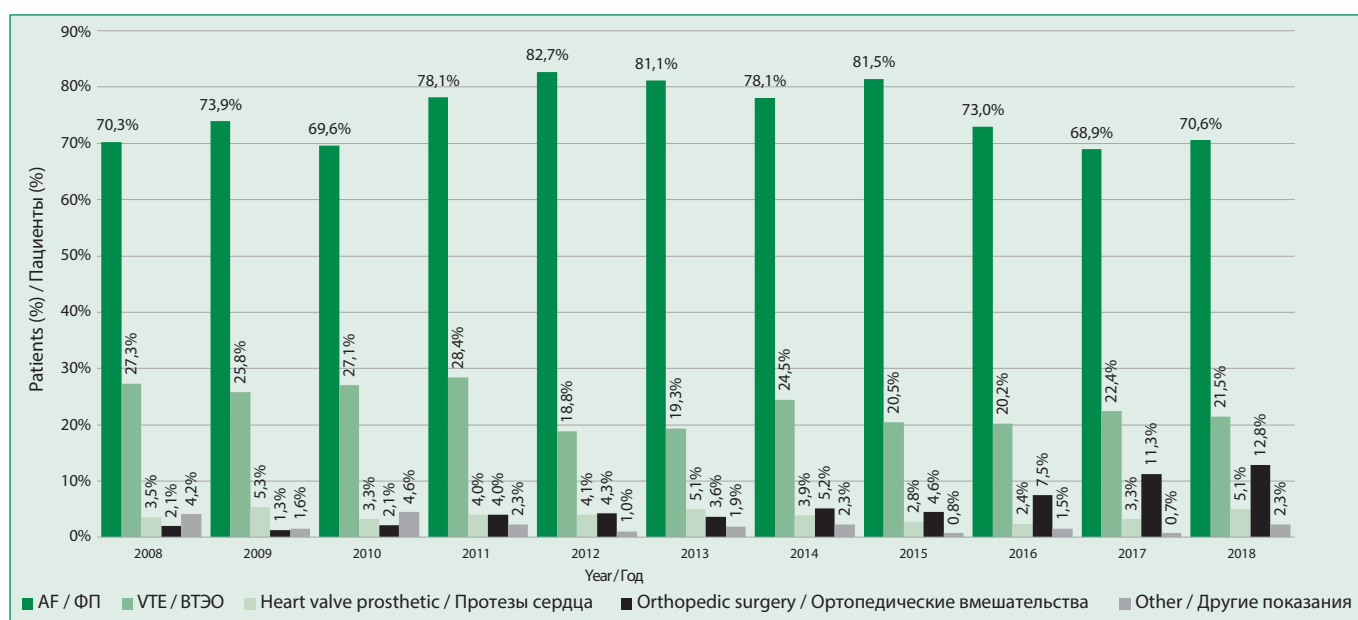


Figure 3. Structure of oral anticoagulants indications in hospitalized patients

Рисунок 3. Распределение показаний к назначению оральных антикоагулянтов у госпитализированных пациентов

первый ПОАК дабигатран, затем ривароксабан, а в 2012 г. – аликсабан.

С момента появления клинических рекомендаций по применению ПОАК в клинических руководствах по лечению ВТЭО и ведению пациентов с ФП отмечалось неуклонное увеличение доли применения ПОАК и уменьшение доли применения варфарина (см. рис. 2). С 2011 г. по 2018 г. доля пациентов, которым назначались ПОАК, увеличилась с 1,7% до 81,5%. В структуре назначений ОАК в 2018 г. преобладал аликсабан (51,1% от всех назначений ОАК; см. рис. 2).

Потребление пероральных антикоагулянтов по основным показаниям (фибрилляция предсердий и тромбозы глубоких вен и/или тромбоз эмболия легочной артерии)

Значительных изменений структуры основных показаний к назначению ОАК за отчетный период не наблюдалось (рис. 3). Наиболее часто антикоагулянты назначались для профилактики ишемического инсульта при ФП и лечения и профилактики ВТЭО – средняя доля по годам составила 75,3% и 23,2% соответственно. Следует отметить связанное с внедрением в

Changing inpatient anticoagulant treatment
Динамика применения антикоагулянтов в стационаре

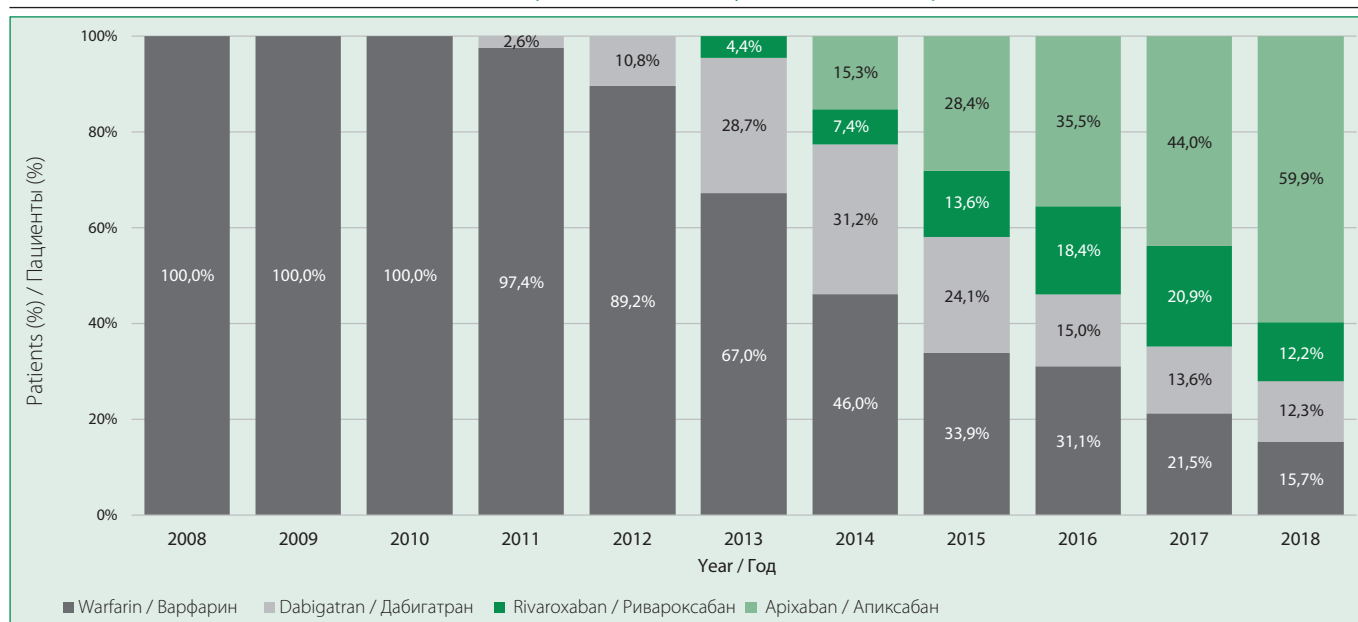


Figure 4. Distribution of oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation
Рисунок 4. Распределение оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий

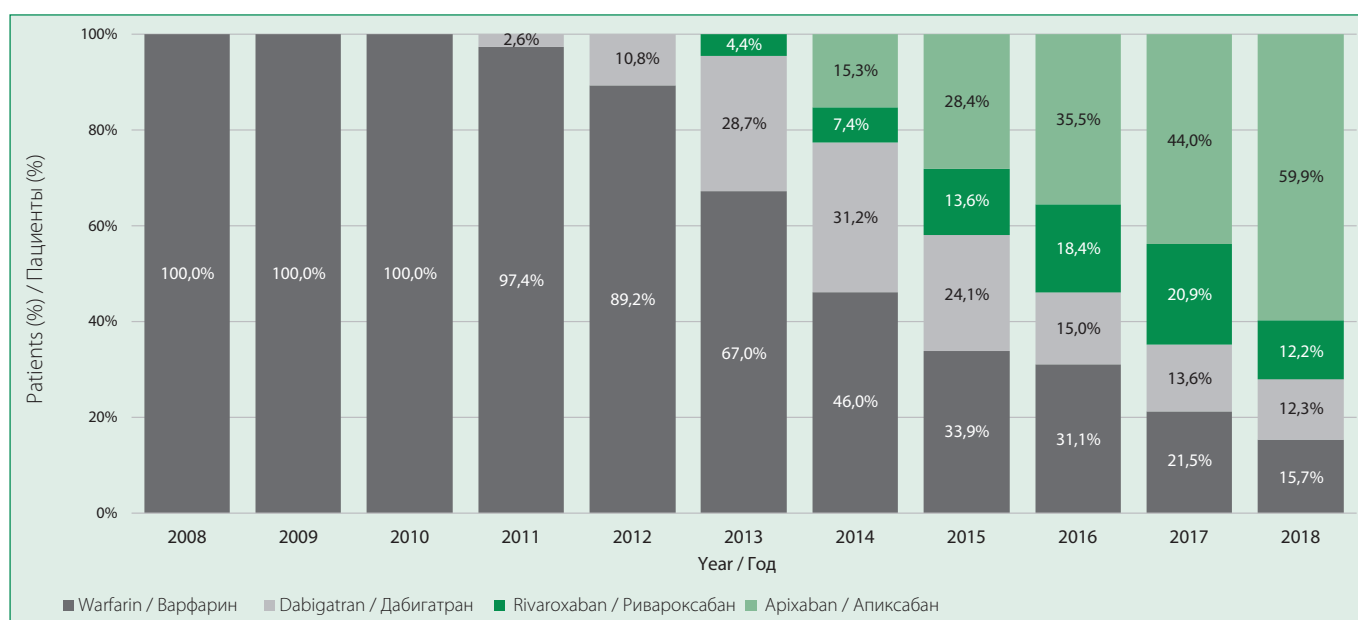


Figure 5. Distribution of oral anticoagulants among patients with deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism
Рисунок 5. Распределение оральных антикоагулянтов у пациентов с тромбозом глубоких вен и/или тромбозом легочной артерии

клиническую практику электронной системы поддержки принятия решений (ЭСППР) по профилактике ВТЭО значительное увеличение доли пациентов (с 2,0% до 11,4%), получающих ОАК для профилактики ВТЭО после ортопедических вмешательств.

В связи с наибольшей распространенностью применения ОАК у пациентов с ФП был проведен анализ формальной обоснованности их назначения в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Изучена частота назначения антикоагулянтов у пациентов с ФП и тромбозом глубоких вен и (или) тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) (рис. 4, 5). У пациентов с ФП, независимо от сопутствующего наличия или отсутствия венозных тромбозов, в 2014 г. наблюдался пик применения дабигатрана с последующим уменьшением доли назначений дабигатрана, варфарина и роста долей применения ривароксабана и аликсабана. У пациентов с венозными тромбозами без сопутствующей ФП в 2015 г. отмечен пик приме-

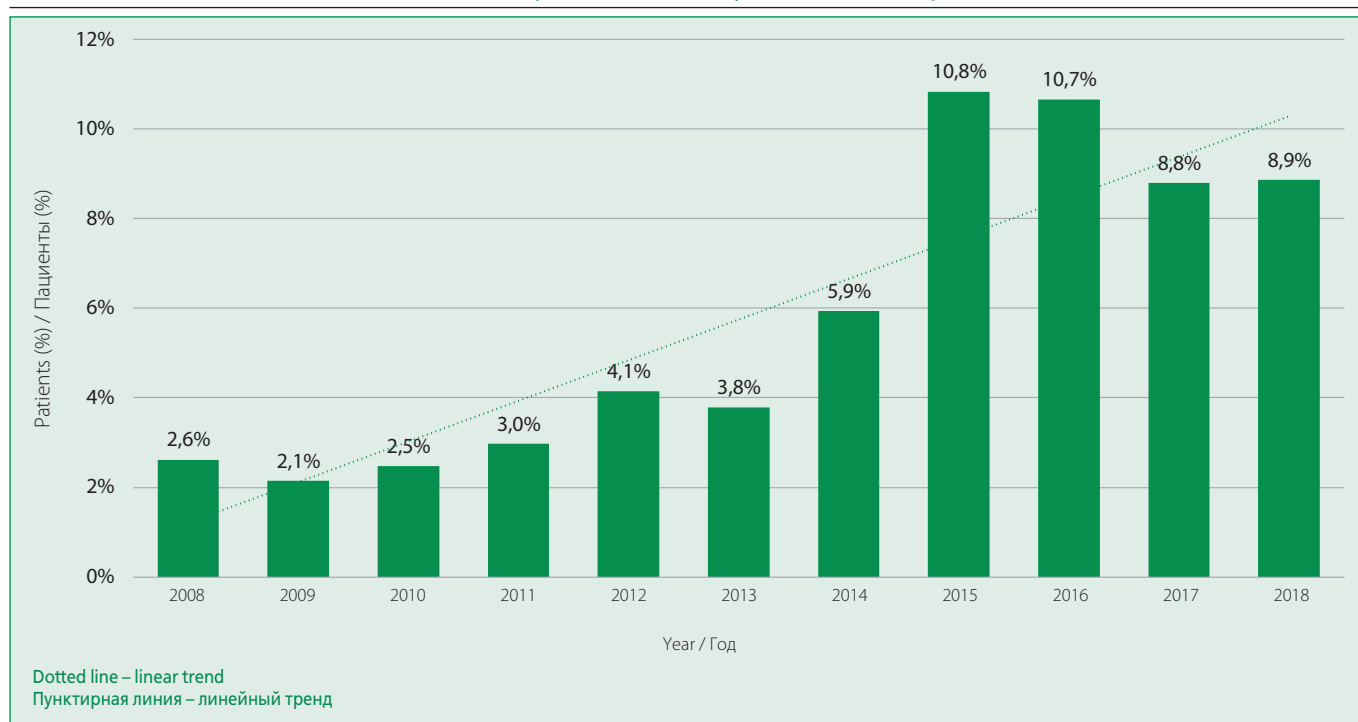


Figure 6. The use of low molecular weight heparin in prophylactic doses (by year)

Рисунок 6. Динамика применения низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах

нения ривароксабана с последующим снижением за счет увеличения применения дабигатрана и апиксабана.

Потребление НМГ для профилактики ВТЭО

Отмечено неуклонное увеличение количества пациентов, которым назначались профилактические дозы НМГ (χ^2 для линейного тренда=1340, $df=1$, $p<0,0001$; рис. 6). Несмотря на существующие рекомендации по профилактическому применению НМГ, у госпитализированных пациентов различных профилей до 2014 г. наблюдался достаточно низкий уровень применения НМГ для профилактики ВТЭО. Резкое увеличение количества пациентов, которым назначались профилактические дозы НМГ с 2014 г., связано с внедрением в клиническую практику ЭСППР по профилактике ВТЭО, в результате чего врачи стали чаще оценивать риски ВТЭО и кровотечений у госпитализированных пациентов и назначать профилактические дозы НМГ в случаях, предусмотренных современными клиническими руководствами по профилактике ВТЭО.

Обсуждение

В настоящем исследовании антикоагулянты у госпитализированных пациентов назначались достаточно часто (в среднем 19%). С появлением рекомендаций по применению ПОАК для профилактики ВТЭО после ортопедических вмешательств, профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов

с ФП, лечения тромбоза глубоких вен и ТЭЛА наблюдается устойчивый рост доли пациентов, которым назначаются ПОАК, и сокращение доли пациентов, получающих варфарин. При этом распределение основных показаний для антикоагулянтной терапии ОАК остается неизменным.

Наблюдаемое в нашем исследовании увеличение доли применения ПОАК и снижение доли варфарина согласуется с ранее опубликованными результатами исследований в Канаде с 2008 по 2014 гг. [6] и Норвегии с 2010 по 2015 гг. [7]. Можно ожидать дальнейшего увеличения доли назначений ПОАК в связи с появлением результатов клинических исследований применения некоторых ПОАК для профилактики ВТЭО у нехирургических пациентов [8,9].

Следует отметить, что на частоту назначения антикоагулянтов могут влиять не только внешние факторы для медицинской организации (появление новых результатов исследований, клинических рекомендаций), но и внутренние изменения – разработка и внедрение ЭСППР, информирующих врача об актуальных клинических рекомендациях, применимых в конкретном клиническом случае. По данным обзора J. Austin и соавт., наибольшее влияние на безопасность и качество антикоагулянтной терапии в стационаре оказывают ЭСППР, внедренные в медицинские информационные системы и системы электронных врачебных назначений [10].

Достаточно низкий уровень назначения ОАК с 2008 по 2012 гг. у пациентов с ФП, нуждающихся в

Table 2. Changes in clinical guidelines for the use of oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism

Таблица 2. Изменение клинических рекомендаций по применению оральных антикоагулянтов для лечения венозных тромбозов и тромбоэмболий

Год	Изменения в Рекомендациях
2008	Европейское кардиологическое общество [15]: • ТЭЛА: антагонисты витамина К (I, A).
2008	Американская коллегия врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки [16]: • ТГВ у пациентов без рака: антагонисты витамина К (1B), НМГ (2C). • ТГВ у пациентов с раком: антагонисты витамина К для пациентов, которым не проводится лечение НМГ (2B). • ТЭЛА у пациентов без рака: НМГ для пациентов, которым не проводится лечение антагонистами витамина К (2C). • ТЭЛА у пациентов с раком: антагонисты витамина К для пациентов, которым не проводится лечение НМГ (2C).
2014	Европейское кардиологическое общество [17]: • ТЭЛА: антагонисты витамина К (I, B), в качестве альтернативы антагонистам витамина К – ривароксабан (I, B), апиксабан (I, B), дабигатран (I, B)
2016	Американская коллегия врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки [18]: • ТГВ или ТЭЛА: дабигатран, ривароксабан, апиксабан или эдоксабан более предпочтительны, чем терапия антагонистами витамина К (для всех препаратов 2B).

НМГ – низкомолекулярный гепарин, ТГВ – тромбоз глубоких вен,
ТЭЛА – тромбоз эмболия легочной артерии

Table 3. Changes in clinical guidelines for the use of oral anticoagulants for the prevention of ischemic stroke and systemic embolism in atrial fibrillation

Таблица 3. Изменение клинических рекомендаций по применению оральных антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий при фибрилляции предсердий

Год	Изменения в Рекомендациях
2010	Европейское кардиологическое общество [12]: • > 2 баллов по шкале CHADS2: антагонисты витамина К (I, A).
2012	Европейское кардиологическое общество [13]: • ≥2 баллов по шкале CHA2DS2-VASc: антагонисты витамина К, дабигатран, ривароксабан, апиксабан (I, A) • 1 балл по шкале CHA2DS2-VASc: может быть рассмотрено применение антагонистов витамина К, дабигатрана, ривароксабана, апиксабана (IIa, A).
2014	Американская ассоциация изучения сердечных заболеваний, Американская кардиологическая коллегия, Общество ритма сердца [19]: • Класс рекомендаций I о CHA2DS2-VASc ≥ 2: ▪ варфарин (уровень доказательности: A) ▪ дабигатран (уровень доказательности: B) ▪ ривароксабан (уровень доказательности: B) ▪ апиксабан (уровень доказательности: B)
2016	Европейское кардиологическое общество [20]: • При назначении антикоагулянтной терапии пациентам с ФП, предпочтительно назначение ПОАК, а не антагонистов витамина К (для пациентов, подходящих для назначения ПОАК) (I, A).

их приеме в соответствии с современными клиническими рекомендациями, можно объяснить соблюдением архивных клинических рекомендаций [11], допускающих широкое применение ацетилсалициловой кислоты вместо варфарина у пациентов с неклапанной ФП. Важным фактором увеличения доли пациентов с ФП, получающих ОАК, является внедрение в клиническую практику шкалы CHA2DS2-VASc в 2010 г., что привело к снижению порога для их назначения у пациентов с неклапанной ФП [12]. Увеличению доли пациентов, которым назначались ОАК, среди нуждающихся в их приеме способствовало появление клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов в 2010 г. [12] и 2012 г. [13] по широкому применению ОАК у пациентов с ФП (табл. 2 и 3), регистрация и широкое распространение ПОАК (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана). Последние не требуют рутинного коагулологического контроля и, тем самым, упрощают применение антикоагулянтов.

Обращает на себя внимание выявление значительной доли пациентов с ФП, которым не назначены ОАК при наличии показаний в соответствии с клиническими рекомендациями. С одной стороны, это может быть связано с ограничением нашего исследования, которое не учитывает возможное наличие противопоказаний, госпитализацию для проведения оперативных вмешательств с высоким риском кровотечения, требующих временной отмены антикоагулянтов, с другой стороны, может быть связано с необоснованным отказом лечащего врача от назначения ОАК. Анализ международных и национальных регистров пациентов с ФП подтверждает достаточно частое несоответствие клинической практики рекомендациям по применению антикоагулянтов, а именно – недостаточное их назначение у пациентов с высоким риском ишемического инсульта и системных эмболий, а также назначение антикоагулянтов пациентам, не нуждающимся в их приеме [14].

Для профилактики подобных ошибок применения антикоагулянтов целесообразно разрабатывать ЭСППР,

учитывающие индивидуальные особенности пациента и представляющие лечащему врачу релевантные случаю актуальные клинические рекомендации.

Заключение

В условиях многопрофильного стационара антикоагулянты назначались в среднем у 19% госпитализированных пациентов. На частоту назначения антикоагулянтов могли влиять не только внешние факторы для медицинской организации (появление новых результатов исследований и клинических рекомендаций), но и внутренние изменения – разработка и внедрение ЭСППР, информирующих врача об актуальных клини-

ческих рекомендациях, применимых в конкретном случае.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Financing. The research was carried out with the financial support of the Russian Foundation for basic research in the framework of research project No. 19-29-01132.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-29-01132.

References / Литература

- Cousins D, Harris W, Safe Medication Practice Team. Risk assessment of anticoagulant therapy. London, England: The National Patient Safety Agency; 2006 [cited by Sep 10, 2020]. Available from: http://www.npsa.nhs.uk/site/media/documents/1773_AnticoagulantReport.pdf.
- Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research--"Blue Highways" on the NIH roadmap. *JAMA* 2007;297(4):403-6. DOI:10.1001/jama.297.4.403.
- Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med*. 2011;104(12):510-20. DOI:10.1258/jrsm.2011.110180.
- Green LW, Ottoson JM, Garcia C, Hiatt RA. Diffusion Theory and Knowledge Dissemination, Utilization, and Integration in Public Health. *Annu Rev Public Health* 2009;30(1):151-74. DOI:10.1146/annurev.publhealth.031308.100049.
- Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72. DOI:10.1378/chest.09-1584.
- Weitz JI, Semchuk W, Turpie AGG, et al. Trends in Prescribing Oral Anticoagulants in Canada, 2008-2014. *Clin Ther*. 2015;37(11):2506-2514.e4. DOI:10.1016/j.clinthera.2015.09.008.
- Kjerpeseth LJ, Ellekjær H, Selmer R, et al. Trends in use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation in Norway, 2010 to 2015. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(11):1417-25. DOI:10.1007/s00228-017-2296-1.
- Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2016;375(6):534-44. DOI:10.1056/NEJMoa1601747.
- Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2013;368(6):513-23. DOI:10.1056/NEJMoa1111096.
- Austin J, Barras M, Sullivan C. Interventions designed to improve the safety and quality of therapeutic anticoagulation in an inpatient electronic medical record. *Int J Med Inform*. 2020;135:104066. DOI:10.1016/j.ijmedinf.2019.104066.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation—Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):854-906. DOI:10.1016/j.jacc.2006.07.009.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, 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.
- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47. DOI:10.1093/eurheartj/ehs253.
- Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV. Analysis of antithrombotic therapy of atrial fibrillation in international and Russian registries. *Good Clinical Practice*. 2019;(1):83-96 (In Russ.) [Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В. Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах. *Качественная Клиническая Практика*. 2019;(1):83-96]. DOI:10.24411/2588-0519-2019-10066.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315. DOI:10.1093/eurheartj/ehn310.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*. 2012;141(2):e419S-e496S. DOI:10.1378/chest.11-2301.
- 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):3033-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehu283.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*. 2016;149(2):315-52. DOI:10.1016/j.chest.2015.11.026.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;130(23):e199-267. DOI:10.1161/CIR.0000000000000041.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):e1-88. DOI:10.1093/ejcts/ezw313.

About the Authors / Сведения об авторах

Клейменова Елена Борисовна [Elena B. Kleymenova]

eLibrary SPIN 2037-7164, ORCID 0000-0002-8745-6195

Отделенов Виталий Александрович [Vitaly A. Otdelenov]

eLibrary SPIN 8357-5770, ORCID 0000-0003-0623-7263

Нигматулова Мария Дмитриевна [Maria D. Nigmatkulova]

eLibrary SPIN 2263-3980 ORCID 0000-0001-8840-4904

Пающик Светлана Александровна [Svetlana A. Payushchik]

eLibrary SPIN 1367-6633, ORCID 0000-0002-7350-0423

Чернов Антон Александрович [Anton A. Chernov]

eLibrary SPIN 5893-5394, ORCID 0000-0001-6209-387X

Ольга Дмитриевна Конова [Olga D. Konova]

eLibrary SPIN 7859-0970, ORCID 0000-0002-0125-4606

Яшина Любовь Петровна [Liubov P. Yashina]

eLibrary SPIN 1910-0484, ORCID 0000-0003-1357-0056

Черкашов Андрей Михайлович [Andrey M. Cherkashov]

ORCID 0000-0001-5212-429X

Сычев Дмитрий Алексеевич [Dmitry A. Sychev]

eLibrary SPIN 4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-3680

Влияние прямых оральных антикоагулянтов на эпителизацию язв и параметры лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с синдромом диабетической стопы и фибрилляцией предсердий

Петров В.И.¹, Рогова Н.В.¹, Кузьмина Т.Н.^{1*}, Лишута А.С.²

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Изучить динамику эпителизации язв и параметров лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС) и фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне комплексной терапии с добавлением прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК).

Материал и методы. Выполнено открытое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах. Пациенты с нейроишемической формой СДС и постоянной формой ФП без предшествующей антикоагулянтной терапии были рандомизированы в две группы: комплексная терапия СДС и ривароксабан (группа 1; n=24), или комплексная терапия СДС и дабигатран (группа 2; n=22). Оценивали динамику локального статуса СДС, показатели коагулограммы и ЛДФ через 4 и 12 нед.

Результаты. Через 12 нед в группе 1 полная эпителизация язвы отмечена у 14 (58,3%) больных, в группе 2 – у 10 (45,4%). В обеих группах получен статистически значимый прирост параметров ЛДФ. В группе 1 выявлено увеличение показателя микроциркуляции на 53,5% (p=0,02), пульсовой волны на 124,0% (p=0,003), дыхательной волны на 59,4% (p=0,007). В группе 2 отмечено увеличение показателя микроциркуляции на 48,5% (p=0,02), пульсовой волны на 73,1% (p=0,003), дыхательной волны на 47,1% (p=0,03).

Заключение. У пациентов с СДС и ФП на фоне комплексной терапии с добавлением ПОАК (ривароксабан и дабигатран) отмечена положительная статистически значимая динамика в эпителизации язв и параметрах ЛДФ. Необходимо продолжение исследований ПОАК при СДС.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая стопа, диабетическая микроангиопатия, лазерная доплеровская флоуметрия, антикоагулянтная терапия, ривароксабан, дабигатрана этексилат.

Для цитирования: Петров В.И., Рогова Н.В., Кузьмина Т.Н., Лишута А.С. Влияние прямых оральных антикоагулянтов на эпителизацию язв и параметры лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с синдромом диабетической стопы и фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):552-556. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-16.

Effect of Direct Oral Anticoagulants for Ulcer Epithelization and Laser Doppler Flowmetry Parameters In Patients with Diabetic Foot Syndrome and Atrial Fibrillation

Petrov V.I.¹, Rogova N.V.¹, Kuzmina T.N.^{1*}, Lishuta A.S.²

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To study changes in epithelialization of diabetic foot ulcers and parameters of laser Doppler flowmetry (LDF) in patients with diabetic foot syndrome (DFS) and atrial fibrillation (AF) during complex therapy with the addition of direct oral anticoagulants (DOAC).

Material and methods. An open-label comparative randomized study in parallel groups was performed. Patients with neuroischemic DFS and persistent FA without previous anticoagulant therapy were randomized into two groups: combination therapy for DFS and rivaroxaban (group 1; n=24) or combination therapy for DFS and dabigatran (group 2; n=22). Changes in local status in diabetic foot ulcers, coagulogram parameters and LDF were studied at 4 and 12 weeks.

Results. Complete epithelialization of diabetic foot ulcers after 12 weeks was found in 14 (58.3%) patients in group 1, and in 10 (45.4%) patients in group 2. Statistically significant improvements in LDF parameters were found in both groups in both groups: an increase in the microcirculation index by 53.5% (p=0.02), pulse wave by 124.0% (p=0.003), respiratory wave by 59.4% (p=0.007) was found in group 1. An increase in the microcirculation index by 48.5% (p=0.02), pulse wave by 73.1% (p=0.003), respiratory wave by 47.1% (p=0.03) were found in group 2.

Conclusion. Positive statistically significant changes in epithelialization of diabetic foot ulcers and LDF parameters were found in patients with DFS and AF during 12 weeks of complex therapy with the addition of DOACs (rivaroxaban and dabigatran). Further research for DOACs in DFS patients is needed.

Keywords: diabetes mellitus type 2, diabetic foot, diabetic microangiopathy, laser Doppler flowmetry, anticoagulant therapy, rivaroxaban, dabigatran etexilate.

For citation: Petrov V.I., Rogova N.V., Kuzmina T.N., Lishuta A.S. Effect of Direct Oral Anticoagulants for Ulcer Epithelization and Laser Doppler Flowmetry Parameters In Patients with Diabetic Foot Syndrome and Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):552-556. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-16.

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

Received/Поступила: 07.07.2021

Accepted/Принята в печать: 30.07.2021

Введение

В основе патогенеза нарушения микроциркуляции тканей при синдроме диабетической стопы (СДС) лежит поражение сосудистой стенки и ухудшение реологических свойств крови, прежде всего, в сторону увеличения ее вязкости [1-3]. Это коррелирует с тяжестью осложнений и негативно сказывается на локальном кровоснабжении органов и тканей [4,5] и, как следствие, приводит к прогрессированию СДС с развитием гангрены. В настоящее время широко применяется хирургическая реконструкция артерий при СДС, однако она показана пациентам только с критической ишемией конечности, и нет убедительных данных по восстановлению кровотока в малых сосудах после проводимых вмешательств.

Альтернативный способ восстановления перфузии в ишемизированной конечности – применение лекарственных средств, улучшающих микроциркуляцию, что более предпочтительно на ранних стадиях СДС. В последнее время внимание исследователей в этом плане стали привлекать прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Так, в мета-анализе G. Costa и соавт. (3 рандомизированных клинических исследования ривароксабана или эдоксабана; 9533 пациента) оценивались эффективность и безопасность добавления ПОАК к проводимой терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пациентов с симптоматическим заболеванием периферических артерий (ЗПА) [6]. Применение ПОАК в комбинации с АСК у пациентов с ЗПА значительно снизило частоту серьезных сосудистых событий (объединенное отношение шансов (ОШ) 0,70; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,61-0,83; $p < 0,001$), что, однако, сопровождалось ростом частоты серьезных кровотечений (совокупное ОШ 1,46; 95% ДИ 1,16-1,84; $p = 0,001$) [6].

При поиске литературы нами не найдено работ, посвященных применению ПОАК при СДС с целью улучшения микроциркуляции и заживления язв. Применение ПОАК у пациентов с СДС сопряжено с необходимостью тщательного контроля за безопасностью фармакотерапии ввиду риска кровотечений.

В ряде исследований показано, что для контроля терапии СДС может быть использован метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [7-9], позволяющий выявлять изменения в системе микроциркуляции. В работе Г.Я. Левина и соавт. выявлена корреляция нарушений гемореологии и гемостаза с изменениями микроциркуляции в пораженной конечности, регистрируемых с помощью ЛДФ [10]. Однако в настоящее время исследования по влиянию терапии с добавлением ПОАК на параметры ЛДФ у пациентов с СДС отсутствуют. Поиск новых методов и способов оценки эффективности терапии ПОАК у пациентов с СДС был предпосылкой к нашей работе.

Цель исследования: изучить динамику эпителизации язв и параметров ЛДФ у пациентов с СДС и ФП на фоне комплексной терапии с добавлением ПОАК.

Материал и методы

Выполнено открытое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах. Проведение исследования одобрено на заседании Комиссии по экспертизе диссертационных исследований локального этического комитета при ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава РФ. Данная работа является пилотным исследованием, так как влияние ПОАК у пациентов с СДС до сих пор не изучалось.

В исследование включались пациенты с нейроишемической (смешанной) формой СДС с I-III степенями поражения по классификации Wagner и постоянной формой ФП без предшествующей антикоагулянтной терапии, наблюдавшиеся в Волгоградском областном эндокринологическом центре.

Критерии включения: возраст пациента > 18 лет; сахарный диабет 2 типа, верифицированный на основании диагностических критериев, утвержденных ВОЗ (1999 г.); верифицированный диагноз СДС; постоянная форма ФП; показания к антикоагулянтной терапии ФП ПОАК; наличие подписанной формы информированного согласия пациента.

Критерии невключения: нозокомиальные инфекции; лекарственная непереносимость и повышенная чувствительность к компонентам изучаемых препаратов; психические, физические и прочие причины, не позволяющие пациенту адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования; противопоказания, указанные в инструкции к применению ривароксабана и дабигатрана.

Все пациенты находились под наблюдением врача-эндокринолога подиатрического кабинета: пациенты получали терапию по основному и сопутствующим заболеваниям согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи (сахароснижающая терапия под контролем гликемии, антибактериальная терапия по результатам бактериологического посева, местная терапия в зависимости от фазы раневого процесса в ране). На каждом визите выполнялась хирургическая обработка раны.

Пациенты были рандомизированы в две группы: в группе 1 ($n=24$) пациентам в дополнение к комплексной терапии СДС назначен ривароксабан 20 мг 1 р/сут, в группе 2 ($n=22$) больным в дополнение к комплексной терапии СДС назначен дабигатран по 150 мг 1 р/сут. Рандомизация проводилась врачом-исследователем путем формирования двух блоков рандомизации случайной последовательности чисел с помощью генератора случайных чисел.

Для оценки гемодинамических расстройств в микроциркуляторном русле нижних конечностей у пациентов с СДС использовался метод ЛДФ на лазерном анализаторе микроциркуляции крови ЛАКК-ОП с 2-мя каналами регистрации (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия; регистрационное удостоверение на медицинское изделие Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № ФСР 2010/07442 от 22.04.2010 г.).

Исследование проводили в утреннее время суток натощак при одинаковой температуре в помещении (21-24°C), пациенты во время исследования находились в положении лежа на спине. Наконечники световодных зондов фиксировали на подошвенную поверхность кожи больших пальцев стоп, так как в силу анатомических особенностей здесь наблюдается наибольшая плотность функционирующих капилляров. Важно отметить, что именно в этой области отмечается наибольшее количество артериоло-венулярных анастомозов, которые также включаются в регистрационное поле. Кровоток кожи, содержащий анастомозы, находится выше, и, следовательно, в данной области отмечаются наиболее высокие показатели ЛДФ. На первом этапе нами была проведена оценка показателя микроциркуляции (ПМ – среднеарифметическое значение показателей микроциркуляции), на втором этапе мы проводили детальный анализ функционирования микрогемодинамического русла (активные и пассивные факторы контроля микроциркуляции). В работе приведены данные по пассивным факторам, так как при ЛДФ-диагностике типовых расстройств кровообращения основные значения имеют колебательные процессы, связанные с артериальным притоком (Ас) и дыхательной модуляцией веноулярного оттока (Ад) [11], выражающиеся в изменении давления и объема крови в сосуде. Исходно при СД происходит утрата нейрогенного и миогенного контроля прекапиллярной вазоконстрикции вследствие периферической аутосимпатэктомии [12] и, как конечный результат – нарушение модуляции пассивных факторов контроля.

Для оценки динамики течения СДС нами были использованы критерии:

1) Контроль эпителизации хронической язвы по системе MEASURE [13]. На каждом визите у пациента оценивался размер раны, качество и количество экссудата, характер раневого ложа (тип ткани и количество), наличие или отсутствие боли при хирургической обработке раны, наличие или отсутствие деструкции, состояние краев раны и окружающей ткани. У каждого пациента фиксировали изменения по всем параметрам.

2) Периоды оценки заживления диабетической язвы – 4 и 12 нед;

3) Положительная динамика параметров микроциркуляции, регистрируемых с помощью ЛДФ (ПМ, Ас, Ад) [14].

Контроль безопасности осуществлялся на каждом визите в подиатрический кабинет посредством сбора анамнеза и лабораторного контроля показателей коагулограммы (протромбиновое время, АЧТВ) через 4 и 12 нед.

Для выявления пациентов с возможными проблемами эпителизации язвы оценка заживления проводилась через 4 нед, так как скорость заживления за этот период прямо коррелирует с этим показателем за 12 нед [15].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США) и включала в себя вычисление абсолютных значений и их долей в процентах. Распределение данных отличалось от нормального, межгрупповые различия оценивались по непараметрическому критерию Вилкоксона – для сравнения двух зависимых групп по количественному признаку. Количественные данные представлены в виде медиан (Me) с интерквартильным размахом [25%;75%].

Результаты

Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп представлена в табл. 1.

Все пациенты на момент включения в исследование имели целевые уровни гликемии. Мониторинг показателей гемостаза согласно инструкции по применению ПОАК включал определение протромбинового времени и АЧТВ (табл. 2). На протяжении всего исследования в обеих группах отмечалось статистически значимое удлинение ПВ и АЧТВ, что говорит о достижении гипокоагуляции на фоне терапии ПОАК: ривароксабан

Table 1. General characteristics of patients included in the study

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Параметр	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=22)	p
Возраст, лет	63,5 [51,0;74,0]	62,2 [51,0; 72,0]	>0,05
Мужчины, n (%)	14 (58,3)	6 (27,3)	0,034
Длительность СД, лет	14,5 [12,0;20,0]	15,0 [11,0;21,0]	>0,05
HbA _{1c} , %	7,9 [5,9;9,1]	8,0 [7,0;10,5]	>0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	24 (100)	22 (100)	>0,05
ИБС, n (%)	13 (54,1)	12 (54,5)	>0,05
ХСН, n (%)	7 (29,1)	8 (36,3)	>0,05
ХБП (1-3А стадии), n (%)	24 (100)	22 (100)	>0,05
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	5,0 [3,0;6,0]	4,0 [3,0;6,0]	>0,05
HAS-BLED, балл	2,0 [2,0;3,0]	2,0 [1,0;2,0]	>0,05
Данные представлены в виде Me [25%;75%], если не указано иное			
СД – сахарный диабет, HbA _{1c} – гликированный гемоглобин, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек			

больше удлинял протромбиновое время – к концу исследования на 41,7% ($p < 0,001$), а дабигатран – АЧТВ, к концу исследования – на 36% ($p < 0,001$).

Через 4 и через 12 нед частота полной эпителизации язв отмечена была больше в группе 1 по сравнению в с группой 2 (рис. 1).

При анализе функционального состояния микроциркуляторного русла при СДС с помощью метода ЛДФ за время наблюдения выявлено увеличение ПМ, Ас и Ад в обеих группах (табл. 3). Это может свидетельствовать об усилении кровотока в микроциркуляторном русле нижних конечностях вследствие увеличения числа эритроцитов в артериолах и в веноулярном звене. Важно отметить, что через 12 нед величина прироста в группе 1 была несколько выше, чем в группе 2: увеличение ПМ – 53,5% против 48,5%; увеличение Ад – 59,4% против 47,1%; увеличение Ас – 124% против 73,1%.

За время исследования в группах не было зарегистрировано ни одного случая больших и малых клинически значимых кровотечений.

Обсуждение

По результатам нашего исследования в обеих группах пациентов, получающих комплексную терапию СДС и ПОАК (ривароксабан и дабигатран), за 12 нед

Table 2. Changes of coagulogram parameters in the studied groups

Таблица 2. Динамика параметров коагулограммы в исследуемых группах

Параметр	Группа 1 (n=24)		Группа 2 (n=22)	
	Исходно	Через 12 нед	Исходно	Через 12 нед
ПВ, сек	15,1 [13,4;17,1]	21,4 [18,0;25,0]*	16,41 [12,9;19,3]	20,5 [16,0;23,2]*
АЧТВ, сек	24,75 [20,5;29,0]	31,9 [28,0;43,3]*	30,95 [21,0;32,0]	42,1 [39,0;46,2]*

ПВ – протромбиновое время,
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Table 3. Changes in laser Doppler flowmetry parameters in groups during the study

Таблица 3. Динамика параметров ЛДФ в группах за время исследования

Параметр	Группа 1 (n=24)		Группа 2 (n=22)	
	Исходно	Через 12 нед	Исходно	Через 12 нед
ПМ, пф.ед.	8,55 [4,05;21,83]	13,12 [6,08;20,35]*	6,54 [3,37;14,82]	9,71 [6,61;11,60]*
Ас, пф.ед.	0,38 [0,15;0,63]	0,85 [0,40;1,52]*	0,39 [0,16;0,55]	0,68 [0,26;1,12]*
Ад, пф.ед.	0,16 [0,10;0,32]	0,26 [0,12;0,55]*	0,17 [0,11;0,27]	0,25 [0,14;0,80]*

ПМ – показатель микроциркуляции, Ас – колебательные процессы, связанные с артериальным притоком, Ад – колебательные процессы, связанные с дыхательной модуляцией веноулярного оттока

наблюдения отмечена положительная динамика как со стороны локального статуса (эпителизация язв) так и параметров ЛДФ. Среди пациентов с СДС и ФП, получающих в качестве антикоагулянтной терапии ривароксабан, динамика изучаемых показателей за 12 нед наблюдения была несколько больше таковой во второй группе. Улучшение параметров микроциркуляции по данным ЛДФ согласовывалось с динамикой эпителизации диабетических язв. Данное преимущество можно объяснить особенностями механизма действия ПОАК и патогенезом СДС. Показатель микроциркуляции зависит от тонуса сосудов и величины среднего потока крови в интервалах времени регистрации, и увеличение данного показателя косвенно свидетельствует об увеличении потока крови в сосудах [4]. У пациентов с СДС, согласно патогенезу, происходят выраженные изменения со стороны реологических свойств крови. Данные нарушения связаны, прежде всего, со снижением активности специфического белка системы свертывания крови – антитромбина III [3]. Ривароксабан, как высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, предотвращает «тромбиновый взрыв», нарушая коагуляционный каскад в системе микроциркуляции и, следовательно, улучшает кровоток. Действие антикоагулянтов на сосудистый тонус мы объясняем блокированием эффектов тромбина, который в условиях патологического процесса при СДС приводит к повреждению сосудистой стенки и вазоконстрикции. Пульсовая и дыхательная волны являются пассивными факторами контроля микроциркуляции, организующими продольные колебания кровотока и характеризующими объем крови в сосудах. Увеличение данных колебаний свидетельствует об увеличении притока крови в микроциркуляторное русло, следовательно, и об улучшении реологических свойств крови.

В нашем исследовании оба антикоагулянта позволяли достичь устойчивой гипокоагуляции. По влиянию на показатели коагулограммы на АЧТВ больше влиял дабигатран, а ривароксабан больше удлинял ПВ, что согласуется

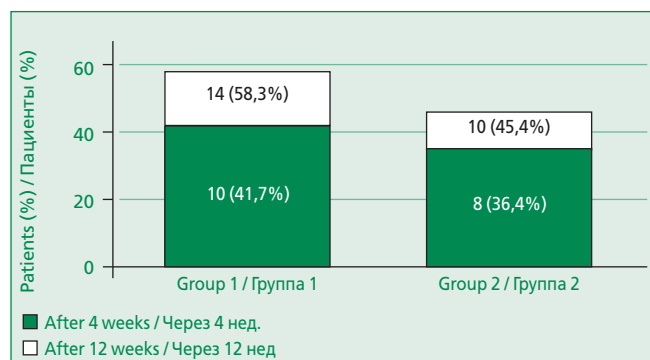


Figure 1. Frequency of complete epithelialization of diabetic foot ulcers in groups during the study
Рисунок 1. Частота полной эпителизации язв в группах за время исследования

с результатами, полученными в различных исследованиях [16-18]. Зарегистрированные различия объясняются фармакодинамическими особенностями препаратов.

Следует также отметить, что за время наблюдения (12 нед) в группах не было отмечено ни одного случая кровотечений, т.е. лечение с добавлением ПОАК оказалось достаточно безопасным.

Ограничения исследования: при интерпретации результатов исследования следует принимать во внимание малую численность выборки и особенности дизайна (отсутствие группы контроля – без ПОАК или с плацебо), что может оказать влияние на мощность результатов и не позволяет в полной мере оценить влияние ПОАК на процесс эпителизации язв при СДС.

Заключение

Результаты пилотного клинического исследования позволяют говорить о положительной динамике эпителизации язв при СДС и показателей ЛДФ у пациентов

с СДС и ФП за счет увеличения кровотока в микроциркуляторном русле нижних конечностей. Возможность добавления ПОАК к комплексной терапии СДС может способствовать снижению количества таких тяжелых последствий, как ампутация пораженной конечности, однако это требует изучения в более крупных исследованиях.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного научного гранта Волгоградской области №8 в рамках научного проекта «Оптимизация фармакотерапии синдрома диабетической стопы».

Funding: The work was carried out with the financial support of the state scientific grant of the Volgograd region No. 8 for the scientific project "Optimization of pharmacotherapy of diabetic foot syndrome".

References / Литература

1. Fabrichnova AA, Kulikov DA, Misnikova IV, et al. Hemorheological alterations in diabetes mellitus. *Endocrinology. News. Opinions. Education.* 2018;7(2):26-34 (In Russ.) [Фабричнова А.А., Куликов Д.А., Мисникова И.В., и др. Изменения реологических свойств крови при сахарном диабете. *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение.* 2018;7(2):26-34]. DOI:10.24411/2304-9529-2018-12002.
2. Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. Pathogenesis and mechanisms of development of angiopathies in diabetes mellitus. *Cardiology.* 2000;40(10):74-87. (In Russ.) [Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Патогенез и механизмы развития ангиопатии при сахарном диабете. *Кардиология.* 2000;40(10):74-87].
3. Devehat Cle, Vimeux M, Khodabandehlou T. Blood rheology in patients with diabetes mellitus. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004;30(3-4):297-300.
4. Firsov NN, Korotaeva TV, Klimova NV, et al. Dependence analysis of peripheral blood flow from microcirculation blood properties. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2010;9(4):58-62 (In Russ.). [Фирсов Н.Н., Климова Н.В., Коротаева Т.В., и др. Степень зависимости периферического кровотока от изменений микроциркуляторных свойств крови. *Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция.* 2010;9(4):58-62]. DOI:10.24884/1682-6655-2010-9-4-58-62.
5. Cho YI, Mooney MP, Cho DJ. Hemorheological disorders in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2006;2(6):24-28. DOI:10.1177/193229680800200622
6. Costa G, Gonçalves L, Teixeira R. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants plus aspirin in symptomatic lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Mar 11. DOI:10.1007/s11239-021-02417-3.
7. Barkhatova NA. Dynamics of tissue perfusion after indirect limb revascularization and angiotropic therapy in diabetic foot syndrome. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of Chelyabinsk Region.* 2017;3(18):15-8 (In Russ.) [Бархатова, Н.А. Динамика перфузии тканей после непрямого ревазкуляризации конечности и англитропной терапии при синдроме диабетической стопы. *Вестник Совета Молодых Ученых и Специалистов Челябинской Области.* 2017;3(18):15-8].
8. Kudritsky SYU. Effect of cryoplasmaferesis on microcirculation in patients with diabetic foot syndrome. *Modern technologies in medicine.* 2010;3:84-6 (In Russ.) [Кудрицкий С.Ю. Влияние криоплазмафереза на микроциркуляцию у больных с синдромом диабетической стопы. *Современные технологии в медицине.* 2010;3:84-6].
9. Stepanova AP, Karonov TL, Galagudza MM. Microcirculation indices in patients with type II diabetes mellitus with diabetic peripheral neuropathy during therapy with various doses of D vitamin. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2019;18(4):19-28 (In Russ.) [Степанова А.П., Каронова М.М., Галагудза Т.Л. Показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом II типа с диабетической периферической нейропатией на фоне терапии различными дозами витамина
- D. Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция. 2019;18(4):19-28]. DOI:10.24884/1682-6655-2019-18-4-19-28.
10. Levin GYa, Kudritsky SYU, Izumrudov MR. Correlation of changes in hemorheology and microcirculation in diabetic foot syndrome. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2011;10(39):44-8 (In Russ.) [Левин Г.Я., Кудрицкий С.Ю., Изумрудов М.Р. Корреляция изменений гемореологии и микроциркуляции при синдроме диабетической стопы. *Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция.* 2011;10(39):44-8]. DOI:10.24884/1682-6655-2011-10-3-44-8.
11. Krupatkin AI, Sidorov VV. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. Moscow: Medicina; 2005 (In Russ.). [Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. *Руководство для врачей.* Москва: Медицина; 2005].
12. Balabolkin MI, Mamaeva GG, Troshina EA. Use of a laser Doppler flowmeter for early diagnosis of diabetic microangiopathies. *Problems of Endocrinology.* 1994;40(6):19-20. (In Russ.) [Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Трошина Е.А. Использование лазерного доплеровского расходометра в целях ранней диагностики диабетических микроангиопатий. *Проблемы Эндокринологии.* 1994;40(6):19-20]. DOI: 10.14341/probl12185.
13. Keast DH, Bowering K, Evans AW, et al. MEASURE assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Rep Reg.* 2004;12(3):1-17. DOI:10.1111/j.1067-1927.2004.012351.x
14. Kuzmina TN, Rogova NV, Khokhlova IV, et al. Features of Microcirculation in the Lower Extremities on the Background of Diabetic Foot Syndrome. *Difficult Patient.* 2020;3(18):38-40 (In Russ.) [Кузьмина Т.Н., Рогова Н.В., Хохлова И.В., и др. Особенности микроциркуляции в нижних конечностях на фоне синдрома диабетической стопы. *Трудный Пациент.* 2020;3(18):38-40]. DOI:10.24411/2074-1995-2020-10018.
15. Sheehan P, Jones P, Casselli A, et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1879-82. DOI:10.2337/diacare.26.6.1879.
16. Antovich J, Kondrat'eva TB. Control methods of therapy with direct oral anticoagulants: the state of the problem. *Clinical Medicine.* 2018;96(2):101-5. (In Russ.) [Антович И., Кондратьева Т.Б. Методы контроля терапии прямыми оральными антикоагулянтами: состояние проблемы. *Клиническая медицина.* 2018;96(2):101-5]. DOI:10.18821/0023-2149-2018-96-2-101-105.
17. Al-Aieshy F, Malmstrom RE, Antovic J, et al. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor exposure of rivaroxaban at through and peak in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(6):671-9. DOI:10.1007/s00228-016-2060-y.
18. Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of Dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of Dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2012;107(5):985-97. DOI:10.1160/TH11-11-0804.

About the Authors / Сведения об Авторах

Петров Владимир Иванович [Vladimir I. Petrov]
eLibrary SPIN 2224-5311, ORCID 0000-0001-5177-846X

Рогова Наталия Вячеславовна [Natalia V. Rogova]
eLibrary SPIN 3050-8409, ORCID 0000-0002-5707-4858

Кузьмина Татьяна Николаевна [Tatyana N. Kuzmina]
eLibrary SPIN 2750-5980, ORCID 0000-0001-8751-2524

Лишута Алексей Сергеевич [Alexey S. Lishuta]
eLibrary SPIN 4365-4788, ORCID 0000-0003-3391-0193

Среднесрочное влияние усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональные показатели сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца

Караганов К.С., Слепова О.А., Лишута А.С.*, Соломахина Н.И., Беленков Ю.Н.

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

Цель. Изучить среднесрочное влияние усиленной наружной контрпульсации (УНКП) на структурно-функциональные показатели сосудов, толерантность к физическим нагрузкам и показатели качества жизни у пациентов с верифицированной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование было включено 70 пациентов с верифицированной ИБС (стенокардия напряжения II-III функционального класса [ФК]), осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ФК (NYHA). В окончательный анализ вошли данные 65 пациентов (от 48 до 74 лет; 45 мужчин и 20 женщин). Пациентам был проведен курс УНКП, включавший 35 часовых процедур с давлением компрессии 220-280 мм рт.ст. Всем пациентам исходно, через 3 и 6 мес после окончания курса УНКП проводились тест с 6 минутной ходьбой, оценка клинического статуса, качества жизни (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, SF-36). Для оценки структурно-функционального состояния крупных сосудов и микроциркуляторного русла выполнялась компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа, фотоплетизмография с регистрацией пульсовой волны и ее контурным анализом, аппланационная тонометрия для оценки центрального аортального систолического давления и радиального индекса аугментации.

Результаты. Выявлено статистически значимое улучшение толерантности к физическим нагрузкам как через 3, так и через 6 мес (прирост дистанции в тесте с 6 минутной ходьбой на 44,6% через 3 мес и 34,3% через 6 мес, $p < 0,05$), улучшение качества жизни (увеличился общий балл по опроснику SF-36 с $50,3 \pm 8,1$ до $59,8 \pm 8,8$, $p < 0,05$), увеличение фракции выброса левого желудочка. Через 3 мес выявлено статистически значимое улучшение показателей, отражающих функцию эндотелия как крупных сосудов (сдвиг фаз: с $5,6 [2,45; 7,3]$ до $6,8 [3,1; 8,1]$ м/с), так и МЦР (индекс окклюзии: с $1,51 [1,21; 1,7]$ до $1,66 [1,2; 1,9]$), а также уменьшение функциональных нарушений капиллярного русла кожи (% перфузируемых капилляров, плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией). Однако через 6 мес динамика этих показателей по сравнению с исходным значением оказалась незначимой. Не отмечено статистически значимой динамики со стороны показателей, отражающих структурное ремоделирование как крупных сосудов, так и МЦР.

Заключение. Выявлено положительное влияние курса УНКП на функциональный статус (толерантность к нагрузкам) и качество жизни пациентов со стабильной ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью, как через 3, так и через 6 мес. Позитивная динамика функционального состояния крупных сосудов и МЦР отмечена только через 3 мес.

Ключевые слова: усиленная наружная контрпульсация, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная функция, сосудистые эффекты, качество жизни.

Для цитирования: Караганов К.С., Слепова О.А., Лишута А.С., Соломахина Н.И., Беленков Ю.Н. Среднесрочное влияние усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональные показатели сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):557-563. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-03.

Medium-term Effects of Enhanced External Counterpulsation in the Structural and Functional Parameters of Blood Vessels in Patients with Coronary Artery Disease

Karaganov K.S., Slepova O.A., Lishuta A.S.*, Solomakhina N.I., Belenkov Yu.N.

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

Aim. To study the mid-term effects of enhanced external counterpulsation (ECCP) in the structural and functional parameters of blood vessels, exercise tolerance and quality of life indicators in patients with verified coronary artery disease (CAD).

Material and methods. Patients ($n=70$) with verified stable CAD (angina pectoris class II-III) complicated by chronic heart failure class II-III (NYHA) were included in the study. Data from 65 patients (48 to 74 years old; 45 men and 20 women) are included in the final analysis. All patients had a course of ECCP (35 hours procedures with a compression pressure of 220-280 mm Hg). All patients at baseline, 3 and 6 months later had a 6 walk minute test (6WMT), an assessment of the clinical status, quality of life of patients (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, SF-36). Computer nailfold video capillaroscopy, photoplethysmography with pulse wave recording and contour analysis, applanation tonometry to assess central aortic systolic pressure and radial augmentation index were performed to assess the structural and functional state of large and microcirculatory vessels.

Results. Significant improvement in exercise tolerance both after 3 and after 6 months (increase in distance in 6WMT by 44.6% after 3 months and 34.3% after 6 months, $p < 0.05$), improved quality of life (increased overall score on the SF-36 questionnaire from 50.3 ± 8.1 to 59.8 ± 8.8 , $p < 0.05$), an increase in the left ventricular ejection fraction were found. Significant improvement in indicators showing the function of the endothelium of both large vessels (phase shift: from $5.6 [2.45; 7.3]$ to $6.8 [3.1; 8.1]$ m / s) and microcirculatory vessels (occlusion index: from $1.51 [1.21; 1.7]$ to $1.66 [1.2; 1.9]$), as well as a decrease in functional disorders of the capillary bed of the skin (% of perfused capillaries, density of the capillary network in the test with reactive hyperemia) were found after 3 months. However, after 6 months, there were no significant changes in these parameters compared to the baseline value. No significant change in indicators showing structural remodeling of both large vessels and microcirculatory vessels was found.

Conclusion. The positive effect of the ECCP course on the functional status (exercise tolerance) and quality of life in patients with stable coronary artery disease complicated by chronic heart failure was found both after 3 and 6 months. Positive dynamics of the functional state of large vessels and microvasculature was found only after 3 months.

Key words: enhanced external counterpulsation, ischemic heart disease, endothelial function, vascular effects, quality of life.

For citation: Karaganov K.S., Slepova O.A., Lishuta A.S., Solomakhina N.I., Belenkov Yu.N.. Medium-term Effects of Enhanced External Counterpulsation in the Structural and Functional Parameters of Blood Vessels in Patients with Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):557-563. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-03.

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

Received/Поступила: 07.07.2021

Accepted/Принята в печать: 30.07.2021

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения основной причиной смертности и инвалидизации населения во всем мире все еще являются сердечно-сосудистые заболевания, из них лидирующие позиции занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Оптимизация медикаментозной терапии и рост числа процедур реваскуляризации в последние десятилетия привели к снижению смертности этих пациентов и увеличению продолжительности их жизни. Однако ограниченная длительность эффективного функционирования стентов и шунтов, а также отсутствие доказанных преимуществ по влиянию на прогноз по сравнению с консервативной стратегией неизбежно привели к росту доли лиц с рефрактерной стенокардией [2]. Кроме того, течение ИБС у этих пациентов нередко осложняется хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Говоря об инвазивных методах ведения пациентов с ИБС, нельзя не упомянуть и о группе пациентов, у которой проведение реваскуляризации (стентирование, шунтирование) не представляется возможным из-за наличия сопутствующих заболеваний, анатомических особенностей поражения коронарного русла или предшествующих вмешательств.

Исчерпание потенциала консервативной и инвазивной стратегий лечения пациентов с ИБС, в т.ч. с сопутствующей ХСН, является основным стимулом поиска методов лечения, способных дополнить эти две стратегии. Одним из таких методов является усиленная наружная контрпульсация (УНКП). В исследованиях уже продемонстрированы влияние УНКП на толерантность к нагрузке, сократительную способность миокарда и качество жизни пациентов [3]. УНКП является одним из наиболее безопасных и эффективных методов лечения больных ИБС в т.ч. – осложненной ХСН [4,5]. Неоспоримым плюсом подобного метода терапии также является его относительно небольшая стоимость и возможность применения в условиях амбулаторного лечения.

Принцип работы устройства УНКП подробно описан ранее [6]. Одной из основных целей метода является влияние на коронарный резерв. Улучшение коллатеральной перфузии обусловлено несколькими

факторами, так, открытие ранее сформированных коллатералей происходит за счет высвобождения сосудорасширяющих веществ (монооксид азота и др.), повышенные уровни которых обнаруживаются в плазме крови у пациентов даже через несколько месяцев после окончания курса УНКП [7]. Формирование новых коллатералей (ангиогенез) обусловлено увеличением напряжения сдвига во время процедур [8,9]. Следствием проведения курса УНКП является увеличение объемной скорости перфузии миокарда без увеличения нагрузки на сердце. Повышение функционального резерва миокарда позволяет улучшить толерантность к физической нагрузке и повысить ишемический порог [10]. Если кардиальные эффекты УНКП, а также ее влияние на толерантность к нагрузке и качество жизни пациентов с ИБС и ХСН изучены во многих исследованиях, то сосудистые эффекты, являющиеся основной целью этого метода, изучены недостаточно.

Цель данной работы заключается в исследовании среднесрочных эффектов УНКП на структурно-функциональные показатели сосудов, толерантность к физическим нагрузкам и показатели качества жизни у пациентов с верифицированной ИБС.

Материал и методы

Исследование проведено на базе кардиологического отделения Университетской Клинической Больницы №1 (Сеченовский Университет). В исследование были включены 70 пациентов (от 48 до 74 лет; 50 мужчин и 20 женщин) с верифицированной ИБС (стенокардия напряжения II-III функционального класса [ФК]), получавших оптимальную медикаментозную терапию (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антитромботическая терапия, статины, нитраты), не менявшуюся за время наблюдения. Пациентам был проведен курс УНКП, включавший 35 часовых процедур с давлением компрессии 220-280 мм рт.ст. Особенности дизайна исследования, критерии включения и исключения подробно описаны нами ранее [11].

Всем пациентам исходно (визит 1), через 3 (через 1,5 мес после окончания курса УНКП; визит 2) и 6 мес (визит 3) проводилось комплексное обследование

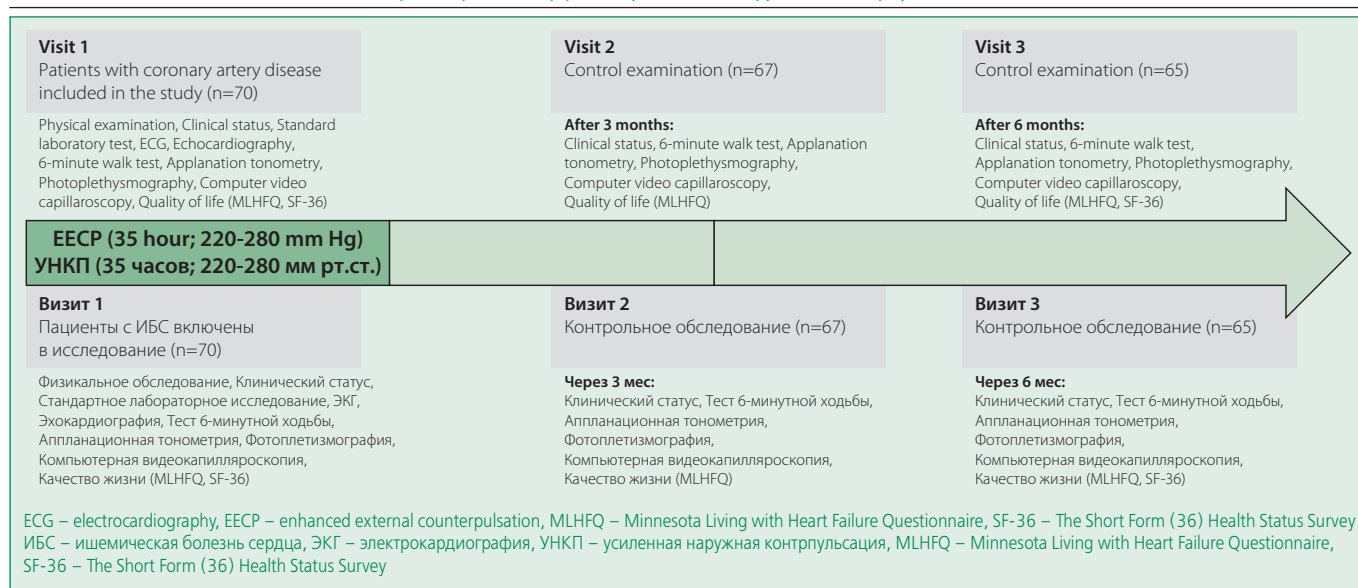


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

(рис. 1), включавшее физикальное обследование, общий и биохимический анализы крови, электрокардиографию (ЭКГ), измерение артериального давления (АД) на обеих руках, эхокардиографию. Для оценки динамики толерантности к физической нагрузке проводился тест с 6 минутной ходьбой. Динамика клинического статуса пациентов определялась по шкале оценки клинического состояния (ШОКС; в модификации В.Ю. Мареева). Для определения динамики качества жизни пациентов использовался Миннесотский опросник качества жизни (MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) и SF-36 (The Short Form [36] Health Status Survey).

Помимо этого, для оценки структурно-функционального состояния крупных сосудов и микроциркуляторного русла (МЦР) выполнялась компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа (Капилляроскан-1; Новые энергетические технологии, Россия). Изучались параметры структурного состояния капиллярной сети (плотность капиллярной сети [ПКС] в покое и после пробы с венозной окклюзией), а также функциональное состояние капиллярной сети (ПКС после пробы с реактивной гиперемией, процент капиллярного восстановления [ПКВ], процент перфузируемых капилляров [ППК]). Для изучения структурно-функционального состояния стенки крупных сосудов (аорта, плечевая, лучевая артерии), функционального состояния МЦР (артериолы) применялась фотоплетизмография (ФПГ; Ангиоскан-01; Ангиоскан, Россия) [12]. Для оценки центрального аортального систолического давления (ЦАСД) и радиального индекса аугментации (RAI) выполнялась аппланационная тонометрия при помощи «А – pulse CASPro» (HealthSTATS, США).

За время исследования (6 мес) выбыло 5 пациентов (на визите 2 – 3 пациента, на визите 3 – еще 2 пациента). В окончательный анализ включены данные 65 пациентов.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Соответствие наблюдаемого распределения количественных величин нормальному закону распределения оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественных показателей использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок, при распределении, отличном от нормального, использовался критерий Манна-Уитни. При сравнении количественных данных в зависимых выборках применяли t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, либо тест Вилкоксона. Сравнение категориальных данных проводилось с помощью теста хи-квадрат (в независимых выборках) или теста Мак Немара (в зависимых выборках). Данные представлены в виде $M \pm SD$ или $Me [25\%; 75\%]$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Через 6 мес (в среднем через 4,5 мес после окончания курса УНКП) сохранялось достигнутое еще на 2 визите (через 3 мес) статистически значимое улучшение толерантности к физическим нагрузкам и динамики состояния больных по ШОКС (снижение баллов функционального класса), улучшение качества жизни согласно опросникам MLHFQ и SF-36, увеличение сократительной функции левого желудочка (табл. 2).

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients (n=65)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=65)

Параметр	Значение
Возраст, лет	65,2±8,9
Мужчины, n (%)	45 (69,2)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	65 (100)
Артериальная гипертензия, n (%)	41 (63,1)
Сахарный диабет, n (%)	14 (21,5)
Курение, n (%)	9 (13,8)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	18 (27,7)
Реваскуляризация в анамнезе, n (%)	54 (83,1)
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4 [22,0;30,3]
Данные представлены в виде M±SD или Me [25%;75%], если не указано иное	

При этом отмечалась статистически незначимая коррекция этих показателей относительно уровней на 2 визите.

Отдельно следует уточнить, что улучшение качества жизни пациентов (по данным опросника SF-36) через 6 мес произошло за счет позитивной динамики не только со стороны физических, но и эмоциональных факторов (рис. 2).

По результатам аппланационной тонометрии через 6 мес, так же, как и через 3 мес сохранялась тенденция (статистически незначимая динамика) к снижению ЦАСД и RAI (табл. 3). По результатам капилляроскопии и фотоплетизмографии на 2 визите отмечалась статистически значимая положительная динамика показателей, отражающих дисфункцию эндотелия как крупных сосудов, так и МЦР (сдвиг фаз, индекс окклюзии), а также функциональные нарушения капиллярного русла кожи (% перфузируемых капилляров, ПКС в

Table 2. Change in the studied indicators during the study (n=65)

Таблица 2. Динамика изучаемых показателей за время исследования (n=65)

Параметр	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, м	213 [190; 275]	308 [253; 337]*	286 [244; 348]*
Динамика состояния больных по ШОКС, баллы	6,50±1,90	4,35±1,23*	5,00±1,42*
Динамика качества жизни пациентов (MLHFQ), баллы	52,0±6,4	39,0±7,20*	40,4±8,7*
Динамика качества жизни пациентов (SF-36, общий балл*), баллы	50,3±8,1	-	59,8±8,8*
Фракция выброса, %	41,8 [36,5; 47,4]	45 [39,2; 51,2]*	43,3 [39,3; 50,5]*
Данные представлены в виде M±SD или Me [25%;75%]			
*p<0,05 по сравнению с исходным значением			
*общий балл рассчитывался как среднее 8 компонентов опросника SF-36 [13]			
ШОКС – шкала оценки клинического состояния, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, SF-36 – The Short Form (36) Health Status Survey			

Table 3. Changes in indicators of the structural and functional state of blood vessels

Таблица 3. Динамика показателей структурно-функционального состояния сосудов

Параметр	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
ЦАСД, мм рт.ст.	131,5±16,1	129±15,4	126,8±16,2
Радиальный индекс аугментации, %	97,5±25,2	96,1±21,1	95,9±23,5
Сдвиг фаз, м/с	5,6 [2,5; 7,3]	6,8 [3,1; 8,1]*	6,1 [3,1; 7,9]
Индекс окклюзии	1,51 [1,21; 1,70]	1,66 [1,20; 1,90]*	1,57 [1,23; 1,85]
Индекс жесткости, м/с	8,78±1,63	8,80±1,70	8,81±1,60
Индекс отражения, %	38,7±11,2	38,5±11,3	38,4±12,0
% перфузируемых капилляров	89,1 [76,4; 91,2]	91,3 [85,8; 94,0]*	90,6 [80,0; 92,2]
ПКС (покой), n	44,3±12,6	44,7±11,6	44,2±12,3
ПКС (венозная окклюзия), n	52,5±14,7	56,8±14,4	55±15,2
ПКС (реактивная гиперемия), n	44,9±14,7	56±15,2*	51±16,3
Данные представлены в виде M±SD или Me [25%;75%]			
*p<0,05 по сравнению с исходным значением			
ЦАСД – центральное аортальное систолическое давление, ПКС – плотность капиллярной сети			

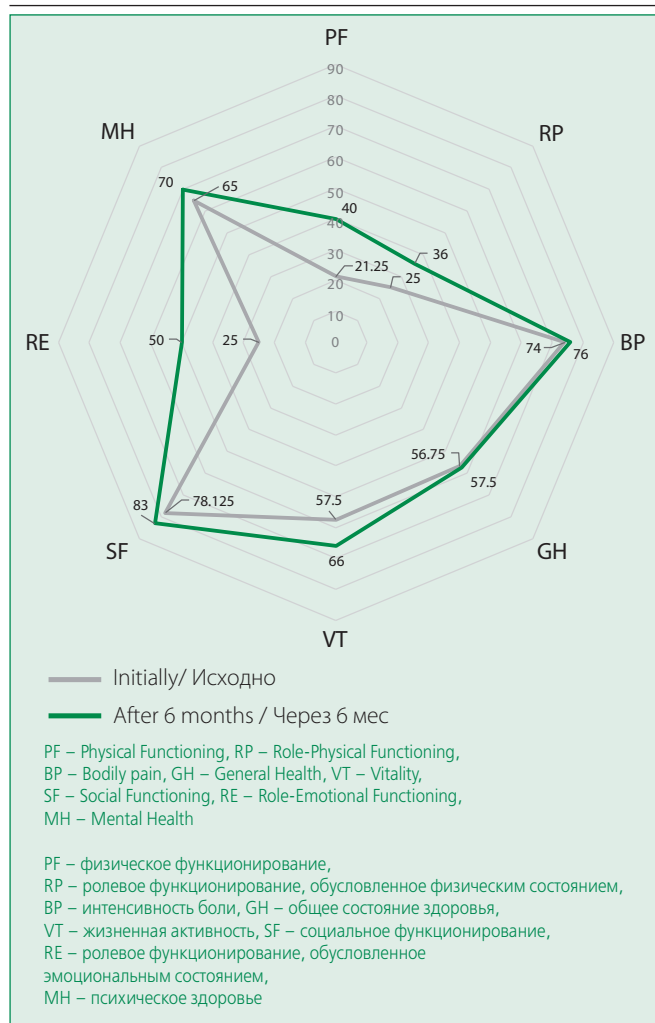


Figure 2. Changes in quality of life components (SF-36) in patients during the study (6 months)

Рисунок 2. Динамика компонентов качества жизни (SF-36) пациентов за время исследования (6 мес)

пробе с реактивной гиперемией) (см. табл. 3). Однако на 3 визите уровни этих показателей скорректировались, что нивелировало статистическую значимость различий по сравнению с их исходными значениями. Несмотря на положительные изменения со стороны показателей, отражающих ремоделирование как крупных сосудов, так и МЦР (радиальный индекс аугментации, индекс жесткости, индекс отражения, ПКС покая), статистически значимой динамики на визитах 2 и 3 по сравнению с исходными значениями не отмечено (см. табл. 3).

В настоящем исследовании при проведении лечения УНКП не отмечено нежелательных явлений, переносимость лечения при давлении компрессии 220-280 мм рт.ст. было удовлетворительным.

Обсуждение

УНКП уже более двух десятилетий широко используется для лечения пациентов с ИБС и ХСН. Тради-

ционно пациенты с ИБС, в том числе, осложненной ХСН, ежегодно получают один курс УНКП, включающий 35 часовых процедур. Согласно действующим рекомендациям по ведению пациентов с хроническим коронарным синдромом [4] данный метода лечения имеет класс рекомендаций IIb и уровень доказательности В. Последнее преимущественно основано на данных рандомизированного плацебо-контролируемого исследования MUST-EECP [14], ставшего классической работой в данном направлении. После 35 часов УНКП у пациентов с рефрактерной стенокардией (n=59) по сравнению с группой плацебо-контрпульсации (n=65) показано статистически значимое увеличение толерантности к нагрузке (время до достижения подъема сегмента ST ≥ 1 мм возросло на 12,5% против 1,2%, $p < 0,01$), незначимое снижение потребности в дополнительном приеме препаратов нитроглицерина (69,2% против 23,2%, $p > 0,7$), а также статистически значимое улучшение качества жизни через 12 мес наблюдения.

В настоящей работе выявлен статистически значимый прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы – на 44,6% через 3 мес и 34,3% через 6 мес. Несмотря на некоторое снижение эффекта через 6 мес, различие по сравнению с исходным все еще было статистически значимым.

По данным мета-анализов работ с оценкой среднесрочных эффектов УНКП у пациентов со стабильной ИБС, в т.ч. осложненной ХСН, положительный эффект (снижение функционального класса стенокардии минимум на 1 единицу) отмечен у 84-86% пациентов [15,16].

Улучшение качества жизни (по опросникам MLHFQ и SF-36) в изучавшиеся сроки также оказалось статистически значимым, причем, изменение его оказалось более стойким по сравнению с другими эффектами.

В работе R. Jan и соавт. продемонстрировано статистически значимое улучшение качества жизни (опросник SAQ-7) пациентов с ИБС (n=220) через 3 мес наблюдения после проведенного лечения УНКП (35 ч) [17]. Как и в большинстве работ, оценка качества жизни происходила в различные периоды после однократного курса УНКП.

Согласно «Консенсусу экспертов о клиническом применении УНКП у пожилых лиц» (Китайская медицинская ассоциация, редакционная коллегия Китайского журнала гериатрии, Китайское общество биомедицинской инженерии) [18] ранние исследования УНКП были сосредоточены на ее гемодинамических эффектах. Подчеркивается уникальность гемодинамических изменений при УНКП (увеличение диастолического давления в аорте на 26-157%, сердечного выброса в среднем на 25%, внутрикоронарного диастолического давления на 16%, объемной скорости

коронарного кровотока в среднем на 109%) [18]. В дальнейшем по мере развития сосудистой биологии внимание ученых стало сосредотачиваться на сосудистых эффектах, лежащих в основе антиатеросклеротического действия УНКП и ее влияния на процессы ремоделирования и функции эндотелия. УНКП увеличивает напряжение сдвига сосудов на 30-60 дин/см², улучшает функцию эндотелия (увеличивает эндотелий-зависимую вазодилатацию и уровень оксида азота при одновременном снижении уровня эндотелина-1, повышает уровень фактора связывания теломерных повторов), подавляет окислительный стресс (снижает уровень фактора некроза опухоли-альфа, хемотаксического протеина-1 моноцитов, митоген-активируемой протеинкиназы р38, ядерного фактора-каппа В, молекул адгезии), стимулирует ангиогенез [18]. Основными направлениями применения данного метода являются атеросклероз-ассоциированные заболевания и ассоциированные с ними состояния и осложнения.

Отмеченные нами позитивные эффекты со стороны показателей, отражающих функциональный компонент как крупных сосудов (сдвиг фаз), так и микроциркуляторного русла (индекс окклюзии, % перфузируемых капилляров) оказались статистически значимыми только на визите через 3 мес (1,5 мес после окончания курса УНКП). В дальнейшем при отсутствии лечебного воздействия их динамика относительно исходных значений была уже не значимой. Также нами не выявлено статистически значимой динамики со стороны показателей, отражающих структурное ремоделирование сосудов.

Xu L. и соавт. [19] при помощи геометрических моделей на основе КТ-ангиографии и сфигмограммы пульсовой волны продемонстрировали улучшение гемодинамических условий в аорте и коронарном русле при проведении УНКП. При исходно более выраженном стенозе ($\geq 75\%$ площади) авторами отмечено статистически значимое улучшение среднего по времени напряжения сдвига стенки (с 12,3% до 6,7%) и индекса колебательного сдвига (с 6,8% до 2,5%) [19].

В работе Д.Б. Кульчицкой и соавт. у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, после реваскуляризации миокарда (n=60) после курса УНКП (35 ч) по данным лазерной доплеровской флоуметрии отмечено улучшение миогенного и нейрогенного тонуса артериол [20].

Позитивные сосудистые эффекты УНКП отмечены С.W.S. Hoong и соавт. [21] и у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом при исходно более тяжелой эндотелиальной дисфункции. При помощи периферической артериальной тонометрии зарегистрировано увеличение индекса реактивной гиперемии на 20,8% (p=0,0178) [21].

Однако длительность сосудистых эффектов по данным различных авторов оказалась различной. Так, M. Hashemi и соавт. показали, что функциональные сосудистые эффекты (эндотелий-зависимая вазодилатация) исчезают уже через 1 мес после окончания курса УНКП [22]. В работе Luo C. и соавт. выявленное через 8 нед улучшение пиковой скорости коронарного диастолического кровотока и коронарного резерва кровотока сохранялось и через 6 мес [10].

Следует также отметить хорошую переносимость лечения УНКП. В нашей работе не отмечено нежелательных явлений, по данным E. Wu и соавт. УНКП также характеризовалась как безопасный и хорошо переносимый метод лечения [23]. Немаловажным является достаточно жесткий процесс отбора пациентов для лечения этим методом с исключением по достаточно широкому перечню противопоказаний. По данным этих же авторов основными предикторами ответа на лечение УНКП можно рассматривать более выраженные функциональные нарушения, признаки систолической дисфункции левого желудочка и меньшее количество типов реваскуляризации (чрескожное коронарное вмешательство или аорто-коронарное шунтирование). При этом увеличение толерантности к нагрузкам (по результатам теста 6-минутной ходьбы) способствует и улучшению качества жизни пациентов с рефрактерной стенокардией [24].

В большинстве исследований, посвященных УНКП у пациентов с ИБС, в т. ч., осложненной ХСН, изучение эффектов (0-12 мес по окончании лечения) проводилось после стандартного однократного курса (35 ч в год) [14-17, 19-24]. При этом не подразумевалось регулярное использование УНКП в лечении больных ИБС, в том числе, осложненной ХСН. По нашему собственному опыту у данной категории пациентов эффекты УНКП могут сохраняться в течение года, однако у большей части больных – не более 6 мес. Поэтому одной из задач нашей работы было продемонстрировать «не бесконечный» эффект УНКП, однако следует отметить сохраняющееся дольше всех влияние этого метода на качество жизни пациентов. В целом вариабельность несосудистых эффектов (толерантность к нагрузке, качество жизни) была существенно выше сосудистых как по выраженности, так и по длительности. Это можно объяснить разнообразием функциональных фенотипов пациентов (соотношение функционального резерва коронарного русла и мышечной системы).

Большинство исследователей видят необходимость изучения долгосрочных эффектов УНКП. Настоящая работа явилась частью рандомизированного плацебо-контролируемого исследования долгосрочных эффектов УНКП у пациентов ИБС, в том числе, осложненной ХСН.

Ограничения исследования:

В данной работе представлены предварительные результаты более крупного рандомизированного исследования, результаты которого будут опубликованы позже.

Заключение

Выявленные нами сосудистые и несосудистые влияния УНКП у пациентов с ИБС подтверждают необходимость включения данного метода в программу ведения таких больных. Однако нестойкость сосудистых эффектов (несколько месяцев) после однократного

курса УНКП требуют проведения более длительных исследований у пациентов ИБС, в том числе, осложненной ХСН, а также изучения других режимов лечения данным методом.

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

- 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.
- Niimi N, Sawano M, Ikemura N, et al. Applicability and Eligibility of the International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) for Patients who Underwent Revascularization with Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med*. 2020;9(9):2889. DOI:10.3390/jcm9092889.
- Wu E, Desta L, Broström A, Mårtensson J. Effectiveness of Enhanced External Counterpulsation Treatment on Symptom Burden, Medication Profile, Physical Capacity, Cardiac Anxiety, and Health-Related Quality of Life in Patients With Refractory Angina Pectoris. *J Cardiovasc Nurs*. 2020;35(4):375-385. DOI:10.1097/JCN.0000000000000638
- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT. Clinical recommendations of OSSN - RKO - RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSF). Diagnostics, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(56):8-164 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(56):8-164]. DOI:10.18087/cardio.2475.
- Mamieva ZA, Lishuta AS, Belenkov YuN, et al. Possibilities of Enhanced External Counterpulsation Using in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):238-47 (In Russ.) [Мамеева З.А., Лишута А.С., Беленков Ю.Н., и др. Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):238-47]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-238-247.
- McKenna C, McDaid C, Suekarran S, et al. Enhanced external counterpulsation for the treatment of stable angina and heart failure: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-90. DOI:10.3310/hta13240.
- Michaels AD, Accad M, Ports TA, et al. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. *Circulation*. 2002;106:1237-42. DOI:10.1161/01.cir.0000028336.95629.b0.
- Cai D, Wu R, Shao Y. Experimental study of the effect of external counterpulsation on blood circulation in the lower extremities. *Clin Invest Med*. 2000;23:239-47.
- Luo C, Liu D, Wu G. Effect of enhanced external counterpulsation on coronary slow flow and its relation with endothelial function and inflammation: a mid-term follow-up study. *Cardiology*. 2012;122(4):260-8. DOI:10.1159/000339876.
- Karaganov KS, Lishuta AS, Belenkov YN. The Use of Enhanced External Counterpulsation in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):579-84 (In Russ.) [Караганов К.С., Лишута А.С., Беленков Ю.Н. Использование метода усиленной наружной контрпульсации в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(4):579-84]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-07.
- Belenkov YuN, Privalova EV, Danilovskaya YuA, Shchendrygina AA. Structural and functional changes in the microvasculature at the capillary level in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure), which can be observed during computer video capillaroscopy. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2012;2:49-55 (In Russ.) [Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Даниловская Ю.А., Щендрыгина А.А. Структурные и функциональные

- изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров, у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапилляроскопии. *Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия*. 2012;2:49-55].
- Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med*. 2016;4:2050312116671725. DOI:10.1177/2050312116671725.
- Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. *J Investig Med*. 2002;50(1):25-32. DOI:10.2310/6650.2002.33514.
- Shah SA, Shapiro RJ, Mehta R, Snyder JA. Impact of enhanced external counterpulsation on Canadian Cardiovascular Society angina class in patients with chronic stable angina: a meta-analysis *Pharmacotherapy*. 2010;30(7):639-45. DOI:10.1592/phco.30.7.639.
- Zhang C, Liu X, Wang X, et al. Efficacy of Enhanced External Counterpulsation in Patients With Chronic Refractory Angina on Canadian Cardiovascular Society (CCS) Angina Class: An Updated Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):e2002. DOI:10.1097/MD.0000000000002002.
- Jan R, Khan A, Zahid S, et al. The Effect of Enhanced External Counterpulsation (EECP) on Quality of life in Patient with Coronary Artery Disease not Amenable to PCI or CABG. *Cureus*. 2020;12(5):e7987. DOI:10.7759/cureus.7987.
- Lin S, Xiao-Ming W, Gui-Fu W. Expert consensus on the clinical application of enhanced external counterpulsation in elderly people (2019). *Aging Med (Milton)*. 2020;3(1):16-24. DOI:10.1002/agm2.12097.
- Xu L, Chen X, Cui M, Ren C, et al. The improvement of the shear stress and oscillatory shear index of coronary arteries during Enhanced External Counterpulsation in patients with coronary heart disease. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230144. DOI:10.1371/journal.pone.0230144.
- Kulchitskaya DB, Shovkun TV, Yarnykh EV, et al. Effect of external counterpulsation on the state of microcirculation in patients with ischemic heart disease complicated by the development of chronic heart failure after surgical and endovascular myocardial revascularization. *Questions of Balneology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Culture*. 2019;96(5):5-10 (In Russ.) [Кульчицкая Д.Б., Шовкун Т.В., Ярных Е.В., и др. Влияние наружной контрпульсации на состояние микроциркуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности, после хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. *Вопросы Курортологии, Физиотерапии и Лечебной Физической Культуры*. 2019;96(5):5-10]. DOI:10.17116/kuort2019960515.
- Hoong CWS, Tan MLS, Kao SL, Khoo EYH. Effects of external counter-pulsation on endothelial function assessed by peripheral artery tonometry, levels of glycaemia and metabolic markers in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2139-2145. DOI:10.1016/j.dsx.2020.11.003.
- Hashemi M, Hoseinbala M, Khazaei M. Long-term effect of enhanced external counterpulsation on endothelial function in the patients with intractable angina. *Heart Lung Circ*. 2008;17(5):383-7. DOI:10.1016/j.hlc.2008.02.001.
- Wu E, Mårtensson J, Desta L, Broström A. Adverse events and their management during enhanced external counterpulsation treatment in patients with refractory angina pectoris: observations from a routine clinical practice. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2021 May 18;zvab040. DOI:10.1093/eurjcn/zvab040.
- Wu E, Mårtensson J, Desta L, Broström A. Predictors of treatment benefits after enhanced external counterpulsation in patients with refractory angina pectoris. *Clin Cardiol*. 2021;44(2):160-167. DOI:10.1002/clc.23516.

Сведения об Авторах/About the Authors

Караганов Кирилл Сергеевич [Kirill S. Karaganov]
ORCID 0000-0003-2785-9846

Слепова Ольга Александровна [Olga A. Slepova]
ORCID 0000-0002-1172-1116

Лишута Алексей Сергеевич [Alexey S. Lishuta]
eLibrary SPIN 4365-4788, ORCID 0000-0003-3391-0193

Соломахина Нина Иосифовна [Nina I. Solomakhina]
ORCID 0000-0002-4004-7802

Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]
ORCID 0000-0002-3014-6129

Ассоциация полиморфизма гена *SCN5A* с дилатационной кардиомиопатией

Никулина С.Ю.¹, Кузнецова О.О.^{1,2*}, Чернова А.А.^{1,3}, Матюшин Г.В.¹,
Гуражева А.А.⁴, Максимов В.Н.⁴

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, Россия

³ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия

Цель: изучить ассоциацию полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A* с дилатационной идиопатической кардиомиопатией (ДКМП) и дилатацией миокарда ишемического генеза (ДМИГ).

Материал и методы. В исследование были включены пациенты с ДКМП (группа 1; n=111; 89,2% мужчин; средний возраст 51,7±9,7 лет) и пациенты с ДМИГ (группа 2; n=110; 91,5% мужчин; средний возраст 58,7±8,4 лет). Всем пациентам с ДКМП и ДМИГ проведена коронароангиография. На основании данных анамнеза и инструментальных исследований пациенты, у которых отсутствовали факторы риска развития дилатации полостей сердца, составили группу 1. Пациенты, у которых была диагностирована ишемическая болезнь сердца, включены в группу 2. В контрольную группу были отнесены лица без проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (n=221; средний возраст 53,6±4,8 года). Участникам проведены лабораторные и инструментальные исследования, молекулярно-генетическое исследование полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A*.

Результаты. В группе с ДКМП 51,4% пациентов были носителями распространенного гомозиготного генотипа AA, гетерозиготного генотипа AG – 40,5%, редкого гомозиготного генотипа GG – 8,1%. В группе контроля выявлено 63,3% пациентов носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю, 33,5% – носители гетерозиготного генотипа, а гомозиготного генотипа по редкому аллелю – 3,2%. У пациентов с ДКМП выявлено статистически значимое снижение частоты носительства гомозиготного генотипа AA rs1805124 по сравнению с контрольной группой. В группе пациентов с ДМИГ аллель A (69,5% против 80,1%, p=0,003) и генотип AA (50,9% против 63,3%, p=0,030) встречались статистически значимо реже, чем в группе контроля. Редкий гомозиготный генотип GG встречался статически значимо чаще у пациентов с ДМИГ по сравнению с контрольной группой (11,8% против 3,2%, p=0,004), аллель G в группе пациентов с ДМИГ также был выявлен статически значимо чаще по сравнению с контрольной группой (30,5% против 19,9%, p=0,003).

Заключение. Полиморфный локус rs1805124 гена *SCN5A* ассоциирован как с ДКМП, так и с ДМИГ. Гомозиготный генотип AA и аллель A являются условно протективными факторами в отношении развития этих состояний у мужчин.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, дилатация миокарда ишемического генеза, генетический полиморфизм, ген *SCN5A*, rs1805124, сердечная недостаточность, генетическая предрасположенность.

Для цитирования: Никулина С.Ю., Кузнецова О.О., Чернова А.А., Матюшин Г.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциация полиморфизма гена *SCN5A* с дилатационной кардиомиопатией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):564-569. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-11.

Association of *SCN5A* gene polymorphism with dilated cardiomyopathy

Nikulina S.Yu.¹, Kuznetsova O.O.^{1,2*}, Chernova A.A.^{1,3}, Matyushin G.V.¹, Gurazheva A.A.⁴, Maksimov V.N.⁴

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Federal Centre of Cardio-vascular surgery, Krasnoyarsk, Russia

³ Federal Siberian Research and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Krasnoyarsk, Russia

⁴ Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

Aim. To study the association of rs1805124 polymorphism of the *SCN5A* gene with idiopathic dilated cardiomyopathy (IDC) and ischemic cardiomyopathy (ICM).

Subjects and methods. The study included patients with IDC (group 1; n=111, 89.2% men, average age 51.7±9.7 years) and ICM (group 2; n=110, 91.5% men, average age 58.7±8.4 years). All patients (IDC and ICM) underwent coronary angiography. Based on the anamnesis data and instrumental studies, those patients who could be said to have no risk factors for the development of dilatation of the heart cavities were identified in the group 1. And those patients who were reliably diagnosed with coronary artery disease were in the group 2, that is, dilatation of the heart cavities is due to a previous myocardial infarction, existing angina pectoris. The control group (n=121, average age 53.6±4.8 years) included patients who had no manifestations of cardiovascular diseases. The patients underwent laboratory and instrumental studies, as well as molecular and genetic studies of the A/G polymorphism of the *SCN5A* gene (rs1805124).

Results. In the group with IDC 51.4% of patients were carriers of the common homozygous AA genotype, the heterozygous AG genotype-40.5%, and the rare homozygous GG genotype-8.1%. In the control group 63.3% of patients were identified as carriers of a homozygous genotype by a common allele, and 33.5% were carriers heterozygous genotype, and homozygous genotype for a rare allele – 3.2%. The analysis revealed a statistically significant decrease in the frequency of carrying the homozygous AA genotype in patients with IDC compared to the control group of the rs1805124 polymorphism of the *SCN5A* gene. In the group of patients with ICM, the A allele (69.5% vs. 80.1%, p=0.003) and the AA genotype (50.9% vs. 63.3%, p=0.030) were significantly less common than in the control group. The rare homozygous GG genotype was statically more common in patients with ICM compared to the control group (11.8% vs. 3.2%, p=0.004). Also, the G allele in the group of patients with ICM was detected statically significantly more often than in the control group (30.5% vs. 19.9%, p= 0.003).

Conclusion. The polymorphic locus rs1805124 of the *SCN5A* gene is associated with both IDC and ICM. Homozygous genotype AA and allele A are conditionally protective factors for the development of these conditions in men.

Key words: dilatation cardiomyopathy, genetic polymorphism, myocardial dilatation of ischemic origin, gene *SCN5A*, rs1805124, heart failure, genetic predisposition.

For citation: Nikulina S.Yu., Kuznetsova O.O., Chernova A.A., Matyushin G.V., Gurazheva A.A., Maksimov V.N. Association of *SCN5A* gene polymorphism with dilated cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):564-569. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-11.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Isachenko102@inbox.ru

Received/Поступила: 06.08.2020

Accepted/Принята в печать: 14.10.2020

Введение

По данным исследований, основными заболеваниями, принимающими участие в развитии хронической сердечной недостаточности, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, сахарный диабет и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) [1, 2].

ДКМП – заболевание миокарда, для которого характерно наличие дилатации полостей сердца, снижение сократимости левого желудочка. Отмечаются проявления прогрессирующей сердечной недостаточности, нарушения ритма и проводимости, тромбоэмболические осложнения. В течение длительного времени заболевание может протекать бессимптомно, а впоследствии развивается клиническая картина, в первую очередь, с проявлениями сердечной недостаточности [3].

Большинство взрослых форм ДКМП наследуется по аутосомно-доминантному типу. Молекулярно-генетическая диагностика рекомендуется в тех генах, для которых доля выявляемых мутаций достаточно велика для проведения рутинной диагностики. Известны более 70 генов, мутации в которых могут приводить к заболеванию, но данные по спектру мутаций и частоте находок в каждом гене сильно разнятся [4]. В 20-30% случаев идиопатическая ДКМП сопровождается различными генетическими нарушениями [5].

В 2003 г. была выявлена новая форма ДКМП, ассоциированная с мутациями в гене *SCN5A*. В последнее время мутации были также обнаружены у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка [6].

Ген *SCN5A* ответственен за ток натрия. Входящий натриевый ток является пусковым механизмом развития потенциала действия в кардиомиоците и обеспечивает сокращение саркомерных белков отдельного кардиомиоцита, что также обеспечивает синхронную работу камер сердца [7]. Этот ген кодирует α -субъединицу натриевого ионного канала, и изменения в структуре гена *SCN5A* приводят к развитию разнообразных нарушений ритма (синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, прогрессирующие нарушения проводимости) [7].

Функциональные исследования, способствующие изучению роли этого полиморфизма в генезе сердечной смерти при ишемической кардиомиопатии, необходимы для изучения патофизиологического фона этой ассоциации.

Цель данного исследования – изучить ассоциацию полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A* с ДКМП и дилатацией миокарда ишемического генеза (ДМИГ).

Материал и методы

В исследование включены пациенты с дилатационным поражением миокарда ($n=221$; средний возраст $55,3 \pm 9,7$ лет), из которых 111 имели верифицированный диагноз ДКМП, а 110 – верифицированную ИБС (инфаркт миокарда, реваскуляризация в анамнезе, результаты коронарной ангиографии). Контрольная группа была сформирована из 221 человека без признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование rs1805124 гена *SCN5A* проводили при помощи полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Все участники исследования подписали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием Харди-Вайнберга. Оценку значимости межгрупповых различий проводили с использованием критерия χ^2 . Для оценки значимости отношения шансов (ОШ) рассчитываются границы 95% доверительного интервала (ДИ). При $ОШ > 1$ предполагается прямая связь аллеля или генотипа с заболеванием, $ОШ < 1$ – обратная связь. Если 95% ДИ включал в себя 1 – шансы обнаружить фактор риска в сравниваемых группах одинаковы и, соответственно, фактор не оказывал никакого влияния на вероятность исхода.

Table 1. Demographic characteristics of study participants

Таблица 1. Демографическая характеристика участников исследования

Параметр	ДКМП (n=111)	ДМИГ (n=110)	Контроль (n=221)
Возраст, лет	51,7±9,7	58,7±8,4	53,6±4,8
Мужчины, n (%)	99 (89,2)	100 (91,5)	199 (90,0)

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ДМИГ – дилатация миокарда ишемического генеза

Table 2. Frequency distribution of genotypes and alleles of the SCN5A gene polymorphism in patients with dilated cardiomyopathy and controls

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена SCN5A среди больных ДКМП и лиц контрольной группы

	Все пациенты			Мужчины		
	ДКМП (n=111)	Контроль (n=221)	p	ДКМП (n=99)	Контроль (n=199)	p
Генотипы						
AA, n (%)	57 (51,4)	140 (63,3)	0,036	50 (50,5)	127 (63,8)	0,030
GG, n (%)	9 (8,1)	7 (3,2)	0,057	8 (8,1)	6 (3,0)	0,061
AG, n (%)	45 (40,5)	74 (33,5)	0,207	41 (41,4)	66 (33,2)	0,163
AA, n (%)	57 (51,4)	140 (63,3)		50 (50,5)	127 (63,8)	
AG+GG, n (%)	54 (48,6)	81 (36,7)	0,036	49 (49,5)	72 (36,2)	0,030
ОШ [95% ДИ]	0,610 [0,385-0,969]			0,579 [0,355-0,943]		
GG, n (%)	9 (8,1)	7 (3,2)		8 (8,1)	6 (3,0)	
AG+AA, n (%)	102 (91,9)	214 (96,8)	0,059	91 (91,9)	193 (97,0)	0,078
ОШ [95% ДИ]	0,371 [0,134-1,023]			0,354 [0,119-1,049]		
Аллели						
Аллель А, n (%)	159 (71,6)	354 (80,1)		141 (71,2)	320 (80,4)	
Аллель G, n (%)	63 (28,4)	88 (19,9)	0,015	57 (28,8)	78 (19,6)	0,012
ОШ [95% ДИ]	0,627 [0,432-0,912]			0,603 [0,406-0,900]		

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Результаты

Демографическая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена *SCN5A* среди больных ДКМП и лиц контрольной группы представлено в табл. 2.

У пациентов с ДКМП отмечается статистически значимое снижение частоты носительства аллеля А и генотипа АА. Аллель А (71,6% против 80,1%, $p=0,015$) и генотип АА (51,4% против 63,3%, $p=0,036$) у пациентов с ДКМП встречались статистически значимо реже, чем в группе контроля (см. табл. 2).

При анализе полученных нами данных (см. табл. 2) выявлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа АА (50,5% против 63,8%, $p=0,030$) и аллеля А (71,2% против 80,4%, $p=0,012$) rs1805124 гена *SCN5A* в мужской популяции по сравнению с пациентами с ДКМП.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A* среди больных

ДМИГ и лицами контрольной группы представлено в табл. 3.

У пациентов с ДМИГ аллель А (69,5% против 80,1%, $p=0,003$) и генотип АА (50,9% против 63,3%, $p=0,030$) гена *SCN5A* встречались статистически значимо реже, чем в группе контроля. Редкий гомозиготный генотип GG встречался статически значимо чаще у пациентов с ДМИГ по сравнению с контрольной группой (11,8% против 3,2%, $p=0,004$). Аллель G в группе пациентов с ДМИГ также был выявлен статически значимо чаще по сравнению с контрольной группой (30,5% против 19,9%, $p=0,003$).

У мужчин с ДМИГ генотип АА (52,0% против 63,8%, $p=0,050$) встречался статистически значимо реже, чем в группе контроля (см. табл. 3). Редкий гомозиготный генотип GG встречался статически значимо чаще у мужчин с ДМИГ по сравнению с контрольной группой (11,0% против 3,0%, $p=0,008$).

Аллель А полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A* в этой группе был выявлен статически значимо реже по

Table 3. Frequency distribution of genotypes and alleles of the SCN5A gene polymorphism in patients with ischemic cardiomyopathy and controls

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена SCN5A среди больных ДМИГ и контрольной группы

	Все пациенты			Мужчины		
	ДМИГ (n=110)	Контроль (n=221)	р	ДМИГ (n=100)	Контроль (n=199)	р
Генотипы						
AA, n (%)	56 (50,9)	140 (63,3)	0,030	52 (52,0)	127 (63,8)	0,050
AG, n (%)	41 (37,3)	74 (33,5)	0,496	37 (37,0)	66 (33,2)	0,511
GG, n (%)	13 (11,8)	7 (3,2)	0,004	11 (11,0)	6 (3,0)	0,008
AA, n (%)	56 (50,9)	140 (63,3)		52 (52,0)	127 (63,8)	
AG+GG, n (%)	54 (49,1)	81 (36,7)	0,030	48 (48,0)	72 (36,2)	0,050
ОШ [95% ДИ]	0,600 [0,378-0,954]			0,614 [0,377-0,9999]		
GG, n (%)	13 (11,8)	7 (3,2)		11 (11,0)	3 (3,0)	
AG+AA, n (%)	97 (88,2)	214 (96,8)	0,003	89 (89,0)	193 (97,0)	0,007
ОШ [95% ДИ]	0,600 [0,378-0,954]			0,614 [0,377-0,9999]		
Аллели						
Аллель А, n (%)	153 (69,5)	354 (80,1)		141 (70,5)	320 (80,4)	
Аллель G, n (%)	67 (30,5)	88 (19,9)	0,003	59 (29,5)	78 (19,6)	0,007
ОШ [95% ДИ]	0,568 [0,392-0,822]			0,583 [0,394-0,862]		

ДМИГ – дилатация миокарда ишемического генеза, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Table 4. Frequency distribution of genotypes and alleles of A/G polymorphism of the SCN5A gene in patients with dilated cardiomyopathy or ischemic cardiomyopathy

Таблица 4. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена SCN5A среди больных с ДКМП и ДМИГ

	ДКМП (n=111)	ДМИГ (n=110)	р
Генотипы			
AA, n (%)	57 (51,4)	56 (50,9)	0,948
AG, n (%)	45 (40,5)	41 (37,3)	0,618
GG, n (%)	9 (8,1)	13 (11,8)	0,360
AG+GG, n (%)	54 (48,6)	54 (49,1)	
ОШ [95% ДИ]	1,018 [0,601-1,725]		0,948
Аллели			
Аллель А, n (%)	159 (71,6)	153 (69,5)	
Аллель G, n (%)	63 (28,4)	67 (30,5)	
Итого, n (%)	222 (100,0)	220 (100,0)	
ОШ [95% ДИ]	1,105 [0,734-1,664]		0,632

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ДМИГ – дилатация миокарда ишемического генеза, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

сравнению с контрольной группой (70,5% против 80,4%, $p=0,007$).

Аллель G встречался статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой (29,5% против 19,6%, $p=0,007$).

При проведении сравнительного анализа частот генотипов и аллелей пациентов с ДКМП и ДМИГ

статистически значимых результатов не получено (табл. 4).

Обсуждение

ДКМП является патологией, которая сопряжена с высоким риском внезапной сердечной смерти, которая остается одной из ведущих причин смертности во

всем мире. Недавние исследования пролили свет на патофизиологические механизмы, лежащие в основе сердечной смерти, и несколько генетических вариантов в новых генах-кандидатах были идентифицированы как факторы риска [8-10].

В нашей работе проведен анализ по распределению частот генотипов и аллелей гена *SCN5A* у пациентов с ДКМП и ДМИГ. Нами установлено, что у пациентов с ДКМП отмечалось статистически значимое снижение частоты носительства аллеля А (ОШ=0,627; 95% ДИ 0,432-0,912; $p=0,015$) и генотипа АА (ОШ=0,610; 95% ДИ 0,385-0,969; $p=0,036$) по сравнению с группой контроля. В группе пациентов с ДМИГ вероятность обнаружить носителей аллеля А (ОШ=0,568; 95% ДИ 0,392-0,822; $p=0,003$) и генотипа АА (ОШ=0,600; 95% ДИ 0,378-0,954; $p=0,030$) была также статистически значимо меньше, чем в группе контроля.

В группе пациентов с ДМИГ генотип GG ($p=0,004$) и аллель G ($p=0,030$) встречались статически значимо чаще по сравнению с контрольной группой. Отношение шансов обнаружить носителя генотипа GG в группе ДМИГ было в 4,097 раза выше (95% ДИ 1,585-10,590; $p=0,003$), чем в контрольной группе. То есть, носительство генотипа GG повышало вероятность развития ДМИГ в 4 раза по сравнению с носителями других генотипов.

В группе мужчин с ДМИГ генотип АА ($p=0,050$) встречался статистически значимо реже, чем в группе контроля. Генотип GG встречался статически значимо чаще у мужчин с ДМИГ по сравнению с контрольной группой ($p=0,008$). Аллель А полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A* в этой группе выявлялся статически значимо реже по сравнению с контрольной группой ($p=0,007$). Аллель G встречался статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой ($p=0,007$).

Дизайн нашего исследования в целом сопоставим с работой, выполненной С. Mazzaccara и соавт. [11], но результаты отличаются. Нами выявлено 4-х кратное повышение риска ДМИГ при носительстве генотипа GG, тогда как в исследовании итальянских авторов этот генотип ассоциировался с повышенным в 7,39 раза риском развития семейной ДКМП, а ассоциации с ДМИГ авторами не выявлено [11]. Это еще раз свидетельствует о необходимости проведения исследований, реплицирующих результаты оценки ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с фенотипами, так как имеется целый ряд факторов, которые могут модифицировать получаемые результаты (критерии формирования групп, пол, возраст, расовая и этническая принадлежность и т.д.).

В подавляющем большинстве исследований изучались только генетические ассоциации со специфическими формами сердечной смерти (внезапной,

аритмогенной, ишемической и др.). Целью одного из исследований было найти генетический маркер, который может быть использован в качестве общего мощного предиктора риска внезапной сердечной смерти [8]. Исследовались пять однонуклеотидных полиморфизмов из пяти генов-кандидатов (β 2-адренергический рецептор, адапторный белок синтазы оксида азота 1, рианодиновый рецептор 2, α -субъединица натриевого канала типа V и рецептор II трансформирующего фактора роста β), которые ранее ассоциировались с определенными формами сердечной смерти. Анализ показал, что генотип CC полиморфизма rs11720524 в гене *SCN5A* встречается чаще в высокогетерогенной когорте сердечной смерти по сравнению с контрольной популяцией (ОШ 1,351, $p=0,019$). Детальный анализ подгрупп выявил, что этот эффект обусловлен ассоциацией данного варианта с сердечной смертью при хронической ИБС (ОШ=1,455, $p=0,012$). Ни один из других исследованных полиморфизмов не показал связи с сердечной смертью в этом контексте [9].

Анализируя литературные источники, мы отметили исследования, которые позволяют делать выводы о том, что нарушение работы в структуре гена *SCN5A* в разных вариантах может способствовать развитию ДКМП [6-12].

Замена аденина на гуанин в нуклеотидной последовательности гена *SCN5A* приводит к замене гистидина на аргинин (His558Arg) в 558 положении белка. В одном из исследований продемонстрирована связь между семейной ДКМП и полиморфизмом rs1805124 в гене *SCN5A*, что может выявить дополнительную генетическую предрасположенность к развитию такого многофакторного заболевания, как ДКМП [11].

Скрининг мутаций трех выбранных экзонов гена *SCN5A* в группе из 27 пациентов с ДКМП, 12 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и 16 человек контрольной группы выявил 10 миссенс-генетических вариантов. Три из них (T1247I, A1260D и G1262S), все в экзоне 21 гена *SCN5A*, были вариантами, потенциально повреждающими и вызывающими болезнь [12].

Расширение знаний о генетической основе ДКМП позволило выявить генетическую причину у существенной доли пациентов. Интерпретация результатов генетических исследований является сложной и требует междисциплинарной экспертизы, охватывающей молекулярную биологию, генетику и кардиологию. До настоящего времени большинство исследований стремились к упрощению, ограничивая сферу их применения сравнением пациентов с мутациями и без или с мутациями в различных генах, однако этот подход является неадекватным. Почти все гены имеют варианты, связанные с более высоким или более низким риском

заболевания, или не вызывающие заболевания. Эти данные необходимо интегрировать с имеющейся клинической информацией путем переоценки диагностических и прогностических критериев заболевания [13].

Заключение

С учетом полученных результатов можно сделать вывод, что полиморфный локус rs1805124 гена SCN5A ассоциирован как с ДКМП, так и с ДМИГ. Генотип AA и аллель А являются условно протективными факторами в отношении развития этих состояний у мужчин.

References / Литература

1. Moreau A, Gosselin-Badaroudine P, Mercier A, et al. A leaky voltage sensor domain of cardiac sodium channels causes arrhythmias associated with dilated cardiomyopathy. *Sci Rep.* 2018;8(1):13804. DOI:10.1038/s41598-018-31772-0.
2. Nurmakhanova ZhM, Musaev AT, Bedelbaeva GG, et al. Modern treatment approaches of chronic heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2016;10(3):388-92 (In Russ.) [Нурмаханова Ж.М., Мусаев А.Т., Бедельбаева Г.Г., и др. Современные подходы лечения хронической сердечной недостаточности у больных с дилатационной кардиомиопатией. *Международный Журнал Прикладных и Фундаментальных Исследований.* 2016;10(3):388-92].
3. Vaykhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Dilated cardiomyopathy: reconceptualization of the problem. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(4):35-47 (In Russ.) [Вайханская Т.Г., Сивецкая Л.Н., Курушко Т.В., и др. Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему. *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;24(4):35-47]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-4-35-47.
4. Zaklyazminskaya EV, Bukaeva AA, Shestak AG, et al. Dilated cardiomyopathy: genetic causes and the strategy of DNA diagnostics. *Clin Experiment Surg Petrovsky J.* 2019;7(3):44-53 (In Russ.) [Заклязьминская Е.В., Букаева А.А., Шестак А.Г., и др. Дилатационная кардиомиопатия: разнообразие генетических причин и стратегия ДНК-диагностики. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал Имени Академика Б.В. Петровского.* 2019;7(3):44-53. DOI:10.24411/2308-1198-2019-13005.
5. Minniakhmetova KI, Khusainova RI, Nikolaeva IE, et al. Clinical and genetic aspects of cardiomyopathy. *Medical Genetics.* 2018;17(12):3-13 (In Russ.) [Миннихметова К.И., Хусайнова Р.И., Николаева И.Е., и др. Клинико-генетические аспекты кардиомиопатий. *Медицинская Генетика.* 2018;17(12):3-13]. DOI:10.25557/2073-7998.2018.12.3-13.
6. Zaklyazminskaya E, Dzemeshevich S. The role of mutations in the SCN5A gene in cardiomyopathies. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2016;1863(7 Pt B):1799-805. DOI:10.1016/j.bbamcr.2016.02.014.

About the Authors / Сведения об Авторах

Никулина Светлана Юрьевна [Svetlana Yu. Nikulina]
eLibrary SPIN 1789-3359, ORCID 0000-0002-6968-7627
Кузнецова Оксана Олеговна [Oksana O. Kuznetsova]
eLibrary SPIN 1933-8057, ORCID 0000-0003-2247-4242
Чернова Анна Александровна [Anna A. Chernova]
eLibrary SPIN 6094-7406, ORCID 0000-0003-2977-1792

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

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № НШ-2595.2020.7) и бюджетного проекта АААА-А17-117112850280-2.

Funding: The study was carried out with financial support from the Russian Science Foundation (grant no. NSh-2595.2020.7) and budgetary project АААА-А17-117112850280-2.

7. Wilde AAM, Amin AS. Clinical Spectrum of SCN5A Mutations: Long QT Syndrome, Brugada Syndrome, and Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(5):569-79. DOI:10.1016/j.jacep.2018.03.006.
8. Kolyubaeva SN. Genetic reasons of sudden cardiac death. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2017;36(2):15-22 (In Russ.) [Колубаева С.Н. Генетические основы внезапной сердечной смерти. *Вестник Российской Военно-медицинской Академии.* 2017;36(2):15-22]. DOI:10.17816/brmma.12170.
9. Marcsa B, Dénes R, Vörös K, et al. A Common Polymorphism of the Human Cardiac Sodium Channel Alpha Subunit (SCN5A) Gene Is Associated with Sudden Cardiac Death in Chronic Ischemic Heart Disease. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132137. DOI:10.1371/journal.pone.0132137.
10. Blagova OV, Alieva IN, Nedostup AV, et al. Primary (genetically determined) dilation cardiomyopathy in a patient with novel mutation of lamin gene: clinical and morphological management. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):76-82 (In Russ.) [Благова О.В., Алиева И.Н., Недоступ А.В., и др. Первичная (генетически детерминированная) дилатационная кардиомиопатия у пациента с новой мутацией в гене ламина: клинико-морфологическая диагностика и лечение. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2017;16(4):76-82]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-76-82.
11. Mazzaccara C, Limongelli G, Petretta M, et al. A common polymorphism in the SCN5A gene is associated with dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2018;19(7):344-50. DOI:10.2459/JCM.0000000000000670.
12. Priganc M, Zígová M, Boroňová I, et al. Analysis of SCN5A Gene Variants in East Slovak Patients with Cardiomyopathy. *J Clin Lab Anal.* 2017;31(2):e22037. DOI:10.1002/jcla.22037.
13. Peters S, Kumar S, Elliott P, et al. Arrhythmic Genotypes in Familial Dilated Cardiomyopathy: Implications for Genetic Testing and Clinical Management. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):31-8. DOI:10.1016/j.hlc.2018.09.010.

Матюшин Геннадий Васильевич [Gennadiy V. Matyushin]
eLibrary SPIN 2398-1156, ORCID 0000-0002-0150-6092
Гуражева Анна Александровна [Anna A. Gurazheva]
eLibrary SPIN 2414-5401, ORCID 0000-0003-1547-624X
Максимов Владимир Николаевич [Vladimir N. Maksimov]
eLibrary SPIN 9953-7867, ORCID 0000-0002-7165-4496

Оценка влияния полиморфизмов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* на эффективность и безопасность послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных после кардиохирургических вмешательств

Морозова Т.Е.¹, Шацкий Д.А.^{1*}, Ших Н.В.¹, Ших Е.В.¹, Андрущишина Т.Б.¹, Лукина М.В.¹, Качанова А.А.², Созаева Ж.А.², Шуев Г.Н.², Денисенко Н.П.², Гришина Е.А.², Сычев Д.А.²

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

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Цель. Изучить эффективность и безопасность кетопрофена в качестве обезболивающей терапии в зависимости от генетических полиморфизмов *CYP2C9*2* (*430C>T*) *rs179985* и *CYP2C9*3* (*1075A>C*) *rs1057910* у больных в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы. В исследование включены 90 пациентов. Послеоперационное обезболивание после кардиохирургических вмешательств проводилось с применением кетопрофена в дозе 100 мг внутримышечно 2 р/сут. Эффективность обезболивания определяли ежедневно с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) в течение 5 сут послеоперационного периода. Безопасность применения кетопрофена определяли посредством оценки выраженности гастроэнтерологических симптомов с помощью опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale и определения частоты эпизодов острого почечного повреждения на 7-е сут послеоперационного периода. Материалом для выделения ДНК служила венозная кровь. Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов *CYP2C9*2* (*430C>T*) *rs179985* и *CYP2C9*3* (*1075A>C*) *rs1057910* использовался метод полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. У больных с генотипом AA по аллельному варианту *CYP2C9*3* интенсивность боли по шкале ЦРШ была статистически значимо выше, чем у больных с генотипом AC: 7 [6; 8] против 6 [5; 6] балла ($p=0,003$), 7 [6; 8] против 6 [5; 6] балла ($p=0,04$), 6 [5; 7] против 5 [4; 5] балла ($p=0,04$), 5 [3; 6] против 3 [3; 4] балла ($p=0,02$) на 1, 2, 3 и 5 сут послеоперационного периода соответственно. Выраженность гастроэнтерологических симптомов оказалась выше у пациентов с гетерозиготным генотипом CT по аллельному варианту *CYP2C9*2*, чем у больных с генотипом CC, и составила 19 [19; 22] и 18 [16; 20] баллов соответственно, ($p=0,04$). Распределение генотипов по полиморфизмам *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* между группами острого почечного повреждения статистически значимо не различалось.

Заключение. Выявлены ассоциации полиморфизма *CYP2C9*3* с меньшей интенсивностью болевого синдрома и *CYP2C9*2* с большей выраженностью гастроэнтерологических симптомов.

Ключевые слова: послеоперационное обезболивание, кардиохирургия, фармакогенетика, острое почечное повреждение, кетопрофен.

Для цитирования: Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Н.В., Ших Е.В., Андрущишина Т.Б., Лукина М.В., Качанова А.А., Созаева Ж.А., Шуев Г.Н., Денисенко Н.П., Гришина Е.А., Сычев Д.А. Оценка влияния полиморфизмов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* на эффективность и безопасность послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных после кардиохирургических вмешательств. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):570-575. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-12.

Evaluation of the Influence of *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* Gene Polymorphisms on the Efficacy and Safety of Postoperative Analgesia with Ketoprofen in Patients after Cardiac Surgery

Morozova T.E.¹, Shatsky D.A.^{1*}, Shikh N.V.¹, Shikh E.V.¹, Andrushchishina T.B.¹, Lukina M.V.¹, Kachanova A.A.², Sozaeva Z.A.², Shuev G.N.², Denisenko N.P.², Grishina E.A.², Sychev D.A.²

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

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

Aim. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of ketoprofen as an analgesic therapy in patients with *CYP2C9*2* (*430C>T*) *rs179985* and *CYP2C9*3* (*1075A>C*) *rs1057910* gene polymorphisms after cardiac surgery.

Material and methods. The study included 90 patients. Postoperative analgesia was performed by ketoprofen 100 mg intramuscularly twice daily. The evaluation of pain was determined daily by Numeric Rating Scale for 5 days after cardiac surgery. The safety of ketoprofen was determined by assessing the severity of gastroenterological symptoms using the Gastrointestinal Symptom Rating Scale questionnaire and determining the frequency of episodes of acute kidney injury. The material for DNA was venous blood. To determine the single nucleotide genetic polymorphisms *CYP2C9*2* (*430C>T*) *rs179985* and *CYP2C9*3* (*1075A>C*) *rs1057910*, the real-time polymerase chain reaction was used.

Results. In patients with the AA genotype of *CYP2C9*3* polymorphism, the intensity of pain on the numeric rating scale scale (points) was significantly higher than in patients with the AC genotype: 7 [6; 8] vs 6 [5; 6] ($p=0,003$), 7 [6; 8] vs 6 [5; 6] ($p=0,04$), 6 [5; 7] vs 5 [4; 5] ($p=0,04$), 5 [3; 6] vs 3 [3; 4] points ($p=0,02$) on days 1, 2, 3 and 5 of the postoperative period, respectively. The severity of gastroenterological symptoms was higher in patients with a heterozygous CT genotype for the allelic variant *CYP2C9*2* than in patients with a wild CC genotype and amounted to 19 [19; 22] vs 18 [16; 20] points, respectively, ($p=0,04$). The distribution of genotypes for *CYP2C9*2* polymorphisms and *CYP2C9*3* polymorphisms between the groups of acute renal injury did not differ significantly.

Conclusion. Associations of polymorphisms *CYP2C9*3* with a lower intensity of pain syndrome and *CYP2C9*2* with a greater severity of gastroenterological symptoms were revealed.

Key words: postoperative analgesia, cardiac surgery, pharmacogenetics, acute kidney injury, ketoprofen.

For citation: Morozova T.E., Shatsky D.A., Shikh N.V., Shikh E.V., Andrushchyshina T.B., Lukina M.V., Kachanova A.A., Sozaeva Z.A., Shuev G.N., Denisenko N.P., Grishina E.A., Sychev D.A. Evaluation of the Influence of CYP2C9*2, CYP2C9*3 Gene Polymorphisms on the Efficacy and Safety of Postoperative Analgesia with Ketoprofen in Patients after Cardiac Surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):570-575. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-12.

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

Received/Поступила: 11.03.2021

Accepted/Принята в печать: 17.05.2021

Введение

Кардиохирургические операции являются основным методом лечения у больных с тяжелыми формами ишемической болезни сердца, а также у пациентов с клапанной болезнью сердца и дефектами аорты [1]. В последних случаях наиболее часто у взрослых необходимость в кардиохирургическом лечении возникает при наличии аневризмы восходящего и грудного отделов аорты [2, 3]. Несмотря на появление многочисленных малоинвазивных методик, ведущая доля кардиохирургических вмешательств протекает с выполнением стернотомного доступа [4]. Повреждение многочисленных анатомических образований (кожи, подкожной клетчатки, фасции, надкостницы и грудины) с образованием стернотомной раны приводит к появлению послеоперационного болевого синдрома, который, в зависимости от степени его интенсивности, может оказывать существенное влияние как на течение послеоперационного периода, так и на качество жизни и прогноз больных при его хронизации [5, 6].

Появление новых групп обезболивающих лекарственных препаратов существенно расширяет разнообразие схем послеоперационного обезболивания, однако проблема неадекватно купируемого болевого синдрома на сегодняшний день по-прежнему сохраняется. По данным J. Gregory и соавт. у 9-36% пациентов отмечается болевой синдром высокой интенсивности (>65 мм по визуально-аналоговой шкале и/или 7 баллов по цифровой рейтинговой шкале [ЦРШ]) [7]. У больных кардиохирургического профиля послеоперационная боль сохраняется в течение 3 мес в 40,1% случаев [8], а по данным A.K. Vjørnnes и соавт. после кардиохирургических операций от болевого синдрома не менее 29% пациентов страдают в течение года [9].

Согласно рекомендациям профильных организаций нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают ведущее место в схемах послеоперационного обезболивания у кардиохирургических больных [5, 10]. Ряд НПВП может применяться у пациентов с низким риском острого почечного повреждения (ОПП) при отсутствии противопоказаний, за исключением группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 [5, 10, 11]. Кетопрофен является не-селективным ингибитором циклооксигеназы 1 и 2-го типов, применение которого в качестве послеопера-

ционной аналгезии является широко распространенным во многих стационарах ввиду его эффективности и безопасности [5, 10]. Кетопрофен подвергается интенсивному метаболизму под действием микросомальных ферментов печени без образования активных метаболитов, при этом до 80% кетопрофена выводится почками в течение 24 ч [12, 13].

Известно, что большинство НПВП метаболизируются в печени под действием изоферментов цитохрома P-450, из которых ведущая роль отводится CYP2C9 [14]. Генетический полиморфизм существенно изменяет функциональную активность изофермента CYP2C9, что может оказывать влияние как на ряд фармакокинетических характеристик НПВП, так и на их эффективность и безопасность [15]. Ведущая роль среди многообразия генетических полиморфизмов принадлежит двум аллельным вариантам: CYP2C9*2 rs179985 и CYP2C9*3 rs1057910 [16].

Цель данного исследования – оценка эффективности и безопасности кетопрофена в качестве обезболивающей терапии в зависимости от генетических полиморфизмов CYP2C9*2 rs179985 и CYP2C9*3 rs1057910 у больных в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы

Протокол данного исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом при Сеченовском Университете (протокол заседания №17-19 от 11.12.2019). Данное исследование являлось проспективным когортным. Критерии включения в исследование: возраст ≥ 18 лет; верифицированный диагноз ишемической болезни сердца (ИБС: стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, нестабильная стенокардия, безболевого ишемия миокарда), состояние после кардиохирургического вмешательства, выполненного стернотомным доступом (аортотомное шунтирование, протезирование клапанов сердца и аорты – у больных ИБС при наличии соответствующих показаний для хирургического лечения при клапанной болезни сердца), послеоперационное обезболивание с применением кетопрофена, наличие информированного добровольного согласия пациента.

Критерии не-включения: беременность, период лактации, бронхиальная астма, вызванная приемом НПВП,

язвенная болезнь желудка в стадии обострения, декомпенсированная сердечная недостаточность, хронические воспалительные заболевания кишечника, постоянный прием антидепрессантов и/или транквилизаторов.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании, в том числе – от проводимой обезболивающей терапии, а также определения генетических полиморфизмов; выраженные побочные реакции при введении кетопрофена (тошнота, рвота, острая почечная и печеночная недостаточность и др.).

В исследовании приняли участие 90 пациентов, среди которых было 69 (76,7%) мужчин и 21 (23,3%) женщина в возрасте от 37 до 87 лет (средний возраст 63 ± 7 лет).

Все включенные в исследование пациенты страдали ИБС (табл. 1). Оценка влияния сопутствующих заболеваний (см. табл. 1) на интенсивность послеоперационного болевого синдрома в текущем исследовании не выполнялась.

Кардиохирургические операции выполнялись при наличии соответствующих показаний к оперативному лечению: клинически значимые стенозы коронарных артерий (85,6%), стеноз и недостаточность клапанов (аортального, митрального) – 12,2% и аневризма аорты, требующая хирургической коррекции (2,2%). По поводу основного и сопутствующих заболеваний в раннем послеоперационном периоде 69 (76,7%) больных принимали бета-адреноблокаторы, 65 (72,2%) – петлевые диуретики, 64 (71,1%) – ингибиторы протонной помпы, 58 (64,4%) – антиагреганты, 38 (42,2%) – статины, 27 (30%) – ингибиторы

АПФ, 17 (18,9%) – пероральные сахароснижающие препараты, 10 (11,1%) – блокаторы рецепторов ангиотензина II, 7 (7,7%) – антиаритмические препараты (амиодарон). Ввиду низкой частоты потенциальных клинически значимых межлекарственных взаимодействий (7,7%) на уровне изофермента CYP2C9, выявленных в ходе исследования, влияние данного фактора при оценке эффективности и безопасности кетопрофена не учитывалось.

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению и клиническими рекомендациями по послеоперационному обезболиванию в послеоперационном периоде для обезболивания назначался кетопрофен внутримышечно в дозе 200 мг/сут в течение 5 дней [5, 13].

Эффективность послеоперационного обезболивания определяли посредством ежедневной оценки интенсивности болевого синдрома с помощью ЦРШ в течение 5 сут послеоперационного периода [5, 6], также учитывалась потребность во введении трамадола. Безопасность применения кетопрофена определялась посредством оценки выраженности НПВП-ассоциированной диспепсии и определения частоты эпизодов ОПП на 7-е сут послеоперационного периода. Выраженность НПВП-ассоциированных гастроэнтерологических симптомов оценивалась методом анкетирования с помощью опросника гастроэнтерологических симптомов Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) [17]. Эпизоды ОПП регистрировались при увеличении уровня креатинина в 1,5 раза от исходного или увеличении на 0,3 мг/дл за 48 ч [18].

Материалом для выделения ДНК служила венозная кровь. Кровь для генотипирования собирали в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА-К3, объемом 4 мл. Выделение ДНК осуществлялось с помощью набора реагентов MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I для выделения геномной ДНК из цельной крови (Roche, Швейцария) на автоматизированной системе MagNa Pure Compact (Roche, Швейцария). Носительство однонуклеотидных полиморфизмов CYP2C9*2 (430C>T) rs179985 и CYP2C9*3 (1075A>C) rs1057910 определяли с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «Синтол», Россия). Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов использовался метод ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США).

Статистический анализ. Частота встречаемости генотипов проверялась на соответствие распределению согласно закону Харди-Вайнберга [19]. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Показатели представлены в виде среднего (M)

Table 1. Nosological characteristics of patients (n=90)
Таблица 1. Нозологическая характеристика пациентов (n=90)

Заболевания	n (%)
ИБС, в т.ч.	90 (100)
• Стабильная стенокардия II-IV ФК	46 (51,1)
• Постинфарктный кардиосклероз	30 (33,3)
• Безболевого ишемия миокарда	11 (12,2)
• Нестабильная стенокардия	3 (3,33)
Сопутствующие заболевания	
Сахарный диабет	23 (25,5)
Хроническая сердечная недостаточность	35 (38,8)
Артериальная гипертензия	32 (35,5)
Ожирение 1-2 степени	25 (27,8)
Хронический гастрит/язвенная болезнь желудка вне обострения	16 (17,7)
Мочекаменная болезнь	4 (4,44)
Рак предстательной железы	1 (1,11)
Рак мочевого пузыря	1 (1,11)
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс	

Table 2. Distribution of CYP2C9 genotypes in patients with coronary artery disease with indications for cardiac surgery

Таблица 2. Распределение генотипов CYP2C9 у больных ИБС с показаниями для кардиохирургического лечения

Полиморфизм	Генотип	n (%)
CYP2C9*2 (430C>T)	CC	77 (85,6)
rs1799853	CT	13 (14,4)
CYP2C9*3 (1075A>C)	AA	77 (85,6)
rs1057910	AC	13 (14,4)

и стандартного отклонения (SD) или в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25%; 75%] в случае распределения данных, существенно отличных от нормального. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для оценки статистической значимости различий количественных показателей был применен критерий Манна-Уитни ввиду ненормального распределения количественных данных. Для выявления различий количественных показателей при повторных измерениях с принадлежностью к группе был применен дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями. Для оценки статистической значимости различий качественных показателей был применен точный критерий Фишера. Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$.

Результаты

По генетическому полиморфизму CYP2C9*2 была выявлена следующая частота встречаемости генотипов: 77 пациентов (85,6%) генотипом CC по аллельному варианту CYP2C9*2 и 13 пациентов (14,4%) с гетерозиготным генотипом CT. В отношении генетического полиморфизма CYP2C9*3 генотипы были распределены аналогичным образом (табл. 2).

Распределения генотипов по полиморфизмам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 не отклонялись от равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,54$; $p=0,46$ и $\chi^2=0,54$; $p=0,46$ соответственно).

Статистически значимых различий между интенсивностью болевого синдрома по шкале ЦРШ у больных с гомозиготным и гетерозиготным генотипами по аллельному варианту CYP2C9*2 на 1, 2, 4 и 5 сут послеоперационного периода обнаружено не было, за исключением третьих суток послеоперационного периода: интенсивность оказалась статистически значимо выше у пациентов с гетерозиготным генотипом CT по аллельному варианту CYP2C9*2, чем у больных с генотипом CC: 6 [6; 7] баллов и 5 [4; 6] баллов, соответственно ($p=0,04$) (табл. 3). У больных с генотипом AA по аллельному варианту CYP2C9*3 интенсивность боли по шкале ЦРШ была статистически значимо выше, чем у больных с гетерозиготным генотипом AC (см. табл. 3). Частота эпизодов потребности во введении трамадола у больных с гомозиготным генотипом AA и гетерозиготным генотипом AC по аллельному варианту CYP2C9*3 статистически значимо не различалась.

Согласно полученным результатам анкетирования с помощью GSRS, выраженность гастроэнтерологических симптомов оказалась выше у пациентов с гетерозиготным генотипом CT по аллельному варианту CYP2C9*2, чем у больных с генотипом CC, и составила 19 [19; 22] и 18 [16; 20] баллов соответственно ($p=0,04$) (табл. 4). Статистически значимых различий по выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта между больными с генотипами AA и AC по однонуклеотидному полиморфизму CYP2C9*3 не обнаружено (см. табл. 4).

Распределение генотипов полиморфизма CYP2C9*2 между группами ОПП статистически значимо не различалось. Статистически значимых различий у больных с гомозиготным и гетерозиготным генотипами по аллельному варианту CYP2C9*3 в отношении частоты

Table 3. The intensity of pain syndrome according to the Digital Rating Scale depending on the single nucleotide polymorphisms CYP2C9*2 and CYP2C9*3

Таблица 3. Интенсивность болевого синдрома по ЦРШ в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3

День послеоперационного периода	CYP2C9*2				CYP2C9*3			
	Генотип		p ^a	p ^b	Генотип		p ^a	p ^b
	CC	CT			AA	AC		
1	7 [5; 8]	7 [6; 8]	0,509	0,66	7 [6; 8]	6 [5; 6]	0,003	0,39
2	7 [5; 8]	7 [7; 8]	0,21		7 [6; 8]	6 [5; 6]	0,04	
3	5 [4; 6]	6 [6; 7]	0,04		6 [5; 7]	5 [4; 5]	0,04	
4	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,18		5 [4; 6]	4 [3; 5]	0,13	
5	4 [3; 5]	5 [4; 6]	0,16		5 [3; 6]	3 [3; 4]	0,02	

ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала
 Данные представлены в виде Me [25%; 75%], ^a – U-критерий, ^b – ANOVA-тест с повторными измерениями

ОПП также не обнаружено, частота составила 7,79% (n=6) и 7,69% (n=1) соответственно (p=0,71). Эпизодов желудочно-кишечных кровотечений в исследуемой группе не отмечалось.

Обсуждение

На сегодняшний день накоплено значительное количество информации о влиянии полиморфизма гена CYP2C9 на безопасность применения НПВП. Так, проводилась оценка взаимосвязи между полиморфизмом гена CYP2C9 и риском желудочно-кишечных кровотечений на фоне применения НПВП. Было выявлено, что у пациентов с гетерозиготными генотипами по однонуклеотидным полиморфизмам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 на фоне приема НПВП статистически значимо чаще отмечались эпизоды желудочно-кишечного кровотечения (34,6% и 5,8%, p<0,001; 26,9% и 15,4%, p=0,036) по сравнению с группой контроля [20]. Эти данные также дополнены информацией из аналогичного исследования. Желудочно-кишечные кровотечения на фоне приема НПВП из 134 включенных в исследование больных встречались у 40% больных с гетерозиготными генотипами по аллельным вариантам CYP2C8*3 и CYP2C9*2 (p=0,003) [21].

В другом исследовании проводилась оценка взаимосвязи между генетическим полиморфизмом CYP2C9 rs10509681 и эффективностью послеоперационного обезболивания пироксикамом. У пациентов с гомозиготным генотипом по данному однонуклеотидному полиморфизму отмечалась меньшая интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, чем у больных с гетерозиготными вариантами, однако статистически значимых различий выявлено не было [22]. Большая часть исследований, направленных на поиск ассоциаций полиморфизмов гена CYP2C9 при использовании НПВП, посвящены, в первую очередь, безопасности их применения. Количество комплексных исследований, включающих как оценку эффективности, так и безопасности НПВП в зависимости от полиморфизмов гена CYP2C9 в доступной литературе ограничено.

В нашем исследовании было выявлено, что наличие гетерозиготного генотипа AC по аллельному варианту

CYP2C9*3 ассоциировано с меньшей интенсивностью послеоперационного болевого синдрома, а наличие гетерозиготного генотипа CT по аллельному варианту CYP2C9*2 – с большей выраженностью гастроэнтерологических симптомов, согласно данным шкал и опросников. Данный феномен, вероятно, обусловлен изменением активности изофермента CYP2C9, что приводит к изменению метаболизма кетопрофена. Отсутствие статистически значимых различий между гетерозиготами и носителями гомозиготного генотипа по аллельному варианту CYP2C9*2 с интенсивностью болевого синдрома и CYP2C9*3 с выраженностью диспепсии, а также отсутствие ряда ассоциаций в подобных исследованиях может быть следствием наличия альтернативных путей метаболизма кетопрофена.

Отсутствие статистически значимых различий ОПП между больными с гомозиготными и гетерозиготными генотипами по аллельным вариантам по вышеуказанным полиморфизмам может быть связано с небольшой выборкой, а также исходно относительно низким риском ОПП в исследуемой группе.

Персонализированный подход к послеоперационному обезболиванию позволяет повысить эффективность и безопасность применения обезболивающих препаратов. По данным зарубежных авторов, индивидуальный подбор анальгетиков, а также их режимов дозирования на основе выявления однонуклеотидных полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2D6, COMT, OPRM1 и других сопровождалась как снижением интенсивности послеоперационного болевого синдрома, так и снижением потребности в опиоидных анальгетиках [23].

Учитывая обнаруженное в исследовании изменение интенсивности болевого синдрома и выраженности гастроэнтерологических симптомов в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, представляется актуальной разработка алгоритмов персонализации послеоперационной анальгезии для повышения ее эффективности и безопасности.

Заключение

Выявленные ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов CYP2C9*2 с меньшей интенсивностью бо-

Table 4. The severity of gastroenterological symptoms according to the Gastrointestinal Symptom Rating Scale depending on the single nucleotide polymorphisms CYP2C9*2 and CYP2C9*3

Таблица 4. Выраженность гастроэнтерологических симптомов по GSRS в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3

Параметр	CYP2C9*2			CYP2C9*3		
	Генотип		p	Генотип		p
	CC	CT		AA	AC	
Оценка по GSRS, баллы	18 [16; 20]	19 [19; 22]	0,04	19 [17; 20]	17 [15; 20]	0,1

GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale
 Данные представлены в виде Me [25%; 75%]

левого синдрома и CYP2C9*3 с большей выраженностью гастроэнтерологических симптомов демонстрируют необходимость индивидуализации послеоперационного обезболивания у пациентов с данными аллельными вариантами. Персонализация послеоперационного обезболивания на основе выявления данных однонуклеотидных полиморфизмов, вероятно, позволит устранить негативное влияние болевого синдрома на ряд жизненно важных органов и систем. Ввиду наличия вероятных альтернативных путей метаболизма кетопрофена в будущих исследованиях необходима оценка влияния других полиморфизмов генов системы цитохрома P-450 на его эффективность и безопасность.

References / Литература

- Vervoort D, Meuris B, Meyns V, Verbrugge P. Global cardiac surgery: Access to cardiac surgical care around the world. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(3):987-96. DOI:10.1016/j.jtcvs.2019.04.039.
- Czerny M, Schmidli J, Adler S, et al. Current options and recommendations for the treatment of thoracic aortic pathologies involving the aortic arch: an expert consensus document of the European Association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS) and the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(1):133-62. DOI:10.1093/ejcts/ezy313.
- Baumgartner H, Falk V, Bax J, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-91. DOI:10.1093/eurheartj/ehx391.
- Fedak PWM. Make sternotomy great again. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(6):2133-4. DOI:10.1016/j.jtcvs.2018.06.076.
- Ovechkin AM, Bayaliev AA, Ezhevskaya AA, et al. Postoperative analgesia. *Annals of critical care.* 2019;(4):9-33 (In Russ). [Овечкин А.М., Баялиева А.А., Ежовская А.А., и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019;(4):9-33]. DOI:10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016;17(2):131-57. DOI:10.1016/j.jpain.2015.12.008.
- Gregory J, McGowan L. An examination of the prevalence of acute pain for hospitalised adult patients: a systematic review. *J Clin Nurs.* 2016;25(5-6):583-98. DOI:10.1111/jocn.13094.
- Choinière M, Watt-Watson J, Victor JC, et al. Prevalence of and risk factors for persistent postoperative nonanginal pain after cardiac surgery: a 2-year prospective multicentre study. *CMAJ.* 2014;186(7):213-23. DOI:10.1503/cmaj.131012.
- Bjørnnes AK, Parry M, Lie I, et al. The impact of an educational pain management booklet intervention on postoperative pain control after cardiac surgery. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2017;16(1):18-27. DOI:10.1177/1474515116631680.
- Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):5-33. DOI:10.1093/ejcts/ezx314.
- Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1481-92. DOI:10.1016/s0022-5223(03)00125-9.

About the Authors / Сведения об авторах

- Морозова Татьяна Евгеньевна** [Tatiana E. Morozova]
eLibrary SPIN 7917-1951, ORCID 0000-0002-3748-8180
- Шацкий Дмитрий Андреевич** [Dmitry A. Shatsky]
ORCID 0000-0002-2068-2470
- Ших Надежда Валерьевна** [Nadezhda V. Shikh]
eLibrary SPIN 4950-7164, ORCID 0000-0002-0087-1848
- Ших Евгения Валерьевна** [Evgeniya V. Shikh]
eLibrary SPIN 2397-8414, ORCID 0000-0001-6589-7654
- Андрущишина Татьяна Борисовна** [Tatiana B. Andrushchyshina]
eLibrary SPIN 7738-6523, ORCID 0000-0001-7940-4443
- Лукина Мария Владимировна** [Maria V. Lukina]
eLibrary SPIN 4570-6074, ORCID 0000-0003-0032-2651

Благодарности: Кейко Ольге Ивановне – врачу-кардиологу кардиохирургического отделения УКБ №1 (Сеченовский Университет) за помощь в наборе пациентов в ходе исследования.

Acknowledgments: Keiko Olga Ivanovna – cardiologist of the cardiac surgery department of the University Clinical Hospital No. 1 (Sechenov University) for help in recruiting patients during the study.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Гранта Президента РФ для научных школ № НШ-2698.2020.7.

Funding: The study was carried out with financial support from the Grant of the President of the Russian Federation for Scientific Schools No. NSH-2698.2020.7.

- Jamali F, Brocks DR. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet.* 1990;19(3):197-217. DOI:10.2165/00003088-199019030-00004.
- Instructions for the medical use of the drug Ketonal, solution for intravenous and intramuscular administration of 50 mg/ml, 2 ml ampoules [cited 02/20/2021]. Available from: (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кетонал, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл, ампулы 2 мл [цитировано 20.02.2021]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e14cdb69-8e1f-4b65-b0ae-bc5d6f909ba&t=].
- Rodrigues AD. Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics: are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab Dispos.* 2005;33(11):1567-75. DOI:10.1124/dmd.105.006452.
- Zhou SF, Zhou ZW, Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology.* 2010;278(2):165-88. DOI:10.1016/j.tox.2009.08.013.
- Van Booven D, Marsh S, McLeod H, et al. Cytochrome P450 2C9-CYP2C9. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(4):277-281. DOI:10.1097/FPC.0b013e3283349e84.
- Kulich KR, Madisch A, Pacini F, et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;31(6):12. DOI:10.1186/1477-7525-6-12.
- Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):179-84. DOI:10.1159/000339789.
- Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol.* 2009;169(4):505-14. DOI:10.1093/aje/kwn359.
- Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology.* 2007;133(2):465-71. DOI:10.1053/j.gastro.2007.05.025.
- Blanco G, Martínez C, Ladero JM, et al. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(1):37-43. DOI:10.1097/FPC.0b013e3282f305a9.
- Calvo AM, Zupelari-Gonçalves P, Dionisio TJ, et al. Efficacy of piroxicam for postoperative pain after lower third molar surgery associated with CYP2C8*3 and CYP2C9. *J Pain Res.* 2017;6(10):1581-9. DOI:10.2147/JPR.S138147.
- Senagore AJ, Champagne BJ, Dosokey E, et al. Pharmacogenetics-guided analgesics in major abdominal surgery: Further benefits within an enhanced recovery protocol. *Am J Surg.* 2017;213(3):467-72. DOI:10.1016/j.amjsurg.2016.11.008.

- Качанова Анастасия Алексеевна** [Anastasia A. Kachanova]
eLibrary SPIN 1214-8156, ORCID 0000-0003-3194-4410
- Созаева Жаннет Алимовна** [Zhannet A. Sozaeva]
eLibrary SPIN 4138-4466, ORCID 0000-0001-5166-7903
- Шуев Григорий Николаевич** [Grigorii N. Shuev]
eLibrary SPIN 4172-1330, ORCID 0000-0002-5031-0088
- Денисенко Наталья Павловна** [Natalia P. Denisenko]
eLibrary SPIN 5883-6249, ORCID 0000-0003-3278-5941
- Гришина Елена Анатольевна** [Elena A. Grishina]
eLibrary SPIN 3357-3591, ORCID 0000-0002-5621-8266
- Сычев Дмитрий Алексеевич** [Dmitry A. Sychev]
eLibrary SPIN 4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-368

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии

Лукина Ю.В.* , Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М.

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

Цель. Разработка, апробация и валидизация оригинального опросника – шкалы приверженности (ШП) в рамках наблюдательных исследований (НИ) ПРИОРИТЕТ и АНТЕЙ.

Материал и методы. В рамках НИ ПРИОРИТЕТ оценивалась приверженность терапии статинами у 298 пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в течение 3 мес наблюдения. В НИ АНТЕЙ определялась приверженность к приему оральных антикоагулянтов в течение 1 года у 201 пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий. Для оценки приверженности использовался оригинальный опросник ШП, для которого была выполнена внешняя валидизация (референсные методы – валидизированный опросник и врачебный опрос). Определялся коэффициент согласованности каппа Коэна; внутренняя валидизация (согласованность вопросов ШП с помощью корреляционного анализа Спирмена). Также определялись чувствительность и специфичность (ROC-анализ) и ретестовая надежность ШП (альфа Кронбаха).

Результаты. При анализе приверженности к статинам в НИ ПРИОРИТЕТ коэффициент каппа Коэна при выборе референсным методом прямого врачебного опроса составил 0,76 (высокая согласованность); при сопоставлении полученных по ШП данных с результатами валидизированного опросника каппа Коэна=0,28 (низкая согласованность). Высокая внутренняя согласованность вопросов анкеты (коэффициент корреляции=0,78, $p<0,0001$) подтверждает внутреннюю валидность ШП. При оценке основных характеристик модифицированной ШП в рамках НИ АНТЕЙ была получена высокая согласованность результатов ШП и валидизированного опросника: каппа Коэна=0,94 (высокий показатель внешней валидности ШП). Ретестовая надежность ШП составила 0,76 (альфа Кронбаха). Внутренняя согласованность опросника подтверждена сильной, статистически значимой корреляционной связью между вопросами теста: коэффициент корреляции Спирмена=0,80, $p<0,0001$. Чувствительность теста, определенная с помощью ROC-анализа, равна 89%, специфичность – 62%.

Заключение. Разработанный и апробированный новый оригинальный лаконичный опросник (модифицированная версия) – ШП – продемонстрировал высокие показатели надежности, валидности и чувствительности. Это обеспечивает надежность и удобство его применения для оценки различных видов приверженности и определения ведущих факторов неприверженности и позволяет рекомендовать его использование в научных исследованиях и в клинической практике.

Ключевые слова: опросник, приверженность, валидизация, наблюдательные исследования.

Для цитирования: Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности к лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;17(4):576-583. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-02.

The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales

Lukina Y.V.*, Kutishenko N.P., Martsevich S.Y., Drapkina O.M.

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

Aim. Development, testing and validation of the original questionnaire “Adherence Scale” (AS) in the PRIORITY and ANTEY observational studies (OS).

Materials and methods. The OS PRIORITY assessed adherence to statins in 298 patients with high and very high cardiovascular risk for 3 months. The OS ANTEY assessed adherence to oral anticoagulants in 201 patients with non-valvular atrial fibrillation for 1 year. Adherence was assessed using the original AS questionnaire, for which external validation was performed (with the calculation of the Cohen's Kappa coefficient). The reference methods were the validated questionnaire and direct medical interview. And internal validation was performed (consistency of questions on the AS using Spearman's correlation analysis). The sensitivity, specificity (ROC analysis) and retest reliability of the adherence scale (Cronbach's alpha) were also determined.

Results. In the OS PRIORITY Cohen's kappa for the AS and the reference method of direct medical survey was 0.76 (high consistency), and for the AS and the reference method of the validated questionnaire=0.28 (low consistency). High internal consistency of the questionnaire questions (correlation coefficient=0.78, $p<0.0001$) confirms the internal validity of the adherence scale. Evaluation of the main characteristics of the modified AS in the OS ANTEY showed high consistency between the results of the AS and the validated questionnaire: Cohen's kappa=0.94 (high external validity of the AS). The retest reliability of the AS was 0.76 (Cronbach's alpha). The internal consistency of the questionnaire was confirmed by a strong and statistically significant correlation between the test questions: Spearman's correlation coefficient=0.80, $p<0.0001$. The sensitivity of the test, determined using the ROC analysis, was 89%, and the specificity was 62%.

Conclusion. The developed and tested new original questionnaire (modified version) – the AS – showed high indicators of reliability, validity and sensitivity. This ensures its reliability and ease of use for assessing various types of adherence and determining the leading factors of non-adherence, and also allows its use in scientific studies and clinical practice.

Keywords: questionnaire, adherence, validation, observational studies.

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

Received/Поступила: 13.02.2021

Accepted/Принята в печать: 24.05.2021

Введение

Применение разнообразных опросников и шкал широко распространено в медицине. Разработаны опросники по оценке качества жизни (КЖ) больных различными хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) (Сиэтлский опросник КЖ пациентов со стенокардией напряжения, универсальный опросник Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey [MOS SF-36] и др.), госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]), эректильной дисфункции (International Index of Erectile Function [IIEF]), нарушения мочеиспускания, боли, настроения и т.д. [1-4]. Широко используется метод анкетирования и при оценке приверженности пациентов к рекомендованному лечению: разработаны десятки различных опросников и шкал для диагностики приверженности [5]. При выборе опросника по оценке приверженности авторы систематических обзоров по данной проблеме отмечают следующие позиции, на которые следует обращать внимание: был ли опросник валидизирован, и для каких категорий пациентов, для каких нозологий это было сделано, а также, какой метод был выбран в качестве референсного (внешняя валидизация); каковы показатели внутренней согласованности (внутренняя валидность), ретестовой надежности, чувствительности, как сформулированы вопросы (приемлемы и понятны ли они пациентам) – очевидная валидность; определяет ли опросник барьеры приверженности [6,7].

Одними из наиболее известных и широко используемых опросников для оценки приверженности пациентов к лечению являются шкалы Мориски: 4-х вопросная версия и ее доработанный авторами вариант, состоящий из 8 вопросов (4-item & 8-item Morisky Medication Adherence Scale [MMAS-4, MMAS-8]) [8,9]. К преимуществам данных опросников, обеспечившим им популярность у исследователей всего мира, относятся лаконичность, универсальность, удовлетворительные показатели надежности, чувствительности и специфичности, подтвержденная валидность [8,9]. Следует отметить, что валидизация переведенных на русский язык шкал Мориски не проводилась. Кроме того, попытку сохранить в русскоязычной версии MMAS-4 отрицательные утверждения в вопросах (что считается верным психологическим приемом), следует

признать неудачной из-за присутствия двойного отрицания, осложняющего трактовку ответов на русском языке. Текст MMAS-4 (неудачный анонимный перевод), распространенный в Рунете, звучит следующим образом: «1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты? 2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема ЛС? 3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? 4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема ЛС, не пропускаете ли Вы следующий прием?». Результатом применения данной переведенной версии MMAS-4 может стать искажение информации из-за одинакового значения отрицательного и положительного ответов на вопросы с двойным отрицанием в русском языке [5].

Кроме того, заявленные авторами MMAS-4 и MMAS-8 высокие характеристики шкал (чувствительность, специфичность, надежность, внутренняя согласованность) не всегда подтверждались в работах других исследователей [10,11].

Тем не менее, основным препятствием к широкому и доступному использованию валидизированных шкал Мориски стала обязательность авторского разрешения на их применение. Отсутствие оплаченного разрешения приводило к отзыву уже опубликованных научных работ, в которых использовались шкалы Мориски. Результатом этого стал неофициальный призыв мирового научного сообщества отказаться от применения шкал MMAS-4 и MMAS-8 в пользу других опросников по оценке приверженности [12].

В связи с обозначенными проблемами применения для диагностики приверженности шкал Мориски, главной из которых является высокая стоимость разрешения на использование данной авторской методики, была предпринята попытка разработки оригинального опросника для оценки различных видов приверженности у пациентов с ХНИЗ, в частности, у кардиологических больных.

Таким образом, целью и основными задачами исследования были разработка, апробация и валидизация оригинального опросника.

Материал и методы

Реализация поставленных задач проводилась в рамках двух НИ: «ПРИОРИТЕТ» и «АНТЕЙ».

Описание дизайна, протоколов, материала и методов, а также основных результатов данных НИ представлены в предыдущих публикациях [13, 14].

В рамках НИ «ПРИОРИТЕТ» и «АНТЕЙ» был разработан, апробирован, модифицирован и валидизирован оригинальный опросник по оценке приверженности пациентов к лекарственной терапии, получивший название «Шкала приверженности» (ШП).

В НИ «ПРИОРИТЕТ» изучалась приверженность к приему статинов у пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. В данной программе приняли участие 298 человек (143 [48%] женщины), средний возраст которых составил $62,5 \pm 9,2$ года. Наблюдение проводилось в течение 12 нед, в течение которых были выполнены 3 визита: визит включения (В0), визиты 1 (В1) и 3 (В2) мес наблюдения. Во время В0 и В2 пациенты заполняли опросник ШП. Референсными методами для валидизации ШП были выбраны 8-ми вопросная шкала Мориски (ММАС-8), валидизированная, обладающая высокими характеристиками чувствительности и специфичности [9], а также метод прямого врачебного опроса, определявшего, принимал ли пациент рекомендованный ЛП [13].

Апробация ШП с оценкой ее основных характеристик выполнялась и в НИ «АНТЕЙ», в котором изучалась приверженность пациентов с неклапанной формой ФП к приему новых оральных антикоагулянтов (НОАК). В исследование был включен 201 пациент, 83 женщины (41,3%), средний возраст пациентов составил $71,1 \pm 8,7$ лет. При включении в исследование пациентам был рекомендован прием одного из препаратов НОАК. Больные наблюдались в течение 1 года, с промежуточным очным визитом 6 мес ($V_{6\text{мес}}$) и телефонным контактом (ТК) через 12 мес от включения в исследование [14].

При разработке нового опросника по оценке приверженности к лекарственной терапии у пациентов с ХНИЗ были обозначены основные позиции, которым он должен был удовлетворять. Поскольку ШП разра-

батывалась, в частности, как альтернатива шкалам Мориски, была предпринята попытка устранить недостатки референсного метода, при этом не потеряв в удовлетворительных значениях основных характеристик, по

ШКАЛА ПРИВЕРЖЕННОСТИ (модифицированный вариант) «ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ»	
1 Собираетесь ли Вы принимать лекарственные препараты, рекомендованные Вам врачом на данном визите?	
1 Нет	– потенциально не привержен
2 Скорее нет, чем да	– потенциально частично не привержен
3 Скорее да, чем нет	– потенциально частично привержен
4 Да	– потенциально привержен

Figure 1. Adherence scale for determining potential adherence

Рисунок 1. Шкала приверженности для определения потенциальной приверженности

ШКАЛА ПРИВЕРЖЕННОСТИ (модифицированный вариант) «ОБЩАЯ ФАКТИЧЕСКАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ»	
1 Назначал ли Вам лечащий врач лекарственную терапию?	
1 Нет	
2 Да	
2 Нарушаете ли Вы рекомендации Вашего лечащего врача в отношении приема лекарственных препаратов (регулярности приема, соблюдения дозировки препарата, кратности и времени приема лекарственного средства и т.д.):	
1 Да, я не стал принимать назначенные препараты (4 балла)	
2 Да, я прекратил начатый прием препаратов (3 балла)	
3 Да, я принимаю лекарства нерегулярно, самостоятельно прекращаю прием лекарства или меняю дозу, кратность, время приема препаратов (2 балла)	
4 Да, я иногда забываю принять препараты (1 балл)	
5 Нет, я принимаю лекарства строго согласно рекомендациям врача (0 баллов)	
3 Если Вы не стали принимать или прекратили прием назначенных лекарственных препаратов, назовите ведущую причину этого	
1 Забываю принять препараты	
2 Опасаюсь побочных эффектов, вреда здоровью при длительном приеме лекарств	
3 Возникли побочные эффекты лекарственной терапии	
4 Отсутствие ощутимого эффекта (улучшения) от лечения	
5 Принимаю очень много разных лекарственных препаратов	
6 У меня очень сложная схема приема лекарств (много раз в день, помногу таблеток)	
7 Высокая цена препаратов	
8 Сомневаюсь в необходимости назначенного мне лечения	
9 Не хочу принимать лекарства постоянно длительно	
10 Другое (укажите) _____	
Ключ к шкалам приверженности	
0 баллов	– полная приверженность;
1 балл	– частичная, неполная приверженность, ненамеренные нарушения ВР ;
2 балла	– частичная, неполная приверженность, намеренные нарушения ВР ;
3 балла	– частичная, вторичная неприверженность
4 балла	– полная, первичная неприверженность
ВР - врачебные рекомендации	

Figure 2. Adherence scale for determining actual overall adherence

Рисунок 2. Шкала приверженности для определения фактической общей приверженности

которым оцениваются психодиагностические методики: надежность, внутренняя согласованность, валидность, а также сохранить присущие шкалам MMAS преимущества: лаконичность, простоту получения и интерпретации результатов. По аналогии со шкалами Мориски вопросы ШП преимущественно были закрытого типа, с использованием утверждений, отражающих неприверженное поведение для исключения психологической тенденции человека отвечать на вопрос «да» (в модифицированной версии опросника).

Учитывая, что приверженность/неприверженность бывает различных видов, для их диагностики были разработаны несколько модификаций ШП. С помощью нового опросника можно определить

- потенциальную (намерения пациента принимать лекарственные препараты [ЛП]) (рис. 1) и фактическую (реальные действия пациента в отношении приема ЛП) приверженность;
- первичную (отказ начать прием ЛП) и вторичную (прекращение приема ЛП) неприверженность;
- намеренную (самостоятельное изменение, отказ или прекращение лечения пациентом) и ненамеренную (по причине забывчивости) неприверженность;
- приверженность частичную (прием ЛП с нарушениями врачебных рекомендаций [ВР]) и полную (прием ЛП в полном соответствии с ВР);
- частичную и полную неприверженность (отказ или прекращение начатого приема ЛП, соответственно);
- а также выявить основные барьеры приверженности (рис. 2).

Для сопоставления и внешней валидизации ШП по данным НИ «ПРИОРИТЕТ» результаты обеих шкал (ШП и MMAS-8) были представлены дихотомически: привержен/не привержен. В связи с выявленным в НИ «ПРИОРИТЕТ» чрезмерно строгим критерием авторского ключа к MMAS-8 по оценке полностью приверженных пациентов (соблюдающих все врачебные рекомендации в отношении приема ЛП) и неудовлетворительной диагностикой данного вида приверженности, частично приверженные по результатам

MMAS-8 пациенты были определены как приверженные [15]. По ШП пациенты с любым нарушением приверженности (частично приверженные, частично неприверженные и полностью неприверженные) оценивались как неприверженные [14, 15].

С помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0 для валидизации оригинального опросника применялся метод внешней валидизации с оценкой коэффициента согласованности (каппа Коэна) результатов ШП с данными референсных методик. Выполнялся анализ надежности с определением коэффициента альфа Кронбаха, кроме того, проводился корреляционный ранговый анализ Спирмена для оценки внутренней валидности опросника. Чувствительность и специфичность определялись путем использования ROC-анализа (receiver operating characteristic) с построением ROC-кривой бинарной классификации признака (привержен/не привержен).

Результаты

Результаты оценки приверженности с помощью оригинальной и валидизированной шкал приверженности, а также путем прямого врачебного опроса (косвенные методы диагностики приверженности) представлены в табл. 1. С помощью ШП (n=281) и прямого врачебного опроса (n=298) при включении в исследование (V₀) определялась потенциальная приверженность (намерение пациента принимать рекомендованный ЛП). По ШП (n=181) определялась исходная приверженность к приему статинов при условии, что их назначил врач, по результатам MMAS-8 (n=292) также диагностировалась исходная общая приверженность больных к выполнению врачебных рекомендаций.

Коэффициент согласованности каппа Коэна при выборе референсным методом прямого врачебного опроса составил 0,76 (высокая согласованность); при сопоставлении полученных по ШП данных с результатами MMAS-8 каппа Коэна=0,28 (низкая согласованность).

Table 1. Results of assessing adherence using the adherence scale, MMAS-8 and medical survey in the observational study "PRIORITY"

Таблица 1. Результаты оценки приверженности с помощью шкал ШП, MMAS-8 и врачебного опроса в НИ «ПРИОРИТЕТ»

Число опрошенных пациентов/ приверженные/ неприверженные, n (%)	ШП Всего/привержены/ не привержены	MMAS-8 Всего/привержены/ не привержены	Врачебный опрос Всего/привержены/ не привержены
Потенциальная приверженность (Визит 0), n (%)	281 (100)/244 (86,8)/37 (13,2)	-	298 (100)/286 (96)/12 (4)
Визит 0 (включение)*, n (%)	181 (100)/118 (65,2)/64 (34,8)	292 (100)/106 (36,3)/186 (63,7)	-
Визит 2 (3 мес наблюдения), n (%)	294 (100)/260 (88,4)/34 (11,6)	188 (64,4)/104 (35,6)	298 (100)/262 (88)/36 (12)

*оценка исходной приверженности к лечению статинами при условии назначения их врачом
 ШП – шкала, приверженности, MMAS – Morisky Medication Adherence Scale

ШКАЛА ПРИВЕРЖЕННОСТИ (модифицированный вариант) «ФАКТИЧЕСКАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К КОНКРЕТНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТАМ»	
1 Назначал ли Вам лечащий врач лекарственную терапию?	
1	Нет
2	Да
2 Нарушаете ли Вы рекомендации Вашего лечащего врача в отношении приема лекарственных препаратов (препарата) (регулярности приема, соблюдения дозировки препарата, кратности и времени приема лекарственного средства и т.д.):	
1	Да, я не стал принимать назначенные препарат (-ы). Укажите, какой препарат (препараты) Вы не стали принимать _____
2	Да, я прекратил начатый прием препарата (-ов). Укажите, какой препарат (препараты) Вы начали, но прекратили принимать _____
3	Да, я принимаю лекарство (-а) нерегулярно, самостоятельно прекращаю прием лекарства или меняю дозу, кратность, время приема препаратов. Укажите, в отношении какого (каких) препарата (-ов) Вы так поступаете _____
4	Да, я иногда забываю принять препарат (-ы). Укажите, какой препарат (препараты) Вы забываете принимать _____
5	Нет, я принимаю лекарства строго согласно рекомендациям врача
3 Если Вы не стали принимать или прекратили прием назначенных лекарственных препаратов, назовите ведущую причину этого	
1	Опасаясь побочных эффектов, вреда здоровью при длительном приеме лекарств. Отметьте, для какого (каких) препарата (-ов) _____
2	Возникли побочные эффекты лекарственной терапии. Отметьте, при приеме какого (каких) препарата (-ов) _____
3	Опасаясь побочных эффектов, вреда здоровью при длительном приеме лекарств. Отметьте, для какого препарата (-ов) _____
4	Отсутствие ощутимого эффекта (улучшения) от лечения. Отметьте, для какого (каких) препарата (-ов) _____
5	Принимаю очень много разных лекарственных препаратов
6	У меня очень сложная схема приема лекарств (много раз в день, помногу таблеток)
7	Высокая цена препаратов. Отметьте, для какого (каких) препарата (-ов) _____
8	Сомневаюсь в правильности назначенного мне лечения (если для какого-то конкретного (-ых) препарата (-ов), укажите _____)
9	Не хочу принимать лекарства постоянно длительно (если для какого-то конкретного (-ых) препарата (-ов), укажите _____)
10	Другое (укажите) _____
Ключ к шкалам приверженности	
0 баллов	– полная приверженность;
1 балл	– частичная, неполная приверженность, ненамеренные нарушения ВР ;
2 балла	– частичная, неполная приверженность, намеренные нарушения ВР ;
3 балла	– частичная, вторичная неприверженность
4 балла	– полная, первичная неприверженность
ВР - врачебные рекомендации	

Figure 3. Adherence scale for determining actual adherence to specific medications (points are calculated for each medication separately, similar to the adherence scale key to assess overall actual adherence)

Рисунок 3. Шкала приверженности для определения фактической приверженности к конкретным лекарственным препаратам (расчет баллов проводится для каждого ЛП отдельно, аналогично ключу ШП для оценки общей фактической приверженности)

Ранговый корреляционный анализ Спирмена показал наличие сильной, статистически значимой корреляции, характеризующей внутреннюю согласованность вопросов анкеты (коэффициент корреляции=0,78, $p < 0,0001$), что подтверждает внутреннюю валидность опросника. Следует подчеркнуть, что в силу специфики формулировки вопросов ШП корреляционный анализ выполнялся для переменных показателя приверженности (привержен/не привержен) и наличия барьеров приверженности (нет барьеров/есть барьеры). Показатель ретестовой надежности альфа Кронбаха для ШП составил 0,38.

Учитывая выявленные в НИ «ПРИОРИТЕТ» недостатки ШП, заключающиеся в положительных утверждениях вопросов теста (ответ «да» подразумевал хорошую приверженность больного к лечению), анкета была модифицирована. При сохранении общей структуры опросника была выполнена инверсия положительного (в отношении приверженности) утверждения на отрицательное для исключения психологической тенденции человека отвечать на вопрос «да» (в первоначальной формулировке, вопрос 2, например, звучал следующим образом: «Соблюдаете ли Вы рекомендации Вашего лечащего врача в отношении приема лекарственных препаратов?»). В модифицированной версии этот же вопрос сформулирован так: «Нарушаете ли Вы рекомендации Вашего лечащего врача в отношении приема лекарственных препаратов?» (см. рис. 2). Кроме того, в модифицированную версию опросника были введены уточнения, позволяющие оценить приверженность к конкретным ЛП в составе многокомпонентной лекарственной терапии (рис. 3).

В НИ «АНТЕЙ» использовалась классификация ответов, аналогичная примененной в НИ «ПРИОРИТЕТ». Результаты оценки приверженности пациентов (с помощью ММАС-8 и ШП) к приему НОАК через 6 и 12 мес наблюдения (визит В_{6 мес} и телефонный контакт – ТК, соответственно) представлены на рис. 4.

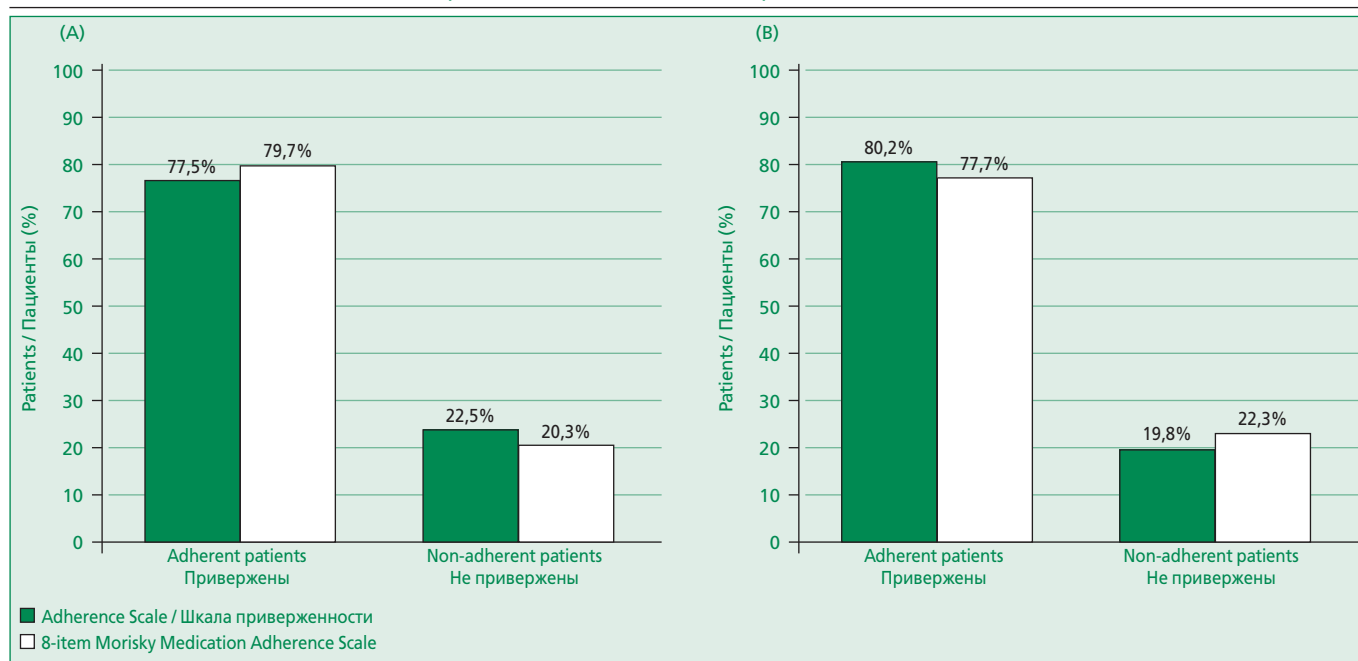


Figure 4. Results of assessing patients' adherence (using MMAS-8 and the adherence scale) to oral anticoagulants after 6 and 12 months of observation

Рисунок 4. Результаты оценки приверженности пациентов (с помощью MMAS-8 и ШП) к приему НОАК через 6 (А) и 12 (В) мес наблюдения

С помощью ШП также оценивалась первичная и вторичная неприверженность (отказ начать прием или прекращение приема рекомендованного ЛП). Через 12 мес наблюдения (ТК) по ШП были диагностированы 15 (7,6%) случаев первичной неприверженности. По результатам MMAS-8 были идентифицированы только 9 (60%) из этих 15 пациентов, а 6 человек были расценены как приверженные к лечению, хотя прием препарата они не начали.

При оценке основных характеристик модифицированной ШП (референсный метод – MMAS-8 с дихотомической градацией ответов) была получена высокая согласованность результатов валидизированного и оригинального опросника: каппа Коэна=0,94 (высокий показатель внешней валидности ШП). Ретестовая надежность ШП составила 0,76 (альфа Кронбаха). Внутренняя согласованность опросника подтверждена сильной, статистически значимой корреляционной связью между вопросами теста (выполнено преобразование, аналогичное проведенному в НИ «ПРИОРИТЕТ»): коэффициент корреляции Спирмена=0,80 ($p < 0,0001$).

По результатам НИ «АНТЕЙ» была предпринята попытка выполнения ROC-анализа. В связи с небольшим количеством неприверженных пациентов построение качественной модели логистической регрессии оказалось невозможным, поэтому в качестве вероятностей были использованы дихотомические результаты ШП, референсным методом являлся MMAS-8 с дихотомической градацией ответов. Использовалась ROC-кривая

бинарного классификатора (привержен/не привержен) со значениями 0 или 1 и графиком в виде двух отрезков $(0,0) \rightarrow (1 - \text{специфичность}, \text{чувствительность}) \rightarrow (1,1)$. Чувствительность теста, определенная с помощью ROC-анализа, получилась равной 89%, специфичность – 62% (отрезная точка 0,7).

Обсуждение

Постулат о достаточной сложности разработки качественного и удобного опросника [16,17] для определения приверженности к лечению подтверждается результатами выполненной работы. Целый ряд трудностей проистекает из-за имеющегося изначально антагонизма между различными важными характеристиками анкеты. Так, например, в обратной зависимости, как правило, находятся показатели чувствительности и специфичности опросника. Надежность анкеты находится в прямой зависимости от количества включенных в нее вопросов и прямо пропорциональна квадратному корню от этого числа [16-19]. Наоборот, удобство применения данного психодиагностического метода в условиях реальной клинической практики во многом обусловлено краткостью опросника [7]. Большое значение имеет соблюдение правил формулировки вопросов, обусловленных особенностями психологии человека: рекомендуется представлять вопросы анкеты в виде утверждений, причем, утверждений отрицательного аспекта изучаемой проблемы (например, того, что человек нарушает врачебные рекомендации по приему ЛП, или не принимает препарат

вовсе) в связи с психологической склонностью людей отвечать на вопросы положительно. Следует учитывать, что вопросы закрытого типа позволяют получить более формализованную и легко интерпретируемую информацию, но в то же время неизбежно огрубляют данные. Информация, полученная на основании вопросов открытого типа, более точна и достоверна, но сложно поддается формализации, статистической обработке и трудно интерпретируема.

Выявленная нами динамика основных характеристик ШП (показателей надежности, внешней и внутренней валидности анкеты), вероятно, объясняется как выполненной, в соответствии с перечисленными выше причинами, модификацией опросника, так и с различными выборками больных двух НИ, что оказало влияние на некоторые показатели, в частности, надежность и внутреннюю согласованность ШП.

Валидизация опросников, применяемых для оценки приверженности к приему ЛП, осложняется отсутствием диагностического метода «золотого стандарта». В результате, согласно рекомендациям специалистов по психодиагностике, валидизация выполняется, в том числе, на основании сравнения полученных результатов с данными уже валидизированных и применяемых опросников, которые, тем не менее, не лишены собственных недостатков [2,5].

Дополнительным затруднением, с которым сталкиваются исследователи при оценке приверженности к лечению, является многокомпонентность современной лекарственной терапии и различная приверженность пациента к разным ЛП, подтвержденная авторами ряда исследований [20,21]. Вероятно, именно этим фактом можно объяснить выявленную рассогласованность результатов оценки первичной неприверженности с помощью MMAS-8 и ШП. MMAS-8 определяет общую поведенческую реакцию пациента в отношении фармакотерапии, а модифицированная ШП позволяет оценить приверженность к конкретному ЛП. Согласно данным НИ, «АНТЕЙ» MMAS-8 определил только 60% случаев первичной неприверженности к приему НОАК, диагностировав неприверженных больных, которые так и не начали прием рекомендованного им орального антикоагулянта (т.е. были первично не привержены), как приверженных к лечению.

Выявленные различия в показателе ретестовой надежности по результатам НИ «ПРИОРИТЕТ» и НИ «АНТЕЙ», вероятно, обусловлены более выраженной динамикой приверженности в первом исследовании [15] по сравнению с программой «АНТЕЙ», где, хотя и отмечалось изменение показателей приверженности, но в среднем, в течение всего годового срока наблюдения около 80% больных оставались приверженными к рекомендованной терапии [14].

Следует подчеркнуть, что при максимальной краткости разработанного опросника ШП позволяет диагностировать основные виды приверженности/неприверженности, а также определяет ведущие барьеры приверженности, т.е. отвечает основным критериям оценки различных анкет по приверженности [7].

Валидизированная ШП была одобрена и утверждена Национальным обществом доказательной фармакотерапии (НОДФ), что нашло отражение в изменении названия опросника – «Шкала приверженности НОДФ». «Шкала приверженности НОДФ» была рекомендована одноименным обществом для диагностики приверженности у пациентов с ХНИЗ.

Заключение

Таким образом, разработанный и апробированный новый оригинальный опросник (модифицированная версия) «Шкала приверженности НОДФ» отличается лаконичностью, продемонстрировал высокие показатели надежности, валидности, чувствительности. Это обеспечивает надежность и удобство его применения для оценки различных видов приверженности и определения ведущих факторов неприверженности и позволяет рекомендовать его использование в научных исследованиях и в клинической практике.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Наблюдательные исследования «АНТЕЙ» и «ПРИОРИТЕТ» выполнены при спонсорской поддержке АО «Байер» и ООО «ОЗОН».

Funding: The observational studies ANTEY and PRIORITET were performed with the sponsorship of Bayer and OZON.

References / Литература

1. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):333-41. DOI: 10.1016/0735-1097(94)00397-9.
2. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.
3. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70. DOI:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
4. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49(6):822-30. DOI:10.1016/s0090-4295(97)00238-0.
5. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Drapkina OM. Questionnaires and scores for assessing medication adherence – advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2562 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2020;19(3):2562]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2562.
6. Nguyen TM, Caze AL, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2014;77(3):427-45. DOI:10.1111/bcp.12194.
7. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc.* 2011;51(1):90-4. DOI:10.1331/JAPhA.2011.09154.
8. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med Care.* 1986;24:67-73. DOI:10.1097/00005650-198601000-00007.
9. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(5):348-54. DOI:10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
10. Pineiro F, Gil V, Donis M, et al. The validity of 6 indirect methods for assessing drug treatment compliance in arterial hypertension. *Aten. Primaria.* 1997;19(7):372-4.
11. Arnet I, Metaxas C, Walter PN. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale translated in German and validated against objective and subjective polypharmacy adherence measures in cardiovascular patients. *J Eval Clin Pract.* 2015;21(2):271-7. DOI:10.1111/jep.12303.
12. Marcus A. Pay up or retract? Survey creator's demands for money rile some health researchers. *Science.* Washington, DC: ScienceMag.org; 2017 [cited by May 30, 2021]. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2017/09/pay-or-retract-survey-creators-demands-money-rile-some-health-researchers>. DOI:10.1126/science.aap9445.
13. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Features and main problems of treating patients with high and very high cardiovascular risk with statins in real clinical practice (according to the data of the "PRIORITET" research). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(6):52-60 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Особенности и основные проблемы лечения статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики (по данным наблюдательного исследования "ПРИОРИТЕТ"). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2018;17(6):52-61. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-52-61.
14. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(6):864-72 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(6):864-72]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.
15. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. on behalf of the working group of the observational study PRIORITY. Adherence to Statins Therapy of High and Very High Cardiovascular Risk Patients in Real Clinical Practice: Diagnostics and Possible Ways to Solve the Problem (According to the PRIORITY Observational Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(6):891-900 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(6):891-900]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900.
16. Akimova MK, ed. *Psychodiagnostics. Theory and practice.* 4th edition. Moscow: Yurayt Publishing House; 2016 (In Russ.) [Акимова М.К., ред. *Психодиагностика. Теория и практика.* 4-е издание. М.: Издательство Юрайт; 2016].
17. Belova AN, ed. *Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery.* 3rd edition. Moscow: Practical Medicine; 2018 (In Russ.) [Белова А.Н., ред. *Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии.* 3-е издание. М.: Практическая медицина; 2018].
18. Schofield MJ, Forrester-Knauss C. *Surveys and questionnaires in health research.* In: Liampittong P, Ed. *Research methods in health: Foundations for evidence-based practice.* 2nd edition. South Melbourne, Vic: Oxford University Press; 2013.
19. Anastasi A, Urbina S. *Psychological testing.* 7th edition. St. Petersburg: Peter; 2005 (In Russ.) [Анастаси А., Урбина С. *Психологическое тестирование.* 7-е издание. СПб.: Питер; 2005].
20. Viana M, Laszczynska O, Mendes S, et al. Medication adherence to specific drug classes in chronic heart failure. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014;20(10):1018-26. DOI:10.18553/jmcp.2014.20.10.1018.
21. deVries ST, Keers JC, Visser R, et al. Medication beliefs, treatment complexity, and non-adherence to different drug classes in patients with type 2 diabetes. *J Psychosom Res.* 2014;76(2):134-8. DOI:10.1016/j.jpsychores.

About the Authors / Сведения об Авторах

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]
eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099
Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]
eLibrary SPIN 7893-9865, ORCID 0000-0001-6395-2584

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362
Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Подходы к оценке качества наблюдательных исследований клинической практики, основанных на анализе «больших данных»

Гиляревский С.Р.*

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Статья посвящена обсуждению проблем оценки качества обсервационных исследований реальной клинической практики и определению их места в иерархии доказательной информации. Рассматривается понятие «большие данные» и приемлемость использования такого термина для обозначения крупных обсервационных исследований. Приводятся данные об ограничениях административных баз данных и баз данных страховых заявок при выполнении обсервационных исследований для оценки эффектов вмешательств. Обсуждается понятие вмешивающихся факторов, влияющих на результаты обсервационных исследований. Рассматриваются современные подходы к уменьшению выраженности систематически ошибок в исследованиях реальной клинической практики. Приводятся критерии оценки качества обсервационных фармакоэпидемиологических исследований и принципиальные отличия от рандомизированных клинических исследований. Обсуждаются результаты систематических обзоров исследований реальной клинической практики для оценки эффектов применения прямых пероральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: исследования реальной клинической практики, «большие данные», фармакоэпидемиологические исследования, прямые пероральные антикоагулянты.

Для цитирования: Гиляревский С.Р. Подходы к оценке качества наблюдательных исследований клинической практики, основанных на анализе «больших данных». *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):584-593. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-01.

Approaches to Assessing the Quality of Observational Studies of Clinical Practice Based on the Big Data Analysis

Gilyarevsky S.R.*

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

The article is devoted to the discussion of the problems of assessing the quality of observational studies in real clinical practice and determining their place in the hierarchy of evidence-based information. The concept of “big data” and the acceptability of using such a term to refer to large observational studies is being discussed. Data on the limitations of administrative and claims databases when performing observational studies to assess the effects of interventions are presented. The concept of confounding factors influencing the results of observational studies is discussed. Modern approaches to reducing the severity of bias in real-life clinical practice studies are presented. The criteria for assessing the quality of observational pharmacoepidemiological studies and the fundamental differences between such studies and randomized clinical trials are presented. The results of systematic reviews of real-life clinical trials to assess the effects of direct oral anticoagulants are discussed.

Key words: clinical practice studies, big data, pharmacoepidemiological studies, direct oral anticoagulants.

For citation: Gilyarevsky S.R. Approaches to Assessing the Quality of Observational Studies of Clinical Practice Based on the Big Data Analysis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):584-593. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-01.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sgilyarevsky@rambler.ru

«Большие данные» и «данные клинической практики» как возможный источник доказательной информации

Термин «данные реальной клинической практики» (ДРКП) нередко используют для обозначения обсервационных, или наблюдательных, исследований, основанных на анализе так называемых «больших данных» – «big data» (БД). Отсутствует согласованное мнение по поводу определения ДРКП, но обычно к ним относят «данные о состоянии здоровья пациентов и/или предоставлении медицинской помощи, которые получают из разных источников» [1]. На использование

БД возлагают большие надежды как на источник получения научно обоснованных ДРКП. Впрочем, следует отметить, что формально медицинские данные, которые анализируют как ДРКП, в большинстве случаев нельзя относить к БД. Пороговый объем информации, который определяют как БД, измеряется в терабайтах (10^{12} байт), петабайтах (10^{15} байт) или даже эксабайтах (10^{18} байт) [2].

Источниками медицинской информации, которые пусть и условно относят к БД, обычно служат электронные медицинские карты (ЭМК), административные базы данных или базы данных страховых компаний [3].

Основной характеристикой БД считается объем данных и их сложность. Обычно при описании сложности БД используют три английские буквы «V»: volume,

Received/Поступила: 16.08.2021

Accepted/Принята в печать: 20.08.2021

variety, velocity, что, помимо большого объема данных, означает их разнообразие и скорость обновления [2,4,5]. Термин БД используют для описания больших массивов информации, которые делают трудными обработку баз данных вследствие сочетания их большого размера, высокой частоты обновления или ошибок, обусловленных действием дополнительной неоднородности [4]. Следует отметить, что БД и ДРКП нельзя считать синонимами, однако ДРКП могут использовать БД, и важно определить условия, при которых их использование при анализе ДРКП позволяет сделать результаты источником доказательной информации.

Однако очевидно, что рандомизированные клинические исследования (РКИ) остаются стандартным методом получения научных доказательств эффективности вмешательств, и в настоящее время неясно, могут ли результаты наблюдательных исследований хотя бы отчасти отвечать на те же вопросы, на которые дают ответ результаты крупных и хорошо организованных РКИ [3].

Использование рандомизации при оценке эффективности вмешательства считается одним из основных принципов доказательной медицины [6]. Нерандомизированные, т.е. наблюдательные (или наблюдательные) исследования, в первую очередь, с проводят с описательными целями. Они имеют ограниченные возможности для сравнения эффектов вмешательств в связи с невозможностью надежно устранить вмешивающиеся факторы («confounders»), то есть, возможные источники систематических неизмеренных (или в принципе неизмеримых) факторов, если такие вмешивающиеся факторы имеют связь с изучаемым воздействием фактором при отсутствии причинно-следственной связи с ним, но при наличии причинно-следственной связи с изучаемым клиническим исходом [7]. О влиянии вмешивающегося фактора на результаты исследования говорят в тех случаях, когда кажущаяся очевидной причинно-следственная связь между изучаемым вмешательством и клиническим исходом, по крайней мере, отчасти, обусловлена влиянием третьего (вмешивающегося) фактора [8]. С целью уменьшения различий между группами в наблюдательных исследованиях по учетным характеристикам используют несколько методов анализа, но ни один из них не позволяет учитывать неизмеренные, или в принципе неизменяемые характеристики участников исследования [6]. Следует отметить, что в целом примерно для 90% клинических рекомендаций отсутствуют подтверждения, полученные в ходе выполнения крупных РКИ с высоким качеством [9], поэтому понимание ограниченных доказательных возможностей наблюдательных исследований представляется важным.

Вопросы к статистическим методам и качеству данных, полученных в исследованиях клинической практики

Обычно при оценке приемлемости использования БД в наблюдательных исследованиях необходимо ответить на три вопроса: 1) соответствуют ли данные целям исследования; 2) соответствует ли качество данных целям исследования; 3) приемлемо ли выполнение более подробного статистического анализа, особенно в тех случаях, когда предполагаемая точность выводов завышена [3].

Во-первых, большие базы данных могут недостаточно отражать популяцию, которая представляет интерес, а большое число данных не означает, что встречаемость определенных факторов или абсолютный риск могут быть оценены без систематической ошибки. Отсутствие репрезентативности нередко вызывает меньшую озабоченность, когда основное внимание уделяется установлению относительных связей, т.е. отношению рисков. Во-вторых, наличие большого массива данных об индивидуальных характеристиках пациентов не устраняет необходимость измерения систематических ошибок и оценки пропущенных данных.

Качество данных, собираемых в условиях клинической практики, должно особенно тщательно проверяться [3]. Это обусловлено, например, тем, что ЭМК заполняют разные врачи, и такие записи могут различаться по подробности и точности. Более того, по разным причинам некоторые данные могут быть пропущены, а сами данные отражают лишь те показатели, которые регистрируют в клинической практике [10]. Не так давно стали учитывать и данные, предоставляемые самими пациентами, включая оценку ими симптомов заболевания в условиях повседневной жизни. Надежность таких данных подвергают сомнению в связи с возможностью систематических ошибок. Например, такие ошибки могут быть обусловлены социальными предпочтениями пациента (например, указанная им частота приема препарата может быть некорректной), а также неточностями воспоминания, ошибками измерения определенных показателей, например, измерения АД в домашних условиях [11,12].

Несмотря на то, что оценка большого числа показателей, получаемых в клинической практике, позволяет учитывать множество вмешивающихся факторов, анализ таких факторов представляет собой самостоятельную и очень непростую проблему [13]. К сожалению, при проведении популяционных эпидемиологических исследований, предпринимаемых для оценки большого числа действующих на пациента факторов и оценки частоты развития клинических исходов, может не регистрироваться подробная информация, отражающая

все характеристики пациента, и может отсутствовать детальная информация о вмешательствах, клинических исходах или вмешивающихся факторах [14].

Считается, что получение доказательной информации, основанной на анализе ДРКП, должно регулироваться тщательно разработанными рекомендациями, а выполнение анализа – тщательно контролироваться для обеспечения точных и неискаженных систематическими ошибками результатов [15].

Необходимость рекомендаций по проведению фармакоэпидемиологических исследований

Одна из главных трудностей интерпретации фармакоэпидемиологических исследований состоит в невозможности точного учета вмешивающегося фактора как показания к применению препарата. Другая проблема состоит в точности данных, собираемых в условиях клинической практики. Особенно это касается информации, полученной в базах данных страховых компаний или баз данных, созданных для выставления счетов за медицинские услуги (например, в так называемых административных базах данных). Ограниченность такого источника информации, используемого для выполнения фармакоэпидемиологического исследования, заключается в трудности идентификации участников исследования и в оценке истинной экспозиции препарата, а также в наличии вмешивающихся факторов и возможности учета неблагоприятных клинических исходов только на основании кодов. В таких случаях следующая важная информация может быть либо ограничена, либо недоступна: показания к применению препарата, личные предпочтения пациента, роль врача и пациента в выборе определенной тактики лечения, а также наличие любых противопоказаний к использованию определенного лекарственного средства и тяжесть заболевания. Все указанные вмешивающиеся факторы могут исказить полученные результаты оценки связи между применением определенного препарата и частотой развития изучаемого неблагоприятного клинического исхода. Даже в случае использования клинических данных (например, записей в ЭМК) показания или противопоказания к назначению препарата могут не регистрироваться, или такие сведения могут содержаться в области для свободного заполнения текстовой информации (и не подлежат формализованному автоматическому анализу), что исключает их использование при выполнении фармакоэпидемиологических исследований. Таким образом, информация об очень важных вмешивающихся факторах может быть недоступна как для исследователей, так и для врачей. Поэтому авторы исследований должны сообщать о возможных вмешивающихся факторах при использовании данных,

полученных в условиях клинической практики, а также следует отмечать, какие подходы были предприняты к уменьшению влияния таких факторов на полученные результаты [16].

Рекомендуется включать в раздел статьи «обсуждение» или в «выводы» текст с уточнением того, могут ли полученные результаты быть объяснены вмешивающимися факторами, связанными с предпочтительным назначением вмешательства. Такие уточнения помогут уменьшить возможность неправильного использования представленной в статье информации для принятия клинического решения и повысить доверие к полученной доказательной информации и ее интерпретации. Такие пояснения могут содержать данные о любом вторичном анализе, выполненном для оценки надежности полученных результатов и альтернативном их объяснении. Например, для уточнения того, различались ли пациенты из учаемых групп по предпочтительности назначения определенного вмешательства при наличии сходных заболеваний. Если анализировали базы данных страховых компаний, то важно указать, учитывалась ли дата регистрации пациента в базе данных, и обсудить влияние на результаты исследования пропущенных данных о ранее применявшемся лечении или ранее развившихся исходах.

Формализованная оценка качества фармакоэпидемиологических исследований

Разработано довольно много рекомендаций по проведению обсервационных исследований, но отсутствуют специальные рекомендации по проведению исследований, основанных на анализе ДРКП, результаты которых используют регуляторные органы для одобрения определенных показаний к применению лекарственных препаратов. Широко используемые рекомендации по подготовке публикаций с отчетом о результатах обсервационных исследований включают такие, как RECORD (REporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data) [17] и STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) [18]. Рекомендации RECORD были основаны на систематическом обзоре наиболее существенных недостатков в отчетах о результатах обсервационных исследований, в которых использовали информацию, полученную в условиях клинической практики [19].

В современных рекомендациях по правилам сообщений результатов нерандомизированных исследований обычно содержится контрольный список (checklist), который позволяет избежать наиболее частых ошибок в отчетах о подобных исследованиях. Очевидно, что с помощью такого списка можно оце-

нивать и качество уже опубликованных исследований. В частности, в рекомендациях RECORD содержится контрольный список, состоящий из 13 вопросов. После опубликования документа он был одобрен более чем 20 центральными медицинскими журналами.

Методологическая сложность фармакоэпидемиологических исследований определяет потребность в более строгих и специфичных рекомендациях для выполнения фармакоэпидемиологических исследований по сравнению с рекомендациями RECORD и STROBE. С этой целью были разработаны специфичные рекомендации RECORD-PE (REporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data Pharmacoepidemiological Research) [16] для оценки качества фармакоэпидемиологических исследований. Следует отметить, что, в отличие от ранее предложенных соответствующих рекомендаций, в которых основное внимание уделялось оценке качества отчетов о результатах обсервационных исследований, в RECORD-PE акценты делаются на принятых методологических подходах к выполнению фармакоэпидемиологических исследований и оценке качества публикаций с отчетом об их результатах [20-22].

Контрольный список для оценки качества фармакоэпидемиологических исследований в рекомендациях RECORD-PE

Контрольный список для оценки качества фармакоэпидемиологических исследований, разработанный в ходе подготовки рекомендаций RECORD-PE, создавался при участии международных экспертов, которые в ходе регулярных телеконференций и с помощью электронных сообщений вносили поправки в исходный документ. Окончательный вариант был принят после очного обсуждения на совещании 25 августа 2017 г. Для включения в окончательный контрольный список каждого предлагаемого пункта необходимо было согласие более 80% экспертов по поводу его содержания и формы. Кроме того, до принятия окончательного варианта контрольного списка в него были внесены поправки, сделанные членами Международного общества специалистов по фармакоэпидемиологии.

В целом контрольный список рекомендаций RECORD-PE включает 22 пункта. Остановимся подробнее на тех пунктах контрольного списка, которые отличаются от ранее предложенных в рекомендациях RECORD и STROBE (нумерация как в оригинале). В целом таких пунктов было 7 (табл. 1).

Таким образом, знакомство с указанными в блоке критериями оценки позволяет предположить трудность соответствия всем указанным в рекомендациях RECORD-PE требованиям к фармакоэпидемиологическому исследованию.

Административные базы данных и базы данных страховых заявок как источник данных в фармакоэпидемиологических исследованиях

Формируемые проспективно базы данных, например, базы данных страховых заявок или записей в ЭМК наиболее часто используют в качестве источника информации для проведения исследований, цель которых состоит в оценке особенности использования препарата в условиях клинической практики, а также для получения данных об эффективности и безопасности применения его в таких условиях. Транзакционные базы данных предоставляют проспективно накопленную информацию о применяемых методах лечения и клинических исходах у миллионов пациентов. Считается, что размер таких баз данных продолжает неуклонно увеличиваться, содержащаяся в них информация становится более детализированной и доступной за счет установления связей между данными, их стандартизации и возможностью широкого использования [23]. Очевидно, что использование таких проспективно сформированных баз данных позволяет оценивать эффекты применения лекарственных средств в группах пациентов, которые не были включены в РКИ, например у беременных, пациентов очень пожилого возраста или имеющих большое число сопутствующих заболеваний, что позволяет точнее отражать клиническую практику использования препарата и его действие в условиях полифармакотерапии. Наконец, такие исследования могут быть выполнены в более короткие сроки и при меньших финансовых затратах по сравнению с РКИ.

Регуляторные органы в течение многих десятилетий используют такие базы данных для оценки безопасности применения медицинских продуктов, и в некоторых случаях результаты таких исследований учитываются при принятии решения об одобрении препаратов [24]. Несмотря на это, надежность анализа ДРКП подвергается сомнениям [25]. Эксперты, принимающие решение о тактике применения препаратов, отдадут предпочтение РКИ не только в связи с исходной рандомизацией, но также потому, что в ходе выполнения РКИ имеется возможность тщательного наблюдения за точностью измеряемых показателей, определенных характеристик пациентов и развившимися клиническими исходами. Правильный протокол РКИ и его тщательное выполнение обеспечивает возможность установить причинно-следственные связи между вмешательством и риском развития клинического исхода, что принципиально важно для принятия решения об одобрении вмешательства регуляторными органами. Напротив, анализ ДРКП в отсутствие рандомизации и намеренного сбора данных часто воспринимается как сложный, недостаточно понятный и плохо представленный источник

Table 1. Pharmacoepidemiological study specific items on the RECORD-PE checklist that have been added to the earlier RECORD guidelines [16]

Таблица 1. Специфичные для фармакоэпидемиологических исследований пункты контрольного списка RECORD-PE, которые были добавлены в принятые ранее рекомендации RECORD [16]

№	Содержание пункта
4.a	Включено ли детальное описание схемы исследования (и его характеристик), а также сообщалось ли о наличии нескольких целей исследования, если таковые были.
4.b	Рекомендуется использование диаграмм для отражения ключевых аспектов схемы исследования, включая экспозицию препарата, период вымывания, период задержки в начале применения препарата и период наблюдения, а также при определении ковариат, если приемлемо.
6.1.a	Описаны ли критерии включения в исследование и порядок применения таких критериев для установления популяции, в которой предполагается выполнение исследования. Есть ли указание на то, что в исследование включали пациентов, имеющих определенные показания к назначению препарата и допускалось ли только однократное или и многократное включение пациентов в исследование.
7.1.a	Опишите, как разрабатывалось определение экспозиции препарата.
7.1.b	Укажите источники информации, с помощью которых получали данные об влиянии препарата у пациентов.
7.1.c	Опишите период, в течение которого считалось, что пациент применяет препарат или препараты. Необходимо предоставить обоснование по выбору определенного периода, в течение которого пациент применяет препарат. Необходимо определить критерии усечения и цензурирования данных слева (для пациентов, которых можно было включить в исследование после определенной даты, но которые не были включены в исследование).
7.1.d	Установите, как развившиеся неблагоприятные исходы связаны с влиянием препарата в настоящее время, в прошлом или с кумулятивным действием препарата.
7.1.e	При оценке связи между дозой препарата и риском развития неблагоприятного исхода следует описать, каким образом учитывали применение препарата в настоящее время или ранее, а также продолжительность периода, в течение которого пациент принимал препарат.
7.1.f	Использование в исследовании любой группы сравнения должно быть отмечено и обосновано.
7.1.g	Следует отметить, какой подход будет использован для учета пациентов, у которых в ходе выполнения исследования применяли более одного исследуемого препарата.
8.a	Опишите систему здравоохранения и механизм формирования записей о влиянии препарата. Укажите тип медицинского учреждения, в котором назначали исследуемый препарат.
12.1.a	Опишите методы, которые использовали для оценки сделанных допущений. (Это необходимо сделать, так в фармакоэпидемиологических исследованиях каждый пациент становится контролем самому себе. В таких случаях необходим ряд допущений для обеспечения надежности данных и отсутствия систематических ошибок, например для того, чтобы исключить влияние ранее перенесенного неблагоприятного клинического исхода).
12.1.b	Опишите и обоснуйте использование схемы исследования для оценки эффектов нескольких препаратов, а также определенных характеристик схемы исследования и подходов к анализу данных.
19.1.a	Опишите, в какой степени выбранная база данных соответствует цели получения информации о влиянии исследуемого препарата.
20.a	Обсудите возможные вмешивающиеся факторы, обусловленные систематическими ошибками, связанными с показаниями и противопоказаниями к назначению препаратов или тяжестью заболевания, а также отбором пациентов (например, более здоровые могут быть более приверженными к терапии, а у более тяжелых имеется более высокая вероятность прекращения терапии) с целью альтернативного объяснения результатов исследования, если приемлемо.

информации, который трудно интерпретировать и воспроизвести. Несмотря на расширяющиеся возможности использования ДРКП в качестве дополнительного источника информации об эффектах применения препаратов, а также частую подмену таким источником результатов РКИ с целью продвижения препаратов на фармацевтическом рынке, отсутствие надежности данных, полученных в отсутствие рандомизации при анализе ДРКП, ограничивает ценность такого источника доказательной информации.

Ненадежность базы данных страховых заявок для измерения риска развития кровотечений у пациентов, применяющих антитромботические препараты после развития острого коронарного синдрома, была убедительно продемонстрирована с помощью анализа частоты развития неблагоприятных клинических ис-

ходов у участников проспективного обсервационного исследования TRANSLATE-ACS, информация о которых также была включена в базу данных страховых заявок [26]. Результаты сопоставления частоты развития кровотечения, которую оценивали в ходе проспективного исследования и с помощью информации, содержащейся в базе данных страховых заявок, свидетельствовали о существенных различиях по частоте развития такого исхода. В целом в анализ были включены данные о 12365 пациентах (71,9% мужчины; средний возраст $60 \pm 11,6$ года), которые перенесли острый коронарный синдром и принимали антиагреганты. Кумулятивная частота развития кровотечений в течение 1 года, которая основывалась на данных, содержащихся в страховых заявках, и по данным, полученным в исследовании TRANSLATE-ACS, составляла 5,0% и 5,4%

соответственно. Согласованность результатов анализа, выполненного с помощью базы данных страховых компаний и базы данных проспективного исследования TRANSLATE-ACS для частоты развития умеренно выраженных или тяжелых кровотечений по шкале GUSTO, была очевидно плохой с коэффициентом k для k статистики 0,24 (95% доверительный интервал [ДИ] от 0,11 до 0,20).

Сравнение результатов анализа данных клинической практики и рандомизированных клинических исследований

При сравнении результатов анализа ДРКП с результатами РКИ многие авторы делают вывод о схожести полученных в таких исследованиях результатах [27-29]. В то же время в отдельных случаях могут быть существенные различия клинической практики. Несмотря на то, что РКИ и исследования клинической практики часто несколько различаются по вопросам, на которые предполагают получить ответ, такое несовпадение результатов вызывает опасения экспертов [23]. В некоторых случаях результаты различаются не только по выраженности установленного эффекта, но и по направлению, что приводит к противоположным выводам об эффектах препарата [30,31]. Такие случаи могут быть обусловлены ошибками в протоколе исследований или выполненном анализе, так что они в целом могут быть предотвращены при соблюдении методологических подходов. Остановимся на наиболее часто упоминаемом случае расхождения выводов обсервационного исследования и РКИ.

Начальные результаты обсервационного исследования NHS (Nurses' Health Study) указывали на наличие статистически значимой связи между применением постменопаузальной гормональной терапии (ПМГТ) и менее высоким риском развития осложнений ССЗ [32], но противоречили полученным позднее в ходе выполнения РКИ WHI (Women's Health Initiative) данным [31]. Однако результаты повторного анализа данных об участниках исследования NHS позволили устранить выявленные противоречия и установить наиболее вероятную причину несовпадения результатов обсервационного и рандомизированного исследования [33]. Оказалось, что при выполнении исходного анализа данных об участниках исследования NHS с помощью стандартного регрессионного анализа исключались данные о женщинах с коронарной болезнью сердца, которая развилась в ранние сроки после начала ПМГТ, т. е., была допущена корректируемая систематическая ошибка, которую в фармакоэпидемиологии принято обозначать как «истощение предрасположенности», или в других исследованиях как «систематическую ошибку, связанную с выживаемостью» [34]. Учет ис-

ходных характеристик участников исследования, которые применяли или не применяли ПМГТ, не позволяет преодолеть такую систематическую ошибку, но уточнение клинического вопроса и правильное планирование и выполнение повторного анализа позволяет это сделать. В любом случае такой пример подчеркивает необходимость соблюдать осторожность при трактовке результатов обсервационных исследований и критически относиться к их выводам.

В то же время есть примеры, когда тщательный учет возможных систематических ошибок и правильный план анализа позволил получить в исследованиях клинической практики результаты, сходные с таковыми в РКИ. Например, в ходе выполнения исследования, основанного на анализе базы данных для выставления счетов в стационаре на оплату коронарного шунтирования, было отмечено увеличение риска смерти при применении аprotинина по сравнению с использованием аминокaproновой кислоты [35]. Опубликованные в том же году, но несколько позднее, результаты РКИ BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial) подтвердили увеличение такого риска, что обусловило удаление аprotинина с фармацевтического рынка США [36]. В табл. 2 представлены основные характеристики РКИ и обсервационных исследований клинической практики.

Подходы к уменьшению выраженности систематических ошибок в исследованиях клинической практики

Обсервационные исследования почти всегда характеризуются наличием систематических ошибок, поскольку в таких исследованиях прогностические факторы неравномерно распределены между пациентами, у которых применяется разная тактика лечения. Стандартным подходом к решению такой проблемы становится выполнение анализа с учетом потенциально вмешивающихся факторов или стратифицированного анализа (табл. 3). Такой подход применяют для измерения выраженности факторов риска с целью создания прогностически однородных групп и объединения установленного эффекта для групп пациентов, имеющих различные характеристики [37].

Альтернативой такому стандартному подходу может быть анализ, выполненный с учетом предпочтительного применения определенного вмешательства (propensity analysis). В ходе выполнения такого анализа группы пациентов, у которых применяется определенный метод лечения, формируются таким образом, чтобы они были сопоставимы по степени предпочтительного назначения определенного вмешательства (см. табл. 3). Применение такого метода позволяет учитывать действие многих факторов риска даже при развитии неблагоприятных исходов у относительно небольшого

Table 2. Comparison of randomized controlled trials and observational studies of clinical practice

Таблица 2. Сравнение рандомизированных контролируемых исследований и обсервационных исследований клинической практики

Характеристика	Рандомизированные контролируемые исследования	Исследования «реальной клинической практики»
Тип исследования	Экспериментальное/интервенционное	Обсервационное/неинтервенционное
Схема	Проспективное	Ретроспективное/проспективное
Основные задачи	Оценка эффективности, безопасности, экономической эффективности	Оценка эффективности, безопасности, экономической эффективности, естественного течения, согласия пациентов соблюдать предписанный режим терапии и приверженность к нему, моделей оказания медицинских услуг, предпочтения пациентов.
Популяция пациентов	Ограничена пациентами, имеющими строго определенные характеристики и мотивацию к участию в исследовании.	Большая популяция пациентов, имеющих различные характеристики, не ограниченные строгими критериями.
Наблюдение	Интенсивное наблюдение в соответствии с принципами ICH-GCP).	В большинстве случаев не требуется
Препарат/вмешательство сравнения	Плацебо (золотой стандарт) или активный препарат сравнения.	Отсутствует или стандартная клиническая практика, может оцениваться большое число препаратов/вмешательств.
Оцениваемые исходы	Четкая последовательность оцениваемых исходов	Широкий диапазон оцениваемых исходов.
Вмешивающие факторы, связанные с получением информации	Стандартизованный и контролируемый сбор данных.	Использование обычных данных, которые регистрируют в клинической практике; наличие систематических ошибок, связанных с отбором, неточными воспоминаниями пациентов при их интервьюировании.
Рандомизация	Да	Нет
Возможность использования слепого метода	Да	Нет
Наблюдение	Обычно относительно непродолжительное.	Отражает применяемую в клинической практике.

ICH-GCP – International Conference on Harmonisation of Good Clinical Practice

числа пациентов. В то же время следует отметить, что propensity analysis не лишен других недостатков стандартных подходов к учету вмешивающихся факторов, так как и при выполнении такого анализа исследователи могут не измерить (или измерить неточно), или не учесть все значимые прогностические факторы, поэтому влияние таких неучтенных или неизвестных вмешивающихся факторов может привести к систематическим ошибкам и искажению результатов исследования [37].

Еще одним способом для уменьшения систематических ошибок в обсервационных исследованиях считается использование метода анализа инструментальных переменных, основу которого составляет анализ с учетом переменных, связанных с вероятностью применения определенного вмешательства, но не связанных с любым прогностическим фактором или клиническим исходом (за исключением исхода, на который влияет такое вмешательство). Считается, что указанный подход по эффекту может напоминать рандомизацию, и он, как и другие рассмотренные методы учета вмешивающихся факторов, не устраняет возможность систематических ошибок (см. табл. 3) [37].

Таким образом, все указанные методы позволяют уменьшить вероятность систематических ошибок об-

сервационных исследований, ни один из таких методов не позволяет добиться сбалансированности групп не только по известным, но и по неизвестным или не установленным прогностическим факторам, т. е., добиться такой сбалансированности, которая обеспечивается рандомизацией.

Наконец, обсуждая проблемы улучшения качества выполнения обсервационных исследований, результаты которых могут влиять на принятие решений в здравоохранении, и подходы к уменьшению систематических ошибок нельзя не упомянуть международную профессиональную некоммерческую организацию ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) [38]. Задача этой организации состоит в улучшении качества фармакоэкономических исследований и исследований по оценке влияния медицинских вмешательств на благополучие пациента, которое оценивается по клиническим и экономическим показателям, а также по критериям, отражающим потребности пациента. Главной задачей организации стало усовершенствование принятия решений в здравоохранении за счет улучшения качества клинических исследований. К началу 2021 г. число членов ISPOR достигало 15000 человек из более чем 100 стран

Table 3. Main methodological approaches to reducing the imbalance of prognostic factors between groups
Таблица 3. Основные методологические подходы к уменьшению дисбаланса прогностических факторов между группами

Тип анализа	Описание метода	Основные преимущества	Основные недостатки
Традиционный регрессионный анализ с учетом факторов риска	С помощью анализа оценивают связь между выбором метода лечения и изучаемым клиническим исходом. Выравнивание групп по прогностическим факторам путем создания прогностически однородных страт и комбинирования результатов по слоям и объединение результатов по стратам. С помощью многофакторного анализа, выполненного с учетом нескольких прогностических факторов, рассчитывается один стандартизованный показатель эффективности лечения, в котором учтены указанные факторы.	Давно принятый и широко применяемый метод учета вмешивающихся факторов в обсервационных исследованиях. Интерпретация положительных и отрицательных эффектов лечения проще, чем при использовании альтернативных подходов к учету вмешивающихся факторов.	Исследователи могут не измерять или измерять неточно все значимые прогностические факторы. Неустановленные прогностические факторы могут приводить к систематическим ошибкам (т.е. за счет остаточных вмешивающихся факторов).
Анализ с учетом предпочтительного назначения определенного вмешательства (propensity analysis: (propensity-based matching, propensity score adjustment)	Метод, в соответствии с которым для каждого пациента помощью шкалы (propensity score) рассчитывают показатель предпочтительного применения вмешательства, который должен отражать в целом характеристики пациента. После этого либо выполняют регрессионный анализ с учетом оценке по шкале propensity, либо формируют пары со сходной оценкой по шкале propensity.	Позволяет улучшить результаты анализа при большом числе прогностических факторов в тех случаях, когда оценивается небольшое число клинических исходов. Может отчетливо продемонстрировать сбалансированность групп в диапазоне каждого из децилей оценки по шкале propensity, отражающей вероятность предпочтительного назначения исследуемого препарата.	Как и в случае выполнения стандартного регрессионного анализа с целью учета прогностических факторов, не позволяет учитывать остаточные вмешивающиеся факторы. На практике результаты часто сходны с таковыми при выполнении стандартного регрессионного анализа. Интерпретация менее интуитивно понятна.
Анализ инструментальных переменных (Instrumental variable analysis)	Цель метода состоит в установлении показателей, которые могут заменить рандомизацию за счет их связи с применением у пациента определенного вмешательства. Такой инструментальный показатель не должен иметь связи с каким-либо клиническим исходом, кроме изучаемого в данном исследовании.	Теоретически использование приемлемых инструментальных показателей позволяет учесть неизвестные (неустановленные) прогностические факторы, что невозможно достичь за счет выполнения регрессионного анализа или анализа propensity.	Приемлемые инструментальные показатели трудно найти, а их определение основано на сильных допущениях, некоторые из которых трудно проверить эмпирически, и они могут быть трудны для понимания.
Рандомизированные клинические исследования	Экспериментальное исследование, в котором пациенты рандомизированно распределяются либо в группу вмешательства, либо в группу контроля. Для дальнейшего уменьшения риска систематических ошибок применяют определенные методы (например, центральная рандомизация; использование слепого метода при распределении пациентов в группы; анализ данных исходя из допущения, что у всех пациентов применялось назначенное лечение; полное наблюдение за участниками).	Оптимальный подход к обеспечению сбалансированности группы вмешательства и контроля по прогностическим факторам. Обеспечивает сбалансированность групп как по известным (установленным), так и неизвестным (неустановленным) прогностическим факторам.	Не всегда возможно (например, для оценки эффектов в отдаленные сроки наблюдения, для выявления редко развивающихся побочных эффектов). Не всегда возможно по этическим соображениям.

мира. Наибольшее число членов ISPOR было из Северной Америки и Европы: их доля достигала 41% и 37% соответственно. Члены организации представлены многими заинтересованными сторонами, в частности, исследователями и представителями академической науки, экспертами по оценке экономической эффективности и представителями регуляторных органов, а также финансирующих организаций и разработчиков политики здравоохранения, поставщиков медицинских услуг и организаций по вовлечению пациентов в лечение. Уже более 20 лет ISPOR используется как независимый источник информации при принятии решения о внедрении инноваций в медицину.

Исследования клинической практики по оценке эффектов прямых пероральных антикоагулянтов как источник доказательной информации

Опубликовано более большое число статей, посвященных оценке эффективности прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в условиях клинической практики. Большая часть таких статей представляет собой отчет о ретроспективном анализе административных баз данных или баз данных страховых заявок. Следует отметить, что каждое из таких исследований имело определенные ограничения, обусловленные ретроспективным харак-

тером обсервационного исследования и использованием баз данных страховых заявок в качестве источника информации о пациентах. В связи с этим в рамках данной статьи обсуждение каждого из таких исследований не представляется обоснованным. В то же время в течение последних нескольких лет стали публиковаться статьи с отчетом о выполнении систематических обзоров и мета-анализов таких исследований. Анализ именно таких публикаций с результатами систематических обзоров и мета-анализов исследований по оценке эффективности и безопасности ПОАК в условиях клинической практики представляет больший интерес. Очевидно, что полученные в ходе выполнения систематических обзоров и мета-анализов данные о тенденциях позволяют точнее выявить тенденции особенностей применения ПОАК в условиях клинической практики, так как уменьшают возможные систематические ошибки отдельных исследований и возможное влияние конфликта интересов.

Для нахождения соответствующих статей был выполнен поиск в базе данных PubMed по ключевым словам и словосочетаниям: (apixaban AND dabigatran AND rivaroxaban) AND real clinical practice AND atrial fibrillation NOT suboptimal NOT cost-effectiveness. Выполняли поиск статей, опубликованных до 03 августа 2021 г. В результате было найдено 2 статьи с отчетом о выполнении систематического обзора и мета-анализа обсервационных исследований с оценкой эффективности применения ПОАК в клинической практике.

В ходе выполнения первого из них M. Proietti и соавт. [39] на основании мета-анализа 16 обсервационных исследований клинической практике (в целом в них было включено 170814 пациентов с ФП) установили, что применение апиксабана в стандартной дозе было более эффективно для снижения риска развития любого тромбоемболического осложнения (отношение шансов 0,77 при 95% доверительном интервале [ДИ] от 0,64 до 0,93), но в отсутствие статистически значимых различий по риску развития инсульта. В то же время прием апиксабана был более эффективен по сравнению с приемом дабигатрана и ривароксабана для профилактики развития тромбоемболических осложнений и инсульта. Риск развития тяжелых кровотечений при приеме апиксабана был статистически значимо меньше по сравнению с применением варфарина, дабигатрана и ривароксабана (снижение относительного риска на 38%, 35% и 46% соответственно). Риск развития внутримозгового кровоизлияния при приеме апиксабана был статистически значимо меньше по сравнению с приемом как варфарина, так и ривароксабана (снижение относительного риска на 46% и 54% соответственно), но не по сравнению с дабигатраном. Риск развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта был высоко статистически значимо меньше при применении

апиксабана по сравнению с любым из других антикоагулянтов ($p < 0,00001$ для всех сравнений). Таким образом, результаты мета-анализа исследований клинической практики в целом подтвердили результаты РКИ исследования ARISTOTLE, показавшие высокую безопасность применения апиксабана. Сходные результаты были получены и в ходе выполнения мета-анализа, выполненного С. Escobar и соавт. [40] и включившего 27 исследований клинической практики по оценке эффектов ПОАК у пациентов с ФП. При применении апиксабана по сравнению с варфарина риск развития тяжелых кровотечений был статистически значимо ниже (отношение рисков 0,66 при 95% ДИ от 0,55 до 0,80).

Заключение

Результаты крупных РКИ, которые выполнены с соблюдением принятых методологических подходов, остаются золотым стандартом получения доказательной информации об эффективности применения вмешательств и становятся главным аргументом при решении вопроса об одобрении вмешательства регуляторными органами. В то же время как представители регуляторных органов, так и практикующие врачи проявляют интерес к результатам исследования клинической практики, которые позволяют ответить на вопрос о сохранении эффектов вмешательства, которые были установлены в ходе РКИ, но в популяции пациентов, характеристики которых могут отличаться от таковых у участников РКИ. При решении вопроса об использовании результатов исследования, представляющих собой анализ ДРКП, в качестве источника доказательной информации, который может влиять на принятие решения о тактике лечения, целесообразно оценивать качество таких исследований и убедиться в попытках авторов минимизировать вероятность систематических ошибок, ограничивающих обоснованность полученных данных. Следует учитывать, что ДРКП не соответствуют определению «большие данные», но представляют собой просто большое число данных. Разработанные критерии к оценке качества исследований клинической практики могут помочь такой оценке.

Отношения и Деятельность: Статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер. Компания Пфайзер не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Relationships and Activities: The article was published with the financial support of the Pfizer company. Pfizer did not participate in the data acquisition and writing of the article. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

References / Литература

1. U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA's real- world evidence programa (2018) [cited by Jun 30, 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
2. Berger ML, Doban V. Big data, advanced analytics and the future of comparative effectiveness research. *J Comp Eff Res*. 2014;3(2):167-76. DOI:10.2217/ce.14.2.
3. Okada M. Big data and real-world data-based medicine in the management of hypertension. *Hypertens Res*. 2021;44(2):147-53. DOI:10.1038/s41440-020-00580-3.
4. Hay SI, George DB, Moyes CL, Brownstein JS. Big data opportunities for global infectious disease surveillance. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001413. DOI:10.1371/journal.pmed.1001413.
5. Ola O, Sedg K. The challenge of big data in public health: an opportunity for visual analytics. *Online J Public Health Inform*. 2014;5(3):223. DOI:10.5210/ojphi.v5i3.4933.
6. Fanaroff AC, Califf RM, Lopes RD. New Approaches to Conducting Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:556-9. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.043.
7. Murray KW, Duggan A. Understanding Confounding in Research *Pediatr Rev*. 2010;31(3):124-6. DOI:10.1542/pir.31-3-124.
8. Meuli L, Dick F. Understanding Confounding in Observational Studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(5):737. DOI:10.1016/j.ejvs.2018.02.028.
9. Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, et al. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *JAMA*. 2019;321:1069-80. DOI:10.1001/jama.2019.1122.
10. Gilyarevsky SR, Gavrilov DV, Gusev AV. Retrospective analysis of electronic health records of patients with heart failure: the first Russian experience. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4502 (In Russ.) [Гиляревский С.Р., Гаврилов Д.В., Гусев А.В. Результаты ретроспективного анализа записей электронных амбулаторных медицинских карт пациентов с хронической сердечной недостаточностью: первый российский опыт. *Российский Кардиологический Журнал*. 2021;26(5):4502]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4502.
11. Althubaiti A. Information bias in health research: definition, pitfalls, and adjustment methods. *J Multidiscip Healthc*. 2016;9:211-7. DOI:10.2147/JMDH.S104807.
12. Matsumoto S, Fukui M, Hamaguchi M, et al. Is home blood pressure reporting in patients with type 2 diabetes reliable? *Hypertens Res*. 2014;37(8):741-5. DOI:10.1038/hr.2014.66.
13. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, et al. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology*. 2009;20(4):512-22. DOI:10.1097/EDE.0b013e3181a663cc.
14. Cox DR, Kartsonaki C, Keogh RH. Big data: Some statistical issues. *Stat Probab Lett*. 2018;136:111-5. DOI:10.1016/j.spl.2018.02.015.
15. Beaulieu-Jones BK, Finlayson SG, Yuan W, et al. Examining the Use of Real-World Evidence in the Regulatory Process. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(4):843-52. DOI:10.1002/cpt.1658.
16. Langan SM, Schmidt SA, Wing K, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE). *BMJ*. 2018;363:k3532. DOI:10.1136/bmj.k3532.
17. Benchimol EI, Smeeth L, Guttmann A, et al.; RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med*. 2015;12(10):e1001885. DOI:10.1371/journal.pmed.1001885.
18. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al.; STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-7. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61602-X.
19. Hemkens LG, Benchimol EI, Langan SM, et al. The reporting of studies using routinely collected health data was often insufficient. *J Clin Epidemiol*. 2016;79:104-11. DOI:10.1016/j.jclinepi.2016.06.005.
20. Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, et al.; GRACE Initiative. GRACE principles: recognizing high-quality observational studies of comparative effectiveness. *Am J Manag Care*. 2010;16(6):467-71.
21. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP). Guide on methodological standards in pharmacoepidemiology (2011) [cited by Jun 30, 2021]. Available from: www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml.
22. Blake KV, Devries CS, Arlett P, et al.; for the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology Pharmacovigilance. Increasing scientific standards, independence and transparency in post-authorisation studies: the role of the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(7):690-6. DOI:10.1002/pds.3281.
23. Franklin JM, Schneeweiss S. When and How Can Real World Data Analyses Substitute for Randomized Controlled Trials? *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(6):924-33. DOI:10.1002/cpt.857.
24. Schneeweiss S. Improving therapeutic effectiveness and safety through big healthcare data. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99(3):262-5. DOI:10.1002/cpt.316.
25. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293-7. DOI:10.1056/NEJMs1609216.
26. Guimarães PO, Krishnamoorthy A, Kaltenbach LA, et al. Accuracy of Medical Claims for Identifying Cardiovascular and Bleeding Events After Myocardial Infarction: A Secondary Analysis of the TRANS-LATE-ACS Study. *JAMA Cardiol*. 2017;7(7):750-7. DOI:10.1001/jamacardio.2017.1460.
27. Anglemeyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. In: *The Cochrane Collaboration, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited by Jun 30, 2021]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.MR000034.pub2>. Accessed May 12, 2016.
28. Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA. Agreement of treatment effects for mortality from routinely collected data and subsequent randomized trials: meta-epidemiological survey. *BMJ*. 2016;352:i493. DOI:10.1136/bmj.i493.
29. Dahabreh IJ, Sheldrick RC, Paulus JK, et al. Do observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2012;33(15):1893-901. DOI:10.1093/eurheartj/ehs114.
30. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med*. 1991;325(11):756-62. DOI:10.1056/NEJM199109123251102.
31. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33. DOI:10.1001/jama.288.3.321.
32. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study: a prospective, observational study. *Ann Intern Med*. 2001;135(1):1-8. DOI:10.7326/0003-4819-135-1-200107030-00003.
33. Hernán MA, Alonso A, Logan R, et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology*. 2008;19(6):766-79. DOI:10.1097/EDE.0b013e318181875e61.
34. Goodman SN, Schneeweiss S, Baiocchi M. Using Design Thinking to Differentiate Useful From Misleading Evidence in Observational Research. *JAMA*. 2017;317(7):705-7. DOI:10.1001/jama.2016.19970.
35. Schneeweiss S, Seeger JD, Landon J, Walker AM. Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death. *N Engl J Med*. 2008;358(8):771-83. DOI:10.1056/NEJMoa0707571.
36. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, et al.; BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2319-31. DOI:10.1056/NEJMoa0802395.
37. Agoritsas T, Merglen A, Shah ND, et al. Adjusted Analyses in Studies Addressing Therapy and Harm: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA*. 2017;317(7):748-59. DOI:10.1001/jama.2016.20029.
38. ISPOR Membership profile [cited by May 12, 2021]. Available from: URL: <https://www.ispor.org>.
39. Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, et al. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018;49(1):98-106. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.018395.
40. Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Real-life Patients With Atrial Fibrillation. A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(4):305-16. DOI:10.1016/j.rec.2018.03.009.

Сведения об Авторе / About the Author

Гиляревский Сергей Руджерович [Sergey R. Gilyarevsky]

ORCID 0000-0002-8505-1848

Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: общность патофизиологических механизмов

Агальцов М.В.* , Драпкина О.М.

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

Обструктивное апноэ сна (ОАС) ассоциировано со многими сердечно-сосудистыми (ССЗ) и метаболическими заболеваниями. Остановка дыхания во сне вызывает проходящую гипоксемию, колебания давления в грудной клетке и реакцию со стороны коры головного мозга в виде короткого пробуждения (ЭЭГ-активация). Последствия патологических реакций изучаются с помощью экспериментальных моделей: на клеточных культурах, животных и здоровых добровольцах. В настоящее время большую доказательную базу имеет отрицательное влияние проходящей гипоксемии на разнообразные нарушения функции сердца и сосудов (колебания сосудистого тонуса, утолщение комплекса интима-медиа сосудистой стенки, прямое повреждающее действие на миокард). Остальные патологические компоненты ОАС (колебания давления и ЭЭГ-активация) также могут воздействовать на сердечно-сосудистую систему, в основном, влияя на повышение артериального давления и изменяя сердечную гемодинамику. Хотя в обзоре эти реакции рассматриваются отдельно, при развитии апноэ во сне они происходят последовательно и тесно взаимосвязаны. В результате эти патологические реакции запускают дальнейшие патофизиологические механизмы, действующие на сердце и сосуды. Известно, что к ним относятся избыточная активация симпатической нервной системы, окислительный стресс с воспалительными реакциями и метаболическая дисрегуляция. Во многом являясь звеньями одного процесса, эти механизмы могут запускать повреждение сосудистой стенки, способствуя формированию ее атеросклеротических повреждений. Накопленные данные с той или иной степенью достоверности подтверждают участие ОАС в формировании сердечно-сосудистых нарушений. Существуют причины, ограничивающие прямые доказательства влияния ОАС на сердечно-сосудистую систему (депривация сна, вызывающая аналогичные изменения, а также трудность разграничения влияния других факторов риска развития ССЗ, в частности, артериальной гипертензии или ожирения, которые часто ассоциированы с ОАС). Необходимо продолжение изучения процессов, реализующих патологическое влияние ОАС на сердце и сосуды.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, патофизиологические триггеры сердечно-сосудистых заболеваний при ОАС, интермиттирующая гипоксемия, окислительный стресс, воспаление, симпатическая активация, метаболическая дисрегуляция.

Для цитирования: Агальцов М.В., Драпкина О.М. Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: общность патофизиологических механизмов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):594-605. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-05.

Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: common pathophysiological mechanisms to cardiovascular disease

Agaltsov M.V.* , Drapkina O.M.

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

Obstructive sleep apnea (OSA) is associated with many cardiovascular and metabolic diseases. Sleep apnea causes intermittent hypoxemia, chest pressure fluctuations and a reaction from the cerebral cortex in the form of a short awakening during sleep (EEG-activation). The consequences of pathological pathways are studied in experimental models involving cell cultures, animals, and healthy volunteers. At present, the negative impact of intermittent hypoxemia on a variety of pathophysiological disorders of the heart and blood vessels (vascular tone fluctuations, thickening of the intima-media complex in the vascular wall, direct damaging effect on the myocardium) has a great evidence base. Two other pathological components of OSA (pressure fluctuations and EEG-activation) can also affect cardiovascular system, mainly affecting the increase in blood pressure and changing cardiac hemodynamics. Although these reactions are considered separately in the review, with the development of sleep apnea they occur sequentially and are closely interrelated. As a result, these pathological pathways trigger further pathophysiological mechanisms acting on the heart and blood vessels. It is known that these include excessive sympathetic activation, inflammation, oxidative stress and metabolic dysregulation. In many respects being links of one process, these mechanisms can trigger damage to the vascular wall, contributing to the formation of atherosclerotic lesions. The accumulated data with varying degrees of reliability confirm the participation of OSA through these processes in the formation of cardiovascular disorders. There are factors limiting direct evidence of this interaction (sleep deprivation, causing similar changes, as well as the inability to share the contribution of other risk factors for cardiovascular diseases, in particular arterial hypertension, obesity, which are often associated with OSA). It is necessary to continue the study of processes that implement the pathological effect of OSA on the cardiovascular system.

Key words: obstructive sleep apnea, pathophysiological triggers of cardiovascular diseases in OSA, intermittent hypoxemia, oxidative stress, inflammation, sympathetic activation, metabolic dysregulation.

For citation: Agaltsov M.V., Drapkina O.M. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: common pathophysiological mechanisms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):594-605. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-05.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): agaltsov@rambler.ru

Received/Поступила: 16.12.2019

Accepted/Принята в печать: 13.01.2020

Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС) – это клиническое расстройство, характеризующееся частичным или полным коллапсом верхних дыхательных путей во время сна, с последующими снижением насыщения крови кислородом более 3% от исходного и/или реакцией кратковременного возбуждения коры головного мозга [1]. Как правило, оно сопровождается храпом, вызывает фрагментацию сна и обуславливает дневную сонливость разной степени выраженности.

По данным больших когортных исследований, ОАС было представлено в среднем у 13% мужчин и 6% женщин [2]. В настоящее время распространенность может быть еще больше – до 50% мужчин и 23% женщин (популяция Швейцарии) [3]. При динамическом наблюдении в течение 20 лет был показан рост заболеваемости ОАС на 14-55% от исходных значений в зависимости от возраста и пола изучаемых групп [2].

Основное бремя для здоровья у пациентов с ОАС связано со значительной сердечно-сосудистой и метаболической заболеваемостью, в частности, с такими нозологиями, как артериальная гипертензия (АГ), нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, а также ожирение и сахарный диабет 2 типа, что приводит к существенному повышению общей заболеваемости и смертности. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что ОАС может являться независимым фактором риска этих заболеваний [1, 4-5].

Несмотря на значительный прогресс в понимании влияния ОАС на организм в целом, процесс остается до конца не изученным. Этому препятствует то, что клинические исследования нередко имеют ограничения вследствие набора участников с уже существующими ранее сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или болезнями обмена веществ, а также с принимаемыми лекарственными препаратами, что будет сказываться на точности изучения последствий влияния на сердечно-сосудистую систему при ОАС. Кроме того, ОАС само по себе является сложным и гетерогенным состоянием и может различаться по продолжительности нарушений дыхания и связанных с ним гипоксических реакций (десатурации), для которых традиционный маркер оценки степени тяжести болезни – количество дыхательных событий за час сна – порой не отражает тяжести состояния.

Все это является причинами, определяющими значительную разницу между результатами исследований, оценивающих степень влияния ОАС на различные аспекты ССЗ, в том числе, и неоднозначный ответ на терапию постоянным положительным давлением во время сна (CPAP, Continuous Positive Airway Pressure) [1].

Большая часть современных знаний о патогенезе ОАС была получена при проведении трансляционных исследований на модели культуры клеток или на биологических моделях (животные). Эти способы позволяют использовать генетически однородные популяции и изучать различные составляющие болезни в изоляции от других факторов риска или ассоциированных состояний. Кроме того, они включают точное управление запускающими событиями (например, дозированная продолжительность апноэ), что может их выгодно отличать от данных, полученных в неоднородных клинических исследованиях, но такая ситуация не отражает реальных взаимных влияний, проявляющихся при развитии заболевания «in situ».

В настоящее время доказано, что ОАС запускает различные патофизиологические механизмы, такие как интермиттирующая гипоксия, возбуждение коры головного мозга (ЭЭГ-активации) и колебания внутригрудного давления в момент развития апноэ [6], которые, в свою очередь, дают старт целому каскаду сигнальных путей, приводящих к развитию или ухудшению течения ССЗ. К ним относятся избыточная симпатическая активность вегетативной нервной системы, процессы сосудистого воспаления/окислительного стресса, нарушения сердечной гемодинамики и обмена веществ. Считается, что эти последовательно развивающиеся нарушения оказывают влияние на патологию сердца и сосудов, а также на нарушения обмена. Иерархически этапы влияния ОАС на сердечно-сосудистую систему (ССС) можно представить на рис. 1.

Патофизиологические триггеры ССЗ при апноэ

Интермиттирующая гипоксемия (ИГ) является специфической чертой ОАС и убедительным доказательством ведущей роли этого фактора в патофизиологии кардиометаболических заболеваний. Типичная картина ИГ при ОАС приведена на рис. 2, где каждое дыхательное событие (пауза дыхания на канале регистрации дыхательного потока) сопровождается повторяющимся коротким циклом десатурации с последующим восстановлением исходного уровня кислорода – реоксигенацией (канал регистрации насыщения крови кислородом).

Характерная для апноэ быстрая реоксигенация вплоть до нормальных значений кислорода (см. рис. 2) разительно отличается от хронической устойчивой гипоксемии, наблюдаемой при других хронических респираторных (хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких) или сердечных заболеваний (хроническая сердечная недостаточность), что приводит к значительно различающимся ответам на это событие. Нужно отметить, что сама гипоксемия такого типа считается «обоюдоострым мечом», и можно предполагать,

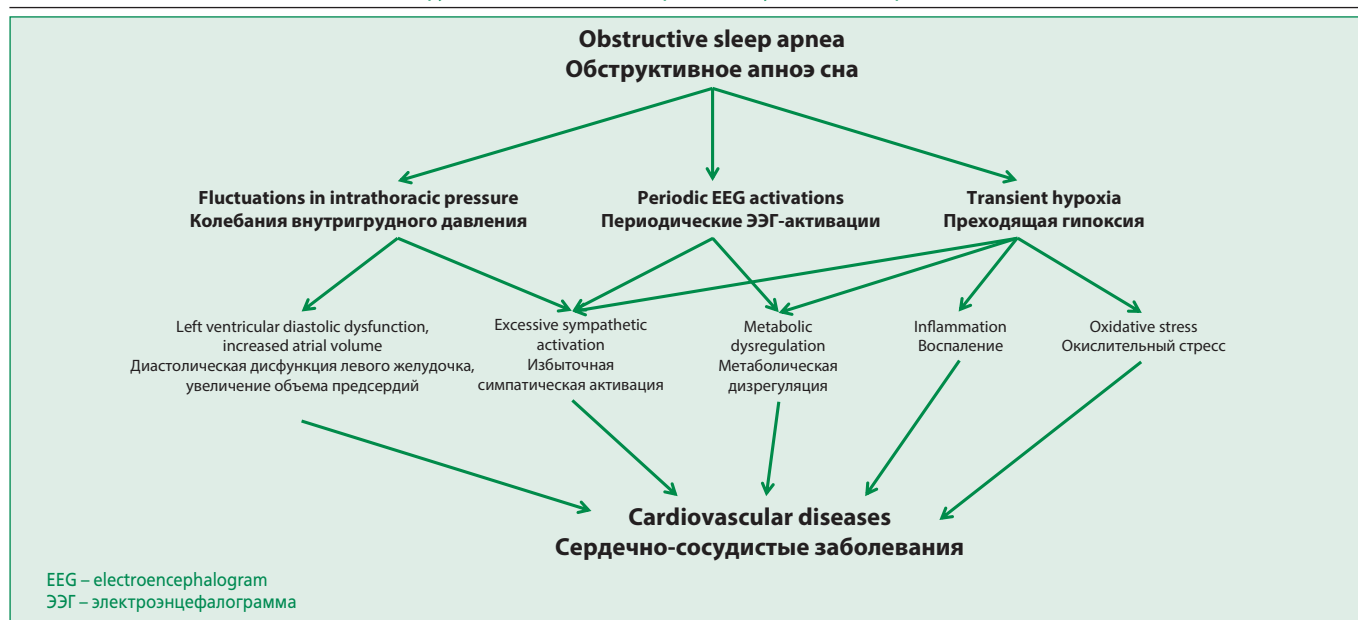
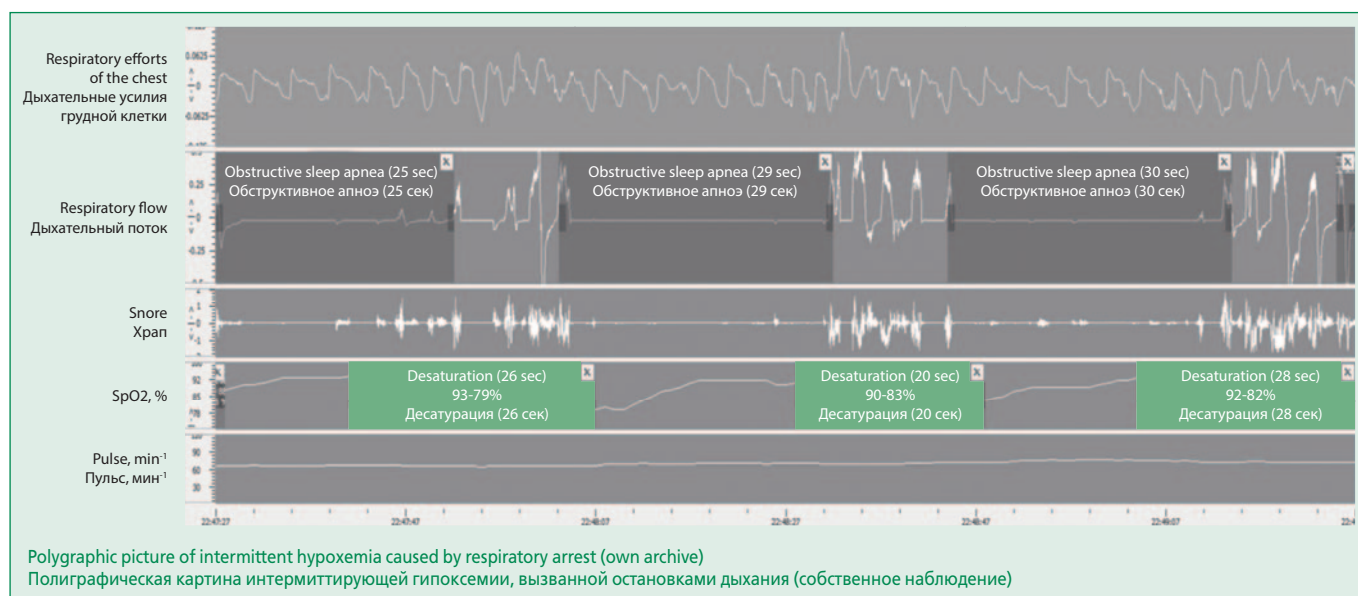


Figure 1. Possible mechanisms of the effect of respiratory arrest during sleep on the development or progression of cardiovascular diseases

Рисунок 1. Возможные механизмы воздействия остановок дыхания во сне на развитие или ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний



Polygraphic picture of intermittent hypoxemia caused by respiratory arrest (own archive)
Полиграфическая картина интермиттирующей гипоксемии, вызванной остановками дыхания (собственное наблюдение)

Figure 2. Intermittent hypoxemia in obstructive sleep apnea

Рисунок 2. Интермиттирующая гипоксемия при обструктивном апноэ сна

что короткие эпизоды ИГ могут привести к адаптивным реакциям через эффекты прекондиционирования и, следовательно, могут быть кардиопротекторными для части пациентов с ОАС, преимущественно, легких степеней [7]. Также возможны индивидуальные реакции на окислительный стресс, когда значительное снижение насыщения крови кислородом нивелируется выделением оксида азота (NO), имеющего вазодилатирующие свойства [8]. В клинической практике чаще встречается модель ИГ, которая присутствует при средней и тяжелой

степени болезни с частыми циклами ИГ и более глубокими десатурациями, приводящими к длительным воздействием гипоксии на организм, что запускает многочисленные патологические реакции. Как доказательство участия ИГ в различных кардиометаболических процессах клинические исследования выявили преобладание предсказательной роли маркеров, определяющих влияние ИГ на прогноз сердечно-сосудистых исходов, над традиционной оценкой степени тяжести ОАС [9-12].

Основным доказательством влияния ИГ на сердечно-сосудистую систему являются представленные экспериментальные модели с участием клеточных культур, животных или здоровых добровольцев. Большая часть представления о сердечно-сосудистых последствиях, вызываемых ИГ, была получена на животных моделях. Классическая неинвазивная модель воздействия ИГ на грызунов включает размещение животных в специальных закрытых камерах, где они попеременно дышат обогащенным азотом воздухом для моделирования гипоксии и воздухом или кислородом для создания фазы реоксигенации. С момента первого описания в начале 1990-х годов [13] эта модель широко использовалась для изучения последствий цикла гипоксии-реоксигенации, возникающего при ОАС. Протокол ИГ обычно назначается на 8-12 ч в предполагаемое время сна. В повседневной жизни животные не спят непрерывно, как человек, следовательно, определенная часть ИГ происходит в то время, когда животное не спит, что представляет собой важное ограничение этой модели. Сейчас смоделированы управляемые компьютером системы обратной связи, которые имеют специальное программное обеспечение, привязывающее регистрацию гипоксемии к процессу сна [14].

Учитывая трудоемкий и затратный характер данной модели, большинство экспериментов, воспроизводящих ИГ и реализуемых в настоящее время, пока находятся без связи со сном. Также разница с реальной обстановкой обусловлена разной продолжительностью действия ИГ (от нескольких часов до 12 нед), частотой повторения цикла гипоксии-реоксигенации и глубиной десатурации. Как следствие, исследования показывают расхождение в результатах, однако эта изменчивость может отражать гетерогенный процесс, свойственный ОАС и зависящий от тяжести заболевания.

Модели изучения ИГ на клеточной культуре были разработаны, чтобы дополнить исследования на животных, они позволили изучить подробные ИГ-индуцированные клеточные ответы и сигнальные механизмы в различных линиях.

Важная информация понимания воздействия ИГ была получена при ее моделировании на волонтерах. Tamisier R. и соавт. описали систему, в которой здоровые добровольцы спят в палатках со сниженным уровнем кислорода во вдыхаемом воздухе, при этом вызванное периодическими введениями дополнительного кислорода через носовую канюлю повышение концентрации кислорода имитирует картину ИГ [15].

В настоящий момент использование таких моделей ограничено трудоемким характером экспериментов. Можно предположить, что их число будет увеличиваться в будущем, так как они проводятся на здоровых добровольцах и точно передают человеческий цикл

«сон-бодрствование». Пока же исследования на животных являются основным экспериментальным источником получения информации о биологическом значении ИГ.

Модели с участием животных за три последних десятилетия обеспечили подтверждение роли ИГ в развитии многочисленных ССЗ. На примере различных животных-грызунов была показана связь ИГ с повышением артериального давления (АД), начиная с 5 дня после начала действия гипоксемии [16-17]. По данным авторов этих работ, повышенный уровень АД сохранялся даже после прекращения действия стимула и не зависел от уровня остаточного углекислого газа. Важно отметить, что полученные факты были повторены у здоровых добровольцев-людей, подвергшихся воздействию ИГ в течение 14 ночей. Все испытуемые показали повышение АД во время бодрствования, которое нормализовалось в среднем через 5 дней после прекращения воздействия ИГ [18]. Кроме того, при анализе данных более чем 11000 пациентов, вошедших в базу данных апноэ сна в Европе (European Sleep Apnoea Database), индекс десатурации как маркер основной тяжести ИГ отражал статистически значимо более прогнозируемую распространенность АГ у пациентов с ОАС, чем традиционный индекс тяжести апноэ – индекс апноэ/гипопноэ [12]. Таким образом, ИГ может способствовать развитию артериальной гипертензии при ОАС.

Существуют также экспериментальные доказательства важной роли ИГ в развитии сосудистых изменений, включая ранние атеросклеротические изменения. Воздействие ИГ на мышей определенной генетической линии в течение 2 нед привело к структурному ремоделированию аорты с утолщением комплекса «интима-медиа» [19]. Было установлено, что развитие атеросклеротических изменений в ответ на ИГ произошло у этой мышины модели только после его длительного (около 12 нед) воздействия и сочеталось с диетой с высоким содержанием холестерина, что только косвенно указывает на усиление воздействия гипоксически-индуцированного атерогенного процесса совместно с воздействием других факторов развития атеросклероза [20]. Эти результаты были повторены на мышцах другой группы, склонных к атеросклерозу из-за дефицита у них апополипротеина Е (защитный фактор развития атеросклероза), где было показано ускорение развития атеросклероза при ИГ, который в дальнейшем усугубляется при помощи диеты с высоким содержанием холестерина [21]. В поддержку атерогенного потенциала ИГ V.V. Makarenko и соавт. на модели культуры клеток продемонстрировали нарушение барьерной функции эндотелия в ответ на воздействие ИГ, которое не наблюдалось в контрольных клетках, находившихся в условиях нормальной концентрации кислорода [22].

ИГ также вызывает нарушение регуляции тонуса сосудов, предшествующее атерогенезу. В ответ на гипоксию было продемонстрировано эндотелий-зависимое нарушение вазодилатации и увеличение концентрации эндотелина-1 [23, 24], который играет главную роль в этом процессе. ИГ повышает плазменные и тканевые уровни ET-1 в многочисленных экспериментах на животных [25-27].

Повреждающие сердечно-сосудистые эффекты хронической ИГ в биологических моделях были продемонстрированы при прямом воздействии на сердце. На крысах было показано, что ИГ увеличивает размер возникающего инфаркта миокарда, а также частоту развития ишемической аритмии и риск развития внезапной сердечной смерти [28, 29]. Помимо этого, острые последствия ИГ при апноэ приводят к сердечному ремоделированию с гипертрофией обоих желудочков, фиброзом миокарда, расширением сердечных полостей, уменьшением ударного объема и, как следствие, развитием сердечной недостаточности [23, 30-32].

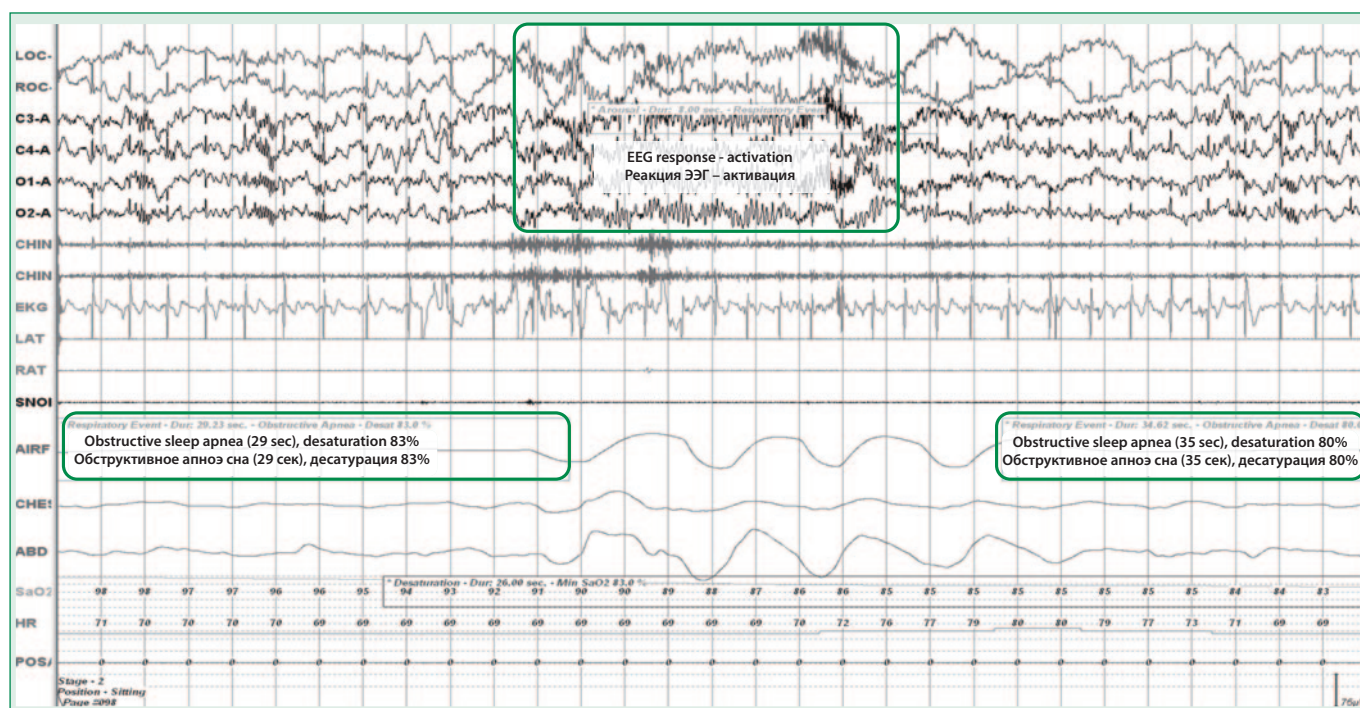
Несмотря на ограничения в экспериментальной базе при использовании добровольцев, полученные данные на культурах клеток и биологических моделях на настоящий момент дают убедительные доказательства того, что ИГ является наиболее значимым среди всех патологических проявлений апноэ сна, воздействующих на ССС.

Периодические пробуждения (реакции ЭЭГ-активации) при апноэ

Периодические возбуждения коры головного мозга или реакции электроэнцефалографической (ЭЭГ)-активации (рис. 3) являются другим характерным для апноэ сна патофизиологическим проявлением, которое приводит к фрагментации и последующему дефициту медленноволнового сна и развитию чрезмерной дневной сонливости. Дневная сонливость является наиболее ярким симптомом ОАС.

Влияние ЭЭГ-активаций на клинические проявления апноэ зависит от индивидуального порога возбуждения в ответ на остановку дыхания, но, как правило, она возникает всегда при дыхательном событии с последующей гипоксией, в тяжелых случаях – гиперкапнией и увеличением дыхательного усилия с целью восстановления вентилиации. Пробуждения связаны с повторяющимися значительными повышениями АД, в некоторых случаях на 50-80 мм рт.ст. от исходного (до 200-220 мм рт.ст.) [33, 34].

Вопрос, являются ли эти колебания АД одним из вероятных механизмов развития системной гипертонии, окончательно не доказан и обсуждается. На модели собак повторяющиеся закрытия верхних дыхательных путей во время сна, продолжавшиеся в течение 3 мес, вызвали развитие АГ, которая, однако, не была воспроизведена при подобном периодическом возбуждении, вызванным другим раздражающим стимулом



EEG activation reaction (in the center of the figure) after the end of obstructive sleep apnea (own archive).
Реакция ЭЭГ-активации (в центре рисунка) после окончания обструктивного апноэ сна (собственное наблюдение)

Figure 3. Reaction of excitation of the cerebral cortex, interrupting sleep
Рисунок 3. Реакция возбуждения коры головного мозга, прерывающая сон

[35]. Такая же картина была получена на модели крыс, когда фрагментация сна посредством периодических акустических раздражителей в течение 35 дней не спровоцировала повышение АД [36]. В то же время A. Launois и соавт. сравнивали гемодинамические реакции при дыхательных и не дыхательных ЭЭГ-активациях на модели свиньи и обнаружили, что только активации, связанные с дыхательными задержками, привели к значимому повышению АД [37]. В другом эксперименте с фрагментацией сна в течение 12 нед, вызванной прерывистой тактильной стимуляцией, исследователи получили развитие мягкой артериальной гипертензии, проявления эндотелиальной дисфункции и раннюю структурную сосудистую перестройку у мышей линии C57Bl/6J [38].

Периодические ЭЭГ-активации разных модальностей, вероятно, играют определенную роль в патофизиологии развития АГ и последующих ССЗ при ОАС, но подробный вклад этого пускового фактора требует дальнейших уточняющих исследований. Нужно добавить, что косвенно факт влияния нарушений дыхания на повышение АД подтверждается в клинической популяции у лиц с диагностированным ОАС и нарушенным суточным профилем АД. Loreda J.S. с соавт. в 84% случаев нашел нарушение суточных профилей АД (отсутствие достаточного снижения или повышение АД в ночной период) в выборке нелеченных пациентов с подтвержденным ОАС [39].

Внутригрудные колебания давления при апноэ

Каждая попытка вынужденного вдоха при закрытых дыхательных путях во время эпизода апноэ увеличивает

отрицательное внутригрудное давление (рис. 4).

Эти хронически повторяющиеся изменения давления в момент развития апноэ приводят к венозному застою с перегрузкой правых отделов сердца. Кроме того, более низкое внутрисердечное давление относительно внегрудных структур вызывает увеличение постнагрузки левого желудочка (ЛЖ) с нарушением его систолической и диастолической функции и повторяющиеся растяжения левого предсердия, что вносит свою долю в постепенное ремоделирование [40,41]. Имитация ОАС повторяющимися маневрами Мюллера у здоровых людей была использована в качестве модели для изучения влияния колебания внутригрудного давления на развитие и закрепление сердечно-сосудистых реакций. Исследование показало потенциальное участие этого фактора в патогенезе дилатации аорты и предсердий [42].

Внутригрудные колебания давления обсуждаются как одна из самых значимых причин, связанных с возникновением некоторых нарушений ритма сердца, в частности – фибрилляции предсердий. Исследования на биологических моделях и пациентах с ОАС показали, что растяжение предсердий может привести к электрофизиологическим изменениям с последующей индукцией преждевременных предсердных сокращений и в итоге – к инициации пароксизма ФП [43,44]. Примечательно, что аритмогенные электрофизиологические изменения в ответ на перепады внутригрудного давления не корректируются антиаритмическими препаратами, такими как амиодарон или соталол, что частично объясняет ограничение эффективности действия этих препаратов у пациентов с обструктивным апноэ сна [45,46].

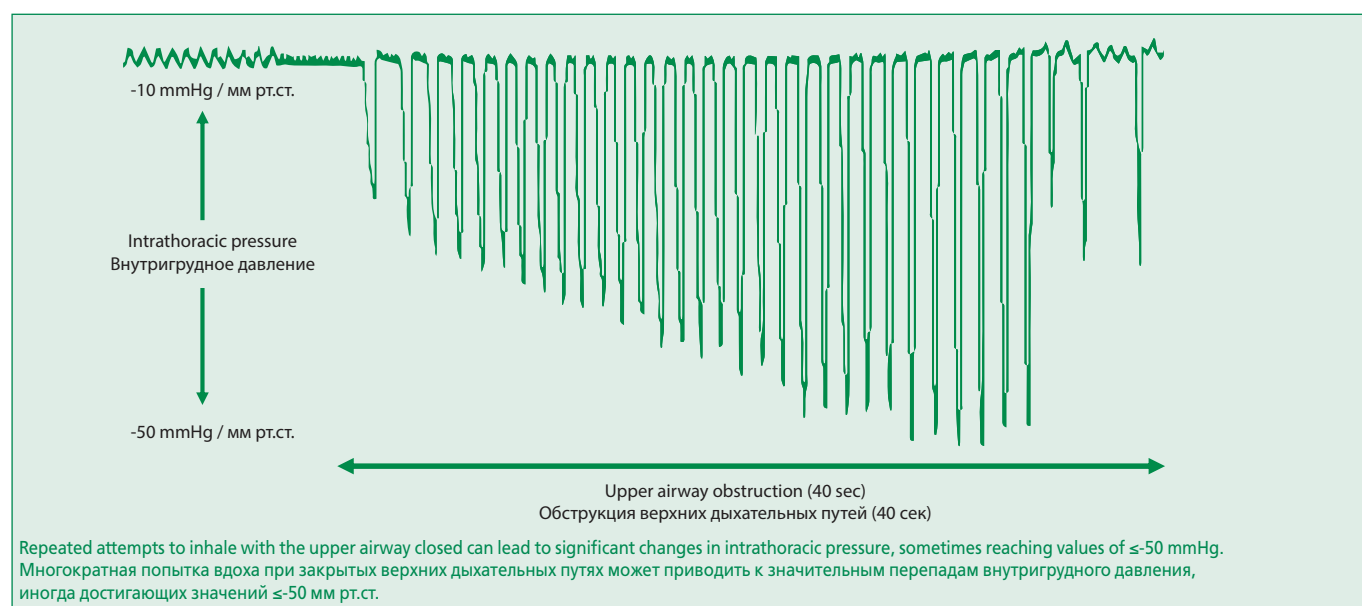


Figure 4. Fluctuations in intrathoracic pressure during a sleep apnea episode.

Рисунок 4. Колебания внутригрудного давления во время эпизода остановки дыхания во сне.

Таким образом, проходящие одновременно основные патофизиологические проявления ОАС – ИГ, возбуждение коры головного мозга (реакции ЭЭГ-активации) и колебания внутригрудного давления способствуют развитию нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы. В нашем обзоре для полноты понимания эти реакции рассматриваются отдельно, хотя при развитии апноэ они происходят последовательно и тесно взаимосвязаны. В результате патофизиологические проявления ОАС запускают дальнейшие патофизиологические механизмы, действующие на сердце и сосуды, которые более подробно будут рассмотрены ниже.

Регуляторные и биохимические механизмы, связывающие ОАС с развитием ССЗ

Избыточная симпатическая активация при апноэ

Начиная с конца 80-х годов прошлого столетия, были проведены исследования при помощи разных инструментальных и лабораторных методов, подтверждающих увеличение симпатического тонуса у пациентов с ОАС. Fletcher E.C. и соавт. в ранних работах, посвященных данной тематике, наблюдали увеличение уровня катехоламинов в моче у пациентов с ОАС по сравнению с контрольными субъектами и значительное падение их концентрации после трахеостомии – единственного на тот момент действенного метода лечения апноэ [47]. В дальнейшем другие исследователи подтвердили тот факт, что уровень катехоламинов как в плазме, так и в моче у пациентов с нелеченным ОАС повышен [48, 49]. При помощи микронейрографии (метода, измеряющего активность симпатической нервной системы инвазивно) V.K. Somers и соавт. продемонстрировали рост мышечной симпатической нервной активности (МСНА) во время бодрствования у пациентов с ОАС по сравнению с группой контроля [50]. В работе J.T. Carlson и соавт. МСНА также коррелировала с повышением норадреналина, при этом лечение с помощью CPAP-терапии значительно снижало уровень симпатической активации [51]. Исследования на биологических моделях подтверждают роль избыточной активации симпатической части вегетативной нервной системы в патогенезе АГ при ОАС, которая является, вероятно, проявлением сочетанного действия этого механизма при гипертонии и ОАС. У крыс повышение АД в ответ на ИГ сопровождалось повышением уровня катехоламинов [52]. При этом фармакологическая и хирургическая блокада симпатической нервной системы устраняли повышение АД [53, 54]. В ранее процитированном нами исследовании экспериментальной модели ИГ, созданной у здоровых людей на период 2 нед, этот фактор привел к увеличению МСНА и последующему повышению уровня АД [18].

Повышение активности симпатической нервной системы, происходящей при ОАС, приводит также к усилению процесса липолиза с выделением свободных жирных кислот (СЖК), особенно из висцеральных жировых клеток. Это активирует воспалительный ответ [55, 56] и может приводить к развитию инсулинорезистентности [57]. Пока на сегодняшний день исследований, подтверждающих повышенный уровень СЖК при ОАС, немного. Одно из них показывает, что уровни СЖК, индекса массы тела и степени тяжести апноэ сна были независимо связаны с инсулинорезистентностью, при этом выраженного висцерального и подкожного ожирения отмечено не было [58]. Предполагается, что наряду с повышением уровня симпатической активности и резистентности к инсулину, связанных с ОАС, повышение уровня СЖК, вероятно, может влиять на развитие воспалительных реакций.

После появления наиболее эффективного на настоящий момент способа лечения нарушений дыхания во сне (CPAP-терапия) несколько рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали значительное снижение уровня катехоламинов при его применении у больных с ОАС [59-61].

Нарушения сердечной гемодинамики при ОАС

Выделение этого звена патогенеза является во многом условным, потому что его иерархический уровень нельзя точно определить из-за тесного переплетения с остальными механизмами влияния ОАС на сердечно-сосудистый континуум.

Последние работы показывают, что диастолическая дисфункция ЛЖ, связанная с повторяющимися апноэ во сне, часто встречается у пациентов с ОАС [62].

Ведущими механизмами развития диастолической дисфункции при ОАС считаются подъемы АД в период гиперпноэ и повышенная активность симпатической нервной системы у пациентов с ОАС [63-65], что создает перегрузку давлением ЛЖ. Известно, что в случае других патологических процессов с перегрузкой давлением (АГ или клапанные пороки сердца, например, стеноз аорты) на клеточном уровне происходит нарушение в работе кальциевой помпы в саркоплазматическом ретикулуме [66]. Это замедляет удаление кальция из цитозолей, что приводит к замедлению желудочковой релаксации. В экспериментальных исследованиях было показано, что сохраняющаяся перегрузка давлением ЛЖ уже сама по себе ухудшает расслабление миокарда [67].

С другой стороны, перегрузка давлением вызывает активацию множественных сигнальных путей, которые приводят к развитию гипертрофии ткани миокарда и интерстициальному фиброзу, усиливающему жесткость кардиомиоцитов [68].

Трудно выделить вклад каждого из этих механизмов в нарушение диастолической функции ЛЖ при ОАС, так как они действуют одновременно. Можно предположить, что на начальных этапах болезни перегрузку ЛЖ преимущественно создают колебания внутригрудного давления, что само по себе может привести к замедлению желудочкового расслабления. По мере прогрессирования заболевания к процессу присоединяются структурные нарушения миокарда ЛЖ (ремоделирование, изменения в структуре коллагена и развитие мышечной гипертрофии) [69,70], что также ухудшает нормальное заполнение ЛЖ в диастолу. Нужно учитывать, что сопутствующая артериальная гипертензия, принимаемые сердечно-сосудистые препараты, а также другие возможные заболевания, которые сочетаются с ОАС, могут влиять на диастолическую функцию ЛЖ.

Другим структурным изменением сердца, связанным с ОАС, является увеличение размера и объема левого предсердия. Это происходит из-за резкого повышения давления наполнения, возникающего в период окончания апноэ, и уже имеющейся у этих пациентов диастолической дисфункции [71].

Считается, что увеличение объема левого предсердия ведет к повышенному напряжению стенок предсердий, миоцитолузу и стрессу миоцитов [72]. Учитывая сопутствующее нарушение вегетативного тонуса и воспаление, связанные с ИГ, вышеперечисленные механизмы вносят свой вклад в структурное и электрическое ремоделирование предсердия. Увеличение размера или объема левого предсердия является независимым предиктором первых клинических сердечно-сосудистых событий [73, 74], смертности при остром инфаркте миокарда [73], а также предсказывает повышение вероятности развития нарушения мозгового кровообращения [75]. Пациенты с ОАС с увеличенным объемом левого предсердия могут быть склонны к развитию и последующим рецидивам фибрилляции предсердий [76].

Воспаление при ОАС

ИГ можно расценить как мощный пусковой стимул, который играет важную роль в этом процессе. Исследования на мышах разных генетических линий продемонстрировали, что атеросклеротические изменения в ответ на гипоксемию связаны с инфильтрацией провоспалительных клеток в интиму сосудистой стенки, увеличением деформации лейкоцитов и повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии [19,77]. Системное воспаление следует параллельно с этими изменениями, о чем свидетельствуют увеличенная пролиферация спленоцитов и повышенная экспрессия цитокинов [78]. Важно отметить, что восстановление до нормоксии после гипоксемии (аналог реперфузии) может уменьшать при-

знаки воспалительных реакций. Это предполагает потенциальную терапевтическую цель, на которую можно воздействовать на ранних стадиях развития атеросклеротического процесса [79].

Более выраженная активация лейкоцитов и тромбоцитов, отражающая признаки воспалительных и атерогенных последствий, была получена у пациентов с апноэ сна по сравнению со здоровыми людьми [80,81]. В одной из работ состояние моноцитов свидетельствовало о воспалительном фенотипе, характеризующем увеличение синтеза свободных радикалов кислорода и молекул адгезии. В свою очередь, молекулы адгезии отражают деструктивное взаимодействие с клетками эндотелия сосудов; их уровни росли пропорционально со степенью выраженности апноэ [82]. Среди пациентов с умеренной и тяжелой формами апноэ нейтрофилы с коротким сроком циркуляции определялись в крови дольше, они были тесно ассоциированы с повышенным уровнем фактора ядра клетки κВ (NF κB). Подобные результаты были получены, когда нейтрофилы с коротким сроком циркуляции были изолированы от группы контроля здоровых лиц и подвергались воздействию периодической гипоксии в условиях *in vitro* [83,84].

Некоторые субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, полученные из крови пациентов с диагностированным ОАС, также отражают воспалительный фенотип. CD8+ Т-клетки содержали более высокие уровни фактора некроза опухоли-α (TNFα), и их цитотоксические свойства увеличивались в зависимости от степени тяжести ОАС [85,86]. Цитотоксические γδТ-клетки характеризовались более сильными свойствами адгезии, большей агрессией по отношению к эндотелиальным клеткам сосудистой стенки, более высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, таких как TNFα, интерлейкин-8 (IL-8) и низким уровнем противовоспалительного интерлейкина 10 (IL-10) [87]. Можно предполагать их участие в атерогенных процессах у больных с ОАС.

Наконец, различные циркулирующие маркеры воспаления могут косвенно свидетельствовать об активности процесса у пациентов с ОАС. С-реактивный белок [88], окисленные липопротеины низкой плотности, растворимые молекулы адгезии, провоспалительные цитокины (TNFα и IL-6) [89] были повышены у пациентов с ОАС.

Важнейшей проблемой, влияющей на доказательства прямого действия ОАС на генерацию воспаления, является то, что висцеральная жировая ткань может самостоятельно стать потенциальным источником провоспалительных медиаторов. Получены данные в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, которые предполагают, что ИГ сама по себе индуцирует своеобразный про-

воспалительный фенотип жировой ткани [90-92], поэтому требуются дальнейшие исследования, в которых необходимо разделить вклад обоих факторов (жировой ткани и ОАС) в процесс воспаления.

Окислительный стресс при ОАС

Окислительный стресс возникает, когда свободные радикалы кислорода (СРК) превышают резерв клеточных антиоксидантных механизмов, отвечающих за их нейтрализацию. При низких или умеренных концентрациях эта генерация играет положительную роль в регуляции различных клеточных функций и биологических процессов. Однако при более высоких концентрациях СРК могут привести к развитию окислительного стресса и последующему повреждению клеток сосудистой стенки [98].

Окислительный стресс инициирует порочный круг, который включает в себя развитие симпатической активации и воспаления, что приводит к росту уровня окислительного стресса. Сочетание трех этих факторов может вести к эндотелиальной дисфункции и вносит вклад в развитие АГ и атеросклероза [97, 99]. Повторяющиеся эпизоды гипоксии с последующими быстрыми реоксигенациями могут рассматриваться как аналог реперфузионного повреждения, которое напрямую может разрушать клетки путем выработки избыточного количества свободных радикалов кислорода [100]. Несколько исследований на животных моделях продемонстрировали, что ИГ приводит к скачкам концентрации СРК и перекисному окислению липидов. Была предложена гипотеза вклада этих процессов в формирование ССЗ.

Увеличение концентрации СРК при гипоксии связано с дисфункцией митохондрий, активацией ферментов НАДФН-оксидазы и ксантинооксидазы и перестройкой работы синтетазы оксида азота (NO), которая начинает генерировать СРК, а не NO [8]. Данный процесс представляет собой угрозу клеткам, нанося прямой вред жизненно важным биологическим молекулам, таким как ДНК, белки, липиды и некоторые клеточные компоненты. Было показано, что процесс нарушения окислительной активности в митохондриях происходит даже в мышцах мягкого неба у пациентов с ОАС, которые подвергаются наибольшему повреждению при храпе и апноэ [101]. Было также показано, что повышенные уровни СРК в митохондриях биологических моделей (мыши), подвергшихся периодической гипоксии, были ассоциированы с развитием сахарного диабета [102] и гибелью части нейронов [103], что может частично объяснять нейрокогнитивный дефицит, наблюдаемый у пациентов с нарушениями дыхания во сне [104]. Кроме того, активность СРК была повышена в моноцитах и гранулоцитах у пациентов с ОАС [80].

Недавние исследования также указывают на роль определенных генетических полиморфизмов СРК, которые влияют на уровни окислительного стресса и сопутствующий когнитивный дефицит у пациентов с ОАС [105]. Наконец, различные циркулирующие маркеры перекисного окисления липидов и окисления белков [106-108] могут быть увеличены у пациентов с ОАС; их уровни коррелируют со степенью тяжести болезни [109] и частично нормализуются при специфическом лечении [110].

На данный момент роль этого механизма в процессе формирования сердечно-сосудистых нарушений при ОАС остается до конца не подтвержденной. Проблема в том, что не всегда удается установить положительную корреляцию степени тяжести ОАС с различными маркерами окислительного стресса [111], здесь играют свою роль как различия в количестве включенных в исследовательские работы пациентов, так и сами критерии включения. Было выяснено, что на взаимосвязь с окислительным стрессом может повлиять процесс сокращения (депривации) сна, который часто имеет место у больных с ОАС и может являться неучтенным фактором воздействия [112]. Таким образом, существует необходимость в дальнейших исследованиях, отражающих взаимосвязь апноэ сна и окислительного стресса.

Атерогенез при ОАС

В исследовании J.P. Vague и соавт. апноэ сна (характеризовалось по среднему уровню насыщения крови кислородом и минимальному уровню десатурации) было связано с увеличением толщины комплекса интима-медиа и с появлением ранних атеросклеротических поражений сосудов шеи независимо от наличия в анамнезе сердечно-сосудистых факторов риска или диагностированных к этому моменту сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [10].

Артериальная жесткость – сильный предиктор поздних сердечно-сосудистых событий – независимо связана с ОАС. Когда ОАС сопровождало или АГ [93], или метаболический синдром [94] исследователи отмечали увеличение артериальной жесткости по сравнению с группами без данных заболеваний.

На настоящий момент трудно разделить вклад каждого из факторов риска развития атеросклероза. АГ, ожирение, апноэ сна нередко сочетаются у одного и того же пациента. Артериальная гипертензия сама характеризуется вазоконстрикцией, при ОАС может добавляться еще и ночной механизм подъема АД вследствие гипоксемии [95]. Влияние висцерального жира на процессы атеросклероза и сосудистого ремоделирования в сравнении с ИГ при апноэ тоже еще предстоит уточнить [8,96,97].

Метаболическая дисрегуляция при ОАС

Существуют убедительные доказательства того, что ОАС тесно связано с нарушением метаболической функции, развитием инсулинорезистентности, дислипидемии или висцерального ожирения, что также может способствовать развитию ССЗ при ОАС [113, 114].

Связь ИГ, наблюдаемой при ОАС, с нарушениями липидного обмена проявляется в увеличении уровня холестерина и фосфолипидов в сыворотке, повышенном синтезе триглицеридов и фосфолипидов, а также подавлении поглощения триглицеридов в печени (как на биологических моделях, так и у людей) [115]. Гипоксия также связана с ингибированием выработки липопротеинов в жировой ткани, что приводит к увеличению концентрации хиломикронной плазмы и фракции холестерина очень низкой плотности, возможно, способствуя прогрессии атеросклероза [116].

Повышенный симпатический тонус является ключевым медиатором повышения уровня глюкозы в плазме и нарушения гомеостаза инсулина у пациентов с ОАС [104]. Интермиттирующая гипоксемия у грызунов снижает поглощение глюкозы мышцами при окислительных процессах [117], увеличивает пролиферацию β -клеток и их гибель. Это явление также связывают с окислительным стрессом [118].

Известен факт, что фрагментация сна и снижение доли глубокого медленно-волнового сна (частые последствия апноэ сна) также связано с нарушением обмена веществ. Сон может изменять гормональную регуляцию потребления пищи через повышение уровня гормона, стимулирующего аппетит – грелина, а также

путем снижения уровня лептина – гормона, подавляющего аппетит, что приводит к субъективному чувству голода с последующим увеличением потребления калорий [119]. Более того, D. Gozal и соавт. связали прямой эффект влияния фрагментированного сна на воспаление жировой ткани с окислительным стрессом как с потенциальным посредническим механизмом [120].

Заключение

В последние десятилетия нарушения дыхания во сне (прежде всего, обструктивное апноэ) были определены как серьезная проблема общественного здравоохранения. Взаимосвязь ОАС и различных аспектов заболеваемости и смертности от болезней сердца и сосудов была показана в больших когортных исследованиях.

Исследуемые в эксперименте особенности патологических проявлений апноэ сна показали, что преходящая гипоксемия, периодическая ЭЭГ-активация и, в определенной степени, колебания давления в грудной клетке являются пусковыми факторами, влияющими на сердечно-сосудистую заболеваемость. Эти механизмы через симпатическую активацию, воспаление, окислительный стресс, нарушение внутрисердечной гемодинамики и обмена веществ повышают нагрузку на ССС и составляют сердечно-сосудистый континуум. В настоящее время воздействие патофизиологических механизмов ОАС на ССС продолжает изучаться.

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

References / Литература

1. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):841-58. DOI:10.1016/j.jacc.2016.11.069.
2. Peppard PE, Young T, Barnett JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14. DOI:10.1093/aje/kws342.
3. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-18. DOI:10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
4. Kent BD, Grote L, Ryan S, et al. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest*. 2014;146(4):982-90. DOI:10.1378/chest.13-2403.
5. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. 2007;29(1):156-78. DOI:10.1183/09031936.00027406.
6. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 2005;142(3):187-97. DOI:10.7326/0003-4819-142-3-20050210-00010.
7. Almendros I, Wang Y, Gozal D. The polymorphic and contradictory aspects of intermittent hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;307(2):129-40. DOI:10.1152/ajplung.00089.2014.
8. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia-revisited - the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2015;20:27-45. DOI:10.1016/j.smrv.2014.07.003.
9. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000;320(7233):479-82. DOI:10.1136/bmj.320.7233.479.
10. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*. 2005;128(5):3407-12. DOI:10.1378/chest.128.5.3407.
11. Foster GE, Hanly PJ, Ahmed SB, et al. Intermittent hypoxia increases arterial blood pressure in humans through a renin-angiotensin system-dependent mechanism. *Hypertension*. 2010;56(3):369-77. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152108.
12. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J*. 2014;44(4):931-41. DOI:10.1183/09031936.00225113.
13. Fletcher EC, Lesske J, Qian W, et al. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension*. 1992;19(6Pt1):555-61. DOI:10.1161/01.hyp.19.6.555.
14. Hamrahi H, Chan B, Horner RL. On-line detection of sleep-wake states and application to produce intermittent hypoxia only in sleep in rats. *J Appl Physiol*. 2001;90(6):2130-40. DOI:10.1152/jappl.2001.90.6.2130.
15. Tamisier R, Gilmartin GS, Launois SH, et al. A new model of chronic intermittent hypoxia in humans: effect on ventilation, sleep, and blood pressure. *J Appl Physiol*. 2009;107(1):17-24. DOI:10.1152/japplphysiol.91165.2008.
16. Lin M, Liu R, Gozal D, et al. Chronic intermittent hypoxia impairs baroreflex control of heart rate but enhances heart rate responses to vagal efferent stimulation in anesthetized mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(2):H997-1006. DOI:10.1152/ajpheart.01124.2006.
17. Lai CJ, Yang CC, Hsu YY, et al. Enhanced sympathetic outflow and decreased baroreflex sensitivity are associated with intermittent hypoxia-induced systemic hypertension in conscious rats. *J Appl Physiol*. 2006;100(6):1974-82. DOI:10.1152/japplphysiol.01051.2005.
18. Tamisier R, Pepin JL, Remy J, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 2011;37(1):119-28. DOI:10.1183/09031936.00204209.

19. Arnaud C, Beguin PC, Lantuejoul S, et al. The inflammatory preatherosclerotic remodeling induced by intermittent hypoxia is attenuated by RANTES/CCL5 inhibition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):724-31. DOI:10.1164/rccm.201012-2033OC.
20. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1290-7. DOI:10.1164/rccm.200612-1771OC.
21. Jun J, Reinke C, Bedja D, et al. Effect of intermittent hypoxia on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2010;209(2):381-6. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.017.
22. Makarenko VV, Usatyuk PV, Yuan G, et al. Intermittent hypoxia-induced endothelial barrier dysfunction requires ROS-dependent MAP kinase activation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2014;306:C745-52. DOI:10.1152/ajpcell.00313.2013.
23. Dematteis M, Julien C, Guillermet C, et al. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:227-35. DOI:10.1164/rccm.200702-238OC.
24. Phillips SA, Olson EB, Morgan BJ, et al. Chronic intermittent hypoxia impairs endothelium-dependent dilation in rat cerebral and skeletal muscle resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H388-93. DOI:10.1152/ajpheart.00683.2003.
25. Briancon-Marjollet A, Monneret D, Henri M, et al. Endothelin regulates intermittent hypoxia-induced lipolytic remodeling of adipose tissue and phosphorylation of hormone-sensitive lipase. *J Physiol*. 2016;594:1727-40. DOI:10.1113/jp271321.
26. Gras E, Belaïdi E, Briancon-Marjollet A, et al. Endothelin-1 mediates intermittent hypoxia-induced inflammatory vascular remodeling through HIF-1 activation. *J Appl Physiol*. 2016;120:437-43. DOI:10.1152/jappphysiol.00641.2015.
27. Lefebvre B, Godin-Ribuot D, Joyeux-Faure M, et al. Functional assessment of vascular reactivity after chronic intermittent hypoxia in the rat. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;150:278-86. DOI:10.1016/j.resp.2005.05.020.
28. Joyeux-Faure M, Stanke-Labesque F, Lefebvre B, et al. Chronic intermittent hypoxia increases infarction in the isolated rat heart. *J Appl Physiol*. 2005;98:1691-96. DOI:10.1152/jappphysiol.01146.2004.
29. Morand J, Arnaud C, Pepin JL, et al. Chronic intermittent hypoxia promotes myocardial ischemia-related ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Sci Rep*. 2018;8(1):2997. DOI:10.1038/s41598-018-21064-y.
30. Campen MJ, Shimoda LA, O'Donnell CP. Acute and chronic cardiovascular effects of intermittent hypoxia in C57BL/6J mice. *J Appl Physiol*. 2005;99(5):2028-35. DOI:10.1152/jappphysiol.00411.2005.
31. Hayashi T, Yoshioka T, Hasegawa K, et al. Inhalation of hydrogen gas attenuates left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxia in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(3):H1062-9. DOI:10.1152/ajpheart.00150.2011.
32. Li S, Feng J, Wei S, et al. Delayed neutrophil apoptosis mediates intermittent hypoxia-induced progressive heart failure in pressure-overloaded rats. *Sleep Breath*. 2016;20:95-102. DOI:10.1007/s11325-015-1190-2.
33. Bangash MF, Xie A, Skatrud JB, et al. Cerebrovascular response to arousal from NREM and REM sleep. *Sleep*. 2008;31:321-7. DOI:10.1093/sleep/31.3.321.
34. Morgan BJ, Crabtree DC, Puleo DS, et al. Neurocirculatory consequences of abrupt change in sleep state in humans. *J Appl Physiol*. 1996;80:1627-36. DOI:10.1152/jappl.1996.80.5.1627.
35. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest*. 1997;99:106-9. DOI:10.1172/JCI119120.
36. Bao G, Metreveli N, Fletcher EC. Acute and chronic blood pressure response to recurrent acoustic arousal in rats. *Am J Hypertens*. 1999;12:504-10. DOI:10.1016/s0895-7061(99)00032-1.
37. Launois SH, Averill N, Abraham JH, et al. Cardiovascular responses to nonrespiratory and respiratory arousals in a porcine model. *J Appl Physiol*. 2001;90:114-20. DOI:10.1152/jappl.2001.90.1.114.
38. Carreras A, Zhang SX, Paris E, et al. Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice. *Sleep*. 2014;37:1817-24. DOI:10.5665/sleep.4178.
39. Loredo JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*. 2001;14:887-92. DOI:10.1016/s0895-7061(01)02143-4.
40. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:119-27. DOI:10.1016/j.jacc.2010.08.627.
41. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:1036-46. DOI:10.4065/79.8.1036.
42. Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, et al. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the Mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;102:1557-61. DOI:10.1016/j.amjcard.2008.07.050.
43. Linz D, Schotten U, Neuberger HR, et al. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm*. 2011;8:1436-43. DOI:10.1016/j.hrthm.2011.03.053.
44. Schlatter C, Schwarz EI, Sievi NA, et al. Intrathoracic pressure swings induced by simulated obstructive sleep apnea promote arrhythmias in paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18:64-70. DOI:10.1093/europace/euv122.
45. Linz D, Schotten U, Neuberger HR, et al. Combined blockade of early and late activated atrial potassium currents suppresses atrial fibrillation in a pig model of obstructive apnea. *Heart Rhythm*. 2011;8:1933-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2011.07.018.
46. Monahan K, Brewster J, Wang L, et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):369-72. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.03.037.
47. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, et al. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep*. 1987;10:35-44. DOI:10.1093/sleep/10.1.35.
48. Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, et al. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep*. 1995;18:377-81.
49. Elmasry A, Lindberg E, Hedner J, et al. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study. *Eur Respir J*. 2002;19(3):511-7. DOI:10.1183/09031936.02.00106402.
50. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-904. DOI:10.1172/JCI118235.
51. Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993;103(6):1763-8. DOI:10.1378/chest.103.6.1763.
52. Dick TE, Hsieh YH, Wang N, et al. Acute intermittent hypoxia increases both phrenic and sympathetic nerve activities in the rat. *Exp Physiol*. 2007;92:87-97. DOI:10.1113/expphysiol.2006.035758.
53. Bao G, Metreveli N, Li R, et al. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: role of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol*. 1997;83:95-101. DOI:10.1152/jappl.1997.83.1.95.
54. Fletcher EC, Leske J, Culman J, et al. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. *Hypertension*. 1992;20:612-619. DOI:10.1161/01.hyp.20.5.612.
55. Nguyen MTA, Favelyukis S, Nguyen AK, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem*. 2007;282:35279-92. DOI:10.1074/jbc.M706762200.
56. Nguyen MTA, Satoh H, Favelyukis S, et al. JNK and tumor necrosis factor- α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem*. 2005;280:361-71. DOI:10.1074/jbc.M504611200.
57. Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, et al. Nocturnal free fatty acids are uniquely elevated in the longitudinal development of diet-induced insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E1590-1598. DOI:10.1152/ajpendo.00669.2006.
58. Makino S, Handa H, Suzukawa K, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:12-19. DOI:10.1111/j.1365-265.2005.02407.x.
59. Hedner J, Darpo B, Ejnell H, et al. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J*. 1995;8:222-229. DOI:10.1183/09031936.95.08020222.
60. Ziegler MG, Mills PJ, Loredo JS, et al. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2001;120:887-93. DOI:10.1378/chest.120.3.887.
61. Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2004;23:255-262. DOI:10.1183/09031936.04.00015604.
62. Yu L, Li H, Liu X, et al. Left ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea. Systematic review and meta-analysis. *Herz*. 2020;45(8):726-38. DOI:10.1007/s00059-019-04850-w.
63. Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, et al. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1632-6. DOI:10.1164/ajrccm.163.7.2007014.
64. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96:1897-904. DOI:10.1172/JCI118235.
65. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apnoeas in humans with and without heart failure. *Chest*. 2001;119:1827-35. DOI:10.1378/chest.119.6.1827.
66. Arai M, Alpert NR, MacLennan DH, et al. Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure: a possible mechanism for alterations in systolic and diastolic properties of the failing myocardium. *Circ Res*. 1993;72:463-9. DOI:10.1161/01.res.72.2.463.
67. Gaasch WH, Blaustein AS, Andrias CW, et al. Myocardial relaxation, II: hemodynamic determinants of rate of left ventricular isovolumic pressure decline. *Am J Physiol*. 1980;239:H1-H6. DOI:10.1152/ajpheart.1980.239.1.H1.
68. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 2000;102:470-9. DOI:10.1161/01.cir.102.4.470.
69. Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, et al. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. *Chest*. 2003;124:594-601. DOI:10.1378/chest.124.2.594.
70. Baguet J, Barone-Rochette G, Pépin J. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. *J Hum Hypertens*. 2009;23:431-43. DOI:10.1038/jhh.2008.147.
71. Khan A, Latif F, Hawkins B, et al. Effects of obstructive sleep apnea treatment on left atrial volume and left atrial volume index. *Sleep Breath*. 2008;12:141-7. DOI:10.1007/s11325-007-0142-x.
72. Hoyt BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:493-505. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.055.
73. Tsang TSM, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1018-23. DOI:10.1016/j.jacc.2005.08.077.
74. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J*. 2006;151:412-8. DOI:10.1016/j.ahj.2005.04.031.
75. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1199-205. DOI:10.1016/s0735-1097(03)00943-4.
76. Todd K, McIntyre WF, Baranchuk A. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation. *Nat Sci Sleep*. 2010;2:39-45. DOI:10.2147/NSS.S7625.
77. Gileles-Hillel A, Almendros I, Khalifa A, et al. Early intermittent hypoxia induces proatherogenic changes in aortic wall macrophages in a murine model of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:958-61. DOI:10.1164/rccm.201406-1149LE.

78. Arnaud C, Poulain L, Levy P, et al. Inflammation contributes to the atherogenic role of intermittent hypoxia in apolipoprotein-E knock out mice. *Atherosclerosis*. 2011;219:425-31. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.122.
79. Arnaud C, Beguin P, Levy P, et al. Normoxic recovery reverses intermittent hypoxia-induced systemic and vascular inflammation. *Chest*. 2016;150(2):471-73. DOI:10.1016/j.chest.2016.05.031.
80. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):934-9. DOI:10.1164/ajrccm.165.7.2104126.
81. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, et al. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2000;16(4):648-52. DOI:10.1034/j.1399-3003.2000.16d14.x.
82. Lavie L, Dyugovskaya L, Lavie P. Sleep-apnea-related intermittent hypoxia and atherogenesis: adhesion molecules and monocytes/endothelial cells interactions. *Atherosclerosis*. 2005;183:183-4. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.024.
83. Dyugovskaya L, Polyakov A, Lavie P, et al. Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:544-54. DOI:10.1164/rccm.200705-6750C.
84. Htoo AK, Greenberg H, Tong S, et al. Activation of nuclear factor κ B in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath*. 2006;10:43-50. DOI:10.1007/s11325-005-0046-6.
85. Dyugovskaya L, Lavie P, Hirsh M, et al. Activated CD8+ T lymphocytes in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2005;25:820-8. DOI:10.1183/09031936.05.00103204.
86. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Ann NY Acad Sci*. 2005;105:340-50. DOI:10.1196/annals.1361.076.
87. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Phenotypic and functional characterization of blood gamma delta T cells in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:242-9. DOI:10.1164/rccm.200210-1226OC.
88. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-4. DOI:10.1161/01.cir.0000018948.95175.03.
89. Shamsuzzaman A, Amin RS, Calvin AD, et al. Severity of obstructive sleep apnea is associated with elevated plasma fibrinogen in otherwise healthy patients. *Sleep Breath*. 2014;18(4):761-6. DOI:10.1007/s11325-014-0938-4.
90. Carreras A, Zhang SX, Almendros I, et al. Resveratrol attenuates intermittent hypoxia-induced macrophage migration to visceral white adipose tissue and insulin resistance in male mice. *Endocrinology*. 2015;156(2):437-43. DOI:10.1210/en.2014-1706.
91. Poulain L, Thomas A, Rieusset J, et al. Visceral white fat remodeling contributes to intermittent hypoxia-induced atherogenesis. *Eur Respir J*. 2014;43(2):513-22. DOI:10.1183/09031936.00019913.
92. Murphy AM, Thomas A, Crinion SJ, et al. Intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea mediates insulin resistance through adipose tissue inflammation. *Eur Respir J*. 2017 19;49(4):1601731. DOI:10.1183/13993003.01731-2016.
93. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC et al. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131:1379-86. DOI:10.1378/chest.06-2703.
94. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;208:490-5. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.016.
95. Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamsier R, et al. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:679-88. DOI:10.1038/nrcardio.2012.141.
96. Levy P, Pepin JL, Arnaud C, et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1082-95. DOI:10.1183/09031936.00013308.
97. Levy P, Pépin JL, Arnaud C, et al. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51:400-10. DOI:10.1016/j.pcad.2009.01.002.
98. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;279:L1005-28. DOI:10.1152/ajplung.2000.279.6.L1005.
99. Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Biosci*. 2012;4:1391-403. DOI:10.2741/469
100. Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nat Med*. 2011;17(11):1391-401. DOI:10.1038/nm.2507.
101. Stal PS, Johansson B. Abnormal mitochondria organization and oxidative activity in the palate muscles of long-term snorers with obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2012;83(5):407-17. DOI:10.1159/000336040.
102. Wang N, Khan SA, Prabhakar NR, et al. Impairment of pancreatic beta-cell function by chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol*. 2013;98(9):1376-85. DOI:10.1113/expphysiol.2013.072454.
103. Douglas RM, Ryu J, Kanaan A, et al. Neuronal death during combined intermittent hypoxia/hypercapnia is due to mitochondrial dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;298(6):C1594-602. DOI:10.1152/ajpcell.00298.2009.
104. Dewan NA, Nieto FJ, Somers, VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest*. 2015;147(1):266-74. DOI:10.1378/chest.14-0500.
105. Gozal D, Khalyfa A, Capdevila OS, et al. Cognitive function in prepubertal children with obstructive sleep apnea: a modifying role for NADPH oxidase p22 subunit gene polymorphisms? *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(2):171-7. DOI:10.1089/ars.2011.4189.
106. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, et al. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2003;124(4):1386-92. DOI:10.1378/chest.124.4.1386.
107. Jurado-Gomez B, Fernandez-Marin MC, Gómez-Chaparro JL, et al. Relationship of oxidative stress and endothelial dysfunction in sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011;37(4):873-9. DOI:10.1183/09031936.00027910.
108. Tan KC, Chow WC, Lam JS, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis*. 2006;184(2):377-82. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2005.04.024.
109. Vatansever E, Surmen-Gur E, Ursavas A, et al. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep Breath*. 2011;15(3):275-82. DOI:10.1007/s11325-010-0378-8.
110. Barcelo A, Barbé F, de la Peña M, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J*. 2006;27(4):756-60. DOI:10.1183/09031936.06.00067605.
111. Lira AB, de Sousa Rodrigues CF. Evaluation of oxidative stress markers in obstructive sleep apnea syndrome and additional antioxidant therapy: a review article. *Sleep Breath*. 2016;20(4):1155-60. DOI:10.1007/s11325-016-1367-3.
112. De Martino T, Ghoul RE, Wang L, et al. Oxidative stress and inflammation differentially elevated in objective versus habitual subjective reduced sleep duration in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2016;39(7):1361-9. DOI:10.5665/sleep.5964.
113. Bonsignore MR, Borel AL, Machan E, et al. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):353-64. DOI:10.1183/09059180.00003413.
114. Kent BD, McNicholas WT, Ryan S. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1343-57. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.11.
115. Drager LF, Polotsky VY. Lipid metabolism: a new frontier in sleep apnea research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):288-90. DOI:10.1164/rccm.201105-0837ED.
116. Lévy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J*. 2009;34(1):243-60. DOI:10.1183/09031936.00166808.
117. Iiyori N, Alonso LC, Li J, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):851-7. DOI:10.1164/rccm.200610-1527OC.
118. Xu J, Long YS, Gozal D, et al. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2009;46(6):783-90. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2008.11.026.
119. Spiegel K, Tasali E, Penev P, et al. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004;141(11):846-50. DOI:10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008.
120. Gozal D, Khalyfa A, Qiao Z, et al. Protein-Tyrosine Phosphatase-18 mediates sleep fragmentation-induced insulin resistance and visceral adipose tissue inflammation in mice. *Sleep*. 2017;40(9):2-8. DOI:10.1093/sleep/zsx111.

Сведения об Авторах / About the Authors

Михаил Викторович Агальцов [Michail V. Agaltsov]
ORCID 0000-0002-4982-628X

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

Воспаление и коморбидность. Есть ли шансы улучшить прогноз у пациентов с экстремальным сердечно-сосудистым риском?

Зыков М.В.* , Барбараш О.Л.

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

Обзор содержит современные данные о возможных подходах, направленных на улучшение прогноза у особой категории пациентов, характеризующейся экстремально высоким сердечно-сосудистым риском, а также у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом в сочетании с коморбидностью, в том числе, и с мультифокальным атеросклерозом. В настоящее время именно для таких пациентов практически отсутствуют специфические рекомендации I класса, направленные на снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Предполагается, что новой терапевтической целью у данной категории больных может быть подавление воспаления. Учитывая важность воспаления в развитии и течении атеросклероза, в последние годы предпринимались неоднократные попытки воздействия на различные компоненты провоспалительного каскада, участвующего в атерогенезе, но далеко не все из них увенчались успехом. Отдельного внимания заслуживают противовоспалительные эффекты колхицина – препарата, способного улучшить сердечно-сосудистые исходы у пациентов с атеросклерозом. В обзоре приведены многочисленные патогенетические и клинические доказательства эффективности колхицина у больных с различными проявлениями атеросклероза. Сделан вывод, что колхицин является наиболее перспективным противовоспалительным препаратом, способным улучшить исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, существует необходимость инициации новых протоколов клинических исследований, направленных на изучение противовоспалительного потенциала колхицина у пациентов с экстремальным сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: воспаление, мультифокальный атеросклероз, коморбидность, экстремальный сердечно-сосудистый риск.

Для цитирования: Зыков М.В., Барбараш О.Л. Воспаление и коморбидность. Есть ли шансы улучшить прогноз у пациентов с экстремальным сердечно-сосудистым риском? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):606-611. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-06.

Inflammation and Comorbidity. Are There any Chances to Improve the Prognosis in Patients with Extremely High Cardiovascular Risk?

Zykov M.V.* , Barbarash O.L.

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

The review contains actual data on possible approaches aimed at improving the prognosis in a special category of patients with extremely high cardiovascular risk, as well as in patients with recent acute coronary syndrome combined with comorbidity, including multifocal atherosclerosis. Currently, there are no class I recommendations for such patients aimed at reducing the risk of adverse cardiovascular events. It is suggested that suppression of inflammation may be a new therapeutic goal in this category of patients. Given the importance of inflammation in the development and course of atherosclerosis, in recent years there have been repeated attempts to influence the various components of the pro-inflammatory cascade involved in atherogenesis, but not all of them have been successful. Special attention is given to the anti-inflammatory effects of colchicine, a drug that can improve cardiovascular outcomes in patients with proven atherosclerosis. The review provides numerous pathogenetic and clinical evidence for the effectiveness of colchicine in patients with various manifestations of atherosclerosis. It is concluded that colchicine is the most promising anti-inflammatory drug that can improve the outcome of cardiovascular diseases. Thus, there is a need to initiate new clinical trial protocols aimed at studying the anti-inflammatory potential of this drug in patients with extreme cardiovascular risk.

Key words: inflammation, multifocal atherosclerosis, comorbidity, extreme cardiovascular risk.

For citation: Zykov M.V., Barbarash O.L. Inflammation and Comorbidity. Are There any Chances to Improve the Prognosis in Patients with Extremely High Cardiovascular Risk? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):606-611. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-06.

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

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему занимают лидирующие позиции среди причин смертности, несмотря на достигнутые успехи в их лечении [1]. При этом особенно неблагоприятному прогнозу подвержены пациенты с коморбидной патологией, частота которой из года в год возрастает. С точки зрения ресурсов здравоохранения создаются предпосылки для серьезного экономического ущерба [2, 3].

В этом ключе особый интерес представляют пациенты из группы «экстремально высокого риска» – перенесшие две сердечно-сосудистые катастрофы в течение двух лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $\leq 1,4$ ммоль/л, пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа и/или с семейной гиперхолестеринемией в сочетании с клинически значимым ССЗ, вызванным атеросклерозом (ишемическая болезнь сердца, ИБС), ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз периферических

Received/Поступила: 13.06.2020

Accepted/Принята в печать: 05.11.2020

артерий нижних конечностей и артерий другой локализации) [4]. В настоящее время имеются лишь неубедительные данные о необходимости усилить гиполипидемическую терапию таким пациентам с целью снижения ХС ЛПНП < 1,0 ммоль/л, а также назначить на длительный срок двойную антитромботическую терапию [4-6].

Следует отметить и другую группу крайне высокого риска неблагоприятного прогноза, характеризующуюся недавно перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) в сочетании с выраженной коморбидностью, а том числе, и мультифокальным атеросклерозом, что было показано в собственных исследованиях [7, 8]. По данным шведского когортного исследования пациенты, перенесшие ОКС с сочетанием сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой коморбидности, в 5 раз чаще по сравнению с некоморбидными пациентами имели неблагоприятные кардиоваскулярные события на протяжении последующего года наблюдения [9]. Примечательно, что подавляющее большинство несердечно-сосудистых заболеваний в данном исследовании имело воспалительный характер (хроническая обструктивная болезнь легких, астма, артриты, псориаз и т.д.). Имеется мнение, что большой вклад в резидуальный сердечно-сосудистый риск может вносить именно воспаление [10]. В 2020 г. M.J. Hughes и соавт. опубликовали обзорную статью, в которой предложена единая концепция патогенеза хронической обструктивной болезни легких, СД и атеросклероза, ключевое звено в которой играют нейтрофилы и провоспалительные цитокины. Авторы предположили, что новой терапевтической целью данной коморбидной патологии может быть подавление воспаления, индуцированного нейтрофилами [11].

Атеросклероз и воспаление

Известно, что атеросклероз – это системное заболевание, поражающее сразу несколько сосудистых бассейнов. Атеросклероз развивается вследствие нарушения функции эндотелия, которое может быть обусловлено рядом причин (механическим повреждением из-за повышенного артериального давления, метаболическими нарушениями, дислипидемией, курением и другими). Но, вне зависимости от провоцирующего фактора, ответ эндотелия на повреждение единый – воспаление [12]. Воспаление эндотелия делает его более проницаемым для атерогенных липидов, которые накапливаются в субэндотелиальном слое и далее модифицируются его клетками, что приводит к прогрессированию воспаления в сосудистой стенке, дифференцировке моноцитов в макрофаги и пролиферации гладкомышечных клеток. Макрофаги и гладкомышечные клетки захватывают липопротеины низкой плотности и превращаются в пенистые клетки,

скопление которых образуют липидные полосы. Перенасыщенные липидами пенистые клетки погибают, и их содержимое выплескивается в интиму. Это стимулирует гладкомышечные клетки к усиленному синтезу коллагена и эластина с формированием фиброзной капсулы [13]. Однако воспаление играет большую роль не только в формировании, но и в течении атеросклероза, поскольку именно воспаление участвует в формировании «нестабильной атеросклеротической бляшки», которая склонна к разрыву/трещине с последующим развитием острого атеротромбоза [12, 14]. Было показано, что в 2/3 случаев фатального инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной сердечной смерти верифицировался разрыв атеросклеротической бляшки [15], как и у большинства симптомных поражений каротидных артерий [16].

Основными характеристиками нестабильной бляшки являются большое липидное некротическое ядро и тонкая покрывка [17]. Воспаление может приводить к формированию нестабильной атеросклеротической бляшки по нескольким причинам. Известно, что интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-1 β стимулируют апоптоз макрофагов и пенистых клеток, что ведет к увеличению размеров липидного ядра [18]. Провоспалительные цитокины снижают синтез коллагена гладкомышечными клетками, стимулируют их апоптоз, а также стимулируют синтез матриксных металлопротеиназ с последующим разрушением коллагеновых волокон, что приводит к истончению фиброзной капсулы [19]. Помимо данных исследований, позволяющих объяснить возможную патологическую связь воспаления и нестабильной бляшки, имеются данные о непосредственной связи провоспалительных цитокинов с наличием нестабильных бляшек [20]. Кроме фенотипа атеросклеротической бляшки, важным компонентом в формировании атеротромбоза является способность крови к образованию тромба, и воспаление здесь также вносит свой существенный вклад [21].

Многими исследователями были получены клинические подтверждения важности воспаления для течения и развития как ИБС [22-26], так и инсульта [27-29]. В исследовании N. Sayed и соавт. было доказано, что воспаление положительно коррелирует с возрастом, мультиморбидностью, гиперхолестеринемией. Ключевым маркером в данном исследовании явился CXCL9 (C-X-C Motif Chemokine Ligand 9), который представляет собой T-клеточный хемоаттрактант, индуцированный интерфероном- γ , и, в основном, продуцируемый нейтрофилами, макрофагами и эндотелиальными клетками. С помощью многофакторного компьютерного анализа авторы разработали показатель iAGE (inflammatory clock of aging – воспалительные часы старения), который коррелирует с комор-

бидностью и процессами иммунного старения. У долгожителей iAGE был в среднем на 40 лет ниже их соответствующего хронологического возраста, и самый серьезный вклад в этот показатель обеспечивал хемокин CXCL9. Таким образом, авторы сделали вывод, что показатель iAGE является показателем мультиморбидности и старения [30].

Влияние на воспалительный процесс при атеросклерозе

Учитывая важность воспаления в развитии и течении атеросклероза, в последние годы предпринимались неоднократные попытки воздействия на различные компоненты провоспалительного каскада, участвующего в атерогенезе, однако далеко не все из них увенчались успехом. Возможно, это обусловлено сложностью воспалительного процесса. Так, по данным мета-анализа 11 исследований (2646 пациентов), эффективность глюкокортикоидов при ОКС была недостаточной [31], к тому же были получены тревожные данные о нарушении заживления зоны инфаркта, приводящего к разрыву миокарда [32]. Нестероидные противовоспалительные препараты (кроме аспирина) увеличивали риск последующего ИМ у пациентов с ИБС и риск смерти после ИМ в течение 5 лет [33]. При исследовании пекселизумаба – моноклонального антитела, блокирующего C5 компонент системы комплемента, у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (5745 пациентов) не было получено значимых различий в смертности или комбинированной конечной точке (смерть/шок/сердечная недостаточность) между группами плацебо и пекселизумаба [34]. Вареспладиб (неспецифический ингибитор фосфолипазы A2) был также исследован у пациентов с ОКС в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (5145 пациентов). Терапия в течение 4 мес после ОКС привела к статистически значимому снижению уровня липопротеидов низкой плотности и С-реактивного белка (СРБ). Однако такая терапия была ассоциирована с высокой частотой развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой летальности, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или нестабильной стенокардии с признаками ишемии), что привело к досрочному прекращению исследования [35]. Дарапладиб (прямой селективный ингибитор липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2) также не продемонстрировал эффективность в предотвращении неблагоприятных исходов после ОКС (n=13026) [36]. При лечении инклаумабом (высоко специфичным человеческим рекомбинантным моноклональным антителом к Р-селектину) у пациентов после чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу ИМ без подъема ST не было выявлено статистически значимых различий

в уровне тропонина I в группе активного препарата и плацебо [37]. Лосмапимод статистически значимо снижал уровень натрийуретического пептида и СРБ, но практически не влиял на частоту сердечно-сосудистых событий [38]. В исследовании CANTOS изучался канакинумаб – человеческое моноклональное антитело к интерлейкину 1 β . В исследование были включены 10061 пациент с ИМ в анамнезе и уровнем высокочувствительного СРБ > 2 мг/л. У пациентов в группе активного лечения было выявлено статистически значимое снижение уровня СРБ через 48 мес, пропорциональное дозе канакинумаба (50 мг, 150 мг и 300 мг). Доза канакинумаба 150 мг была самой эффективной в предотвращении развития первичной (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти) и вторичной (дополнительно к первичной точке включена госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, которая привела к срочной реваскуляризации) конечных точек [39]. В исследовании ACTION у больных с ишемическим инсультом применение натализумаба, селективного ингибитора молекул адгезии, не ассоциировалось с уменьшением зоны инфаркта, однако через 30 дней в группе натализумаба было больше пациентов с менее выраженным неврологическим дефицитом [40]. Энлимомаб, также являющийся моноклональным антителом к молекуле межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1) в клиническом исследовании ассоциировался с ухудшением исходов при назначении его в течение 6 ч после инсульта [41]. Применение антагонистов CD18 также не показало эффективности у больных инсультом в исследовании ASTIN [42].

Колхицин и атеросклероз

Отдельного внимания заслуживает противовоспалительный препарат колхицин, доказавший возможность улучшать сердечно-сосудистые исходы у пациентов с атеросклерозом. Колхицин в течение длительного времени используется для лечения подагры [43], несколько позже препарат стали успешно применять с целью профилактики амилоидоза и семейной средиземноморской лихорадки, а также лечения перикардита. Колхицин является хорошо изученным и относительно недорогим и доступным препаратом, и в последние годы отмечается заметный интерес исследователей к изучению эффекта колхицина в лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний [44].

Противовоспалительное действие колхицина реализуется посредством ряда механизмов. Препарат вызывает дезинтеграцию микротубул нейтрофилов и ингибирование их миграции посредством хемотаксиса в зону воспаления [45, 46]. Также колхицин блокирует рецепторы P2X7 нейтрофилов [47], что предотвра-

щает перегруппировку их микротубул, высвобождение интерлейкина-1 β и последующую адгезию нейтрофилов в зоне воспаления [48]. Имеются данные, что колхицин может подавлять инфламмасомо-зависимую (через NOD-подобные рецепторы NLRP3) активацию каспазы-1, которая способствует запуску воспалительной реакции, например, при СД, атеросклерозе и аутоиммунных процессах [49, 50]. Колхицин также связывается с микротрубочками тромбоцитов, что приводит к подавлению второй фазы их агрегации [51].

Первые исследования на животных по изучению влияния колхицина на течение атеросклероза было проведено еще в 70-х годах прошлого века. Так, было показано, что колхицин подавляет пролиферацию фиброзных волокон в атеросклеротических бляшках, предотвращает накопление в них липидов и кальция [52]. В двух ретроспективных исследованиях оценивали эффект колхицина у пациентов с подагрой. В первом исследовании у данной категории больных в группе лечения колхицином была статистически значимо ниже частота развития ИМ [53]. Во втором исследовании на 49% снижался риск развития ИМ/инсульта/транзиторной ишемической атаки и на 73% – смерти [54]. В нескольких исследованиях было показано, что терапия низкими дозами колхицина способна вызвать снижение уровень маркеров воспаления (СРБ и интерлейкина-6) у пациентов с сердечной недостаточностью, стабильной ИБС или после радиочастотной абляции по поводу фибрилляции предсердий [55-57].

Исследование LoDoCo (Low-Dose Colchicine) было посвящено оценке влияния колхицина на развитие неблагоприятных исходов у пациентов со стабильной ИБС. Это исследование являлось проспективным рандомизированным, где пациенты случайным образом включались либо в группу приема колхицина (0,5 мг/сут), либо в сопоставимую по полу, возрасту, базовому лечению и клиническим показателям группу контроля. Назначение плацебо в данном протоколе не предполагалось [58]. В исследование включили 532 пациента в возрасте 35-85 лет (средний возраст 67 лет) с ангиографически доказанным атеросклерозом коронарных артерий и отсутствием выраженной коморбидности. Подавляющее большинство пациентов (89%) являлись мужчинами. Специфических данных о наличии в анамнезе ранее перенесенного инсульта не было. Период наблюдения составил 3 года. Первичными конечными точками являлись сердечно-сосудистая смерть, некардиоэмболический инсульт, ОКС и остановка сердца. В группе колхицина доказано статистически значимое снижение частоты развития первичной конечной точки (отношение шансов 0,33; 95% доверительный интервал 0,18-0,59), причем, в

основном за счет снижения частоты развития ОКС (72%). У больше половины больных ОКС установлен диагноз «нестабильная стенокардия». Статистически значимых различий в частоте развития некардиоэмболического инсульта выявлено не было, вероятнее всего, из-за малого количества событий (4 [1,6%] в группе контроля и 1 [0,25%] в группе терапии). Стоит отметить, что столь значимые результаты в плане снижения частоты развития первичной конечной точки могут быть обусловлены отсутствием в группе контроля приема плацебо, и, соответственно, «заслепления» терапии.

В двух проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях оценивалось влияние колхицина на риск развития рестеноза после проведения реваскуляризации коронарных артерий [59,60]. Первое исследование, в которое было включено 197 пациентов после проведения баллонной ангиопластики, показало, что прием колхицина 0,6 мг 2 р/сут не предупреждает развитие рестеноза [59]. Во второе исследование включено 196 пациентов с СД после ЧКВ с использованием голометаллического стента. Доказано, что частота развития рестеноза через 6 мес уменьшается вдвое при приеме колхицина 0,5 мг 2 р/сут [60].

Самым крупным на сегодняшний день является исследование COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial), в которое было включено 4745 пациентов после ИМ с полной реваскуляризацией коронарных артерий (в течение 30 дней). Медиана наблюдения составила 22,6 мес. Средний возраст пациентов составил 61 год. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, остановка сердечной деятельности, экстренная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, приведшая к реваскуляризации) развилась у 5,5% пациентов в группе колхицина и у 7,1% в группе плацебо ($p=0,02$). При анализе каждой конечной точки отдельно статистически значимые результаты были получены только для инсульта и экстренной госпитализации по поводу нестабильной стенокардии [61]. В настоящее время продолжается исследование COACS (Colchicine for Acute Coronary Syndromes) с применением колхицина у пациентов после ОКС [62]. В 2020 г. опубликованы результаты исследования LoDoCo2 у 5522 пациентов со стабильной ИБС [63]. Так, применение колхицина в низкой дозе (0,5 мг/сут) в течение 2-х лет (медиана длительности наблюдения составила 28,6 мес) ассоциировалось со снижением частоты ишемических осложнений и потребности в реваскуляризации. При этом авторы исследования очередной раз подтвердили безопасность препарата – частота серьезных нежелательных явлений (в том числе, со стороны желудочно-кишечного тракта) между группами колхицина

и плацебо статистически значимо не различалась [63]. Также планируется проведение двух рандомизированных исследований III фазы. Первое исследование – это CLEAR SYNERGY (OASIS-9; Colchicine and Spironolactone in Patients With STEMI/SYNERGY Stent Registry), где будет оцениваться эффект колхицина 1 мг/сут против спиронолактона/плацебо у пациентов после ИМ с подъемом сегмента ST, подвергшихся ЧКВ (планируется включить 4000 пациентов) в течение 12-24 ч после начала клинической симптоматики [64]. Второе исследование – это CONVINCENCE (Colchicine for Prevention of Vascular Inflammation in Non-cardio Embolic Stroke), где предполагается оценка влияния колхицина 0,5 мг/сут на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с инсультом (количество баллов по шкале Rankin ≤ 3) или транзиторной ишемической атакой высокого риска (около 2500 пациентов) [65]. Первые результаты исследований CLEAR SYNERGY и CONVINCENCE ожидают в 2022 г.

Среди доступных литературных источников существует 2 мета-анализа, посвященных оценке влияния колхицина на развитие сердечно-сосудистых исходов. По данным одного мета-анализа, включившего 39 различных исследований (больные с наличием и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний), колхицин значимо не снижал общую смертность, но риск развития ИМ несколько уменьшился [66]. По данным другого мета-анализа, включившего 5 исследований (пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями), прием колхицина на 60% снижал вероятность развития комбинированной конечной точки [67]. Khandkar С. и соавт. был проведен мета-анализ 5 исследований (4 рандомизированных и 1 когортное исследование), при-

цельно оценивающий влияние колхицина на риски развития инсульта. Выявлено, что инсульт развивался статистически значимо реже в группе колхицина (отношение шансов 0,37, 95% доверительный интервал 0,22-0,62, $p=0,0002$) [68].

Таким образом, колхицин в настоящее время является одним из перспективных противовоспалительных препаратов, способных улучшить исходы сердечно-сосудистых заболеваний.

Закключение

Противовоспалительная терапия может иметь максимальный эффект у коморбидных пациентов с агрессивно текущим атеросклерозом. В этом ключе особый интерес представляют пациенты из группы «экстремально высокого риска», то есть, перенесшие две сердечно-сосудистые катастрофы в течение двух лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л, пациенты с СД 2 типа и/или с семейной гиперхолестеринемией в сочетании с клинически значимым ССЗ, вызванным атеросклерозом [4], пациенты с мультифокальным атеросклерозом и/или сочетанием сердечно-сосудистой, несердечно-сосудистой коморбидностью и недавно перенесенным ОКС [7-9]. Существует необходимость инициации новых протоколов клинических исследований, направленных на изучение противовоспалительного потенциала колхицина у пациентов с экстремально-высоким сердечно-сосудистым риском.

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

References / Литература

1. Cardiovascular diseases (CVDs). WHO Fact sheets [cited by May 10, 2020]. Available from: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Palladino R, Lee JT, Ashworth M, et al. Associations between multimorbidity, healthcare utilisation and health status: evidence from 16 European countries. *Age Ageing*. 2016;45(3):431-5. DOI:10.1093/ageing/afw044.
3. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
4. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2020;1(38):7-42 (In Russ.) [Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и Дислипидемии 2020;1(38):7-42]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *ESC Clinical Practice Guidelines*. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
6. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalov VV, et al. The Congress of the American College of Cardiology in review. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):29-37 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталов В.В., и др. Новости конгресса Американского колледжа кардиологов в 2020 году. Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2020;9(2):29-37]. DOI:10.17802/2306-1278-2020-9-2-29-37.
7. Zykov MV, Kashtalov VV, Bykova IS, et al. The relationship between multimorbidity and cardiovascular risk in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2018;2:59-65 (In Russ.) [Зыков М.В., Кашталов В.В., Быкова И.С., и др. Связь мультиморбидности с риском развития

- сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиологический Вестник*. 2018;2:59-65]. DOI:10.17116/cardiobulletin201813259.
8. Barbarash OL, Zykov MV, Pecherina TB, et al. The Prognostic Value of Peripheral Artery Diseases in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Disease Markers*. 2013;35(6):877-882. DOI:10.1155/2013/487807.
9. Canivell S, Muller O, Gencer B, et al. Prognosis of cardiovascular and non-cardiovascular multimorbidity after acute coronary syndrome. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0195174. DOI:10.1371/journal.pone.0195174.
10. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Deanfield J. Imaging residual inflammatory cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(6):748-58. DOI:10.1093/eurheartj/ehz474.
11. Hughes MJ, McGettrick HM, Sapey E. Shared mechanisms of multimorbidity in COPD, atherosclerosis and type-2 diabetes: the neutrophil as a potential inflammatory target. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):190102. DOI:10.1183/16000617.0102-2019.
12. Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2034. DOI:10.3390/ijms18102034.
13. Ley K, Miller YI, Hedrick CC. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1506-16. DOI:10.3390/ijms18102034.
14. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochemistry (Moscow)*. 2016;81(11):1358-70. DOI:10.1134/S0006297916110134.
15. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657-71. DOI:10.1161/01.cir.92.3.657.
16. Redgrave JN, Gallagher PJ, Lovett JK, Rothwell PM. Critical cap thickness and rupture in symptomatic carotid plaques. *Stroke*. 2008;39(6):1722-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.507988.
17. Stefanadis C, Antoniou CK, Tsiachris D, Pietri P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e005543. DOI:10.1161/JAHA.117.005543.
18. Andrés V, Pello OM, Silvestre-Roig C. Macrophage proliferation and apoptosis in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(5):429-38. DOI:10.1097/MOL.0b013e318238357a379.

19. Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(6):673-85. DOI:10.1016/j.cytogfr.2015.04.003.
20. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res.* 2001;89(7):E41-45. DOI:10.1161/hh1901.098735.
21. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med.* 2015;278(5):483-93. DOI:10.1111/joim.12406.
22. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352(1):20-8. DOI:10.1056/NEJMoa042378.
23. Zamani P, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e003103. DOI:https://doi.org/10.1161/JAHA.112.003103.
24. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):402-11. DOI:10.1002/art.20853.
25. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836-43. DOI:10.1056/NEJM200003233421202.
26. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med.* 2008;5(4):e78. DOI:10.1371/journal.pmed.0050078.
27. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132-40. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
28. Arenillas JF, Alvarez-Sabin J, Molina CA, et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke.* 2003;34(10):2463-8. DOI:10.1161/01.STR.0000089920.93927.A7.
29. Schlager O, Exner M, Mlekusch W, et al. C-reactive protein predicts future cardiovascular events in patients with carotid stenosis. *Stroke.* 2007;38(4):1263-8. DOI:10.1161/01.STR.0000259890.18354.d2.
30. Sayed N, Huang Y, Nguyen K, et al. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging.* 2021;1:598-615. DOI:10.1038/s43587-021-00082-y.
31. Giugliano GR, Giugliano RP, Gibson CM, Kuntz RE. Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;91(9):e1055-9. DOI:10.1016/S0002-9149(03)00148-6.
32. Vogel RA, Forrester JS. Cooling off hot hearts: a specific therapy for vulnerable plaque? *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):e411-2. DOI:10.1016/j.jacc.2012.10.026.
33. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2012;126(16):e1955-63. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112607.
34. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, et al. The Pexelizumab for acute steelevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(1):e43-51. DOI:10.1001/jama.297.1.43.
35. Nicholls SJ, Kastelein JJ, Schwartz GG, et al. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome: the VISTA-16 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(3):e252-62. DOI:10.1001/jama.2013.282836.
36. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(10):e1006-15. DOI:10.1001/jama.2014.11061.
37. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, et al. Effects of the P-selectin antagonist inlacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(20):e2048-55. DOI:10.1016/j.jacc.2013.03.003.
38. O'Donoghue ML, Glaser R, Cavender MA, et al. Effect of losmapimod on cardiovascular outcomes in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(15):1591-9. DOI:10.1001/jama.2016.3609.
39. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31. DOI:10.1056/NEJMoa1707914.
40. Elkins J, Veltkamp R, Montaner J, et al. Safety and efficacy of natalizumab in patients with acute ischaemic stroke (ACTION): a randomised, placebo-controlled, doubleblind phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(3):217-26. DOI:10.1016/S1474-4422(16)30357-X.
41. Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators. Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: results of the Enlimomab Acute Stroke Trial. *Neurology.* 2001;57(8):1428-34. DOI:10.1212/wnl.57.8.1428.
42. Krams M, Lees KR, Hacke W, et al. Acute Stroke Therapy by Inhibition of Neutrophils (ASTIN): an adaptive dose-response study of UK-279,276 in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34(11):2543-8. DOI:10.1161/01.STR.0000092527.33910.89.
43. Cocco G, Chu DC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. *Eur J Intern Med.* 2010;21(6):503-8. DOI:10.1016/j.ejim.2010.09.010.
44. Vatutin MT, Smyrnova GS, Tselikova EO. New possibilities in the treatment of cardiovascular disease using colchicine. *Arhiv Vnutrennej Mediciny.* 2016;3(29):19-24 (In Russ.) [Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Целикова Е.О. Новые возможности в терапии сердечно-сосудистой патологии с использованием колхицина. Архив Внутренней Медицины. 2016;3(29):19-24]. DOI:10.20514/2226-6704-2016-6-3-19-24.
45. Chia EW, Grainger R, Harper JL. Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low-dose colchicine. *Br J Pharmacol.* 2008;153(6):1288-95. DOI:10.1038/bjp.2008.20.
46. Alekberova ZS, Barskova VG. Colchicine in rheumatology: yesterday and today. Will there be tomorrow? *Sovpennennaja Revmatologija.* 2010;4(2):25-9 (In Russ.) [Алекберова З.С., Барскова В.Г. Колхицин в ревматологии - вчера и сегодня. Будет ли завтра? Современная Ревматология. 2010;4(2):25-9]. DOI:10.14412/1996-7012-2010-598.
47. Marques-da-Silva C, Chaves M, Castro N, et al. Colchicine inhibits cationic dye uptake induced by ATP in P2X2 and P2X7 receptor-expressing cells: implications for its therapeutic action. *Br J Pharmacol.* 2011;163(5):912-26. DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01254.x.
48. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. *Clin Ther.* 2014;36(10):1465-79. DOI:10.1016/j.clinthera.2014.07.017.
49. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2013;14(5):454-60. DOI:10.1038/ni.2550.
50. Wang Y, Viollet B, Terkeltaub R, Liu-Bryan R. AMP-activated protein kinase suppresses urate crystal-induced inflammation and transduces colchicine effects in macrophages. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):286-94. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-206074.
51. Menche D, Israel A, Karpatkin S. Platelets and Microtubules. Effect of colchicine and D2 O on platelet aggregation and release induced by calcium ionophore A23187. *J Clin Invest.* 1980;66(2):284-91. DOI:10.1172/JCI109855.
52. Hollander W, Paddock J, Nagraj S, et al. Effects of anticalcifying and anti-fibrotic drugs on pre-established atherosclerosis in the rabbit. *Atherosclerosis.* 1979;33(1):111e123. DOI:10.1016/0021-9150(79)90202-8.
53. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol.* 2012;39(7):1458-64. DOI:10.3899/jrheum.111533.
54. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1674-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-207984.
55. Devereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(18):1790-6. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.031.
56. Devereos S, Giannopoulos G, Panagopoulou V, et al. Antiinflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: a prospective, randomized study. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):131-7. DOI:10.1016/j.jchf.2013.11.006.
57. Nidorf M, Thompson PL. Effect of colchicine (0.5 mg twice daily) on high-sensitivity C-reactive protein independent of aspirin and atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2007;99(6):805-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.10.039.
58. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):404-10. DOI:10.1016/j.jacc.2012.10.027.
59. O'Keefe JH, McCallister BD, Bateman TM. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1597e1600. DOI:10.1016/0735-1097(92)90624-v.
60. Devereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: a pilot study. *Circulation.* 2015;132(15):1395-403. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611.
61. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine After Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497-505. DOI:10.1056/NEJMoa1912388.
62. Imazio COACS colchicine for acute coronary syndromes; 2013 (NCT01906749) [cited by May 10, 2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01906749>
63. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-47. DOI:10.1056/NEJMoa2021372.
64. Colchicine and spironolactone in patients with STEMI/SYNERGY stent Registry (CLEARSYNERGY; NCT03048825) [cited by May 10, 2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03048825>.
65. Colchicine for prevention of vascular inflammation in non-cardio embolic stroke (CONVINCE; NCT02898610) [cited by May 10, 2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02898610>.
66. Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL, et al. Colchicine for prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(1):CD011047. DOI:10.1002/14651858.CD011047.pub2.
67. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, et al. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:1. DOI:10.1186/s12872-015-0068-3.
68. Khandkar C, Khandkar C, Vaidya K, Patel S. Colchicine for Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.* 2019;41(3):582-90. DOI:10.1016/j.clinthera.2019.02.003.

Сведения об Авторах / About the Authors
Зыков Михаил Валерьевич [Mikhail V. Zykov]
ORCID 0000-0003-0954-9270

Барбараш Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]
ORCID 0000-0002-4642-3610

Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях

Абдурахманов З.М.*, Умаров Б.Я., Абдурахманов М.М.

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

В обзоре рассматривается роль оценки состояния эндотелия в возникновении и прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний, стратификации их рисков, т.к. эндотелиальная дисфункция (ЭД) является важным предиктором подобных заболеваний. В настоящей работе изложено современное представление о способах оценки ЭД, представлены достоинства и недостатки различных методик. Несмотря на то, что потокзависимая вазодилатация широко используется как классический метод для исследования функции эндотелия, эта методика зависит от физиологического состояния сенсорных нервов и кальций-активируемых калиевых каналов, сердечного выброса. В данном обзоре внимание направлено на новые биомаркеры ЭД, эндотелиальные микрочастицы, эндоглин и эндокан, а также изложено обсуждение оснований их применения в клинической практике. Исходя из нынешних научных достижений, авторами сделан вывод, что среди из этих трех новейших биомаркеров эндокан в настоящее время может считаться более информативным и надежным клеточным маркером ЭД. Также авторами показано, что при измерении в отдельности многие из изученных классических циркулирующих биомаркеров не дают достоверную информацию о состоянии эндотелия, потому что функция эндотелия имеет сложный физиологический характер, что, следовательно, ставит вопрос о целесообразности комплексного рассмотрения комбинации классических и новых биомаркеров для улучшения оценки состояния эндотелия.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистое заболевание, эндотелиальная клетка, биомаркер, эндотелиальные микрочастицы, эндокан, эндоглин.

Для цитирования: Абдурахманов З.М., Умаров Б.Я., Абдурахманов М.М. Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):612-618. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-08.

Novel Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases

Abdurakhmanov Z.M.*, Umarov B.Y., Abdurakhmanov M.M.
Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

The review analyzes the role of assessing the state of the endothelium in the onset and progression of cardiovascular diseases, stratification of their risks, since endothelial dysfunction (ED) is a crucial predictor of this pathologies. In this regard, this paper presents the modern understanding of the methods for assessing ED, presents the advantages and disadvantages of various techniques. Despite the fact that flow-mediated dilation is widely used as a classical method for studying endothelial function, this technique depends on the physiological state of sensory nerves and calcium-activated potassium channels, cardiac output. This review focuses on new biomarkers for ED such as endothelial microparticles, endoglin and endocan, and discusses the relevance of the criteria for their use in clinical practice. Based on current scientific advances, the authors concluded that among these three newest biomarkers, today, endocan can be considered a more informative and reliable cellular marker of ED. Moreover, the authors have shown that when measured separately, many of the studied classical circulating biomarkers do not provide reliable information about the state of the endothelium, since the endothelial function has a complex physiological nature which therefore raises the question of the advisability of considering a combination of classical and new biomarkers for improving the assessment of the endothelial state.

Key words: endothelial dysfunction, cardiovascular disease, endothelial cell, biomarker, endothelial microparticles, endoglin, endocan.

For citation: Abdurakhmanov Z.M., Umarov B.Y., Abdurakhmanov M.M. Novel Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):612-618. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-08.

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): z_abdurakhmanov@yahoo.com

Введение

Эндотелий играет важную роль в сохранении гомеостаза сердечно-сосудистой системы, в частности, в регуляции сосудистого тонуса и баланса между про- и антисвертывающими факторами [1]. Эндотелиальной дисфункции (ЭД) отводится особая роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2,3], оценка степени нарушений функции эндотелия позволяет выявить сложные механизмы развития ССЗ и имеет

особое значение в изучении влияния фармакологических препаратов на функциональное состояние эндотелия. Надо отметить, что только комплексная оценка ЭД может выступить в качестве самого чувствительного метода изучения тяжести ЭД и эффективности проводимой медикаментозной терапии у пациентов ССЗ [4], так как у каждого метода оценки маркеров ЭД имеются как преимущества, так и недостатки. В связи с этим определение наиболее доступного и в то же время достоверного маркера ранних проявлений ЭД, возможность коррекции ЭД является актуальной задачей для современных исследователей.

Received/Поступила: 06.03.2021

Accepted/Принята в печать: 26.04.2021

Патогенетические особенности возникновения и развития ЭД

У здорового человека эндотелий обеспечивает адекватную вазодилатацию сосудов, что в основном зависит от сбалансированной секреции сосудорасширяющих агентов, таких как оксид азота (NO), синтезирующегося из L-аргинина под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы и его кофермента кальмодулина, а также простаглицина и предсердного натрийуретического пептида. Такие факторы, как гиперлипидемия, гипергликемия, гипергомоцистеинемия, гипоксия, ишемия, гемодинамическая перегрузка, окислительный стресс, изменение кислотно-щелочного равновесия в организме вызывают активацию эндотелиальных клеток (ЭК) и стимулируют выработку биологически активного вазоконстриктора эндотелина-1, ангиотензина II и тромбина [5,6]. Эндотелин-1 синтезируется в эндотелиальных, гладкомышечных клетках сосудов, астроцитах, нейронах, гепатоцитах, эндометрии, клетках Сертоли, мезангиоцитах, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах, а также в кардиомиоцитах в ответ на растяжение миокарда и под влиянием норадреналина [7]. Типичные поражения эндокардиального эндотелия были описаны при фибрилляции предсердий, ишемии/реперфузии, гипертрофии левого желудочка, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сепсисе, инфаркте миокарда, воспалении и тромбозе [3, 8-10]. Кроме того, активация эндотелиальных клеток связана с увеличением эндотелиальной проницаемости и экспрессией молекул адгезии, таких как E-селектин, P-селектин, молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), которые способствуют прилипанию циркулирующих макрофагов, T-лимфоцитов к эндотелию и их проникновению в интиму сосудов [11].

При персистенции воздействия факторов, упомянутых выше, хроническая активация ЭК приводит к их дисфункции [4]. При ЭД возникают дисбаланс между такими процессами, как вазоконстрикция и вазодилатация, нарушение выработки факторов воспаления и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активация процессов атерогенеза и тромбообразования в конечном итоге приводит к ремоделированию сосудистой стенки [4], что является основой развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний и их осложнений.

Известно, что атеросклеротическое поражение обычно развивается в определенных сегментах артерий, таких как бифуркация, разветвление сосудов и внутренняя сторона изогнутых сегментов коронарной артерии [12], что объясняется локальным нарушением напряжения сдвига, вызванным отсутствием пульсирующего кровотока, а это, в свою очередь, является

одним из модуляторов выработки вазоактивных веществ, тромбогенных, атромбогенных факторов и молекул адгезии [13]. Напряжение сдвига представляет собой силу трения, создаваемую за счет ламинарного кровотока в эндотелии, то есть, силу воздействия крови на стенку преимущественно прямых сегментов артерий [12, 13]. В разветвлениях артерий или их изгибах поток может проявлять турбулентный характер, что связано с низким напряжением сдвига. Низкое напряжение сдвига посредством механорецепторов и процессов механотрансдукции модулирует экспрессию эндотелиальных генов, вызывающих атерогенный фенотип эндотелия [13]. Повышенный кровоток, сопровождающийся увеличением напряжения сдвига, приводит к усилению образования эндотелиальной NO-синтазы в эндотелии. Соответственно, устойчивый ламинарный поток с высоким значением напряжения сдвига (> 15 дин/см²) считается защитным от атерогенеза, в то время как более низкое напряжение сдвига (< 4 дин/см²) турбулентного потока связано с более высокой скоростью окисления липопротеинов, повышенным эндотелиальным апоптозом и склонностью к развитию атеросклеротических бляшек [14].

Надо отметить, что оценка ЭД может быть клинически полезной для выявления сосудистых заболеваний на ранних стадиях, стратификации рисков ССЗ, изучения эффективности лечения и определения новых вариантов изолированного медикаментозного лечения, а также комбинированного лечения после оперативных вмешательств [15].

Недостатки и преимущества методов оценок ЭД в клинической практике

Эндотелиальная функция коронарных артерий чаще всего оценивается инвазивными методами на основе ангиографической оценки реактивного расширения сосудов в ответ на введенные вазоактивные вещества, такие как ацетилхолин или нитроглицерин. Инвазивный характер данного метода, высокие затраты и низкая доступность привели к ограничению использования данного метода.

В настоящее время изучение функции эндотелия коронарных и периферических сосудов в основном традиционно проводится на основе оценки поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) [16]. В основе метода лежит измерение максимальной и минимальной скорости кровотока и диаметра плечевой артерии в спокойном положении в течение 90 сек, а также до и после гиперемии. Это позволяет косвенно оценить способность артерий индуцировать синтез NO, запускающий процесс реактивной гиперемии в ответ на расширение дистальных отделов сосудистого русла [17]. Несмотря на неинвазивность, низкую стоимость его выполнения и ценность в прогнозировании ССЗ, результат методики

зависит от сердечного выброса. Также имеется ограниченное количество данных, посвященных данному методу. В настоящее время для оценки функции эндотелия используется также неинвазивный метод периферической артериальной тонометрии и пассивное движение нижних конечностей [18]. На протяжении последнего десятилетия особое внимание уделяется оценке биомаркеров ЭД (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена, эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, ингибитор активации плазминогена первого типа, тромбомодулин, рецептор протеина С) как альтернативе традиционным методам диагностики и стратификации риска ССЗ на самой ранней стадии заболевания [19], что является более надежным и недорогим способом исследования [20]. Однако не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значительная часть маркеров ЭД образуется не только в эндотелии, но и в других клетках. Естественно, при выборе маркера важно учитывать его специфичность, доступность, сложность проведения методики, что подчеркивает важность продолжительного поиска новых биомаркеров для лучшего понимания комплексных патологических механизмов развития ССЗ, их профилактики и прогноза [20].

Многие эксперты заявляют, что наиболее подходящий метод для оценки функции эндотелия – комбинация тестов по изучению циркулирующих биомаркеров и вазомоторной реакции [4]. Согласно выводам исследователей, количественная оценка нескольких маркеров может стать мощным инструментом для стратификации риска ССЗ и контроля за эффективностью лечения ввиду того, что такой подход дает возможность изучить несколько аспектов функционального состояния эндотелия одновременно. Однако данная стратегия по оценке состояния эндотелия является более затратной, что ограничивает возможность ее применения.

Классические циркулирующие биомаркеры ЭД

На сегодняшний день существует ряд изученных классических биомаркеров, так называемых молекул адгезии, таких как E-селектин, Р-селектин, ICAM-1 и VCAM-1, а также фактор Виллебранда и растворимый тромбомодулин.

Важно отметить, что количественное изучение вышеуказанных классических биомаркеров в прогнозировании рисков развития ССЗ остается дискуссионным, несмотря на их значимую корреляцию с тяжестью сахарного диабета (СД), болезнями периферических артерий и ХСН. Причиной этого является невысокая специфичность маркеров, поскольку большинство этих биомолекул продуцируется не только эндотелием, но

также лейкоцитами и тромбоцитами. Это требует выявления более специфичного биомаркера, связанного с повреждением эндотелия, кроме того, эти биомаркеры не отражают эндотелиальную функцию коронарных артерий. Хотя классические маркеры в отдельности не обладают качествами идеального биомаркера для изучения ЭД, фактор Виллебранда оценивается как наиболее надежный фактор в прогнозировании сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у здоровых людей, пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и гиперлипидемией, а также при ХСН.

Новейшие маркеры ЭД и их возможности **Микрочастицы**

За последние два десятилетия предшественники ЭК – эндотелиальные микрочастицы (ЭМЧ), микроРибонуклеиновая кислота (микроРНК), молекулы адгезии широко изучаются и оцениваются как биомаркеры ЭД и предикторы ССЗ.

Структура. Микрочастицы (МЧ) состоят из мелких пузырьков (0,1-1,0 мкм), отслаивающихся от плазматической мембраны лейкоцитов, тромбоцитов и ЭК. МЧ содержат биологические материалы, полученные от их родительских клеток, таких как молекулы адгезии, про- и антикоагулянтные факторы, а также микроРНК (небольшие некодирующие молекулы РНК), которые высвобождаются в кровотоке и доставляются МЧ к своим клеткам-мишеням. МикроРНК может влиять на синтез белка клеток-мишеней путем регуляции трансляции мРНК и посттранскрипционных генов экспрессии [21, 22], таким образом, по причине воздействия на свои клетки-мишени, МЧ способны изменять фенотип, функцию и транскриптом своих клеток-мишеней, а также, предположительно, могут участвовать в патогенезе некоторых ССЗ.

Функция. МЧ играют важнейшую роль в межклеточной коммуникации, как в физиологических, так и в патологических состояниях, и играют ведущую роль в модуляции клеточных процессов, таких как ангиогенез, воспаление, активация эндотелия, коагуляция и атеротромбоз [21, 22].

Определение количества МЧ. Проточная цитометрия — это наиболее широко используемый метод, позволяющий определять количество МЧ на основе размера и поверхности МЧ, которые обозначают клетку происхождения. При использовании проточной цитометрии считается, что концентрация ЭМЧ у здоровых людей составляет от 10^3 до 10^4 ЭМЧ/мл. При ССЗ и метаболических или аутоиммунных заболеваниях количество ЭМЧ увеличивается как минимум в 10 раз из-за повышенного клеточного стресса, при этом важно учитывать, что большое количество циркулирующих липидов смешиваются с ЭМЧ, что способствует занижению истинного количества ЭМЧ. Более того, раз-

личные протоколы проточной цитометрии имеют по размеру разные пределы обнаружения. В большинстве исследований количество МЧ определяется с помощью традиционной проточной цитометрии с полистирольными шариками 0,5 мм, что позволяет обнаруживать только МЧ диаметром от 0,5 до 1 мм. Однако исследования с использованием второго метода определения ЭМЧ – атомно-силовой микроскопии показали, что подавляющее большинство ЭМЧ имеют размер менее 0,5 мм и вероятно, что они обычно исключаются из рутинного анализа проточной цитометрии. Соответственно, на сегодняшний день внедряется новая технология проточной цитометрии для обнаружения ЭМЧ размерами 0,1-0,5 мм и изучения их патофизиологического значения с применением в клинической практике [21,22].

ЭМЧ в качестве биомаркера ЭД. Исследования как *in vitro*, так и *in vivo* показали, что при ССЗ эндотелиальные и неэндотелиальные МЧ нарушают процесс эндотелиальной NO-зависимой вазодилатации и увеличивают проницаемость эндотелия, окислительный стресс и высвобождение провоспалительных цитокинов ЭК, а также способствуют апоптозу ЭК и нарушают ангиогенез [23]. ЭМЧ способны активировать каскад коагуляции, способствуя образованию тромба в местах повреждения эндотелия. Соответственно, было высказано предположение, что ЭМЧ могут быть ценными маркерами для стратификации риска ССЗ и мониторинга активности и тяжести заболевания, а также эффективности атеропротективного лечения [23]. Многочисленные исследования продемонстрировали значительное повышение уровней ЭМЧ в плазме при наличии факторов риска ССЗ, таких как курение, ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС), СД, метаболический синдром, легочная гипертензия и ХСН [24]. Подобные результаты наблюдались при ревматических заболеваниях с сосудистым компонентом из-за взаимного влияния хронического воспаления и выраженного атеросклероза при аутоиммунном процессе.

Согласно оценкам некоторых ученых, ЭМЧ являются более надежными биомаркерами, чем другие маркеры, такие как NO, эндотелиальная NO-синтаза и эндотелин-1, учитывая, что ЭМЧ имеют меньшие суточные колебания концентрации, и их уровень не зависит от приема фармакологических препаратов, например, нитратов [25].

Согласно результатам исследований *in vitro* и *in vivo* было зарегистрировано положительное влияние как ЭМЧ, так и неэндотелиальных микрочастиц на постшемическую неоваскуляризацию [24].

Несмотря на ценность генетических биомаркеров и разработанные методики количественной оценки ЭМЧ, из-за существенных различий в используемых

методиках, стандарты и протоколы по выполнению методологических подходов к оценке повреждения эндотелия с выявлением количества ЭМЧ по сей день отсутствуют.

Эндоглин

Структура и функция. Эндоглин, так называемый рецептор III трансформирующего фактора роста β (TGF- β), был обнаружен в пролиферирующих ЭК стенок сосуда и представляет собой гомодимерный трансмембранный рецептор для TGF- β 1 и TGF- β 3 [26]. Были описаны две изоформы: эндоглин длинной формы (L-эндоглин) и эндоглин короткой формы (S-эндоглин), которые отличаются друг от друга длиной их цитоплазматических хвостов и уровнем фосфорилирования. Эндоглин длинной формы присутствует в нормальных ЭК и стимулирует ангиогенез, тогда как короткая форма имеет антиангиогенное влияние [27].

Определение количества эндоглина. В результате расщепления внеклеточного домена полноразмерного мембранного эндоглина металлопротеазой 14 мембранного типа растворимая форма эндоглина (рЭнг) с помощью иммуноферментного анализа (ELISA kits) была обнаружена в плазме и образцах мочи пациентов с ССЗ [27].

Эндоглин в качестве биомаркера ЭД. Анализы исследований *in vitro* и *in vivo* на грызунах показали, что передача сигналов комплекса TGF- β способствует развитию атеросклеротических поражений, а это стимулирует синтез, отложение внеклеточного матрикса, подавляет воспалительные процессы и формирование активных форм кислорода, а также ингибирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов. Экспрессия как L-эндоглина, так и S-эндоглина увеличивается в атеросклеротических бляшках, несмотря на их противоположные роли, поэтому существуют разногласия по поводу механизмов их влияния. При этом имеется предположение, что экспрессия обеих форм варьируется в зависимости от течения болезни [26].

Гипоксия, воспаление, окислительный стресс и проатерогенные медиаторы считаются триггерами высвобождения рЭнг. Последний усиливает атерогенез путем подавления экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и передачи сигналов TGF- β [26, 27]. Schmidt D.E. продемонстрировал, что у пациентов с атеросклеротическим заболеванием периферических артерий и СД наблюдалось снижение уровня активного TGF- β из-за увеличения уровня рЭнг, который подавляет связывание и передачу сигналов ЭК [20]. Кроме того, недавние исследования показали, что рЭнг способствует воспалительной реакции ЭК и нарушению NO-зависимой вазодилатации при наличии такого фактора риска

ССЗ, как гиперхолестеринемия [28]. Однако специфические механизмы влияния эндоглина на эндотелий артерии с возникновением атеросклеротических бляшек изучены плохо. Varejckova M. и соавт. предположили, что рЭнг является ранним индикатором ЭД [29], так, обнаружено, что более высокие уровни рЭнг наблюдались у пациентов со стенокардией и положительным тестом с физической нагрузкой (тредмил-тест), но нормальной коронарограммой, в отличие от пациентов группы контроля с ИБС, подтвержденной с помощью коронарографии [29]. Снижение рЭнг в контрольной группе частично вызвано повышенным образованием комплексов рЭнг/TGF- β 1, что нарушает функции TGF- β 1 и способствует прогрессированию атеросклероза. Кроме того, H.C. Emeksiz и соавт. в своем исследовании показали, что у подростков с СД 1 типа наблюдалось относительное снижение уровней рЭнг с развитием микроальбуминурии – индикатора генерализированной ЭД, что подтверждает гипотезу о том, что повышение рЭнг может быть ранним индикатором сосудистых заболеваний [30].

Согласно данным T. Gerrits и соавт., экспрессия рЭнг также коррелировала со снижением скорости клубочковой фильтрации ($p=0,001$), повышением креатинина ($p<0,01$), повышением систолического артериального давления ($p<0,05$), АГ ($p<0,05$) и микроальбуминурии у пациентов с СД 2 типа [31].

Ikemoto T. и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с острым инфарктом миокарда уровень рЭнг выше, чем у здоровых людей [32]. Повышение уровня рЭнг было коррелировано с более высоким уровнем смертности от ССЗ. Это явление также может быть связано со снижением уровней мембранного эндоглина, особенно L-эндоглина, который, как считается, ассоциирован со стабильным фенотипом атеросклеротической бляшки. У пациентов с острым инфарктом миокарда повышение уровня рЭнг может происходить из-за наличия нестабильных атеросклеротических бляшек, склонных к разрыву и образованию тромбов [32]. Тем не менее, у взрослых пациентов со стабильной ИБС рЭнг оказался независимым предиктором будущих ССЗ, особенно ХСН [33]. У больных ХСН со сниженной фракцией выброса была обнаружена сильная корреляция между высокими уровнями рЭнг и несколькими предикторами смертности, такими как высокое конечное диастолическое давление в левом желудочке, низкая фракция выброса левого желудочка и функциональный класс III и IV по NYHA [33].

Таким образом, рЭнг может быть полезным маркером повреждения, активации и воспаления эндотелия, но необходимы дополнительные исследования, чтобы прояснить роль рЭнг и оценить его прогностическую ценность при ССЗ.

Эндокан

Структура. Эндокан или специфическая молекула-1 ЭК представляет собой растворимый дерматансульфат-протеогликан, секретируемый не только сосудистыми ЭК, но также эпителиальными клетками, выстилающими почечные дистальные каналы, бронхи и подслизистые железы легких [34]. Экспрессия эндокана в ЭК регулируется в ответ на воспалительные триггеры, такие как липополисахариды, цитокины (фактор некроза опухоли α и интерлейкин 1β) [35].

Функция. Одна из наиболее хорошо известных функций эндокана – модуляция взаимодействия между лейкоцитами и ЭК при активации эндотелия [36]. Исследование *in vivo* на мышах показало, что эндокан не влияет на адгезию лейкоцитов к эндотелию, но оказывает влияние на усиление экстравазации лейкоцитов [37]. Кроме того, эндокан одновременно является мишенью и модулятором передачи сигналов фактора роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ). С одной стороны, он стимулирует экспрессию ФРСЭ, увеличивая проницаемость сосудов, с другой стороны, передача сигналов ФРСЭ напрямую индуцирует экспрессию эндокана. Этот двунаправленный каскад взаимодействия между эндоканом и ФРСЭ имеет решающее значение во время ангиогенеза, воспаления и проницаемости стенок сосудов как при физиологических, так и при патологических состояниях. В результате данное взаимодействие имеет защитную функцию при ССЗ: например, эндокан способствует увеличению проницаемости сосудов во время острой фазы ишемического инсульта. Подавление экспрессии эндокана может снижать проницаемость сосудов и, как следствие, церебральный отек, уменьшающий повреждение нейронов. Эндокан увеличивает выработку провоспалительных цитокинов посредством ЭК, экспрессию молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), а также стимулирует адгезию между моноцитами и ЭК [36].

Таким образом, эндокан – это иммуновоспалительная молекула, которая участвует в нескольких сосудистых процессах, регулируя активацию, проницаемость и пролиферацию эндотелия.

Определение количества эндокана. Уровень эндокана в плазме легко определяется с помощью набора для иммуноферментного анализа (ELISA kits) в соответствии со стандартными протоколами производителя (Sunred Biological Technologies Human ECSM1 /ENDOCAN ELISA kit, Catalog No.:201-12-1978, China).

Эндокан в качестве биомаркера ЭД. Поскольку эндокан является иммуновоспалительным маркером активации и дисфункции эндотелия, обнаружено, что его уровень повышается в сыворотке крови при аутоиммунных и системных воспалительных заболеваниях, таких, как псориаз, системная красная волчанка [38], острый респираторный дистресс-синдром [39] и сепсис

Table 1. Characteristic parameters of novel markers of ED: EMP, endoglin, endocan

Таблица 1. Характерные параметры современных маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелиальные микрочастицы, эндоглин, эндокан

Параметры	Эндотелиальные микрочастицы	Эндоглин	Эндокан
Доступность для количественного определения	Низкое	Умеренное	Высокое
Относительно низкая стоимость методов количественного определения	Нет	Да	Да
Стандартизированная методология по оценке количества маркеров	Нет	Да	Да
Специфичность маркера	Высокое	Умеренное	Высокое
Определение стадии патологического процесса	Да	Возможно	Да
Отражение функции эндотелия	Да	Возможно	Да
Определение риска сердечно-сосудистых заболеваний	Да	Да	Да

[40]. Кроме того, исследования показали, что при псориазе и системной красной волчанке уровень эндокана тесно связан с выраженностью атеросклероза, выявлена положительная корреляция между уровнями эндокана и толщиной интима-медиа сонной артерии [41, 42]. Вызывает особый интерес результаты исследования S.Y. Hsiao и соавт., в котором показано, что измерение количества эндокана дает возможность прогнозировать исход сепсиса [43].

Установлено, что уровень эндокана значительно повышается при гипотиреозе [41], ИБС [4, 42, 43], АГ [44], СД [45], хронических заболеваниях почек [46] и отражает ЭД, поскольку концентрация эндокана коррелирует с тяжестью заболевания, а также с ПЗВД и толщиной интима-медиа сонной артерии [47]. Более того, эндокан считается независимым предиктором смертности при хроническом заболевании почек и более точным предиктором ССЗ в сравнении с ПЗВД и толщиной интима-медиа сонной артерии [48].

Zhao T. и соавт. оценили эндокан в качестве надежного маркера ЭД. Показано, что уровень эндокана значительно повышается в сыворотке крови у людей с ССЗ, такими как АГ, ИБС и с замедленным коронарным кровотоком [49]. Простота выполнения анализа результатов и низкая стоимость измерения данного маркера методом иммуноферментного теста являются благоприятным аргументом в пользу использования эндокана в клинических условиях.

Учитывая все недостатки и преимущества новейших и активно изучаемых биомаркеров ЭД, в табл. 1 приведен сравнительный анализ критериев этих трех био-

маркеров для определения относительно надежного и специфичного биомаркера ЭД. Очевидно, что в сравнении с ЭМЧ и эндоглином эндокан может считаться более информативным современным биомаркером ЭД в клинической практике.

Заключение

Как известно, ЭД представляет особую роль в развитии и прогрессировании ССЗ. Поэтому разработка надежной методики количественного измерения биомаркеров ЭД с применением их в клинических условиях ставит важнейшую задачу перед научным миром. Классические эндотелиальные маркеры имеют ограниченное диагностическое значение при их изолированном измерении, что привело к открытию новых, более чувствительных биомаркеров при различных ССЗ. Исходя из многочисленных исследований по изучению состояния эндотелия, эндокан – клинически значимый и ценный биомаркер ЭД. Дальнейшее количественное исследование ЭМЧ с усовершенствованием технологии проточной цитометрии является перспективным направлением в наномедицине и позволит определить потенциальную значимость данного маркера в оценке ЭД. Мультибиомаркерный подход, включающий комбинацию классических и новых биомаркеров, может рассматриваться в ближайшем будущем.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

- Daiber A, Steven S, Weber A, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. Br J Pharmacol. 2017;174(12):1591-619. DOI:10.1111/bph.13517.
- Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, et al. Current methods of endothelial dysfunction assessment and their possible use in the practical medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):733-42 (In Russ) [Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(6):733-42]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
- Davenport AP, Hyndman KA, Dhau N, et al. Endothelin. Pharmacological Reviews. 2016;68(2):357-418. DOI:10.1124/pr.115.011833.
- Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, et al. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches. Int J Mol Sci. 2021;22(8):3850. DOI:10.3390/ijms22083850.
- Munzel T, Gori T, Keaney JF, et al. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. Eur Heart J. 2015;36(38):2555-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehv305.
- Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):121. DOI:10.1186/s12933-018-0763-3.
- Smilijic S. The clinical significance of endocardial endothelial dysfunction. Medicina (Kaunas). 2017;53(5):295-302. DOI:10.1016/j.medici.2017.08.003.
- Mordi I, Mordi N, Delles C, et al. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. Journal of Hypertension. 2016;34(8):1464-72. DOI:10.1097/HJH.0000000000000965.
- Gungor ZB, Sipahioglu N, Sonmez H, et al. Endothelial dysfunction markers in low cardiovascular risk individuals: comparison of males and females. Journal of Medical Biochemistry. 2017;36(1):62-72. DOI:10.1515/jomb-2016-0030.
- Talavera-Adame D. Endothelium-derived essential signals involved in pancreas organogenesis. World Journal of Experimental Medicine. 2015;5(2):40. DOI:10.5493/wjem.v5.i2.40.
- Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, et al. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. Ann Vasc Surg. 2018;46:380-93. DOI:10.1016/j.avsg.2017.06.131.
- Fernandes DC, Araujo TSL, Tanaka LY. Hemodynamic forces in the endothelium: from mechanotransduction to implications on development of atherosclerosis. In: Da Luz PL, Libby P, Chagas ACP, Laurindo FRM, eds. Endothelium and cardiovascular diseases: vascular biology and clinical syndromes. London, England: Academic Press; 2018:85-95. DOI:10.1177/0003319720946977.
- Tremblay JC, Grewal AS, Pyke KE. Examining the acute effects of retrograde versus low mean shear rate on flow-mediated dilation. J Appl Physiol. 2019;126(5):1335-42. DOI:10.1152/jappphysiol.01065.2018.
- Heo KS, Fujiwara K, Abe J. Shear stress and atherosclerosis. Mol Cells. 2014;37(6):435-40. DOI:10.14348/molcells.2014.0078.
- Walczak M, Suraj J, Kus K, et al. Towards a comprehensive endothelial biomarkers profiling and endothelium-guided pharmacotherapy. Pharmacol Rep. 2015;67(4):771-7. DOI:10.1016/j.pharep.2015.06.008.
- Strisciuglio T, De Luca S, Capuano E, et al. Endothelial dysfunction: its clinical value and methods of assessment. Current Atherosclerosis Reports. 2014;16(6):417. DOI:10.1007/s11883-014-0417-1.
- Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, et al. Endocan: a novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? Atherosclerosis. 2015;243(1):339-43. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.030.
- Gifford JR, Richardson RS. CORP: ultrasound assessment of vascular function with the passive leg movement technique. J Appl Physiol. 2017;123(6):1708-20. DOI:10.1152/jappphysiol.00557.2017.
- Wang XS, Yang W, Luo T, et al. Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension. Genet Test Mol Biomarkers. 2015;19(3):124-7. DOI:10.1089/gtmb.2014.0274.
- Schmidt DE, Manca M, Hoefler IE. Circulating endothelial cells in coronary artery disease and acute coronary syndrome. Trends Cardiovasc Med. 2015;25(7):578-87. DOI:10.1016/j.tcm.2015.01.013.
- Santilli F, Marchisio M, Lanuti P, et al. Microparticles as new markers of cardiovascular risk in diabetes and beyond. Thromb Haemost. 2016;116(2):220-34. DOI:10.1160/TH16-03-0176.
- Alexandru N, Badila E, Weiss E, et al. Vascular complications in diabetes: microparticles and microparticle associated microRNAs as active players. Biochem Biophys Res Commun. 2016;472(1):1-10. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.02.038.
- Parker B, Al-Husain A, Pemberton P, et al. Suppression of inflammation reduces endothelial microparticles in active systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1144-50. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203028.
- Song R, Chou YI, Kong J, et al. Association of endothelial microparticle with NO, eNOS, ET-1, and fractional flow reserve in patients with coronary intermediate lesions. Biomarkers. 2015; 20(6-7):429-35. DOI:10.3109/1354750X.2015.1094140.
- Goumans MJ, Ten Dijke P. TGF-beta signaling in control of cardiovascular function. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;10(2):a022210. DOI:10.1101/cshperspect.a022210.
- Jang YS, Choi IH. Contrasting roles of different endoglin forms in atherosclerosis. Immune Netw. 2014;14(5):237-40. DOI:10.4110/in.2014.14.5.237.
- Jezkova K, Rathouska J, Nemeckova I, et al. High levels of soluble endoglin induce a proinflammatory and oxidativestress phenotype associated with preserved no-dependent vasodilatation in aortas from mice fed a high-fat diet. J Vasc Res. 2016;53(3-4):149-62. DOI:10.1159/000448996.
- Vitverova B, Blazickova K, Najmanova I, et al. Soluble endoglin and hypercholesterolemia aggravate endothelial and vessel wall dysfunction in mouse aorta. Atherosclerosis. 2018;271:15-25. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.008.
- Varejkova M, Gallardo-Vara E, Vicen M, et al. Soluble endoglin modulates the pro-inflammatory mediators NF-kappaB and IL-6 in cultured human endothelial cells. Life Sci. 2017;175:52-60. DOI:10.1016/j.lfs.2017.03.014.
- Emeksz HC, Bideci A, Damar C, et al. Soluble endoglin level increase occurs prior to development of subclinical structural vascular alterations in diabetic adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016;8(3):313-20. DOI:10.4274/jcrpe.2906.
- Gerrits T, Zandbergen M, Wolterbeek R, et al. Endoglin promotes myofibroblast differentiation and extracellular matrix production in diabetic nephropathy. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7713. DOI:10.3390/ijms21207713.
- Ikemoto T, Hojo Y, Kondo H, et al. Plasma endoglin as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery diseases. Heart Vessels. 2012;27(4):344-51. DOI:10.1007/s00380-011-0163-z.
- Redgrave RE, Tual-Chalot S, Davison BJ, et al. Cardiosphere-derived cells require endoglin for paracrine-mediated angiogenesis. Stem cell reports. 2017;8(5):1287-98. DOI:10.1016/j.stemcr.2017.04.015.
- Canpolat U, Kocyyigit D, Yildirim A. Role of endothelial dysfunction and endocan in atherosclerosis: point of origin or end point? Angiology. 2020;71(5):477. DOI:10.1177/0003319716654627.
- Rocha SF, Schiller M, Jing D, et al. Esm1 modulates endothelial tip cell behavior and vascular permeability by enhancing VEGF bioavailability. Circ Res. 2014;115(6):581-90. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.304718.
- Lee W, Ku SK, Kim SW, et al. Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo. J Cell Physiol. 2014;229(5):620-30. DOI:10.1002/jcp.24485.
- Sun H, Zhang H, Li K, et al. ESM-1 promotes adhesion between monocytes and endothelial cells under intermittent hypoxia. J Cell Physiol. 2019;234(2):1512-21. DOI:10.1002/jcp.27016.
- Icli A, Cure E, Cure MC, et al. Endocan levels and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. Angiology. 2016;67(8):749-55. DOI:10.1177/0003319715616240.
- De Freitas Caires N, Gaudet A, Portier L, et al. Endocan, sepsis, pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2018;22(1):280. DOI:10.1186/s13054-018-2222-7.
- Hsiao SY, Kung CT, Tsai NW, et al. Concentration and value of endocan on outcome in adult patients after severe sepsis. Clin Chim Acta. 2018;483:275-80. DOI:10.1016/j.cca.2018.05.007.
- Gungor A, Palabiyik S, Bayraktutan Z, et al. Levels of endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in overt hypothyroidism. Endocr Res. 2016;41(4):275-80. DOI:10.3109/07435800.2015.1135443.
- Cimen T, Efe TH, Akyel A, et al. Human endothelial cell-specific molecule-1 (endocan) and coronary artery disease and microvascular angina. Angiology. 2016;67(3):846-53. DOI:10.1177/0003319715625827.
- Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, et al. Admission endocan level may be a useful predictor for in-hospital mortality and coronary severity index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Angiology. 2017;68(1):46-51. DOI:10.1177/0003319716646932.
- Musialowska D, Zbroch E, Koc-Zorawska E, et al. Endocan concentration in patients with primary hypertension. Angiology. 2018;69(6):483-9. DOI:10.1177/0003319717736158.
- Lu Y, Zhang Y, Shi W, et al. The association between endocan levels and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Med Sci. 2017;353(5):433-8. DOI:10.1016/j.amjms.2017.02.004.
- Balamir I, Ates I, Topcuoglu C, et al. Association of endocan, ischemia-modified albumin, and hsCRP levels with endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Angiology. 2018;69(7):609-16. DOI:10.1177/0003319717740781.
- Altintas N, Mutlu LC, Akkoyun D, et al. Effect of CPAP on new endothelial dysfunction marker, endocan, in people with obstructive sleep apnea. Angiology. 2016;67(4):364-74. DOI:10.1177/0003319715590558.
- Yilmaz MI, Sirokol D, Saglam M, et al. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. Kidney Int. 2014;86(6):1213-20. DOI:10.1038/ki.2014.227.
- Zhao T, Ke Cheng Y, Zhao X, et al. The higher serum endocan levels may be a risk factor for the onset of cardiovascular disease: a meta-analysis. Med (Baltimore). 2018;97(49):e13407. DOI:10.1097/MD.00000000000013407.

Сведения об авторах (About the Authors)

Абдурахманов Зуфар Мамурович [Zufar M. Abdurakhmanov]

ORCID 0000-0002-0444-9791

Умаров Бахтиер Ядгарович [Bakhtiyor Y. Umarov]

ORCID 0000-0001-9173-2028

Абдурахманов Мамур Мустафаевич

[Mamur M. Abdurakhmanov]

ORCID 0000-0001-8394-5453

Оценка артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса – что мы знаем, и к чему стремимся

Сумин А.Н.*, Щеглова А.В.

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

В настоящее время продемонстрирована важность оценки артериальной жесткости как интегрального показателя сердечно-сосудистого риска, индикатора атеросклероза и предиктора сердечно-сосудистых событий. Традиционный показатель артериальной жесткости – скорость пульсовой волны – зависит от уровня артериального давления (АД), что затрудняет его использование для динамической оценки. Предложенный новый индекс артериальной жесткости – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI), не зависит от уровня АД и более удобен в практическом использовании. CAVI широко применяется в клинической медицине в течение последних 15 лет в качестве индекса для оценки сосудистой функции при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и факторов риска ССЗ, что позволило достичь расширения и углубления исследований по данной тематике. Настоящий обзор посвящен преимущественно публикациям последнего года и новым возможностям в оценке сосудистой функции с использованием CAVI. В обзоре представлены сведения о решении методологических проблем в оценке CAVI, подчеркивается связь между CAVI и будущими сердечно-сосудистыми событиями, приводятся данные перекрестных исследований об ассоциации CAVI с наличием ССЗ и их факторами риска. Приведены результаты исследований по влиянию на CAVI медикаментозной терапии и мероприятий по контролю факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пока остается неясным, насколько изменения CAVI с течением времени могут влиять на прогноз, сейчас проводятся исследования в данном направлении. Использование CAVI также открывает новые перспективы в оценке кардиоваскулярных взаимодействий, изучению сосудистой функции при системных заболеваниях соединительной ткани, а также в гериатрической медицине (концепции преждевременного сосудистого старения и сверхнормального старения сосудов).

Ключевые слова: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, артериальная жесткость, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Сумин А.Н., Щеглова А.В. Оценка артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса – что мы знаем, и к чему стремимся. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):619-627. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-09.

Assessment of Arterial Stiffness Using the Cardio-Ankle Vascular Index – What We Know and What We Strive for

Sumin A.N.*, Shcheglova A.V.

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

Currently, the importance of assessing arterial stiffness as an integral indicator of cardiovascular risk, an indicator of arteriosclerosis, and a predictor of cardiovascular events has been demonstrated. The traditional indicator of arterial stiffness-pulse wave velocity-depends on the level of blood pressure, which makes it difficult to use it for dynamic assessment. The proposed new arterial stiffness index-the cardio-ankle vascular index (CAVI), does not depend on the level of blood pressure and is more convenient in practical use. CAVI has been widely used in clinical medicine for the past 15 years as an index for assessing cardiovascular diseases and risk factors, which has allowed for the expansion and deepening of research on this topic. This review focuses primarily on recent publications and new opportunities for evaluating vascular function using CAVI. The review provides information on solving methodological problems in evaluating CAVI, highlights the relationship between CAVI and future cardiovascular events, and provides cross-sectional data on the Association of CAVI with the presence of cardiovascular diseases and their risk factors. The results of studies on the effect of drug therapy and measures to control risk factors for cardiovascular diseases on CAVI are presented. While it remains unclear how much changes in CAVI over time can affect the forecast, research is currently being conducted in this direction. The use of CAVI also opens up new perspectives in the assessment of cardiovascular interactions, the study of vascular function in vasculitis and vascular injuries, as well as in geriatric medicine (concepts of premature vascular aging and excess vascular aging).

Key words: cardio-ankle vascular index, arterial stiffness, cardiovascular diseases.

For citation: Sumin A.N., Shcheglova A.V. Assessment of Arterial Stiffness Using the Cardio-Ankle Vascular Index – What We Know and What We Strive for. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):619-627. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-09.

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

Введение

В настоящее время продемонстрирована важность оценки артериальной жесткости как интегрального показателя сердечно-сосудистого риска, индикатора атеросклероза и предиктора сердечно-сосудистых событий [1, 2]. До настоящего времени для клинической

оценки артериальной жесткости использовалась прежде всего скорость пульсовой волны (СПВ), которую можно измерить неинвазивно. Этот метод уже несколько десятилетий используется в качестве репрезентативного маркера жесткости артерий [2]. Данный показатель внес большой вклад в признание важности измерения артериальной жесткости, однако СПВ зависит от артериального давления (АД) во время измерения, поэтому при оценке данного показателя в динамике никогда

Received/Поступила: 22.11.2020

Accepted/Принята в печать: 16.12.2020

нет уверенности в том, связано ли его изменение с лабильностью уровня АД, или, действительно, изменилось состояние сосудистой стенки.

Чтобы преодолеть эту проблему, был предложен индекс жесткости β [3], отражающий артериальную жесткость местного артериального сегмента, на который не влияет АД во время измерения. Впоследствии на основе данного показателя разработан индекс артериальной жесткости – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI) [4]. Данный индекс отражает жесткость артериального дерева от начала аорты до лодыжки (более подробно принцип CAVI и формула его расчета были описаны в предыдущих публикациях) [4-6]. В настоящее время признано, что CAVI имеет несколько уникальных свойств [1]: во-первых, простота измерения (с помощью манжет для измерения АД, помещенных на обе руки и лодыжки, и микрофона на груди, без необходимости установки датчиков на шею или в паху) и независимость от оператора; во-вторых, CAVI отражает жесткость всей аорты (включая восходящий сегмент), бедренной, подколенной и большеберцовой артерий, и измеряет увеличение артериальной жесткости, происходящее от конечной диастолы до конечной систолы; в-третьих, CAVI меньше подвержен влиянию АД во время измерения по сравнению с СПВ, поскольку CAVI основан на параметре жесткости β , отражающем степень соотношения «давление-объем» [6]. CAVI широко использовался в клинической медицине в течение последних 15 лет в качестве индекса для оценки факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сосудистой функции при различных ССЗ. Можно отметить, что удобство использования данного индекса в клинической практике позволило достичь расширения и углубления исследований по данной тематике, что отражено, в частности, в недавно опубликованных обзорах [7-9]. В них ставится вопрос о новых возможностях, появившихся при использовании CAVI для оценки сосудистой жесткости. Соответственно, данный обзор посвящен преимущественно публикациям последнего года и но-

вым возможностям в оценке сосудистой функции с использованием CAVI.

Решение методологических проблем в оценке CAVI

Если посмотреть на график кривой с числом публикаций, посвященных индексу артериальной жесткости, то можно отметить сначала непрерывный рост до 2015 г., затем наметившееся снижение (до 2017 г.), а в последние 2 года (особенно в 2020 г.) – вновь заметное нарастание числа публикаций (рис. 1). Возможно, одной из причин этого явилась публикация в 2017 г. работы В. Spronck и соавт., в которой на основе математического моделирования было показано, что CAVI зависит от АД [10]. Кроме того, предложено скорректировать значение артериальной жесткости с помощью эталонного давления (добавили « $\ln(Pd/P0)$ » в уравнение расчета CAVI), предложен новый индекс – CAVIO. Данная работа с использованием малопонятного для клиницистов математического анализа снизила энтузиазм исследователей в отношении использования CAVI. В ответ на эту публикацию К. Shirai и соавт. [11] подтвердили независимость CAVI от АД во время измерения с использованием аппарата VaSera и объяснили причину разницы между CAVI и CAVIO как теоретически, так и в реальных клинических исследованиях. Различия в этих показателях также были продемонстрированы в одномоментном исследовании на большой выборке, сравнивающим CAVI с CAVIO [12]. CAVI был выше в группе больных артериальной гипертензией (АГ), чем в группе здоровых людей, как у мужчин, так и у женщин, тогда как CAVIO был значительно ниже у женщин в возрасте 30-39 лет в группе АГ по сравнению с соответствующей здоровой контрольной группой. По-видимому, этот необъяснимый результат связан с сильной зависимостью CAVIO от диастолического артериального давления. Соответственно, можно сделать вывод, что применение CAVIO сомнительно из-за несоответствия в расчетной формуле, а CAVI является надежным и чувствительным индексом

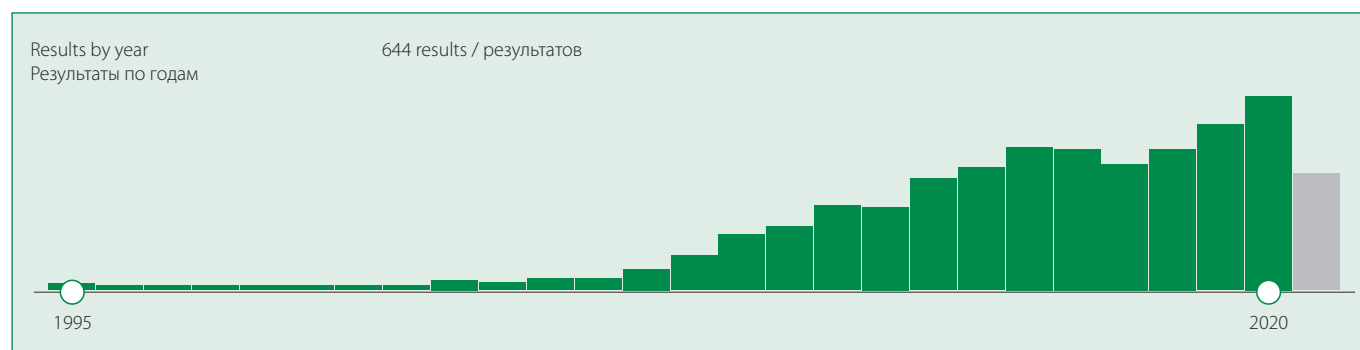


Figure 1. The number of publications in PubMed by the keywords "Cardio-ankle vascular index"
Рисунок 1. Число публикаций в PubMed по ключевым словам «Cardio-ankle vascular index»

артериальной жесткости, независимым от АД [8]. Также авторами подчеркивается необходимость разъяснения независимости CAVI от АД. Артериальная жесткость в целом подразделяется на «внутреннюю» (inherent) жесткость и жесткость, зависящую от АД. В свою очередь «внутренняя» жесткость включает физиологические и функциональные компоненты, а также органические и структурные составляющие. Первые компоненты могут меняться быстро, а вторые – в долгосрочной перспективе. CAVI устраняет изменение жесткости, зависящее от АД, и отражает «внутреннюю» жесткость артерий, включая как органические, так и структурные, а также физиологические и функциональные элементы. Поэтому, например, изменения функциональной жесткости, вызванные симпатической стимуляцией в ходе холодового или динамометрического теста, правильно отражаются CAVI [8]. Кроме того, стоит отметить, что CAVI измеряет свойства аорты, бедренной артерии и большеберцовой артерии в целом. Аорта является эластичным сосудом, тогда как бедренная артерия и большеберцовая артерия являются мышечными сосудами, находящимися под контролем нервов. Соответственно, повышенный CAVI может отражать не только жесткость сосудов, вызванную патологическими изменениями в артериальной стенке, но также может быть объяснен повышенным тонусом сосудов вследствие сокращения гладких мышц (поскольку функциональная жесткость регулируется вазоактивными соединениями) [13].

Вполне согласуются с этим результаты исследования S.I. Katsuda и соавт. [14], в котором оценивали параметр жесткости артериальной стенки β в эксперименте на 2-х разных участках (на аорте и на подвздошно-бедренной артерии) на фоне воздействия неселективного α -адренергического блокатора фентоламина и β_1 -адренергического блокатора атенолола. Противоречивые реакции данного показателя (повышение в аорте и снижение на подвздошно-бедренной артерии) предполагают, что жесткость аорты и подвздошно-бедренной артерии регулируется отдельно во время снижения АД, вызванного фентоламином. Поскольку индекс CAVI основан на определении показателя β как в эластичных, так и мышечных артериях, то это исследование может послужить основой для дальнейшего понимания его клинического значения.

CAVI как прогностический фактор

В двух обзорах обобщены результаты одиннадцати проспективных исследований по прогностическому значению CAVI [7, 9]. Участники всех исследований были в группе высокого риска ССЗ, таких как гипертония, диабет, ожирение, хронические болезни почек и ССЗ в анамнезе. Девять исследований были из Японии, а два других – из Тайваня и Литвы. В большинстве ис-

следований исходный CAVI был предиктором будущих сердечно-сосудистых событий, только в одном исследовании CAVI не предсказал сердечно-сосудистые события у пациентов на гемодиализе [15]. В обзоре К. Matsushita и соавт. рассмотрены девять проспективных исследований, их объединенные результаты показали умеренную связь между CAVI и эпизодами ССЗ, но не со смертностью от всех причин [7]. В мета-анализе, включавшем четыре работы, объединенное отношение рисков (ОР) для комбинированных событий ССЗ на 1 прирост стандартного отклонения CAVI составило 1,20 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,05–1,36) [16–19]. Время наблюдения в целом было коротким (в основном <5 лет), вероятно, потому что CAVI является относительно новым методом [7].

В исследовании нашей научной группы наличие патологического CAVI у больных ИБС было ассоциировано с большей частотой развития комбинированной конечной точки (летальный исход, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация, возникновение стенокардии) в течение года после операции коронарного шунтирования. При многофакторном анализе независимое влияние на прогноз у данной категории больных имели повышение CAVI (отношение шансов [ОШ] 2,5; 95% ДИ 1,26–5,08, $p=0,008$) и наличие двусторонних стенозов сонных артерий [20]. По данным К. Otsuka и соавт. частота сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с исходно повышенным CAVI через 2,9 года была значительно выше в группе без улучшения CAVI через 6 мес, чем в группе с его улучшением [21]. Эти интересные результаты, во-первых, демонстрируют возможность улучшения CAVI у больных ИБС и, во-вторых, отражают благоприятное влияние такого улучшения на прогноз, и могут послужить основанием для использования индекса CAVI в программах вторичной профилактики. В двух небольших исследованиях прогностическое значение патологического CAVI изучалось у больных острым коронарным синдромом (ОКС) [22, 23]. При наблюдении в течение 1,25 года в исследовании М. Gohbara и соавт. наличие у больных CAVI > 8,325 было независимым предиктором сердечно-сосудистых событий (ОР 18,0; 95% ДИ 2,369–136,8; $p=0,005$) и нефатальных ишемических инсультов (ОР 9,37; 95% ДИ 1,184–74,19; $p=0,034$) [22]. В работе J. Kirigaya и соавт. при наблюдении за больными ОКС в течение 5 лет продемонстрирована значительно более высокая вероятность MACE, – англ. major adverse cardiac events (сердечно-сосудистая смерть, рецидив ОКС, сердечная недостаточность, требующая госпитализации, или инсульт) в группе с высоким CAVI, чем в группе с низким CAVI ($p<0,001$) [23]. При многофакторном анализе CAVI был независимым предиктором MACE (ОР 1,496; $p=0,02$) и смерти от ССЗ (ОР 2,204; $p=0,025$) [23].

У больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДЧН) оценили развитие комбинированной конечной точки через 1 год (сердечная смерть или повторная госпитализация из-за ОДЧН). CAVI у пациентов с комбинированной конечной точкой был значительно выше, чем без нее ($9,9 \pm 1,3$ и $8,7 \pm 1,7$ соответственно, $p=0,001$). После корректировки CAVI был независимо связан с возникновением комбинированной конечной точки (ОР 1,69, 95% ДИ 1,05-2,73, $p=0,032$) [24]. Среди пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) значение CAVI было значительно выше у пациентов с госпитализацией по поводу СНсФВ по сравнению с пациентами из контрольной группы (10,4; 95% ДИ 9,8-11,0 против 9,2; 95% ДИ 8,1-10,0, $p<0,001$). При многомерном логистическом регрессионном анализе высокий CAVI (ОР 6,76, 95% ДИ 2,28-20,10, $p<0,001$) и анемия (ОР 3,91, 95% ДИ 1,47-10,40, $p=0,006$) были независимо связаны с госпитализацией пациентов с СНсФВ [25].

Тем не менее, по данным исследования ARIC у пациентов 66-90 лет не выявлено ассоциации CAVI с развитием ССЗ [26], отмечена ассоциация с общей смертностью при значениях CAVI в верхнем квартиле (ОР 1,98; 95% ДИ 1,32-2,99, $p=0,001$), однако при учете демографических переменных (пол, возраст, раса) взаимосвязь между CAVI и смертностью от всех причин ослабла, и стала статистически незначимой. Результаты данного исследования также демонстрируют несколько ограниченную прогностическую ценность артериальной жесткости в целом у пожилых людей [26].

По-видимому, для уточнения прогностического значения CAVI необходимы дальнейшие большие проспективные исследования с участием различных исследуемых популяций, оценивающие взаимосвязь индекса с частотой развития сердечно-сосудистых осложнений и смертностью, как сердечно-сосудистой, так и смертностью от всех причин.

Результаты одномоментных исследований

Помимо прогностического значения, в мета-анализе дополнительно были изучены одномоментные (cross-sectional) исследования, в которых сравнивались значения CAVI у пациентов с ССЗ и без них [7]. Из 17 исследований в 13 сравнивали значения CAVI между пациентами с ССЗ и без них, и во всех отмечены значительно более высокие значения CAVI у пациентов с ССЗ (объединенная разница средних значений CAVI составила 1,28, 95% ДИ 0,86-1,70, $p<0,001$) [7].

Большое количество одномоментных исследований было обобщено в недавнем обзоре А. Saiki и соавт., показано, что на значение CAVI влияют многочисленные

факторы, включая атеросклеротические заболевания и факторы риска ССЗ [9]. Действительно, отмечено влияние на CAVI пола (выше у мужчин) и возраста (возрастание при увеличении возраста). Более высокие значения CAVI выявлены при атеросклерозе различной локализации у больных ИБС, при инсульте, хронических заболеваниях почек, при наличии утолщения комплекса интима-медиа в сонных артериях. В целом CAVI высок у пациентов с факторами риска ССЗ: при АГ, сахарном диабете, дислипидемии, гиперурикемии, синдроме обструктивного апноэ сна, курении [9]. Также с повышением CAVI ассоциированы метаболический синдром, саркопения, когнитивные нарушения в пожилом возрасте, высокий уровень повседневного стресса [9]. Кроме того, значительно более высокие значения CAVI отмечены у пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой [27,28], то есть, CAVI может быть полезен для диагностики и количественной оценки сосудистого воспаления при системных заболеваниях соединительной ткани [9].

С другой стороны, внимание исследователей привлекает влияние CAVI на кардиоваскулярные взаимодействия [9, 29-33]. Действительно, повышение жесткости артериальной стенки ассоциировано с увеличением постнагрузки на левые отделы сердца, что может приводить к соответствующим морфологическим изменениям [9]: возрастанием массы миокарда [30,31], наличием диастолической дисфункции [32] левого желудочка, вплоть до развития СНсФВ [33]. Недавние исследования представили дополнительные свидетельства о наличии таких ассоциаций [34-36]. Так, при обследовании 1155 лиц без явных ССЗ высокие значения CAVI были ассоциированы с аномальными значениями общей продольной деформации левого желудочка при спекл-трекинг анализе. В стратифицированном по полу анализе более выраженная связь между квартилями CAVI и аномальным значением общей продольной деформации левого желудочка наблюдалась у женщин, чем у мужчин (нескорректированное ОР составило 6,43 у женщин и 2,46 у мужчин для верхнего квартиля по сравнению с нижним квартилем; в обоих случаях $p<0,01$), что может частично объяснять большую предрасположенность к СНсФВ у женщин [34]. В той же группе участников отмечено, что CAVI был независимо связан с фазовой функцией левого предсердия даже при отсутствии явного ССЗ, что может объяснить более высокую частоту фибрилляции предсердий у лиц с повышенной жесткостью артерий [35]. С этим исследованием согласуются результаты недавней работы В.И. Подзолкова и соавт., в которой статистически значимое увеличение индекса CAVI выявлено у больных ожирением и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при сравнении с пациентами с ожирением и без нарушений

сердечного ритма [36]. Также у больных с наличием пароксизмальной формы фибрилляции предсердий выявлена прямая корреляция между индексом CAVI и частотой развития приступов аритмии.

CAVI как предиктор развития почечной дисфункции

Взаимосвязь между жесткостью артерий и наличием почечной дисфункции анализировалась с различных позиций. В частности, S. Itano и соавт. оценили связь жесткости артерий с более высоким риском дисфункции почек у лиц без исходной хронической болезни почек (ХБП) [37]. Авторы сравнили 2 группы измерений CAVI – с наивысшим квартилем ($\geq 8,1$) и объединенные 3 нижних квартиля ($< 8,1$) по частоте развития последующих событий – ХБП, протеинурия, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² и быстрое снижение СКФ (≥ 3 мл/мин/1,73 м² в год). Среди 24297 включенных участников за средний период наблюдения 3,1 года произошло 1435 случаев ХБП, при этом лица со значениями CAVI $> 8,1$ имели более высокий риск развития ХБП по сравнению с лицами с CAVI $< 8,1$ [37]. Аналогичные результаты были получены у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, у которых, независимо от значения исходной СКФ, при наличии высоких значений CAVI ($> 9,0$) наблюдалось быстрое снижение СКФ [38]. Обсуждаются следующие возможные механизмы такого влияния на почки: повышенная жесткость артерии характеризуется снижением буферной способности сосудистой стенки, возникающее в результате этого высокое центральное пульсовое давление способствует увеличенному пульсирующему потоку в аорте и ее ветвях, включая почечные сосуды. В эксперименте было показано, что длительное воздействие повышенной пульсации АД вызывает ремоделирование микрососудов, такое как фиброз, что в свою очередь снижает ауторегуляцию почек. Таким образом, повышенный пульсирующий поток передается в уязвимые микрососуды почек, и возникающая в результате баротравма может вызвать потерю их функции. Также пульсирующее растяжение может влиять на окислительный/антиоксидантный баланс сосудистых клеток [39]. Важно отметить, что на индекс пульсации почечного кровообращения могут влиять и другие факторы, такие как почечное сосудистое сопротивление и повышенная вариабельность АД, поскольку артериальная жесткость ухудшает чувствительность барорефлекса [39]. С другой стороны, у людей с ХБП был идентифицирован ряд механизмов, посредством которых повреждение почек может влиять на эластичность артерий, включая перегрузку жидкостью, изменения в ангиотензиновой и эндотелиновой системах, окислительный стресс, воспаление, нарушение баланса кальция/фосфата, инсулинорезистент-

ность, изменение факторов, контролирующих кальцификацию артерий – фетуин-А, остеопротегерин, и гомоцистеин [40].

При изучении взаимосвязи между CAVI и резистивным индексом в почечной артерии у пациентов с АГ между ними наблюдалась значимая положительная корреляция ($r=0,43$, $p<0,001$). Анализ ROC-кривой показал, что точка отсечения значения CAVI для высокого почечного резистивного индекса ($> 0,70$) составляла 9,0 с площадью под кривой 0,700 ($p<0,001$) [41]. Поскольку резистивный индекс в почечных артериях может отражать дистальную микрососудистую функцию почек, в отличие от CAVI, отражающего жесткость более крупных эластических и мышечных артерий, то независимая связь между CAVI и почечным резистивным индексом отражает тесную взаимосвязь между макрососудистыми и микрососудистыми функциями у пациентов с гипертонической болезнью, что может быть основным фактором прогрессирования системного атеросклероза [41].

Вышеперечисленное дополняет наши знания о почечных эффектах повышенной жесткости артерий. Будущие исследования должны определить, будут ли вмешательства, направленные на снижение CAVI, предотвращать развитие и прогрессирование ХБП.

Влияние медикаментозной терапии и модификации поведения на CAVI

В уже упоминавшемся обзоре B. Spronck и соавт. представлены сведения о влиянии на CAVI различных лечебных мероприятий [9]. Так, отказ от курения, физические тренировки, снижение веса приводят к снижению CAVI. Подобным действием обладают антидиабетические, липидснижающие, антигипертензивные (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокаторы минералокортикоидных рецепторов, прямые ингибиторы ренина) средства, нитроглицерин [9] и никорандил [42]. Не влияют на CAVI антагонисты кальция [9], а на фоне химиотерапии данный показатель повышается [43].

Прием небольших доз алкоголя способствует снижению CAVI [44]. В недавнем исследовании уточнена доза алкоголя, необходимая для такого эффекта – это 50-200 мл пива (снижение CAVI на $4,6 \pm 1,3\%$ при 50 мл; на $5,6 \pm 0,8\%$ при 100 мл; и на $10,3 \pm 3,1\%$ при 200 мл пива), длительность эффекта – 30-60 мин [45]. Предполагаемый механизм такого эффекта – легкое седативное действие такой дозы алкоголя. Тем не менее, в популяционном исследовании EVA в Испании показано, что, хотя наибольший уровень CAVI и был при потреблении > 70 г/л алкоголя в нед ($8,5 \pm 1,4$), но после корректировки на возраст, пол, статус курения, диету и физическую активность не отмечено статистически значимых различий в значениях

CAVI при различном уровне еженедельного потребления алкоголя ($p=0,141$) [46].

В исследовании D. Kume и соавт. [47] при тесте с устным счетом отмечалось стойкое повышение уровня CAVI, при этом повышение СПВ в различных сегментах артериального русла отличалось. Это повышение СПВ было существенно выше на сегменте от сердца до плеча ($6,6 \pm 4,9\%$), чем на сегментах от сердца до лодыжки ($4,3 \pm 2,9\%$) и от плеча до лодыжки ($2,2 \pm 2,0\%$) [47]. Предполагаемые механизмы повышения жесткости в данной ситуации – активация симпатической нервной системы и эндотелиальная дисфункция (повышение экскреции кортизола и эндотелина-1). В то же время существенные сегментарные различия в повышении сосудистой жесткости могут быть объяснены тем, что ментальный стресс индуцировал вазодилатацию и увеличение кровотока в сосудистых сетях нижних конечностей, что по мнению авторов статьи, могло бы уменьшить артериальную жесткость в данном сегменте [47]. Поскольку прямых доказательств, подтверждающих данную точку зрения, нет, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Тем не менее, эти результаты вполне согласуются с вышеприведенными сведениями о разном характере регулирования жесткости артериальной стенки в аорте и в артериях нижних конечностей [13, 14].

Неудивительно, что воздействия, снижающие уровень стресса, способны снизить CAVI. Так, на фоне выполнения упражнений йоги при сочетании упражнений на растяжку и техник расслабления, показатель артериальной жесткости и CAVI значительно снизились ($p < 0,01$) [48]. Считается, что релаксация и медитация, характерные для йоги, могут привести к уменьшению жесткости артерий и улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации за счет снижения тонуса симпатических вазоконстрикторов [48].

Физические нагрузки способствуют снижению CAVI, но остаются вопросы об оптимальных программах тренировок, в том числе, в различных возрастных группах. В исследовании R. Kobayashi и соавт. после курса (3 р/нед на протяжении 8 нед) аэробных тренировок с низкой (25% от максимальной возрастной частоты сердечных сокращений (ЧСС) и средней (50% от максимальной ЧСС) интенсивностью независимо от их продолжительности (15 или 30 мин) отмечено значимое снижение CAVI [49]. Интервальные тренировки высокой интенсивности продолжительностью 6 нед (1 мин работы на велотренажере с ЧСС, составляющей 80-85% от максимальной ЧСС с одноминутным отдыхом, всего 5 раз) у женщин с малоподвижным образом жизни привели к значительному снижению CAVI (с $6,39 \pm 0,76$ до $5,91 \pm 0,58$), наряду с повышением максимального потребления кислорода и улучшением эндотелиальной функции [50]. В данном исследовании можно отметить

высокую эффективность соотношения время тренировок-результат. Участие пожилых людей в годовой программе занятий восточной гимнастикой (Tai Chi Yuttari-exercise) (1-2 р/нед) способствовало снижению CAVI 8,44 до 8,20 через 6 мес, однако через 1 год существенной разницы не наблюдалось. Авторы считают, что занятия данным видом тренировок необходимо проводить не менее трех раз в неделю для улучшения состояния артериальной стенки [51].

Среди пожилых людей с исходно низкой медицинской грамотностью (баллы по шкале HLS-EU-Q16 ≤ 33) активная программа обучения (по 90 мин ежедневно в течение 24 нед) оказалась эффективной для снижения жесткости артерий (CAVI в динамике снизился на 0,44 [95% ДИ -0,77;-0,10], в контроле – прирост на 0,34 [95% ДИ -0,003; 0,69], $p=0,001$) и для повышения физической активности (на 34,8 MET×час/нед в группе вмешательства и 2,3 MET×час/нед в контроле, $p=0,048$). Суть программы заключалась в объяснении роли физических нагрузок, диеты/питания и когнитивной активности в сохранении здоровья у пожилых, она проводилась в малых группах, сопровождалась активным планированием мероприятий по изменению образа жизни, включала еженедельные домашние задания [52]. Как мы видим, снижение CAVI получено, по-видимому, за счет повышения уровня физической активности, что было достигнуто не за счет контролируемых физических тренировок, а именно за счет участия в образовательной программе, что, может быть, даже более ценно для длительного сохранения полученного эффекта.

Сложнее оценивать влияние различных диетических вмешательств на показатели артериальной жесткости, однако в последнее время появились и такие исследования [53, 54]. Например, было показано, что ежедневное сочетанное потребление кофе и зеленого чая у женщин 40-65 лет в наибольшей степени способствует снижению CAVI, в отличие от их изолированного употребления [53]. Авторы считают, что данный эффект был связан с сочетанным влиянием кофеина и полифенолов, содержащихся в кофе, а также катехинов зеленого чая [53]. В то же время попытка повлиять на CAVI назначением 10 г шоколада с высоким содержанием какао (99%) за счет действия флаванолов не привела к успеху – через 6 мес CAVI в основной группе даже возрос [54].

CAVI на фоне приема глюкозы, при сахарном диабете и его лечении

Сахарный диабет 2 типа – быстро развивающаяся проблема глобального здравоохранения, связанная с заметно повышенным риском ССЗ и смертности. Гипергликемическая среда способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений по нескольким пато-

логическим путем, что приводит к повышению артериальной жесткости, что можно рассматривать как предиктор сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом. Поэтому все больше исследований посвящены оценке CAVI не только при сахарном диабете, но и у больных с нарушениями толерантности к углеводам и у здоровых лиц [55].

В исследовании R. Kobayashi и соавт. [56] оценивалось влияние постпрандиальной гипергликемии на показатели жесткости артерий после приема 15, 20 и 25 г глюкозы у здоровых лиц. Отмечено возрастание CAVI через 60 мин по сравнению с исходным уровнем после приема 25 г глюкозы, но не после приема 15 или 20 г глюкозы. Соответственно, авторы исследования предлагают снизить потребление глюкозы при каждом приеме пищи, чтобы избежать увеличения артериальной жесткости во время острой гипергликемии [56]. У пожилых больных с нарушением толерантности к глюкозе увеличение физической активности в повседневной жизни в течение 1 мес (в частности, число шагов за сут возросло с 3015 до 9025, $p < 0,01$) сопровождалось изменением реакции показателей артериальной жесткости на повторный глюкозо-толерантный тест. До вмешательства CAVI значительно увеличивался по сравнению с исходным уровнем через 30 ($p < 0,01$), 60 ($p < 0,01$) и 90 ($p < 0,01$) минут после приема 75 г глюкозы в обеих группах, и не отличался между ними. При повторном глюкозо-толерантном тесте в контроле CAVI значительно возрастал по сравнению с исходным уровнем через 30 ($p < 0,01$), 60 ($p < 0,05$) и 90 ($p < 0,05$) минут после приема 75 г глюкозы, а в основной группе такого увеличения не отмечалось. Такая динамика в группе тренировок достигнута, в том числе, за счет меньшего исходного уровня глюкозы и меньшего его увеличения в ответ на глюкозо-толерантный тест. Авторы предполагают следующие возможные механизмы – уменьшение инсулинорезистентности в основной группе, улучшение эндотелиальной функции, снижение симпатической активации [57].

Дальнейшие перспективы использования CAVI

В настоящее время предложена новая концепция синдрома раннего сосудистого старения (early vascular aging, EVA), измеряемого с помощью каротидно-бедренной СПВ [58, 59]. Исходя из определения EVA, CAVI кажется подходящим для его оценки, поскольку не зависит от артериального давления и более подходит для скрининговых осмотров и изучения в динамике. Кроме того, CAVI также можно использовать для оценки влияния антивозрастных добавок на старение сосудов. Например, использование ресвератрола, активатора сиртуина 1 (SIRT1) приводило к снижению

CAVI на $0,4 \pm 0,7$, ($p < 0,05$) [60], а назначение S-эквола, нестероидного эстрогена – к его снижению на $0,2 \pm 0,1$ ($p < 0,01$) [61]. Противоположный фенотип EVA определяется как сверхнормальное старение сосудов (SUPERNOVA), то есть, у пациентов наблюдаются чрезвычайно низкие показатели сосудистой жесткости для их возраста и пола [59, 62]. Использование CAVI может способствовать поиску защитных механизмов или новых терапевтических целей против процесса старения.

Пока остается неясным, насколько изменения CAVI с течением времени могут влиять на прогноз. Только в одной уже упоминавшейся работе выявлена связь отсутствия улучшения CAVI в течение полугода с дальнейшим прогнозом у больных ИБС [21], поэтому в настоящее время в Японии проводится исследование Cardiovascular Prognostic Coupling для определения влияния исходных CAVI и изменений CAVI на сердечно-сосудистые события [63] с включением пациентов с наличием не менее одного фактора риска. Планируется наблюдение в течение 7 лет с оценкой времени до начала серьезного сердечно-сосудистого события. Данные из этого реестра должны предоставить информацию о значимости исходных CAVI и изменений CAVI как индикаторов сердечно-сосудистого прогноза [63].

Независимо от результатов данного исследования не вызывает сомнения перспективность использования CAVI в российских клиниках. Следует отметить, что для рутинного практического использования прежде всего необходимо определиться с нормативами данного показателя. В настоящее время таковые разработаны для японской когорты пациентов (нормальные значения $CAVI < 8$, ≥ 8 и < 9 – пограничные, ≥ 9 – патологические) [64]. При исследованиях в российских центрах в исследовании ЭССЕ-РФ значения CAVI для здоровых лиц были ниже, чем в японской популяции [65, 66], поэтому, наверное, есть смысл в адаптации данных нормативов CAVI к российской популяции. Также в ряде проведенных исследований в азиатских центрах использовали разные точки отсечения значений CAVI (для проспективных исследований – от 9,0 до 9,7, у больных ОКС – 8,325-8,35, для одномоментных исследований – от 8,0 до 8,81) [9]. Есть ли смысл к такому дифференцированному подходу в российских центрах – ответ на этот вопрос требует отдельного изучения.

Другой проблемой является доступность приборов для оценки CAVI. В настоящее время VaSera VS-1500 – единственное коммерческое устройство, рассчитывающее CAVI. Этот прибор широко применяется в азиатских странах и практически не используется в Европе (вероятно, из-за его высокой стоимости). Как нам видится, решение проблемы доступности имеет несколько

решений: во-первых, в настоящее время разработан и валидируется для оценки CAVI новый осциллометрический аппарат – VOPiTB (Velocidad Onda de Pulso Indice Tobillo Brazo) [67], что вполне может снизить цену на приборы; во-вторых, проблема снижения смертности от ССЗ не решается только созданием региональных и первичных сосудистых центров, необходима эффективная программа их первичной и вторичной профилактики. Судя по вышеприведенным данным, оценка CAVI в динамике вполне может стать одним из элементов данной программы, соответственно, необходимы пилотные исследования в данном направлении.

Заключение

CAVI – это индекс, отражающий жесткость артерий без влияния АД, который преодолевает некоторые другие недостатки метода «золотого стандарта» (то есть, оценки каротидно-бедренной СПВ). Данный метод занимает меньше времени, менее зависит от

оператора, более удобен для пациентов, имеет более высокую воспроизводимость. С момента его разработки большое количество доказательств подтвердило значение CAVI как параметра для клинической оценки артериальной жесткости. В последние годы показана связь между CAVI и будущими сердечно-сосудистыми событиями. Недавние исследования пролили свет на клиническое использование CAVI в качестве индекса артериальной жесткости для оценки широкого спектра ССЗ, включая васкулит при системных заболеваниях, изменения сосудов при химиотерапии онкологических заболеваний и кардио-васкулярные взаимодействия, а также для мониторинга мероприятий по контролю факторов риска ССЗ. Эти направления исследований могут открыть новые горизонты оценки сосудистой функции с использованием CAVI.

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

References / Литература

1. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722. DOI:10.1161/HYP.0000000000000033.
2. VasyukYuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19 (In Russ.) [Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2016;15(2):4-19]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
3. Hayashi K, Yamamoto T, Takahara A, Shirai K. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index: theory and applications. *J Hypertens*. 2015;33(9):1742-57. DOI:10.1097/HJH.0000000000000651.
4. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter: cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006;13(2):101-7. DOI:10.5551/jat.13.101.
5. Saiki A, Sato Y, Watanabe R, et al. The role of a novel arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(2):155-68. DOI:10.5551/jat.32797.
6. Shirai K, Hiruta N, Song M, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924-38. DOI:10.5551/jat.7716.
7. Matsushita K, Ding N, Kim ED, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(1):16-24. DOI:10.1111/jch.13425.
8. Takahashi K, Yamamoto T, Tsuda S, et al. The Background of Calculating CAVI: Lesson from the Discrepancy Between CAVI and CAVIO. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16:193-201. DOI:10.2147/VHRM.S223330.
9. Saiki A, Ohira M, Yamaguchi T, et al. New Horizons of Arterial Stiffness Developed Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(8):732-48. DOI:10.5551/jat.RV17043.
10. Spronck B, Avolio AP, Tan I, et al. Arterial stiffness index beta and cardio-ankle vascular index inherently dependent on blood pressure but can be readily corrected. *J Hypertens*. 2017;35(1):98-104. DOI:10.1097/HJH.0000000000001132.
11. Shirai K, Shimizu K, Takata M, Suzuki K. Interdependency of the cardio-ankle vascular index from blood pressure at the time of measurement. *J Hypertens*. 2017;35(7):1521-3. DOI:10.1097/HJH.0000000000001349.
12. Shirai K, Suzuki K, Tsuda S, et al. Comparison of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and CAVIO in Large Healthy and Hypertensive Populations. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(7):603-615. DOI:10.5551/jat.48314.
13. Sakuma K, Shimoda A, Shiratori H, et al. Angiotensin II acutely increases arterial stiffness as monitored by cardio-ankle vascular index (CAVI) in anesthetized rabbits. *J Pharmacol Sci*. 2019;140(2):205-9. DOI:10.1016/j.jphs.2019.06.004.
14. Katsuda SI, Fujikura Y, Horikoshi Y, et al. Different Responses of Arterial Stiffness between the Aorta and the Iliofemoral Artery during the Administration of Phentolamine and Atenolol in Rabbits. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(6):611-621. DOI:10.5551/jat.57364.
15. Kato A, Takita T, Furuhashi M, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and the cardio-ankle vascular index as a predictor of cardiovascular outcomes in patients on regular hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2012;16(3):232-41. DOI:10.1111/j.1744-9987.2012.01058.x.
16. Laucevičius A, Ryliskytė L, Balsytė J, et al. Association of cardio-ankle vascular index with cardiovascular risk factors and cardiovascular events in metabolic syndrome patients. *Medicina (Kaunas)*. 2015;51(3):152-8. DOI:10.1016/j.medic.2015.05.001.
17. Satoh-Asahara N, Kotani K, Yamakage H, et al.; Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study (JOMS) Group. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: a multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS). *Atherosclerosis*. 2015;242(2):461-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.003.
18. Kusunose K, Sato M, Yamada H, et al. Prognostic Implications of Non-Invasive Vascular Function Tests in High-Risk Atherosclerosis Patients. *Circ J*. 2016;80(4):1034-40. DOI:10.1253/circj.CJ-15-1356.
19. Sato Y, Nagayama D, Saiki A, et al. Cardio-Ankle Vascular Index is Independently Associated with Future Cardiovascular Events in Outpatients with Metabolic Disorders. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(5):596-605. DOI:10.5551/jat.31385.
20. Sumin AN, Shcheglova AV, Bashtanova TB, Barbarash OL. The influence of pathological cardio-ankle vessel index on annual results of coronary bypass in patients with ischemic heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(3):18-24 (In Russ.) [Сумин А.Н., Щеглова А.В., Баштанова Т.Б., Барбараш О.Л. Влияние патологического сердечно-лodgeжечного сосудистого индекса на годовые результаты коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2015;14(3):18-24]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-3-18-24.
21. Otsuka K, Fukuda S, Shimada K, et al. Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res*. 2014;37(11):1014-20. DOI:10.1038/hr.2014.116.
22. Gohbara M, Iwahashi N, Sano Y, et al. Clinical Impact of the Cardio-Ankle Vascular Index for Predicting Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. 2016;80(6):1420-6. DOI:10.1253/circj.CJ-15-1257.
23. Kirigaya J, Iwahashi N, Takahashi H, et al. Impact of Cardio-Ankle Vascular Index on Long-Term Outcome in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(7):657-68. DOI:10.5551/jat.51409.
24. Sano T, Kiuchi S, Hisatake S, et al. Cardio-ankle vascular index predicts the 1-year prognosis of heart failure patients categorized in clinical scenario 1. *Heart Vessels*. 2020;35(11):1537-44. DOI:10.1007/s00380-020-01633-w.
25. Takagi K, Ishihara S, Kenji N, et al. Clinical significance of arterial stiffness as a factor for hospitalization of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a retrospective matched case-control study. *J Cardiol*. 2020;76(2):171-6. DOI:10.1016/j.jcc.2020.02.013.
26. Kim ED, Ballew SH, Tanaka H, et al. Short-Term Prognostic Impact of Arterial Stiffness in Older Adults Without Prevalent Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2019;74(6):1373-82. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13496.
27. Spinelli FR, Pecani A, Ciciarello F, et al. Association between antibodies to carbamylated proteins and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):214. DOI:10.1186/s12891-017-1563-8.

28. Carlucci PM, Purmalek MM, Dey AK, et al. Neutrophil subsets and their gene signature associate with vascular inflammation and coronary atherosclerosis in lupus. *JCI Insight*. 2018;3(8):e99276. DOI:10.1172/jci.insight.99276.
29. Sumin AN, Osokina AV, Shcheglova AV, et al. Assessment of cardio-ankle vascular index in patients with coronary artery disease with a different type of diastolic dysfunction of the left ventricle. *Комплексные Проблемы Сердечно-Сосудистых Заболеваний*. 2016;5(2):51-8 (In Russ.) [Сумин А.Н., Осюкина А.В., Щеглова А.В. и др. Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у больных ИБС с различным типом диастолической дисфункции левого желудочка. *Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний*. 2016;5(2):51-8]. DOI:10.17802/2306-1278-2016-2-51-58.
30. Schillaci G, Battista F, Settimi L, et al. Cardio-ankle vascular index and subclinical heart disease. *Hypertens Res*. 2015;38(1):68-73. DOI:10.1038/hr.2014.138.
31. Sumin AN, Osokina AV, Shcheglova AV, et al. EchoCG data in IHD patients with different cardio-ankle vascular indexes. *Russian Heart Journal*. 2015;14(3):123-30 (In Russ.) [Сумин А.Н., Осюкина А.В., Щеглова А.В., и др. Показатели ЭХОКГ при различном сердечно-лодыжечном сосудистом индексе у больных ИБС. *Сердце*. 2015;14(3):123-30].
32. Namba T, Masaki N, Matsuo Y, et al. Arterial Stiffness Is Significantly Associated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Cardiovascular Disease. *Int Heart J*. 2016;57(6):729-35. DOI:10.1536/ihj.16-112.
33. Lüers C, Trippel TD, Seeländer S, et al. Arterial stiffness and elevated left ventricular filling pressure in patients at risk for the development or a previous diagnosis of HF-A subgroup analysis from the DIAST-CHF study. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(5):303-13. DOI:10.1016/j.jash.2017.03.006.
34. Yoshida Y, Nakanishi K, Daimon M, et al. Sex-specific difference in the association between arterial stiffness and subclinical left ventricular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(7):817-23. DOI:10.1093/ehj/ceaa156.
35. Yoshida Y, Nakanishi K, Daimon M, et al. Association of arterial stiffness with left atrial structure and phasic function: a community-based cohort study. *J Hypertens*. 2020;38(6):1140-8. DOI:10.1097/HJH.0000000000002367.
36. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Changes in Arterial Wall Stiffness in Patients with Obesity and Paroxysmal Form of Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):516-21 (In Russ.) [Подзolkov В.И., Тарзимова А.И., Брагина А.Е., др. Изменение жесткости сосудистой стенки у больных с ожирением и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(4):516-21]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-05.
37. Itano S, Yano Y, Nagasu H, et al. Association of Arterial Stiffness With Kidney Function Among Adults Without Chronic Kidney Disease. *Am J Hypertens*. 2020;33(11):1003-10. DOI:10.1093/ajh/hpaa097.
38. Satirapoj B, Triwatan W, Supasynhd O. Arterial Stiffness Predicts Rapid Decline in Glomerular Filtration Rate Among Patients with High Cardiovascular Risks. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(6):611-9. DOI:10.5551/jat.52084.
39. Mulé G, Sinatra N, Vario MG, et al. The Renal Dangers of an Increased Cardio-Ankle Vascular Index. *Am J Hypertens*. 2020;33(11):993-5. DOI:10.1093/ajh/hpaa110.
40. Safar ME, Plante GE, Mimran A. Arterial stiffness, pulse pressure, and the kidney. *Am J Hypertens*. 2015;28(5):561-69. DOI:10.1093/ajh/hpu206.
41. Hitsumoto T. Correlation Between the Cardio-Ankle Vascular Index and Renal Resistive Index in Patients With Essential Hypertension. *Cardiol Res*. 2020;11(2):106-12. DOI:10.14740/cr1026.
42. Sato S, Takahashi M, Mikamo H, et al. Effect of nicorandil administration on cardiac burden and cardio-ankle vascular index after coronary intervention. *Heart Vessels*. 2020;35(12):1664-71. DOI:10.1007/s00380-020-01650-9.
43. Shimizu N, Ban N, Watanabe Y, et al. The Elevation of Cardio-Ankle Vascular Index in a Patient With Malignant Lymphoma Treated With a Combination Therapy of Rituximab and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone. *J Clin Med Res*. 2017;9(8):729-32. DOI:10.14740/jocmr3071w.
44. Nishiwaki M, Kora N, Matsumoto N. Ingesting a small amount of beer reduces arterial stiffness in healthy humans. *Physiol Rep*. 2017;5(15):e13381. DOI:10.14814/phy2.13381.
45. Nishiwaki M, Yamaguchi T, Nishida R, Matsumoto N. Dose of Alcohol From Beer Required for Acute Reduction in Arterial Stiffness. *Front Physiol*. 2020;11:1033. DOI:10.3389/fphys.2020.01033.
46. Gonzalez-Sanchez J, Garcia-Ortiz L, Rodriguez-Sanchez E, et al. EVA Investigators. The Relationship Between Alcohol Consumption With Vascular Structure and Arterial Stiffness in the Spanish Population: EVA Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020;44(9):1816-24. DOI:10.1111/acer.14411.
47. Kurze D, Nishiwaki M, Hotta N, Endoh H. Impact of acute mental stress on segmental arterial stiffness. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(10):2247-57. DOI:10.1007/s00421-020-04448-9.
48. Wooten SV, Stray-Gundersen S, Tanaka H. Hemodynamic and Pressor Responses to Combination of Yoga and Blood Flow Restriction. *Int J Sports Med*. 2020;41(11):759-65. DOI:10.1055/a-1171-1620.
49. Kobayashi R, Kasahara Y, Ikeo T, et al. Effects of different intensities and durations of aerobic exercise training on arterial stiffness. *J Phys Ther Sci*. 2020;32(2):104-9. DOI:10.1589/jpts.32.104.
50. Chidnok W, Wadthaisong M, Iamsongkham P, et al. Effects of high-intensity interval training on vascular function and maximum oxygen uptake in young sedentary females. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2020;14(1):3-8.
51. Mori K, Nomura T, Akezaki Y, et al. Impact of Tai Chi Yuttari-exercise on arteriosclerosis and physical function in older people. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;87:104011. DOI:10.1016/j.archger.2020.104011.
52. Uemura K, Yamada M, Kuzuya M, Okamoto H. Effects of Active Learning Education on Arterial Stiffness of Older Adults with Low Health Literacy: A Randomized Controlled Trial. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(8):865-72. DOI:10.5551/jat.58354.
53. Yonekura Y, Terauchi M, Hirose A, et al. Daily Coffee and Green Tea Consumption Is Inversely Associated with Body Mass Index, Body Fat Percentage, and Cardio-Ankle Vascular Index in Middle-Aged Japanese Women: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2020;12(5):1370. DOI:10.3390/nu12051370.
54. Garcia-Yu IA, Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, et al. Effects of Cocoa-Rich Chocolate on Blood Pressure, Cardiovascular Risk Factors, and Arterial Stiffness in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2020;12(6):1758. DOI:10.3390/nu12061758.
55. Lamacchia O, Sorrentino MR. Diabetes Mellitus, Arterial Stiffness and Cardiovascular Disease: Clinical Implications and the Influence of SGLT2i. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(2):233-40. DOI:10.2174/1570161118666200317150359.
56. Kobayashi R, Sato K, Sakazaki M, et al. Acute effects of difference in glucose intake on arterial stiffness in healthy subjects. *Cardiol J*. 2021;28(3):446-52. DOI:10.5603/CJ.a2019.0108.
57. Kobayashi R, Sato K, Takahashi T, et al. Effects of a short-term increase in physical activity on arterial stiffness during hyperglycemia. *J Clin Biochem Nutr*. 2020;66(3):238-44. DOI:10.3164/jcbn.19-69.
58. Nilsson PM. Early Vascular Aging in Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:6. DOI:10.3389/fcvm.2020.00006.
59. Rotar OP, Tolkunova KM. EVA and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective risk factors. *Arterial Hypertension*. 2020;26(2):133-45 (In Russ.) [Ротарь О.П., Толкунова К.М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов. *Артериальная Гипертензия*. 2020;26(2):133-45]. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145.
60. Imamura H, Yamaguchi T, Nagayama D, et al. Resveratrol Ameliorates Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Heart J*. 2017;58(4):577-83. DOI:10.1536/ihj.16-373.
61. Usui T, Tochiya M, Sasaki Y, et al. Effects of natural S-equol supplements on overweight or obesity and metabolic syndrome in the Japanese, based on sex and equol status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):365-72. DOI:10.1111/j.1365-2265.2012.04400.x.
62. Tolkunova KM, Rotar OP, Erina AM, et al. Supernormal vascular aging — prevalence and determinants at population level (the ESSE-RF data). *Arterial Hypertension*. 2020;26(2):170-83. (In Russ.) [Толкунова К.М., Ротарь О.П., Ерина А.М., и др. Концепция «супернормального» сосудистого старения — распространенность и детерминанты на популяционном уровне (в рамках ЭССЕ-РФ). *Артериальная Гипертензия*. 2020;26(2):170-83]. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-2-170-183.
63. Kario K, Kabutoya T, Fujiwara T, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Cardiovascular Prognostic COUPLING Study in Japan (the COUPLING Registry). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(3):465-74. DOI:10.1111/jch.13764.
64. Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, et al. Physiological Diagnosis Criteria for Vascular Failure Committee. *Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure*. *Hypertension*. 2018;72(5):1060-71. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11554.
65. Rogoza AN, Zairova AR, Zhernakova JV, et al. Vascular wall in the adult population on the example of the inhabitants of Tomsk according to the research ESSAYRE Systemic Hypertension. 2014;11(4):42-8 (In Russ.) [Рогоза А.Н., Зайрова А.Р., Жернакова Ю.В., и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные Гипертензии*. 2014;11(4):42-8].
66. Sumin AN, Shcheglova AV, Fedorova NV, Artamonova GV. Values of cardio-ankle vascular index in healthy people of different age by the data of ESSE-RF study in Kemerovskaya Region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(5):67-72 (In Russ.) [Сумин А.Н., Щеглова А.В., Федорова Н.В., Артамонова Г.В. Значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у здоровых лиц разного возраста по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2015;14(5):67-72]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-5-67-72.
67. Rico Martín S, Vassilenko V, de Nicolás Jiménez JM, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) measured by a new device: protocol for a validation study. *BMJ Open*. 2020;10(10):e038581. DOI:10.1136/bmjopen-2020-038581.

Сведения об Авторах / About the Authors

Сумин Алексей Николаевич [Alexey N. Sumin]
eLibrary SPIN 5772-7038, ORCID 0000-0002-0963-4793

Щеглова Анна Викторовна [Anna V. Shcheglova]
ORCID 0000-0002-4108-164X

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий при чрескожных коронарных вмешательствах

Панов А.В.*

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

Всесторонняя защита пациента с фибрилляцией предсердий (ФП) должна обеспечивать не только снижение риска инсульта и системной эмболии, но и снижение риска коронарных событий и высокую приверженность лечению. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации сердечного ритма, Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам, Американской коллегии кардиологов, а также недавних рекомендаций Российского кардиологического общества антитромботическая терапия у пациентов с ФП, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), требует решения ряда сложных и взаимосвязанных вопросов. В обзорной статье рассмотрены вопросы продолжительности начальной тройной антитромботической терапии (ТАТ), выбор ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, выбор перорального антикоагулянта в сочетании с антитромбоцитарной терапией, интенсивность пероральной антикоагуляции и выбор перорального антикоагулянта для длительной терапии. В целом рекомендуется отказаться от рутинного применения ТАТ для большинства пациентов. Для пациентов, нуждающихся как в антикоагулянтной, так и в антиагрегантной терапии настоятельно рекомендуется, чтобы стратегией по умолчанию после недавнего ЧКВ была двойная антитромботическая терапия, состоящая из антикоагулянта и одного антиагреганта, предпочтительно – из группы ингибиторов P2Y₁₂. При проведении комбинированной антитромботической терапии предпочтение следует отдавать клопидогрелу по сравнению с другими, более мощными ингибиторами P2Y₁₂ и прямым оральным антикоагулянтом (ПОАК) вместо антагонистов витамина К. Первичный выбор ПОАК у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, должен осуществляться с учетом таких факторов, как индивидуальный риск инсульта и кровотечения, приверженность лечению, сопутствующие заболевания, фармакологические характеристики и доказательная база конкретного ПОАК, прием других медикаментов и т.п. Фармакокинетические особенности ривароксабана, создающие возможность его однократного приема, доказательная база в отношении снижения коронарных рисков при различных вариантах течения ишемической болезни сердца определяет особые позиции препарата для всесторонней защиты пациентов с ФП после ЧКВ.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, фибрилляция предсердий, варфарин, прямые пероральные антикоагулянты, двойная и тройная антитромботическая терапия.

Для цитирования: Панов А.В. Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий при чрескожных коронарных вмешательствах. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(4):628-637. DOI:10.20996/1819-6446-2021-07-02.

Antithrombotic Management for Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

Panov A.V.*

Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Comprehensive protection of a patient with atrial fibrillation (AF) should not only reduce the risk of stroke and systemic embolism, but also reduce the risk coronary events and ensure high adherence to treatment. In accordance with consensus document issued by the European Heart Rhythm Association, European Society of Cardiology, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, as well as with other recent Russian Society of Cardiology Guidelines, the management of antithrombotic therapy of patients with AF undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) requires that multiple and interconnected issues. The review article addresses questions about duration of initial triple antithrombotic therapy (TAT), selection of P2Y₁₂ inhibitor, choice of oral anticoagulant to be combined with antiplatelet therapy, intensity of oral anticoagulation throughout combination therapy, and choice of oral anticoagulant for indefinite therapy. In general, it is recommended to refuse the routine use of TAT for most patients. Accordingly, for patients who need both anticoagulant and antiplatelet therapy, it is strongly recommended that the default strategy after recent PCI is a double antithrombotic therapy consisting of an anticoagulant and one antiplatelet, preferably from the group of P2Y₁₂ inhibitors. When conducting combined antithrombotic therapy, preference should be given to clopidogrel compared to other, more powerful P2Y₁₂ inhibitors and direct oral anticoagulant (DOAC) instead of vitamin K antagonists. The primary choice of DOAC in patients with AF who have undergone PCI should be carried out taking into account such factors as individual risk of stroke and bleeding, adherence to treatment, concomitant diseases, pharmacological characteristics and evidence base of a specific DOAC, taking other medications, etc. The pharmacokinetic features of rivaroxaban, which create the possibility of its single administration, the evidence base for reducing coronary risks in various variants of the course of coronary heart disease, determines the special positions of the drug for the comprehensive protection of patients with AF after PCI.

Key words: percutaneous coronary intervention, atrial fibrillation, warfarin, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, dual and triple antithrombotic therapy.

For citation: Panov A.V. Antithrombotic Management for Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2021;17(4):628-637. DOI:10.20996/1819-6446-2021-07-02.

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): alexeypanov@list.ru

Received/Поступила: 26.06.2021

Accepted/Принята в печать: 13.07.2021

Введение

Всесторонняя защита пациента с фибрилляцией предсердий (ФП), помимо снижения риска инсульта и системных эмболий, подразумевает также замедление прогрессирования почечной дисфункции, повышение приверженности терапии, а также снижение риска коронарных событий, что является ключевым фактором улучшения прогноза больных. По данным зарубежных авторов ФП у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) встречается примерно в 25-35% случаев и ассоциирована со значительным увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений [1-4]. Коморбидность ИБС и ФП в значительной степени обусловлена общими факторами риска обоих состояний (артериальная гипертония, ожирение, сахарный диабет и пр.). Примерно у 10% пациентов с недавним чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) имеется сопутствующая ФП [5,6]. Выбор оптимальных схем лечения для пациентов, нуждающихся в приеме оральных антикоагулянтов (ОАК) и антиагрегантов, нередко представляет сложную задачу для практикующих клиницистов. Пациенты с ФП, которым проводится ЧКВ, традиционно нуждаются в приеме ОАК и двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) ацетилсалициловой кислотой (АСК) и ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (ингибиторы P2Y₁₂) – так называемой «тройной антитромботической терапии» (ТАТ). Подобная практика пришла из ранее проведенных исследований, которые показали, что монотерапия ОАК не является оптимальным лечением для пациентов, перенесших ЧКВ, а, с другой стороны, ДАТТ не является оптимальным лечением для ФП [7-9]. Очевидно, что ТАТ увеличивает риск кровотечения. Подсчитано, что добавление одного антиагреганта к ОАК повышает риск кровотечения на 20-60%, а добавление ДАТТ к ОАК увеличивает этот риск в 2-3 раза [10-16]. В абсолютных цифрах риск крупных кровотечений при ТАТ может достигать 2,2% в мес и от 4% до 12% в 1 год [17-19]. Большое кровотечение после острого коронарного синдрома (ОКС) ассоциируется с повышенным до 5 раз риском смерти [20].

Таким образом, для пациентов с показаниями к длительному применению ОАК и ДАТТ существует важная потребность в снижении ишемических/тромботических событий без увеличения риска кровотечения. Одним из таких подходов было использование ТАТ со значительно более короткой продолжительностью применения ингибиторов P2Y₁₂ в исследовании ISAR-TRIPLE [21]. Альтернативным подходом для пациентов с показаниями к комбинированной антитромботической терапии является продолжение применения ОАК и ингибитора P2Y₁₂ (двойная антитромботическая терапия – ДАТ) с прекращением приема АСК при выписке пациента или вскоре после нее. Этот

подход был проанализирован в нескольких рандомизированных исследованиях, которые показали отсутствие существенной разницы для ишемических событий (ни в одном исследовании не проводилась индивидуальная оценка по эффективности в отношении ишемических событий), но установили превосходящую безопасность по сравнению с ТАТ (табл. 1) [12-16].

На основании вышеуказанных исследований российские и международные эксперты в настоящее время определили общие принципы совместного применения антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов ФП после ЧКВ, что нашло отражение в современных российских и международных рекомендациях, затрагивающих эти вопросы [22-27]:

1. В целом рекомендуется отказаться от рутинного применения ТАТ для большинства пациентов. Соответственно, для пациентов, нуждающихся как в антикоагулянтной, так и в антиагрегантной терапии настоятельно рекомендуется, чтобы стратегией по умолчанию (default strategy) после недавнего ЧКВ была ДАТ, состоящая из антикоагулянта и одного антиагреганта, предпочтительно – из группы ингибиторов P2Y₁₂;

2. У пациентов с высоким ишемическим риском ТАТ рекомендуется проводить в течение ограниченного периода времени (как можно более короткого). Например, при высоком риске коронарного тромбоза и низком риске кровотечения АСК может быть добавлен к ингибитору P2Y₁₂ и антикоагулянту в течение 30 дней (в редких случаях более) после ЧКВ [28];

3. Предпочтительным антиагрегантом после недавнего ЧКВ является ингибитор P2Y₁₂ в течение 6 мес при стабильной ИБС и 12 мес – при ОКС;

4. При проведении комбинированной антитромботической терапии предпочтение следует отдавать клопидогрелу по сравнению с другими, более мощными ингибиторами P2Y₁₂ и прямым оральным антикоагулянтом (ПОАК) вместо антагонистов витамина К (АВК) [29,30]. До настоящего времени четкой клинической пользы для рутинного исследования функции тромбоцитов и генотипа у пациентов, получавших клопидогрел, установлено не было [31-34];

5. При применении АСК в сочетании с ОАК ее точная доза не должна превышать 100 мг;

6. Для пациентов, нуждающихся в бессрочной терапии ОАК, рекомендуется продолжать антиагрегантную терапию в течение 1 года после ЧКВ, так как безопасность и эффективность одного только ОАК в этот временной промежуток не изучена. Далее можно использовать только ОАК. Последние данные исследований AFIRE и OACALONE подтверждают возможность использования монотерапии ОАК у пациентов со стабильной ИБС, нуждающихся в длительной антикоагуляции [35,36]. С другой стороны, если предполагаемый

Table 1. Randomized clinical trials of dual antithrombotic therapy versus triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention

Таблица 1. Рандомизированные клинические исследования двойной антитромботической терапии против тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП и ЧКВ

Параметр	РКИ				
	WOEST (n=573)	PIONEER AF-PCI (n=2124)	RE-DUAL PCI (n=2275)	AUGUSTUS (n=4614)	ENTRUST-AF-PCI (n=1506)
Дизайн	Открытое рандомизированное	Открытое рандомизированное	Открытое рандомизированное	2×2 факториальное рандомизированное	Открытое рандомизированное
Группы лечения	1. АВК+P2Y ₁₂ против 2. АВК+АСК+P2Y ₁₂	1. Ривароксабан (15 мг/сут)+P2Y против 2. Ривароксабан (2,5 мг 2 р/сут) +АСК+P2Y ₁₂ против 3. АВК+АСК+P2Y ₁₂	1. Дабигатран (110 мг 2 р/сут) +P2Y ₁₂ против 2. Дабигатран (150 мг 2 р/сут) +P2Y ₁₂ против 3. АВК+АСК (1-3 мес)+P2Y ₁₂	1. Аликсабан (5 мг 2 р/сут) +P2Y ₁₂ 2. Аликсабан (5 мг 2 р/сут) +АСК+P2Y ₁₂ против 3. АВК+P2Y ₁₂ 4. АВК+АСК+P2Y ₁₂	1. Эдоксабан* (60 мг) +P2Y ₁₂ против 2. АВК+АСК (1-12 мес) +P2Y ₁₂
Преимущественный ингибитор P2Y ₁₂	Клопидогрел	Клопидогрел	Клопидогрел	Клопидогрел	Клопидогрел
Длительность терапии АСК в группе ДАТ	4 ч	72 ч	1,6 дней	7 дней	5 дней
Длительность наблюдения	12 мес	12 мес	14 мес	6 мес	12 мес
Показания к ОАК	ФП 69%, механический клапан 10%	ФП 100%	ФП 100%	ФП 100%	ФП 100%
Показания к антиагрегантам (ДАТТ)	ЧКВ и ОКС (28%); ЧКВ и ИБС (72%)	ЧКВ и ОКС (50%); ЧКВ и ИБС (49%)	ЧКВ и ОКС (50%); ЧКВ и ИБС (50%)	ЧКВ и ОКС (37%); ЧКВ и ИБС (39%); консервативное лечение ОКС (24%)	ЧКВ и ОКС (52%); ЧКВ и ИБС (48%)
Первичная конечная точка безопасности	Любое кровотечение	Клинически значимое кровотечение**	Большое кровотечение или клинически значимое небольшое	Большое кровотечение или клинически значимое небольшое	Большое кровотечение или клинически значимое небольшое
Первичная конечная точка безопасности, результаты	19,4% против 44,4%; (0,36; 0,26-0,50) p<0,0001	Группа 1 против 3 16,8% против 26,7%; (0,59; 0,47-0,76) p<0,001 Группа 2 против 3 18,0% против 26,7%; (0,63; 0,50-0,80) p<0,001	Дабигатран 110 мг 2 р/сут против ТАТ 15,4% против 26,9%; (ОР; 95% ДИ) (0,52; 0,42-0,63) p<0,001 Дабигатран 150 мг 2 р/сут против ТАТ 20,2% против 25,7%; (0,72; 0,58-0,88) p<0,001	Аликсабан против АВК 10,5% против 14,7%; (0,69; 0,58-0,81) р не меньшего эффекта <0,001 Аспирин против плацебо 16,1% против 9,0%; (1,89; 1,59-2,24), p<0,001	17,0% против 20%; (0,83; 0,65-1,05) p=0,001
Вторичная конечная точка эффективности	Смерть, ИМ, инсульт, реваскуляризация, целевого сосуда, тромбоз стента	СС смерть, ИМ или инсульт. Отдельно тромбоз стента	Смерть, тромбэмболическое событие (ИМ, инсульт системная эмболия) или незапланированная реваскуляризация	Смерть или ишемическое событие (инсульт, ИМ, тромбоз стента, urgentная реваскуляризация)	Смерть или ишемическое событие (инсульт, ИМ, тромбоз стента, urgentная реваскуляризация)
Вторичная конечная точка эффективности, результаты (ОР; 95% ДИ)	11,1% против 17,6%; (0,60; 0,38-0,94) p=0,025	Группа 1 против 3 6,5% против 6,0%; (1,08; 0,69-1,68) p=0,75 Группа 2 против 3 5,6% против 6,0%; (0,93; 0,59-1,48) p=0,76	Дабигатран 110 мг 2 р/сут против ТАТ 15,2% против 13,4%; (1,13; 0,90-1,43), p=0,30 Дабигатран 150 мг 2 р/сут против ТАТ 11,8% против 12,8%; (0,89; 0,67-1,19), p=0,44	Аликсабан против АВК 6,7% против 7,1%; (0,93; 0,75-1,16), p>0,05 АСК против плацебо 6,5% против 7,3%; (0,89; 0,71-1,11), p>0,05	7% против 6%; (1,06; 0,71-1,69)
Большие кровотечения по TIMI (ОР; 95% ДИ)	3,2% против 5,6%; (0,56; 0,25-1,27) p=0,159	Группа 1 против 3 2,1% против 3,3%; (0,66; 0,33-1,31), p=0,33 Группа 2 против 3 1,9% против 3,3%; (0,57; 0,28-1,16), p=0,11	Дабигатран 110 мг 2 р/сут против ТАТ 1,4% против 3,8%; (0,37; 0,20-0,68), p=0,002 Дабигатран 150 мг 2 р/сут против ТАТ 2,1% против 3,9%; (0,51; 0,28-0,93), p=0,03	Аликсабан против АВК 1,7% против 2,1%; (0,78; 0,511,20) Аспирин против плацебо 2,4% против 1,3%; (1,93; 1,23-3,03)	2,0% против 3,2%; (0,62; 0,33-1,19)

Table 1. Randomized clinical trials of dual antithrombotic therapy versus triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention (продолжение)

Таблица 1. Рандомизированные клинические исследования двойной антитромботической терапии против тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП и ЧКВ (continuation)

ИПП	РКИ				
	WOEST (n=573)	PIONEER AF-PCI (n=2124)	RE-DUAL PCI (n=2275)	AUGUSTUS (n=4614)	ENTRUST-AF-PCI (n=1506)
Инсульт (ОР; 95% ДИ)	1,1% против 2,8%; (0,37; 0,10-1,40) p=0,128	Группа 1 против 3 1,3% против 1,2% (1,07; 0,39-2,96), p=0,89 Группа 2 против 3 1,5% против 1,2%; (1,36; 0,52-3,58), p=0,53	Дабигатран 110 мг 2 р/сут против ТАТ 1,7% против 1,3%; (1,30; 0,63-2,67), p=0,48 Дабигатран 150 мг 2 р/сут против ТАТ 1,2% против 1,0%; (1,09; 0,42-2,83), p=0,85	Апиксабан против АВК 0,6% против 1,1%; (0,50; 0,26-0,97) АСК против плацебо 0,9% против 0,8%; (1,06; 0,56-1,98)	1,3% против 1,6%; (0,84; 0,36-1,95)
ИМ (ОР; 95% ДИ)	3,2% против 4,6%; (0,69; 0,29-1,60) p=0,382	Группа 1 против 3 3,0% против 3,5%; (0,86; 0,46-1,59), p=0,62 Группа 2 против 3 2,7% против 3,5%; (0,75; 0,40-1,42), p=0,37	Дабигатран 110 мг 2 р/сут против ТАТ 4,5% против 3,0%; (1,51; 0,94-2,41), p=0,09 Дабигатран 150 мг 2 р/сут против ТАТ 3,4% против 2,9%; (1,16; 0,66-2,04), p=0,61	Апиксабан против АВК 3,1% против 3,5%; (0,89; 0,65-1,23) АСК против плацебо 2,9% против 3,6%; (0,81; 0,59-1,12)	3,9% против 3,0%; (1,26; 0,73-2,17)
Тромбоз стента (ОР; 95% ДИ)	1,4% против 3,2%; (0,44; 0,14-1,44) p=0,165	Группа 1 против 3 0,8% против 0,7%; (1,20; 0,32-4,45), p=0,79 Группа 2 против 3 0,9% против 0,7%; (1,44; 0,40-5,09), p=0,57	Дабигатран 110 мг 2 р/сут против ТАТ 1,5% против 0,8%; (1,86; 0,79-4,40), p=0,15 Дабигатран 150 мг 2 р/сут против ТАТ 0,9% против 0,9%; (0,99; 0,35-2,81), p=0,98	Апиксабан против АВК 0,6% против 0,8%; (0,77; 0,38-1,56) АСК против плацебо 0,5% против 0,9%; (0,52; 0,25-1,08)	1,1% против 0,8%; (1,32; 0,46-3,79)
СС смерть (ОР; 95% ДИ)	1,1% против 2,5%; (0,43; 0,11-1,66) p=0,207	Группа 1 против 3 2,4% против 1,9%; 2,4% против 1,9%; (1,29; 0,59-2,80), p=0,52 Группа 2 против 3 2,2% против 1,9%; (1,19; 0,54-2,62), p=0,66	Дабигатран 110 мг 2 р/сут против ТАТ 3,8% против 3,2% (1,17; 0,72-1,89) Дабигатран 150 мг 2 р/сут против ТАТ 2,8% против 3,1% (0,84; 0,47-1,51)	Апиксабан против АВК 2,5% против 2,3%; (1,05; 0,72-1,52) АСК против плацебо 2,3% против 2,5%; (0,92; 0,63-1,33)	2,3% против 2,1%; (1,06; 0,54-2,10)

Если значение p отсутствует в таблице, значит, оно не было представлено в первоисточнике
*на момент публикации статьи препарат не зарегистрирован в Российской Федерации
**большие, малые кровотечения по критериям TIMI и требующие медицинской помощи
ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ТАТ – тройная антитромботическая терапия, АСК – ацетилсалициловая кислота, СС – сердечно-сосудистый,
АВК – антагонисты витамина К, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство,
ОКС – острый коронарный синдром, ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия

тромботический риск высок (например, предшествующий инфаркт миокарда (ИМ), сложные поражения, наличие выраженных сердечно-сосудистых факторов риска или мультифокальный атеросклероз), а пациент находится в группе низкого риска кровотечения, можно рассмотреть продление комбинированной антитромботической терапии более 12 мес [37];

7. Для пациентов, получающих АВК, для снижения риска кровотечений следует стремиться к нижнему диапазону целевого международного нормализованного отношения (МНО) (от 2,0 до 2,5) с более частым его мониторингом [38]. Большое значение для успеха терапии АВК имеет время нахождения пациента в терапевтическом диапазоне МНО (целевое значение >70%);

8. Для пациентов, получающих ТАТ, а также пациентов с повышенным риском желудочно-кишечных

кровотечений (язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, хроническое использование нестероидных противовоспалительных средств или глюкокортикоидов, как минимум, два из следующих признаков – возраст ≥65 лет, диспепсия, желудочно-кишечный рефлюкс, инфицирование *Helicobacter pylori*, хроническое употребление алкоголя), получающих другую комбинированную антитромботическую терапию, рекомендуется начать или продолжить прием ингибитора протонной помпы (ИПП) для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений [25]. Необходимо помнить, что после перехода на режим монотерапии ОАК, если нет других показаний для продолжения применения ИПП, прием последних должен быть прекращен. Были высказаны опасения по поводу снижения эффективности клопидогрела при одновременном применении ингибиторов,

в частности, омега-3 [39,40]. Однако в единственном рандомизированном контролируемом исследовании на эту тему омега-3 снижал риски кровотечения из желудочно-кишечного тракта без увеличения частоты ишемических событий [41];

9. Для пациентов, перенесших ЧКВ, характеристики и морфология сосуда, поражение и расположение стента могут влиять на принятие решений относительно продолжительности ДАТ, безопасности ее укорочения, независимо от типа используемого стента. Высокие риски включают бифуркационные, тромбосодержащие, протяженные и другие поражения. В случае неопределенности режимы антитромботической терапии следует обсуждать совместно с рентгенэндоваскулярными хирургами;

10. Предпочтения пациента могут быть приняты во внимание при принятии решений о выборе терапии.

Наиболее актуальные вопросы выбора режима антитромботической терапии у больных ФП при ЧКВ представлены ниже.

Длительность тройной антитромботической терапии

В сравнительных клинических испытаниях ДАТ против ТАТ рандомизация пациентов проводилась от нескольких часов до нескольких дней после проведения ЧКВ [12, 14-16], поэтому изначально ТАТ проводилась у всех пациентов, включая тех, кто впоследствии был рандомизирован в группу ДАТ. Учитывая данные о возможности развития тромбоза стента и связанного с ним ИМ, риск которых является самым высоким в первые часы/дни после ЧКВ [42], минимальная продолжительность ТАТ в течение недели считается оправданной даже у пациентов с высоким риском кровотечения [43]. Следует подчеркнуть, что в исследованиях PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI и AUGUSTUS [12,14,15] кровотечения происходили не раньше, чем через несколько дней/недель после рандомизации, а в исследовании ENTRUST AF-PCI [16] частота ранних кровотечений после ЧКВ была даже выше в группе ДАТ. Проблема раннего кровотечения у пациентов с ФП, проходящих процедуру ЧКВ, становится менее актуальной в связи с широким использованием в последнее время более безопасного радиального доступа [44,45].

Клиническая оценка риска тромбоза стента и ишемических коронарных событий, включая показания к ЧКВ, наличие ОКС, сахарного диабета, процедурные характеристики, такие как многососудистая, бифуркационная реваскуляризация, наличие хронической окклюзии, имплантация нескольких стентов, общая протяженность стентированного участка >6 см [47] определяют увеличение продолжительности приме-

нения ТАТ от минимальной 1-недельной продолжительности до нескольких недель с максимумом до 6 мес [30,48,49].

Согласно актуальным рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) при необходимости использования ОАК у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергнутых ЧКВ, длительность применения ТАТ для уменьшения риска геморрагических осложнений рекомендуется ограничить несколькими днями (1-7 дней), с последующей отменой АСК [23]. ДАТ (ОАК+клопидогрел) применяется до 12 мес [23]. Согласно рекомендациям РКО 2020 г. «Стабильная ишемическая болезнь сердца», длительность ТАТ у больных ФП при плановом ЧКВ может быть от 1 до 6 мес, минимальный срок может быть ограничен периодом госпитализации с назначением ДАТ сразу после выписки больного из стационара [25]. Факторами, способствующими удлинению назначения ТАТ, являются использование стентов 1-го поколения для коронарных артерий, выделяющих лекарственное средство, и наличие факторов риска тромботических осложнений (таких как стентирование ствола левой коронарной артерии или проксимального сегмента передней нисходящей артерии, бифуркационное стентирование, ИМ или тромбоз стента коронарных артерий в анамнезе, высокий балл по шкале SYNTAX). В пользу сокращения сроков ТАТ указывают наличие высокого риска кровотечений и низкий атеротромботический риск (определенный, в том числе с использованием шкал REACH или SYNTAX). Необходимая длительность многокомпонентной антитромботической терапии должна быть четко обозначена в выписном эпикризе пациента.

Выбор ингибитора P2Y₁₂ в составе комбинированной антитромботической терапии

Учитывая более низкий риск кровотечения при применении клопидогрела по сравнению с тикагрелором и прасугрелом в исследованиях PLATO и TRITON-TIMI 38 [50,51] у пациентов с ОКС без ФП, а также данные о более чем двукратном увеличении риска кровотечения при применении прасугрела по сравнению с клопидогрелом [52] в составе комбинированной антитромботической терапии предпочтительным ингибитором P2Y₁₂ для использования в ТАТ с ОАК и АСК является клопидогрел [53]. Эффективность и безопасность более активных ингибиторов P2Y₁₂, тикагрелора и прасугрела, в сравнительных клинических испытаниях ТАТ (с АВК) против ДАТ (с ПОАК) оценивались у незначительного числа пациентов (4-12% включенных больных получали тикагрелор, 1% – прасугрел) [12, 14-16], что требует дальнейшего подтверждения.

Когда пациент, нуждающийся в ТАТ, уже принимает тикагрелор или прасугрел, переход на клопидогрел всегда следует проводить в соответствии с текущими рекомендациями [53]. Эти препараты могут быть использованы в тройной комбинации, когда ожидается, что ТАТ будет ограничена лишь несколькими днями и/или госпитальным периодом, а риск кровотечения у пациента очень низок (молодой возраст, стандартная масса тела, отсутствие предшествующего кровотечения в анамнезе, отсутствие почечной дисфункции, артериальной гипертензии, сахарного диабета). ДАТ с ОАК и тикагрелором или прасугрелом может принята во внимание даже у пациентов с повышенным риском кровотечения в случае высокого и постоянного риска тромбоза стента и/или рецидивирующих ишемических коронарных событий. Может ли у этих пациентов решение о выборе ингибитора P2Y₁₂ основываться на тестах функции тромбоцитов, в настоящее время неизвестно. В качестве рутинной практики тестирование функции тромбоцитов в настоящее время не рекомендуется [53]. Согласно рекомендациям РКО 2020 г. «Стабильная ишемическая болезнь сердца» возможность ДАТ с применением тикагрелора/прасугрела может рассматриваться в качестве альтернативы ТАТ у пациентов с умеренным или высоким риском тромбоза стента. Применение тикагрелора и прасугрела в составе ТАТ не рекомендуется [23].

Следует отметить, что ни монотерапия каким-либо антиагрегантом, ни двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) не должны использоваться для профилактики инсульта у больных с ФП и ЧКВ, учитывая значительно меньшую эффективность по сравнению с ОАК даже среди пациентов с одним (не связанным с полом) фактором риска инсульта, при отсутствии существенных различий в возникновении крупных или внутривенных кровотечений [54].

Выбор орального антикоагулянта в составе комбинированной антитромботической терапии

В настоящее время препаратами выбора в составе как ТАТ, так и ДАТ у больных ФП и ЧКВ являются ПОАК из-за более высокой общей безопасности по сравнению с АВК [55]. PIONEER AF-PCI было первым рандомизированным исследованием по изучению эффективности и безопасности ПОАК в составе ДАТ. В этом исследовании у 2124 пациентов с ФП, которым проводилось ЧКВ, применение ривароксабана 15 мг (10 мг у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) в сочетании с антагонистом P2Y₁₂ в течение 1 года сравнивалось с ТАТ с низкой дозой ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут или варфарином [14]. Наиболее часто применяемым антагонистом P2Y₁₂ был клопидогрел, среднее время нахождения пациентов в терапевтиче-

ском диапазоне МНО (в пределах 2-3) в группе варфарина составило 65%. В этом исследовании было показано снижение риска клинически значимых кровотечений в обеих группах применения ривароксабана в сравнении со стандартной ТАТ с варфарином. Статистически значимых различий между группами исследования в отношении риска развития сердечно-сосудистой смертности, ИМ или инсульта выявлено не было. Показано снижение показателя общей смертности и госпитализаций по поводу кровотечения и кардиальных причин. Следует отметить, что дизайн исследования подразумевал проверку гипотезы о «non-inferiority» ДАТ с ривароксабаном. Аналогичные результаты с другими ПОАК были в дальнейшем убедительно подтверждены в исследованиях RE-DUAL PCI, AUGUSTUS и ENTRUST AF-PCI [12, 15, 16]. Согласно рекомендациям РКО 2020 г. «Стабильная ишемическая болезнь сердца» у пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий в случае начала терапии антитромботическими средствами и при отсутствии противопоказаний назначение ПОАК предпочтительнее, чем назначение АВК [25].

Некоторые вопросы при выборе ОАК во время ЧКВ могут возникнуть у пациентов, которые уже принимали АВК до процедуры. Учитывая повышенный риск кровотечения, связанный с добавлением как одного, так и двух антиагрегантов [11], потенциально вредный эффект значительного кровотечения у пациента, недавно перенесшего ЧКВ [56], безопасность применения ДАТ на основе ПОАК [57], переход с АВК на ПОАК представляется в целом целесообразным и безопасным. Это также касается жизни пациентов в дальнейшем, когда они будут получать более безопасный ОАК после завершения комбинированной терапии. Исключение могут составлять больные, у которых при использовании АВК среднее время нахождения целевого МНО в терапевтическом диапазоне составляет не менее 70%, которые имеют низкий риск кровотечения, и у которых комбинированная терапия, как ожидается, будет ограничена относительно коротким интервалом (от 1 нед до 3-6 мес) [58].

Выбор прямого орального антикоагулянта в составе комбинированной антитромботической терапии

Отсутствие прямых сравнений между различными ПОАК и, следовательно, четкой демонстрации превосходства какого-либо препарата по сравнению с другим [59], в значительной степени сопоставимые стратегии лечения, оцененные в крупных исследованиях [12, 14-16], сомнительная рациональность замены препарата, который ранее был выбран в качестве оптимального для пациента и хорошо работал в течение предыдущего времени (если это так) определяют ра-

циональность продолжения исходно выбранной терапии ПОАК во время ЧКВ [58,60]. Переход с одного антикоагулянта на другой может быть связан с повышенным риском как геморрагических, так и ишемических событий [61] и поэтому обычно не рекомендуется.

Первичный выбор ПОАК у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, должен осуществляться с учетом таких факторов, как индивидуальный риск инсульта и кровотечения, приверженность лечению, сопутствующие заболевания, фармакологические характеристики и доказательная база конкретного ПОАК, прием других медикаментов и т.п. Так, например, фармакокинетические особенности ривароксабана определяют возможность, а с другой стороны, удобство однократного приема препарата, что способствует повышению приверженности терапии. Высокий ишемический риск у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, актуализирует проблему эффективности применения того или иного препарата у больных ИБС. На сегодняшний день ривароксабан является наиболее изученным препаратом при различных вариантах ИБС. При синусовом ритме по итогам исследования COMPASS [62] ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут в комбинации с АСК разрешен к использованию при стабильной ИБС, а по результатам исследования ATLAS ACS2-TIMI 51 [63] разрешен к использованию в этой же «сосудистой» дозировке 2,5 мг 2 р/сут дополнительно к ДАТТ для вторичной профилактики атеротромботического события в первый год после перенесенного ИМ с подъемом сегмента ST.

Дозы ОАК у больных с ФП после ЧКВ с условиями их коррекции представлены в табл. 2 [5,27].

Согласно зарегистрированной инструкции по медицинскому применению ривароксабана пациентам с ФП после ЧКВ со стентированием в течение 1 года

лечения рекомендуется терапия препаратом в дозе 15 мг 1 р/сут (10 мг 1 р/сут при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) в сочетании с ингибитором P2Y₁₂. Данная рекомендация основана на результатах клинических исследований ROCKET AF и PIONEER AF-PCI. Следует иметь в виду, что, согласно международным и российским рекомендациям, при использовании ривароксабана у пациентов с высоким риском кровотечения, превышающим риск тромботических осложнений, доза 15 мг предпочтительнее 20 мг для длительного лечения и в других случаях комбинированной анти тромботической терапии [22,26,53]. В связи с расхождением в данном случае с зарегистрированной инструкцией по применению препарата обоснование назначения дозы ривароксабана 15 мг/сут в этих ситуациях следует обозначить в медицинской документации пациента.

Выбор орального антикоагулянта для длительной терапии у больных с ФП после ЧКВ

На основе ранее проведенных исследований у больных без ФП со стабильной ИБС (без ИМ и реваскуляризации в предшествующие 12 мес) и ОКС без ФП [65-67], показавших сопоставимую эффективность в отношении сердечно-сосудистых событий монотерапии АВК, АСК и сочетания АВК с АСК, неопределенно длительная терапия АВК рассматривается в качестве приемлемой стратегии лечения пациентов с ФП и ЧКВ через 12 мес комбинированной терапии [30,48,49].

Учитывая общую большую безопасность ПОАК по сравнению с АВК у пациентов с ФП [59], а также полученные недавно доказательства улучшенной безопасности монотерапии ПОАК по сравнению с комбинацией ПОАК с АСК у больных с ФП и стабильной

Table 2. Doses of oral anticoagulants recommended for the prevention of thromboembolic complications in atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention

Таблица 2. Дозировки оральных антикоагулянтов, применяемых для профилактики тромбозмболических осложнений при ФП после ЧКВ

Препарат	Режим дозирования	Коррекция дозы
Апиксабан	5 мг 2 р/сут	Снижение дозы до 2,5 мг 2 р/сут при наличии 2-х из 3-х перечисленных условий: возраст ≥80 лет, вес тела ≤60 кг, креатинин ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) (или один критерий: КлКр 15-29 мл/мин)
Дабигатран	150 мг 2 р/сут	Снижение дозы до 110 мг 2 р/сут при возрасте ≥80 лет, сопутствующем приеме верапамила (оба критерия снижения дозы основаны на данных фармакокинетики, исследований в этой связи не проводилось) [64]
Эдоксабан*	60 мг 1 р/сут	Снижение дозы до 30 мг 1 р/сут при весе тела ≤60 кг, КлКр 15-49 мл/мин, сопутствующей терапии сильными ингибиторами Р-гликопротеина.
Ривароксабан	20 мг 1 р/сут	Снижение дозы до 15 мг 1 р/сут при КлКр 15-49 мл/мин
Ривароксабан	15 мг 1 р/сут**	При использовании этой стратегии при КлКр 30-49 мл/мин дозу ривароксабана следует снизить до 10 мг.
АВК – при использовании с антиагрегантами МНО 2,0-3,0		Не предусмотрено

*на момент публикации статьи препарат не зарегистрирован в Российской Федерации
**эта доза изучена в сочетании с P2Y₁₂ в исследовании PIONEERAF-PCI
КлКр - клиренс креатинина

ИБС, переход пациентов, ранее получавших в связи с ЧКВ комбинированную терапию АВК в течение 12 мес, на неопределенно длительную монотерапию ПОАК считается оправданным. Доказательства улучшенной безопасности монотерапии ПОАК при стабильной ИБС и ФП были получены в исследовании AFIRE, проведенном японскими учеными [68]. В это исследование включались пациенты с показаниями к длительной антикоагулянтной терапии в связи с ФП и высоким риском тромбэмболических осложнений, которые также страдали стабильной ИБС. Около 80% всех участников исследования ранее переносили процедуру реваскуляризации миокарда, однако на момент включения в исследования от ЧКВ или АКШ прошло 12 и более мес. Сравнивались 2 режима антиромботической терапии: ривароксабан или ривароксабан +АСК 81-100 мг или иной антиагрегант (чаще всего – клопидогрел 75 мг). Доза ривароксабана составляла 15 мг/сут и 10 мг/сут у пациентов с клиренсом креатинина 15-49 мл/мин (указанные режимы дозирования зарегистрированы в Японии для профилактики инсульта при ФП и фармакологически эквивалентны зарегистрированным в России дозам для профилактики инсульта при ФП – 20 мг/сут и 15 мг/сут для пациентов с умеренным снижением функции почек (клиренс креатинина 15-49 мл/мин). Исследование, включившее 2236 пациентов, было остановлено досрочно в связи с увеличением смертности в группе комбинированной терапии (медиана длительности наблюдения составила 24 мес). Таким образом, впервые были получены данные, подтверждающие целесообразность применения монотерапии пероральными антикоагулянтами у пациентов с ФП без ИМ и реваскуляризации в предшествующие 12 мес.

Если ПОАК уже является частью комбинированной терапии в течение первых 12 мес после ЧКВ, то моно-

терапия препаратом должна быть продолжена на неопределенный срок. В отсутствие прямых сравнений различных ПОАК у пациентов с ФП и стабильной ИБС предпочтение отдается ранее применяемому препарату, если только специфические причины, такие как побочные эффекты, приверженность и т. д. не предполагают перехода на другой агент [58].

Заклучение

В настоящее время проведено большое число исследований, включая рандомизированные, где проводилась оценка различных режимов антиромботического лечения у пациентов с ФП, переносящих ЧКВ. Учитывая многочисленные аспекты, которые необходимо учитывать при организации антиромботической терапии у этих пациентов, для принятия практических решений следует учитывать практические вопросы и последовательность ответов, рассматриваемых сегодня в международных и российских рекомендациях. Независимо от основных показаний к антиромботической терапии, конечная цель одна и та же – сохранение антиромботической эффективности при одновременном уменьшении риска кровотечения. Фармакокинетические особенности ривароксабана, создающие возможность его однократного приема, доказательная база в отношении снижения коронарных рисков при различных вариантах течения ИБС определяет особые позиции препарата для всесторонней защиты пациентов с ФП после ЧКВ.

Отношения и Деятельность: Публикация статьи поддержана компанией Байер (PP-XAR-RU-0761-1), что не повлияло на собственное мнение автора.

Relationships and Activities: The publication of the article was supported by Bayer (PP-XAR-RU-0761-1), which did not affect the author's own opinion.

References / Литература

1. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11(4):423-34. DOI:10.1093/europace/eun369.
2. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, et al. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation*. 2013;128(7):721-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002927.
3. Fox KAA, Valentgas P, Camm AJ, et al. Outcomes associated with oral anticoagulants plus antiplatelets in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e200107. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.0107.
4. Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2422-34. DOI:10.1093/eurheartj/ehi505
5. Steffel I Y, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Apr 25;euab065. DOI: 10.1093/europace/euab065.
6. Depta JP, Cannon CP, Fonarow GC, et al. Patient characteristics associated with the choice of triple antithrombotic therapy in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2009;104(9):1171-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.06.027.
7. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
8. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-12. DOI:10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
9. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al., Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med*. 1998; 339(23):1665-71. DOI:10.1056/NEJM199812033392303.
10. Dentali F, Douketis JD, Lim W, et al. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(2):117-24. DOI:10.1001/archinte.167.2.117.
11. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170(16):1433-41. DOI:10.1001/archinternmed.2010.271.
12. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509-24. DOI:10.1056/NEJMoa1817083.
13. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15. DOI:10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
14. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J*. 2015;169(4):472-8.e5. DOI:10.1016/j.ahj.2014.12.006.

15. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513-24. DOI:10.1056/NEJMoa1708454.
16. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet.* 2019;394(10206):1335-43. DOI:10.1056/NEJMoa1708454.
17. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2013;127(5):634-40. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386.
18. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(5):522-34. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.965186.
19. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, et al. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation.* 2010;121(18):2067-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924944.
20. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2011;32(15):1854-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehr204.
21. Fiedler K.A., Maeng M., Mehilli J., et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(16):1619-29. DOI:10.1016/j.jacc.2015.02.050.
22. Atrial fibrillation and flutter. Guidelines of the Russian Society of Cardiology (2020) [cited by Jun 30, 2021]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf (In Russ.) [Фибрилляция и трепетание предсердий. Рекомендации Российского Кардиологического Общества (2020) [цитировано 30.06.2021]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf].
23. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4103. (In Russ.) [Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):4103]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4103.
24. Acute Coronary Syndrome without Persistent ST Elevation. Guidelines of the Russian Society of Cardiology (2020). *Russian Journal of Cardiology.* 2020;26(4):4449 (In Russ.) [Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Рекомендации Российского Кардиологического Общества (2020). Российский Кардиологический Журнал. 2020;26(4):4449]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449.
25. Stable ischemic heart disease. Guidelines of the Russian Society of Cardiology (2020). *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):201-51 (In Russ.) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Рекомендации Российского Кардиологического Общества (2020). Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):201-51]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076.
26. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
27. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway for anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism undergoing percutaneous coronary intervention or with atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2020;77(5):629-58. DOI:10.1016/j.jacc.2020.09.011.
28. Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, et al. Stent thrombosis in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting in the AUGUSTUS trial. *Circulation.* 2019;141(9):781-3. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044584.
29. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2018;138(5):527-36. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050438.
30. Lip GYH, Collet JP, Haude M, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the EHRA, EAPCI, ACCA endorsed by the HRS, APhRS, LAHRS, CASSA. *Europace.* 2019;21(2):192-3. DOI:10.1093/europace/euy174.
31. Collet JP, Cuisset T, Range G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2100-9. DOI:10.1056/NEJMoa1209979.
32. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011;305(11):1097-105. DOI:10.1001/jama.2011.290.
33. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(24):2159-64. DOI:10.1016/j.jacc.2012.02.026.
34. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1621-31. DOI:10.1056/NEJMoa1907096.
35. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2019;381(1):1103-13. DOI:10.1056/NEJMoa1904143.
36. Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, et al. Open-label randomized trial comparing oral anticoagulation with and without single antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease beyond 1 year after coronary stent implantation. *Circulation.* 2019;139(5):604-16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036768.
37. Berry NC, Mauri L, Steg PG, et al. Effect of lesion complexity and clinical risk factors on the efficacy and safety of dabigatran dual therapy versus warfarin triple therapy in atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the REDUAL PCI trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13(4):e008349. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008349.
38. Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol.* 2008;102(12):1618-23. DOI:10.1016/j.amjcard.2008.08.021.
39. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(1):65-74. DOI:10.1038/clpt.2010.219.
40. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 2009;301(9):937-44. DOI:10.1001/jama.2009.261.
41. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1909-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007964.
42. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(12):1267-74. DOI:10.1016/j.jcin.2013.06.015.
43. Rubboli A, Lip GYH. Algorithm for the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention: an updated proposal based on efficacy considerations. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(3):197-8. DOI:10.1093/ehjcvp/pvaa003.
44. Baker NC, O'Connell EW, Htun WW, et al. Safety of coronary angiography and percutaneous coronary intervention via the radial versus femoral route in patients on uninterrupted oral anticoagulation with warfarin. *Am Heart J.* 2014;168(4):537-44. DOI:10.1016/j.ahj.2014.06.016.
45. Chongprasertpon N, Zebrauskaite A, Coughlan JJ, et al. Performing diagnostic radial access coronary angiography on uninterrupted direct oral anticoagulant therapy: a prospective analysis. *Open Heart.* 2019;6(1):e0010. DOI:10.1136/openhrt-2019-001079.
46. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T et al. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(17):1851-64. DOI:10.1016/j.jacc.2016.07.760.
47. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394.
48. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
49. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-57. DOI:10.1056/NEJMoa0904327.
50. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-15. DOI:10.1056/NEJMoa0706482.
51. Jackson LR, Ju C, Zettler M, Messenger JC, et al. Outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention receiving an oral anticoagulant and dual antiplatelet therapy: a comparison of clopidogrel versus prasugrel from the TRANSLATE-ACS study. *ACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(14):1880-9. DOI:10.1016/j.jcin.2015.08.018.
52. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the ESC and of the EACTS. *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehx419.
53. Lau WCY, Douglas IJ, Wong ICK, et al. Thromboembolic, bleeding, and mortality risks among patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with dual antiplatelet therapy versus oral anticoagulants: a population-based study. *Heart Rhythm.* 2020;17(1):33-40. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.07.034.
54. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Choices in the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
55. Genereux P, Giustino G, Witzenschnicker B, et al. Incidence, predictors, and impact of post-discharge bleeding after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(9):1036-45. DOI:10.1016/j.jacc.2015.06.1323.
56. ten Berg JM, de Veer A, Oldgren J, Steg PG, et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Switching of oral anticoagulation therapy after PCI in patients with atrial fibrillation: the RE-DUAL PCI trial subanalysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(23):2331-41. DOI:10.1016/j.jcin.2019.08.039.
57. Rubboli A, Valgimigli M, Capodanno D, et al. Choices in antithrombotic management for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: questions (and answers) in chronological sequence. *Eur Heart J - Cardiovascular Pharmacotherapy.* 2021;7(1):68-73. DOI:10.1093/ehjcvp/pvaa047.
58. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.

60. Rubboli A, Lisi M. After the AUGUSTUS trial, should apixaban be the only direct oral anticoagulant to be used in triple therapy in atrial fibrillation patients under-going percutaneous coronary intervention? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(4):499-500. DOI:10.1007/s10557-019-06886-w.
61. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suppl):e326S-e350S. DOI:10.1378/chest.11-2298.
62. Eikelboom JW, Connolly S J, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(14):1319-1330. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
63. Mega J, Braunwald E, Wiviott S, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(1):9-19. DOI:10.1056/NEJMoa1112277.
64. Pradaxa. Summary of product characteristics. European Medicines Agency DSoPC [cited by Jun 30, 2021]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf.
65. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, et al. Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in CoronaryThrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9327):109-13. DOI:10.1016/S0140-6736(02)09409-6.
66. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;347(13):969-74. DOI:10.1056/NEJMoa020496.
67. Hamon M, Lemesle G, Tricot O, et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(14):1430-6. DOI:10.1016/j.jacc.2014.07.957.
68. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(12):1103-13. DOI:10.1056/NEJMoa1904143.

About the Authors / Сведения об авторах:

Панов Алексей Владимирович [Alexey V. Panov]

eLibrary SPIN 5103-6363, ORCID 0000-0003-3356-3873

Страницы истории отечественной медицины: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Алексей Петрович Голиков – врач, ученый, гражданин (к 100-летию со дня рождения)

Бойцов С.А.^{1,2}, Стрюк Р.И.², Голикова А.А.², Евдокимова А.Г.^{2*}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

² Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

В статье представлены основные этапы творческого пути ученого с мировым именем, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, академика Российской академии наук Алексея Петровича Голикова.

Ключевые слова: история медицины, российская наука, терапия, кардиология

Для цитирования: Бойцов С.А., Стрюк Р.И., Голикова А.А., Евдокимова А.Г. Страницы истории отечественной медицины: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Алексей Петрович Голиков – врач, ученый, гражданин (к 100-летию со дня рождения). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):638-641. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-13.

Pages of the History of Russian Medicine: Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor Alexey Petrovich Golikov – Doctor, Scientist, Citizen (to the 100th Anniversary of His Birth)

Boytsov S.A.^{1,2}, Stryuk R.I.², Golikova A.A.², Evdokimova A.G.^{2*}

¹ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

The main stages of the creative path of the scientist with a world-famous, professor, the Honored Worker of Science of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences Alexey Petrovich Golikov are presented in the article.

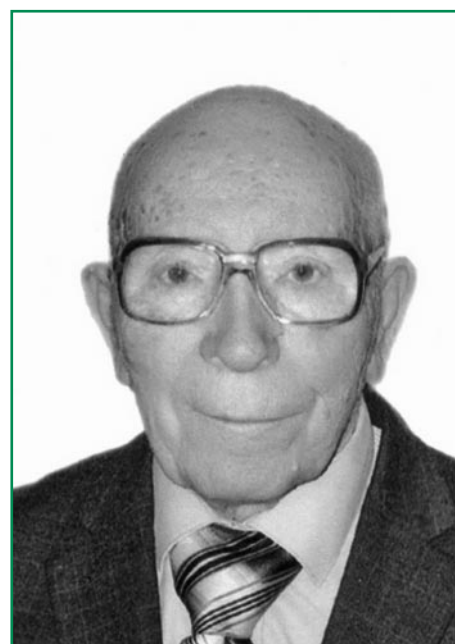
Keywords: medicine history, Russian science, therapy, cardiology

For citation: Boytsov S.A., Stryuk R.I., Golikova A.A., Evdokimova A.G. Pages of the History of Russian Medicine: Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor Alexey Petrovich Golikov – Doctor, Scientist, Citizen (to the 100th Anniversary of His Birth). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):638-641. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-03.

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Aevdokimova@rambler.ru

В 2021 г. исполнилось 100 лет со дня рождения выдающегося российского клинициста в области неотложной терапии и кардиологии, талантливого организатора и педагога, воспитавшего несколько поколений высококвалифицированных врачей, академика Российской академии наук, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Голикова Алексея Петровича.

Алексей Петрович Голиков родился 17 июля 1921 г. в городе Батайск Ростовской области. В 1940 г., окончив школу, он уехал в Ленинград и поступил в Военно-морскую медицинскую академию (ВММА). Учеба в Академии пришлась на тяжелые испытания в период Ленинградской блокады в годы Великой Отечественной войны, прерывалась участием курсантов в военных действиях, а в дальнейшем – и во фронтовых операциях. За боевые заслуги Алексей Петрович удостоен высоких правительственных наград, в том числе, он награжден орденами Красной Звезды, Отечественной войны II степени и Знак Почета.



Received/Поступила: 09.08.2021

Accepted/Принята в печать: 15.08.2021

Своим главным педагогом-наставником, который в значительной степени определил его путь в медицине, Алексей Петрович считал Александра Леонидовича Мясникова – выдающегося деятеля отечественной медицины. По инициативе профессора А.Л. Мясникова в ВММА при кафедре факультетской терапии был создан научный кружок, руководителем которого стал майор медицинской службы Зиновий Моисеевич Волинский. Он собрал группу энтузиастов курсантов, способных к активной научной работе, куда вошел и Алексей Петрович. В 1945 г. после окончания ВММА, несмотря на совет руководителя остаться на кафедре и продолжить научную деятельность, лейтенант медицинской службы А.П. Голиков отправляется в качестве врача-терапевта в базовый лазарет Северного флота, который был развернут на Новой Земле. В суровых климатических условиях Заполярья он занимается научными исследованиями по изучению артериального давления у коренных жителей (ненцев), безвыездно проживавших на Новой Земле, и у матросов, прослуживших там же от 1 до 4 лет, группой сравнения послужили военнослужащие, проживавшие ранее в южных и средних регионах России. Результаты исследований имели научный интерес, так как отличались от ранее бытовавших представлений о распространенности и степени артериальной гипертонии (АГ) у коренных жителей Крайнего Севера. Эти исследования послужили основанием для пересмотра существовавших ранее представлений о влиянии климата Заполярья на развитие АГ и в дальнейшем легли в основу кандидатской диссертации Алексея Петровича.

В 1949 г. А.П. Голиков был переведен в Ленинград на должность старшего ординатора кафедры факультетской терапии. Работая на кафедре, он обобщил результаты своих исследований и успешно защитил кандидатскую диссертацию. В 1952 г. Алексей Петрович был назначен заместителем начальника кафедры факультетской терапии ВММА. За 20 лет службы на кафедрах факультетской и госпитальной терапии он прошел путь от ассистента до профессора, от старшего лейтенанта до полковника медицинской службы. В эти годы А.П. Голиков продолжил изучение развития АГ среди жителей Ленинграда в различных возрастных группах, а также среди работников ликеро-водочного завода, табачных фабрик, пивоваренных заводов, где выявлялась наибольшая частота заболевания.

В течение 10 лет – с 1957 по 1967 гг. А.П. Голиков активно занимался проблемой атеросклероза. Приоритетные клинико-экспериментальные исследования проводятся им с использованием радионуклидов. Для метки эндогенно синтезированного холестерина он использовал ацетат натрия, в качестве экзогенного холестерина впервые применил синтезированный в Ле-

нинграде меченый 4-С¹⁴ холестерин. По разработанной им методике в группах здоровых животных и кроликов с экспериментальным атеросклерозом были получены достоверные данные, свидетельствующие о роли экзо- и эндогенного холестерина в формировании атеросклеротических бляшек в аорте и коронарных сосудах. Была определена роль печени в качестве первичного звена в формировании атерогенных липопротеидов. Эти исследования легли в основу докторской диссертации на тему: «О нарушениях липопротеидного и холестеринового обмена при атеросклерозе и пути профилактики», которую он успешно защитил в 1968 г.

Более 10 лет А.П. Голиков выполнял обязанности ведущего терапевта Московского района города Ленинграда и заместителя главного терапевта города. За период с 1950 по 1970 гг. он накопил большой опыт организационной работы по проведению городских, республиканских, международных научных конференций и форумов, которые проходили в Ленинграде, являясь ответственным секретарем и заместителем председателя оргкомитетов. В 1970 г. А.П. Голиков по рекомендации профессора Е.И. Чазова переезжает в Москву с огромным багажом накопленных знаний по научной, врачебной, педагогической и организационной работе и избирается руководителем клиники неотложной терапии IV Главного управления при Минздраве СССР. Московский период его деятельности проходил в тесном сотрудничестве с академиком Е.И. Чазовым – выдающимся ученым с мировым именем, который в течение многих лет оказывал ему поддержку в решении сложных задач. Приоритетным направлением дальнейшей научной деятельности становится проблема неотложных состояний. В 1971 г. А.П. Голиков был избран руководителем отдела острых терапевтических заболеваний НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, на клинической базе которого по его инициативе впоследствии был создан Центр неотложной терапии и кардиологии. Алексею Петровичу удалось собрать коллектив высококвалифицированных научных сотрудников, которые смогли решать сложные научные и практические задачи, стоящие перед экстренной медициной. Была сформирована школа специалистов неотложной кардиологии, и в течение 40 лет основным направлением научных исследований являлась проблема неотложных состояний в кардиологии. Успешно выполнен цикл работ по неотложной терапии на догоспитальном этапе при основных заболеваниях и синдромах: гипертонических кризах (у лиц различных возрастных групп), отеке легких, инфаркте миокарда, пароксизмальных тахикардиях. На основе результатов научных исследований, полученных при исследовании 1500 пациентов с инфарктом миокарда, была разработана и внедрена в

практическую деятельность компьютерная программа прогнозирования терминальных осложнений, позволившая стратифицировать факторы риска развития заболевания. Программа позволила объективно оценивать эффективность лечебных методов, их влияние на течение и исход инфаркта миокарда.

Большое значение А.П. Голиков придавал изучению состояния нейрогуморальной системы – в клинике и в эксперименте он изучал содержание катехоламинов, кининов, глюкокортикоидов, серотонина, гистамина, ренина и альдостерона. На основании полученных данных были установлены общие закономерности нейрогуморальных нарушений при неотложных состояниях как проявления стресса. Профессор А.П. Голиков впервые в стране провел исследования по оценке лечебного действия глюкагона в остром периоде инфаркта миокарда, впервые выполненные клинико-экспериментальные исследования по сезонным биоритмам при сердечно-сосудистых заболеваниях и разработанные методы их фармакологической регуляции были обобщены в монографии «Сезонные биоритмы в норме и патологии» [1]. В клинике был накоплен огромный опыт проведения диагностической и лечебной коронарной ангиографии в острой фазе инфаркта миокарда: метод коронарной ангиографии был впервые использован для комплексной оценки коронарного русла у больных в ранние и поздние сроки инфаркта миокарда, при нестабильной стенокардии и интракоронарных активных вмешательствах. С группой сотрудников А.П. Голиков выполнил фундаментальные исследования по применению тромболитических препаратов в лечении инфаркта миокарда, дал сравнительную оценку внутрикоронарного и системного тромболитизиса, одним из первых провел клинические наблюдения по применению при инфаркте миокарда отечественного тромболитического препарата – стрептодеказы. Сотрудниками клиники под его руководством А.П. Голикова проведена сравнительная оценка активности стрептокиназы, стрептодеказы, урокиназы и тканевых активаторов пламиногена, он изучил реперфузионный синдром при тромболитической терапии инфаркта миокарда и разработал методы его профилактики. Были проведены приоритетные исследования при научном анализе 14250 летальных исходов у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда в различных возрастных группах, и на основе полученных данных разработаны рекомендации по снижению летальности. С использованием комплекса современных методик был изучен и болевой синдром в неотложной кардиологии, на его основе определены подходы к дифференцированным методам обезболивания, а материалы по обезболиванию обобщены в монографии «Обезболивание при инфаркте миокарда». В клинике впервые

применен комплекс экспресс-методов по изучению функции дыхания в условиях кардиореанимационного отделения при острой кардиогенной дыхательной недостаточности.

Приоритетным направлением в научных исследованиях А.П. Голикова на протяжении 30 лет являлись гипертонические кризы. Много было сделано в этом направлении: разработана классификация, определены клинические особенности течения гипертонических кризов, установлены дифференцированные подходы к их лечению на догоспитальном и стационарном этапах ведения пациентов.

В течение 10 лет совместно с сотрудниками Института медико-биологических проблем А.П. Голиков проводит исследования по изучению экстремальных воздействий на человека при разных сроках гипокинезии (от 5 до 49 суток) с последующей реабилитацией до полного восстановления функционального состояния жизненно важных систем организма. Изучено влияние регионарного обезболивания в условиях невесомости на центральную гемодинамику и внешнее дыхание, полученные данные имеют значение для профилактики неотложных сердечно-сосудистых синдромов у космонавтов. Монографии А.П. Голикова «Обезболивание острого инфаркта миокарда» [2], «Дыхательная недостаточность в неотложной кардиологии» [3] были удостоены премий имени А.Л. Мясникова Президиума РАМН.

Говоря о творческих заслугах А.П. Голикова, следует отметить его большой вклад в работу Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Первым председателем правления Всероссийского общества терапевтов в 1958 г. был избран академик АМН СССР, профессор А.Л. Мясников, в 1965 г. председателем правления общества был избран академик АМН СССР, Герой Социалистического труда Е.М. Тареев, а в 1986 г. председателем Правления Всероссийского общества терапевтов был избран А.П. Голиков. В 1994 г. он становится президентом Российского научного медицинского общества терапевтов, на этом посту в сложных условиях перехода страны к рыночной экономике Алексей Петрович продолжал активно развивать традиции отечественной терапевтической школы, которые были заложены его выдающимися учителями, в том числе, в рамках работы общества по всем направлениям – проведение съездов, научно-практических конференций по актуальным вопросам терапии в различных регионах России. По его инициативе и благодаря активному сотрудничеству с президиумом Международного общества интернистов (ISIM) РНМОТ было принято в ISIM, это событие состоялось 25 августа 1994 г. на 22 Международном конгрессе интернистов в Будапеште, а на Всемирных конгрессах терапевтов в отчетах его Генерального сек-

ретаря Р. Штройли о деятельности терапевтических обществ разных стран работе Российского научного медицинского общества терапевтов давалась положительная оценка. На XXIII Конгрессе интернистов в Маниле (Филиппины) А.П. Голиков был отмечен в числе передовых президентов обществ терапевтов.

Признанием больших научных достижений А.П. Голикова стало его избрание в 1984 г. членом-корреспондентом РАМН, в 1994 г. – академиком РАМН, в 2014 г. ему присвоено звание академика Российской академии наук. Алексей Петрович Голиков является заслуженным деятелем науки РФ, он удостоен Государственной премии РФ, Премии мэра за научные достижения и других высоких правительственных наград. Благодаря своим работам он получил международное признание, и в 1996 г. на 77-м конгрессе американских интернистов был избран почетным членом Американского общества интернистов, а Кембриджским международным научным центром занесен в книгу выдающихся ученых мира и награжден почетной медалью «Человек года 1995-1996 гг.». А.П. Голиков был членом редколлегий ряда медицинских журналов, в том числе – «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», «Кардиология», «Физиология человека», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Терапевтический архив». Алексей Петрович – автор и

соавтор более 700 научных работ, 12 изобретений, 15 рационализаторских предложений, 6 монографий. Под руководством Алексея Петровича Голикова выполнены и успешно защищены 61 кандидатская и 14 докторских диссертаций, многие его ученики, прошедшие клиническую ординатуру и аспирантуру в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, успешно работают заведующими кафедр в медицинских университетах и институтах, руководят отделениями кардиологии и терапии в городских больницах, в кардиореанимационных отделениях, блоках интенсивного наблюдения, отделениях скорой и неотложной помощи. Они с благодарностью вспоминают тяжелые будни вхождения в профессию под строгим руководством мудрого, знающего, всегда готового помочь, но и строго спрашивающего за ошибки Алексея Петровича Голикова: высокая требовательность к себе, сотрудникам, клиническим ординаторам, курсантам всегда отличала Алексея Петровича. Его ученики – специалисты высокой квалификации, обширных профессиональных знаний и умений, они достойно продолжают дело жизни врача, ученого, педагога академика РАН Алексея Петровича Голикова.

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

References / Литература

1. Golikov A.P., Golikov P.P. Seasonal biorhythms in physiology and pathology. Moscow: Medicine; 1973 (In Russ.) [Голиков А.П., Голиков П.П. Сезонные биоритмы в физиологии и патологии. Москва: Медицина; 1973].
2. Golikov A.P., Pesokhov S.M., Cheachan V.N. Anesthesia of acute myocardial infarction. Kishinev: Stinza; 1986 (In Russ.) [Голиков А.П., Помохов С.М., Чеобан В.Н. Обезболивание острого инфаркта миокарда. Кишинев: Штинца; 1986].

3. Golikov A.P., Abdrakhmanov V.R., Zakin A.M. Respiratory failure in emergency cardiology. Moscow: Medicine; 1979 (In Russ.) [Голиков А.П., Абдрахманов В.Р., Закин А.М. Дыхательная недостаточность в неотложной кардиологии. Москва: Медицина; 1979].

About the Authors / Сведения об авторах:

Бойцов Сергей Анатольевич [Sergey A. Boytsov]
eLibrary SPIN 7961-5520, ORCID 0000-0001-6998-8406
Стрюк Раиса Ивановна [Raisa I. Stryuk]
ORCID 0000-0002-2848-046X

Голикова Анна Алексеевна [Anna A. Golikova]
eLibrary SPIN 4742-9958, ORCID 0000-0001-8118-9615
Евдокимова Анна Григорьевна [Anna G. Evdokimova]
eLibrary SPIN 5133-3771, ORCID 0000-0003-3310-0959

Артериальная гипертензия и антигипертензивная терапия у пациентов старших возрастных групп.

Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Антигипертензивной Лиги, Национального общества профилактической кардиологии

Ткачева О.Н., Котовская Ю.В.*, Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Баранова Е.И., Булгакова С.В., Виллевалде С.В., Дупляков Д.В., Ильницкий А.Н., Кисляк О.А., Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Орлова Я.А., Погосова Н.В., Прощаев К.И., Чумакова Г.А.

Повышенное артериальное давление (АД) является фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также снижения когнитивных функций и утраты автономности в более позднем периоде жизни. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) в популяциях пациентов старшего возраста, проживающих дома, с невысокой коморбидностью и сохранной автономностью указывают на пользу снижения повышенного АД у пациентов старше 80 лет. Пациенты старшего возраста со старческой астенией, с утратой автономности и рядом других гериатрических проблем систематически исключались из РКИ, а наблюдательные исследования у этих групп пациентов указывают на повышение заболеваемости и смертности при более низком уровне АД и на фоне антигипертензивной терапии. Очевидно, что у очень пожилых пациентов не может применяться универсальная стратегия лечения артериальной гипертензии (АГ) в виду значительной гетерогенности их функционального статуса. Гериатрический подход к ведению АГ у пациентов старшего возраста предполагает оценку функционального статуса, наличия старческой астении и степени сохранности автономности для выбора тактики антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: старение, старческая астения, артериальная гипертензия, автономность, комплексная гериатрическая оценка.

Для цитирования: Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Баранова Е.И., Булгакова С.В., Виллевалде С.В., Дупляков Д.В., Ильницкий А.Н., Кисляк О.А., Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Орлова Я.А., Погосова Н.В., Прощаев К.И., Чумакова Г.А. Артериальная гипертензия и антигипертензивная терапия у пациентов старших возрастных групп. Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Антигипертензивной Лиги, Национального общества профилактической кардиологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):642-661. DOI:10.20996/1819-6446-2021-07-01.

Arterial hypertension and antihypertensive therapy in older patients.

The agreed opinion of experts from the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, the Antihypertensive League, the National Society for Preventive Cardiology

Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V.*, Runikhina N.K., Frolova E.V., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Baranova E.I., Bulgakova S.V., Villevalde S.V., Duplyakov D.V., Ilnitkiy A.N., Kislyak O.A., Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Orlova Ya.A., Pogosova N.V., Proshchaev K.I., Chumakova G.A.

High blood pressure is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality, as well as cognitive decline and loss of autonomy in the elderly and old age. Randomized clinical trials (RCTs) in populations of older patients living at home with low comorbidity and preserved autonomy indicate the benefit of lowering elevated blood pressure in patients over 80 years of age. Older patients with senile asthenia, loss of autonomy and other geriatric problems were excluded from RCTs, and observational studies in these groups of patients indicate an increase in morbidity and mortality with lower blood pressure and antihypertensive therapy. Obviously, in very elderly patients, a universal strategy for the treatment of arterial hypertension cannot be applied due to the significant heterogeneity of their functional status. The geriatric approach to the management of arterial hypertension in older patients involves an assessment of the functional status, the presence of senile asthenia, and the degree of autonomy for the choice of antihypertensive therapy tactics.

Key words: aging, senile asthenia, arterial hypertension, autonomy, complex geriatric assessment.

For citation: Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Baranova E.I., Bulgakova S.V., Villevalde S.V., Duplyakov D.V., Ilnitkiy A.N., Kislyak O.A., Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Orlova Ya.A., Pogosova N.V., Proshchaev K.I., Chumakova G.A. Arterial hypertension and antihypertensive therapy in older patients. The agreed opinion of experts from the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, the Antihypertensive League, the National Society for Preventive Cardiology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):642-661. DOI:10.20996/1819-6446-2021-07-01.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kotovskaya_yv@rgnkc.ru

Received/Поступила: 16.06.2021

Accepted/Принята в печать: 18.06.2021

Демографические тенденции и эпидемиология АГ в старших возрастных группах

Артериальная гипертензия (АГ) относится к состояниям, риск которых увеличивается с возрастом. Риск развития АГ в течение жизни у человека в возрасте 55-50 лет превышает 90% [1]. Рост распространенности АГ в значительной мере связан с ростом численности населения пожилого и старческого возраста, в том числе, 80 лет и старше. В Российской Федерации численность граждан 80 лет и старше в период с 2015 г. по 2021 г. увеличилась на 30%. По данным Росстата численность пациентов этой возрастной группы на 1 января 2021 г. составила 5 743 941 человека [2].

Таким образом, абсолютное количество пациентов с АГ пожилого и старческого возраста растет. Рост численности популяции людей старших возрастных групп ассоциирован и с увеличением количества пожилых людей, которые в виду снижения функционального статуса, когнитивных нарушений, мультиморбидности, полипрагмазии частично или полностью утрачивают автономность и нуждаются в ежедневной посторонней помощи и уходе как при проживании дома, так и в домах престарелых.

Проблемы доказательной медицины в области АГ у пациентов старших возрастных групп

Описанные выше демографические и эпидемиологические тенденции указывает на то, что не просто растет популяция людей пожилого и старческого возраста с АГ, но растет и количество людей старших возрастных групп, характеризующихся критериями не-включения в рандомизированные клинические исследования (РКИ) по изучению эффектов лекарственных препаратов при различных хронических заболеваниях, даже если для отбора в РКИ формально отсутствовала верхняя граница возраста [3]. Исходя из описанных выше тенденций, также понятно, что не менее 80% пациентов, нуждающихся в постоянном уходе, имеют АГ и получают антигипертензивную терапию.

Очень пожилые пациенты со старческой астенией не включались в РКИ в виду утраты автономности, высокой коморбидности, когнитивных нарушений, что затрудняет суждение о соотношении пользы и риска антигипертензивной терапии, а также определение целевых уровней АД у этих пациентов.

Очень пожилые «хрупкие» пациенты обычно получают лечение, польза которого доказана у более молодых и более здоровых людей.

Очень пожилые пациенты со старческой астенией не включались в РКИ прежде всего в виду утраты автономности и высокой коморбидности (включая когнитивные нарушения), что значительно бы затруднило как проведение самого исследования, так и анализ его результатов из-за смертности от конкурирующих причин. Организация плацебо-контролируемых РКИ в этой популяции практически невозможна с этической точки зрения, поскольку у части пациентов пришлось бы отменять текущую терапию. Трудности организации РКИ в домах престарелых связаны со сложным процессом получения информированного согласия, несоответствием подготовки персонала к требованиям и стандартам РКИ, административным и правовым регулированием.

Из-за отсутствия РКИ с включением пациентов с тяжелой старческой астенией и утратой автономности заключение о соотношении пользы и риска антигипертензивной терапии (равно как и ряда других хронических неинфекционных заболеваний) основывается на данных, полученных в РКИ с включением более «крепких» пациентов, с легкой/умеренной старческой астенией, меньшим уровнем коморбидности, получающих меньшее количество лекарственных препаратов. Иными словами, очень пожилые «хрупкие» пациенты обычно получают лечение, польза которого доказана у более молодых и более здоровых людей. В контексте антигипертензивной терапии эта проблема становится особенно значимой в виду того, что АГ – наиболее распространенное состояние у пациентов пожилого возраста, часто сочетающееся с другими заболеваниями.

У пациентов старшего возраста когда-то назначенная лекарственная терапия часто не пересматривается при развитии нарушений когнитивного и функционального статуса или в контексте снижения ожидаемой продолжительности жизни

У пациентов старшего возраста когда-то адекватные лекарственные назначения часто не пересматриваются при развитии нарушений когнитивного и функционального статуса или в контексте снижения ожидаемой продолжительности жизни. При это очевидна потребность в максимальной индивидуализации медикаментозной терапии, включая депрескрайбинг (контролируемую отмену), при развитии далеко зашедших или терминальных заболеваний, деменции, тяжелой старческой астении или полной утрате автономности, а также у тех пациентов, которые получают препараты и их комбинации с высоким риском нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий [4].

Особенности АГ у пациентов старшего возраста

До 50-60-летнего возраста систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление (АД) повышаются. Повышение артериальной жесткости, связанное со старением, является основной причиной роста САД и пульсового АД (ПД), а также снижения ДАД у пациентов пожилого возраста. Эти возраст-ассоциированные изменения АД являются хорошо документированными сильными предикторами сердечно-сосудистых событий и общей смертности [5].

Рост артериальной жесткости является следствием структурных и функциональных изменений, происходящих в стенке крупных артерий по мере старения. Гипертрофия гладкомышечного слоя, кальцификация, атероматозное повреждение, а также изменения экстрацеллюлярного матрикса (увеличение содержания коллагена и фибронектина, фрагментация и дезорганизация эластиновой сети, неэнзиматических связей и взаимодействия «клетка-матрикс») являются основными структурными изменениями, приводящими к утрате эластичности и повышению жесткости (или ригидности) артериальной стенки. Увеличению артериальной жесткости способствуют и функциональные изменения – дисфункция эндотелия, изменение реактивности гладкомышечных клеток.

Уровень САД зависит как от жесткости аорты и крупных артерий, так и от систолической функции левого желудочка. Для каждой данной величины сердечного выброса пиковое САД будет выше в условиях более ригидной артериальной стенки.

После закрытия аортального клапана АД снижается, поскольку кровь перемещается в периферическое сосудистое русло. Минимальное ДАД определяется длительностью диастолы и скоростью снижения давления. На скорость снижения давления влияют периферическое сопротивление и вискозо-эластические свойства артериальной стенки. При данном сосудистом сопротивлении снижение ДАД будет выражено в большей степени при более высокой жесткости стенки крупных артерий. Вискозо-эластические свойства артериальной стенки также влияют на скорость движения пульсовой волны (скорость распространения пульсовой волны, СРПВ) и время появления отраженной волны. Повышение артериальной жесткости увеличивает СРПВ и способствует более раннему возврату отраженной волны, которая накладывается на прямую (ударную) волну и таким образом повышает САД и ПД как в аорте, так и в периферических артериях.

Более высокая артериальная жесткость крупных артерий ассоциирована с более выраженным изменением АД по время ортостатической пробы, включая как ортостатическую гипотонию [6], так и ортостатическую гипертензию [7].

Артериальная жесткость может вносить свой вклад в повышение variability АД при физической нагрузке и после приема пищи (постпрандиальное как снижение, так и повышение АД выражены в большей степени у пациентов с более высокой жесткостью артерий) [8,9]. Межвизитная variability АД также выше у пациентов с более высокой артериальной ригидностью [10].

Для пожилого возраста характерны: высокое систолическое АД, изолированная систолическая АГ (ИСАГ), которая может развиваться как *de novo*, так и как следствие трансформации ранее существовавшей систоло-диастолической АГ; подверженность ортостатической гипотонии; высокая variability АД. Ключевым механизмом развития этих состояний высокая артериальная ригидность

Таким образом, артериальная жесткость является ключевым механизмом формирования особенностей АГ у лиц старших возрастных групп. Для пожилого возраста характерны: **изолированная систолическая АГ (ИСАГ), которая может развиваться как *de novo*, так и как следствие трансформации ранее существовавшей систоло-диастолической АГ; подверженность ортостатической гипотонии; высокая variability АД.**

Ортостатическая гипотония

С возрастом увеличиваются постуральные и другие изменения АД. Ортостатическая гипотония – наиболее частое проявление этих изменений. Ортостатическая гипотония является фактором риска сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов старшего возраста [11,12]. Развитие ортостатической гипотонии ассоциировано с рядом факторов (табл. 1).

Ортостатическая гипотония у пациента старшего возраста может рассматриваться как многофакторный гериатрический синдром. Развитие ортостатической гипотонии ассоциировано с хроническими заболеваниями – АГ, хронической автономной недостаточностью при болезни Паркинсона и других неврологических заболеваниях, полинейропатией при сахарном диабете. Ортостатическая гипотония может быть следствием ряда состояний, которые могут наблюдаться у пожилого пациента, – дегидратации, полипрагмазии (особенно в случае приема вазодилататоров, диуретиков и психотропных препаратов). Кроме того, высокая артериальная жесткость приводит к нарушению активации барорефлекса и неадекватному постуральному ответу АД и частоты сердечных сокращений. Жесткость крупных артерий вносит свой вклад в нарушение механизмов поддержания гомеостаза, отвечающих за ста-

Table 1. Factors associated with orthostatic hypotension in elderly and senile patients

Таблица 1. Факторы, ассоциированные с ортостатической гипотонией у пациентов пожилого и старческого возраста

Старение <ul style="list-style-type: none">• Высокая артериальная жесткость• Нарушение функции барорефлекса• Автономная дисфункция• Дисфункция почек
Хронические заболевания/состояния <ul style="list-style-type: none">• Артериальная гипертензия, особенно неконтролируемая• Сахарный диабет• Сердечная недостаточность• Хроническая болезнь почек• Старческая астения• Болезнь Паркинсона• Деменция
Образ жизни и питание <ul style="list-style-type: none">• Недостаточный питьевой режим/дегидратация• Резкое ограничение соли в пище• Мальнутриция• Низкая физическая активность• Алкоголь
Лекарственные препараты/полипрагмазия <ul style="list-style-type: none">• Антигипертензивные препараты (препараты центрального действия, альфа-1-адреноблокаторы, диуретики)• Нитраты• Антидепрессанты• Антипсихотические препараты• Антипаркинсонические препараты• Фенотиазины• Барбитураты• Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы

бильность АД и перфузии органов и тканей в различных физиологических условиях.

Ортостатическая гипотония у пациента старшего возраста – многофакторный гериатрический синдром, ухудшающий прогноз жизни и утраты автономности.

У пациентов пожилого и старческого возраста оценка ортостатического изменения АД обязательна на каждом визите, особенно при любых изменениях медикаментозной терапии, включая антигипертензивную

Ортостатическая гипотония обладает важным прогностическим значением у пациентов старшего возраста, увеличивая риск синкопальных состояний и падений, приводящих к госпитализации и функциональным нарушениям, дополнительно повышая риск сердечно-сосудистых событий и общую смертность [11]. Риск, сопряженный с ортостатическим снижением АД, может нивелироваться при достижении лучшего контроля АД [12, 13].

Если риск осложнений, связанный с ортостатической гипотонией хорошо известен и документирован, все больше накапливается данных клинических исследований, указывающих на то, что повышение АД при переходе в вертикальное положение (ортостатическая гипертензия) также является независимым фактором риска цереброваскулярных событий и поражения органов-мишеней [14].

Неоднозначность взаимосвязи АД и прогноза у пациентов пожилого возраста

Повышенные САД и ПД являются более сильными индикаторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов старшего возраста, в то время как у более молодых риск определяется повышением ДАД [15]. У пациентов пожилого возраста низкое ДАД в большей степени отражает высокую артериальную жесткость (основное проявление сосудистого старения), чем низкое периферическое сосудистое сопротивление и в условиях высокой артериальной жесткости низкое ДАД ассоциировано с высоким уровнем САД и ПД и повышенным риском сердечно-сосудистых событий [16]. Однако у очень старых людей повышение САД становится менее информативным показателем для определения прогноза.

Сердечно-сосудистый риск. Чем выше уровень АД, тем выше риск инсульта и ишемической болезни сердца, внезапной смерти, сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий, терминальной почечной недостаточности. Масштабные эпидемиологические данные демонстрируют, что ассоциация между АД и сердечно-сосудистыми событиями отмечается у большинства пациентов 80 лет и старше [17]. Однако есть и исследования, указывающие на то, что АД обладает ограниченным предсказывающим значением для общей смертности после 70-летнего возраста [18]. Если в общей популяции взаимосвязь сердечно-сосудистых событий с АД наблюдается в диапазоне от высоких до относительно низких значений (110-115 мм рт.ст. для САД и 70-75 мм рт.ст. для ДАД), то для популяций более старых людей этот нижний предел весьма вариабелен в зависимости от возраста и функционального статуса [16].

Риск когнитивных нарушений. Взаимосвязь повышенного АД в среднем возрасте с риском когнитивных нарушений в более позднем периоде жизни хорошо документирована в наблюдательных исследованиях. Впервые эта взаимосвязь была описана во Фрамингемском исследовании: высокий уровень АД 20 лет назад обратно коррелировал с состоянием когнитивных функций у пациентов с нелеченной АГ [19]. После этого большинство эпидемиологических исследований подтвердили взаимосвязь между АГ и когнитивным снижением [20-23].

Уровень АД в середине жизни является сильным предиктором развития когнитивных нарушений и деменции в более позднем периоде жизни. Антигипертензивная терапия в среднем возрасте снижает риск развития когнитивных нарушений в дальнейшем

Современное понимание связи АГ с когнитивными нарушениями можно сформулировать следующим образом: для развития когнитивных нарушений и деменции в продвинутом возрасте, уровень АД в середине жизни является более важным фактором риска, чем уровень АД, отмечаемый в более позднем возрасте [24]. Результаты 24-летнего наблюдения в проспективном популяционном когортном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) с одной стороны подтверждают эту позицию (независимо от уровня АД в более позднем возрасте АГ в среднем возрасте была ассоциирована с повышением риска деменции (отношение рисков [ОР] 1,41; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,17-1,71), но в то же время привлекают внимание к динамике АД на протяжении дальнейшей жизни. В частности, наиболее неблагоприятными паттернами эволюции АД с возрастом оказались стабильная АГ (АД > 140/90 мм рт.ст.) как в среднем (44-66 лет), так и в пожилом возрасте (66-90 лет), и АГ в среднем возрасте с трансформацией в гипотонию (АД < 90/60 мм рт.ст.) в пожилом. По сравнению с лицами, у которых нормальный уровень АД регистрировался на протяжении обоих периодов жизни, для первого паттерна относительный риск развития деменции составил 1,49 (95% ДИ 1,06-2,08), для второго – 1,62 (95% ДИ 1,11-2,37) [25].

Смертность. Несколько исследований ставят под сомнение классическую ассоциацию между АГ и сердечно-сосудистой и общей смертностью у очень пожилых пациентов и указывают на обратную взаимосвязь уровней САД и ДАД со смертностью [26-29]. У пациентов старшего возраста часто наблюдается снижение АД с течением времени. Так, снижение АД отмечалось в контрольной группе исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) и было ассоциировано с увеличением смертности [30,31]. АД может снижаться у пациентов очень пожилого возраста в результате сердечно-сосудистой и неврологической коморбидности, потери массы тела, дегидратации, полипрагмазии. Независимо от механизмов, приводящих к снижению АД в позднем периоде жизни, снижение АД может быть признаком ухудшения здоровья, а более высокое АД напротив становится признаком более хорошего состояния здоровья как отражение феномена обратной связи. При высокой артериальной жесткости, снижение АД может приводить к дальней-

шему снижению уже низкого ДАД, что в свою очередь влечет за собой снижение коронарной перфузии.

Вероятность обратной связи между уровнем АД и риском событий ставит под вопрос ценность подходов, основанных на уровне АД, к стратификации по риску пациентов старшего возраста. Альтернативным подходом к оценке сердечно-сосудистого риска у этих пациентов может быть, например, оценка функциональных характеристик артериального русла (СРПВ, амплификации ПД, эндотелиальной функции и т.д.) [32].

Прогрессирующее снижение АД с течением времени у пожилых пациентов предполагает, что может потребоваться уменьшение интенсивности антигипертензивной терапии. Несколько недавних наблюдательных исследований показали, что у очень пожилых «хрупких» пациентов низкое САД (< 130 мм рт.ст.) было ассоциировано с более высокой заболеваемостью и смертностью в том случае, если такой уровень АД регистрировался на фоне антигипертензивной терапии, но не у тех, у кого этот уровень АД был естественным (не индуцированным антигипертензивными препаратами) [33-36]. Объяснением таких данных может быть то, что прием антигипертензивных препаратов в продвинутом возрасте с высокой вероятностью отражает более длительный анамнез АГ со всеми ее последствиями в течение жизни, и, следовательно, более высокий риск смерти. С другой стороны, не исключено, что снижение АД при приеме антигипертензивных препаратов у этих очень старых «хрупких» пациентов может ухудшать, а не улучшать прогноз.

Можно также предположить, что при наличии тяжелой старческой астении нарушение ауторегуляции кровотока может приводить к гипоперфузии тканей при значительном снижении АД вследствие приема антигипертензивных препаратов, и у таких пациентов САД < 130 мм рт.ст. на фоне терапии скорее увеличивает, чем снижает заболеваемость и смертность.

Высокое АД у пациентов старшего возраста – сложное и гетерогенное состояние. На сегодняшний день не представляется возможным установить основанные на доказательствах единые целевые уровни АД. Очевидна необходимость индивидуального подхода с учетом гериатрического статуса пациента.

Высокое АД у пациентов старшего возраста – сложное и гетерогенное состояние. На сегодняшний день отсутствуют данные доказательной медицины, однозначно обосновывающие целевые уровни АД. Очевидно, что невозможен единый подход к гетерогенной популяции пациентов старшего возраста. Необходим поиск стратегий, которые позволили бы верифицировать адекватность лечения на основании тщательного

анализа статуса пациента. В настоящее время индивидуализация целевых уровней АД, в том числе, с возможностью его повышения при необходимости, представляется лучшим путем, который бы позволил избежать избыточного назначения антигипертензивной терапии.

Особенности клинической оценки пациентов старшего возраста с АГ

У пожилого пациента с подозрением на АГ следует тщательно проанализировать анамнез заболевания, выполнить физическое исследование, обязательные лабораторные и инструментальные исследования. Обследование преследует две цели. Во-первых, как и у более молодых людей, необходимо получить ответы на классические вопросы, которые возникают при любом впервые выявленном повышении АД (например, является ли повышение АД стабильным? Имеется ли устранимые причины повышения АД?). Особое значение имеет тщательный анализ лекарственных назначений для выявления потенциально устранимых причин повышения АД. Во-вторых, необходимо оценить функциональный статус пожилого человека (коморбидность, все принимаемые лекарственные препараты, наличие старческой астении, сохранность автономности).

Клиническое обследование пациентов старшего возраста (особенно старше 75-80 лет) отличается от стандартного. Прежде всего, для его выполнения требуется больше времени: такие пациенты, как правило, клинически сложны в виду наличия большого количества заболеваний и проблем со здоровьем, они замедлены физически и когнитивно, им требуется больше времени для того, чтобы раздеться, понять вопрос и ответить на него. Часто врачу необходимо обсуждать ряд вопросов с родственниками или лицами, осуществляющими уход. У очень пожилых пациентов со старческой астенией сбор анамнеза и физическое исследование иногда приходится выполнять в два этапа в виду их быстрой истощаемости и утомляемости.

Диагноз АГ у пожилых пациентов, как и у молодых, должен быть основан на данных повторных измерений АД (трехкратные измерения АД, выполненные на двух отдельных визитах), выполненных по тем же правилам. Необходимо обратить внимание на использование манжетки соответствующего размера – большой манжеты для лиц с ожирением или детской для пациентов с низкой массой тела и саркопенией. Обычно измерение АД выполняется в положении сидя. Кроме того, АД должно быть измерено в положении лежа и затем стоя для оценки ортостатического изменения. Оценка ортостатической реакции АД обязательна перед началом антигипертензивной терапии и перед любым ее изменением.

Результаты оценки клинического измерения АД целесообразно подтвердить при домашнем измерении. Несмотря на высокую информативность, 24-часовое амбулаторное автоматическое измерение АД у очень пожилых пациентов имеет ограниченное значение и не всегда хорошо переносится. Основная цель выполнения амбулаторных измерений АД – определить возможную связь между уровнем АД и симптомами, особенно у пациентов, получающих антигипертензивную терапию.

Вторичная АГ, для которой требуется специфическое лечение, не часто встречается у пациентов пожилого возраста. Следовательно, у большинства пожилых пациентов нет необходимости проводить дорогостоящие обследования для ее исключения. Симптомы, ассоциированные с высоким АД, особенно определенные типичные симптомы вторичной АГ, которые могут быть отмечены у людей более молодого возраста, значительно реже встречаются и менее специфичны у пациентов пожилого возраста, в первую очередь, за счет наличия множественных заболеваний. Тем не менее, у пациентов с резким подъемом и САД и ДАД, внезапным ухудшением течения ранее хорошо контролируемой АГ, клиническими или лабораторно-инструментальными признаками, позволяющими предположить вторичную АГ, следует провести обследование на предмет предполагаемой потенциально обратимой причины повышения АД, взвешивая риски и значение для изменения тактики ведения.

У пациентов старших возрастных групп всегда следует помнить о лекарственно-индуцированной АГ как причине вторичного повышения АД. Особенно тщательно необходимо выяснять анамнез приема нестероидных противовоспалительных препаратов, сосудосуживающих назальных капель, кортикостероидов, эфедрин-содержащих пищевых добавок и других безрецептурных препаратов, которые пациенты нередко не считают лекарствами и не называют, если их об этом специально не спрашивают.

Резистентная АГ может быть причиной недостаточной приверженности к лечению (например, из-за когнитивных нарушений), а также следствием хронического болевого синдрома и лекарственной терапии. В настоящее время в силу описанных ранее неоднозначных взаимосвязей между уровнем АД и прогнозом, недостаточной изученности проблемы не представляется возможным рекомендовать использование тех же подходов к лечению резистентной АГ у лиц очень пожилого возраста, что и у более «молодых пожилых».

У пациентов пожилого возраста нередко ситуации повышения АД до высоких цифр (САД \geq 180 мм рт.ст.) без признаков острого поражения органов-мишеней – ситуация, которая ранее описывалась термином «неосложненный гипертонический криз», в настоящее

время не рекомендованным к использованию. Следует помнить, что у пациентов пожилого и старческого возраста частой причиной относительно острого повышения АД может быть пропуск приема антигипертензивного препарата или болевой синдром [37]. Предпочтительная тактика в случае отсутствия признаков острого поражения органов-мишеней – повторная оценка уровня АД в течение 30-60 мин, пероральное назначение короткодействующего препарата для снижения САД < 180 мм рт.ст. с последующей коррекцией режима приема препаратов длительного действия [37-39]. В качестве такого перорального короткодействующего средства может быть использован каптоприл, эффективность и безопасность которого в данной ситуации хорошо изучена в том числе у пациентов пожилого возраста [40,41].

Скрининг старческой астении и оценка функционального статуса является важнейшей задачей при обследовании пациентов пожилого и старческого возраста [42,43]. Под термином старческая астения (дряхлость, хрупкость) понимают многогранный синдром утраты физиологического резерва, приводящего к снижению физического, когнитивного, психологического и социального функционирования. Старческая астения тесно связана и обладает сильным предсказывающим значением в отношении риска развития зависимости от посторонней помощи, госпитализации, институализации и смерти.

Скрининг синдрома старческой астении согласно действующим российским клиническим рекомендациям КР 613 «Старческая астения» должен проводиться у всех пациентов 60 лет и старше, обращающихся за медицинской помощью [42,43]. Результаты скрининга позволяют выявить пациентов, нуждающихся в консультации врача-гериатра, проведении комплексной гериатрической оценки и разработке индивидуального плана ведения.

Диагностика старческой астении – сложный процесс. Во-первых, старческая астения многомерна, ее фенотипические проявления могут быть весьма гетерогенными. Во-вторых, старческая астения изменяется с течением времени. Все пациенты продвинутого возраста имеют некоторую степень функционального спада и большей уязвимости к воздействию различных эндо- и экзогенных стрессовых факторов по сравнению со значительно более молодыми. Необходимо определять уровень (тяжесть) старческой астении, который может считаться значимым в соответствии с целями оценки. В-третьих, оценка старческой астении и функционального статуса требует времени и подготовки персонала. Наконец, даже во врачебном сообществе распространен эйджизм – фаталистическое отношение к возрасту с представлением о том, что не так уж и много может быть сделано для того, чтобы лечить гериатрические

проблемы и предотвращать их естественную эволюцию.

В совокупности эти факторы обосновывают необходимость широкого внедрения скрининга старческой астении и ведения таких пациентов мультидисциплинарной командой с участием врача-гериатра.

На современном этапе доказана польза определения наличия старческой астении и оценки функционального статуса с целью: 1) прогнозирования функционального спада, заболеваемости и смертности, 2) определения индивидуальных специфических мер для профилактики и замедления прогрессирования старческой астении, 3) определения баланса риск/польза от агрессивного и длительного лечения и соответствующей адаптации терапевтических стратегий [16]. Такой подход позволяет избежать использования возраста (или традиционных для каждой медицинской специальности шкал риска) как единственного критерия выбора тактики ведения. В контексте лечения АГ последний аспект имеет огромное значение, поскольку результаты комплексной гериатрической оценки могут служить основанием для обсуждения индивидуальных целевых уровней АД.

Большое количество и гетерогенность шкал для оценки старческой астении также отражает сложность оценки этого состояния. Некоторые шкалы (например, определение скорости ходьбы, краткая батарея тестов физического функционирования) направлены почти исключительно на выявление физических последствий старческой астении, в то время как другие («индекс хрупкости», «многомерный прогностический индекс») являются мультидоменными. Некоторые шкалы очень короткие и, следовательно, более адаптированы для быстрой оценки старческой астении, в то время как другие значительно более подробны и требуют большего времени. В контексте простоты практического использования интерес представляет визуальная клиническая шкала старческой астении, разработанная в ходе канадского исследования Canadian Study of Health and Ageing (CSHA), адаптированная версия которой приводится в российских клинических рекомендациях «Старческая астения» [42,43].

Польза антигипертензивной терапии у пациентов старших возрастных групп

Сердечно-сосудистые исходы. Исследование HYVET продемонстрировало пользу антигипертензивной терапии по сравнению с плацебо в отношении сердечно-сосудистой смертности и нескольких других сердечно-сосудистых исходов у пациентов 80 лет и старше [44]. Затем другое РКИ – SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), показало преимущества достижения целевого САД < 120 мм рт.ст. у пациентов старше 75 лет с сохраненной автономностью, без когнитивных на-

рушений, сахарного диабета и анамнеза инсульта [45]. Основываясь преимущественно на результатах исследования HYVET, в 2013 г. эксперты Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов внесли в клинические рекомендации по ведению АГ информацию о пользе антигипертензивной терапии у пациентов с исходным САД > 160 мм рт.ст. при снижении САД менее < 150 мм рт.ст. Кроме того, не рекомендовалось коррекции медикаментозной антигипертензивной терапии при достижении более низкого уровня САД (например, < 140 мм рт.ст.), если такой уровень не ассоциировался с развитием нежелательных явлений и не ухудшал качества жизни.

Интересно отметить, что *post hoc* анализ исследований HYVET [46] и SPRINT [45] не выявил взаимосвязи между эффектами антигипертензивной терапии и признаками старческой астении. Более того, на основании обоих исследований было сделано заключение, что стратегии антигипертензивной терапии и цели лечения у пациентов со старческой астенией должны быть такими же, как и терапевтические стратегии у наиболее сохраненных групп пациентов, и это нашло отражение в североамериканских рекомендациях 2017 г. [47,48]. Однако, пациенты со старческой астенией не включались ни в исследование HYVET, ни в исследование SPRINT, ни в другие более ранние РКИ [3,49]. Более того, эти два исследования были проведены в отобранных популяциях относительно крепких пациентов, проживающих дома, а, следовательно, не включали пациентов со значительными когнитивными нарушениями и деменцией, множеством сердечно-сосудистых и других заболеваний, ортостатической гипотонией, метаболическими нарушениями и утратой автономности [49].

Когнитивные функции. Важную долю пользы антигипертензивной терапии составляет профилактика снижения когнитивных функций. Ключевым РКИ, в котором была продемонстрирована способность антигипертензивных препаратов снижать риск деменции, является исследование Systolic Hypertension in Europe trial (Syst-Eur): терапия, основанная на антагонисте кальция нитрендипине, снижала риск развития деменции (сосудистой деменции и болезни Альцгеймера) на 55% по сравнению с плацебо у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ наряду со снижением риска инсульта, сердечно-сосудистых событий, почечной дисфункции и протеинурии, смертельных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом [50].

В исследовании Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) незначительно более эффективный контроль в группе терапии, основанной на блокаторе АТ1-рецепторов ангиотензина II (БРА) к ангиотензину II кандесартане, по сравнению с группой плацебо (с

добавлением при необходимости не-БРА антигипертензивной терапии) сопровождался значительно более выраженным снижением риска несмертельного инсульта на 28% ($p=0,04$) [51] и статистически значимым замедлением снижения когнитивных функций по данным краткой шкалы оценки когнитивных функций у пациентов с исходно сниженным когнитивным статусом (24-28 баллов) [52].

Ряд мета-анализов рандомизированных и наблюдательных исследований указывают на преимущества БРА и антагонистов кальция для снижения риска развития когнитивных нарушений и деменции, включая болезнь Альцгеймера [53].

В отличие от Syst-Eur и SCOPE в исследовании HYVET у пациентов 80 лет и старше отмечался относительный неуспех антигипертензивной терапии в отношении профилактики нейрокогнитивных нарушений, что возможно было связано поздним началом антигипертензивной терапии для включенных в него пациентов и коротким сроком наблюдения, а также возможной обратной взаимосвязью между когнитивными функциями и уровнем АД, которая отмечается в наблюдательных исследованиях у пациентов этой возрастной группы [54].

Результаты исследования SPRINT MIND (Systolic Blood Pressure Intervention Trial/Memory and Cognition in Decreased Hypertension) [55] у пациентов с АГ старше 50 лет (средний возраст 68 лет), показали, что интенсивное снижение САД (< 120 мм рт.ст.) по сравнению со стандартным (< 140 мм рт.ст.) не приводит к статистически значимому снижению риска развития деменции. Однако в виду досрочного прекращения исследования и меньшего, чем ожидалось, количества случаев деменции, исследование могло не обладать достаточной статистической мощностью для ответа на вопрос об оптимальной интенсивности терапии для профилактики деменции.

Имеющиеся на сегодняшний день данные исследований указывают на важность снижения повышенного АД в более молодом возрасте для сохранения когнитивных функций в позднем периоде жизни.

В целом, имеющиеся на сегодняшний день данные подчеркивают важность снижения повышенного АД в более молодом возрасте для сохранения когнитивных функций в позднем периоде жизни. Данные наблюдательных исследований и исследований с терапевтическим вмешательством не указывают на отчетливую пользу от начала антигипертензивной терапии для когнитивных функций у очень пожилых пациентов, более того, указывают на возможное ухудшение когнитивных функций при назначении антигипертензивной терапии очень старым «хрупким» пациентам.

Совместный процесс принятия решения о начале и продолжении антигипертензивной терапии

Начало антигипертензивной терапии у очень пожилого, часто мультиморбидного, пациента предполагает необходимость выполнения последующих визитов для коррекции доз и количества антигипертензивных препаратов, возможность нежелательных эффектов. Организация тщательного наблюдения за очень пожилыми, особенно маломобильными пациентами может быть весьма затруднительной как для врача, так и для пациента. Проблема приверженности к антигипертензивной терапии в пожилом возрасте не становится у них менее актуальной, чем у более молодых. Приверженность пациентов и даже безопасность лечения выше, если пациент участвует в принятии решения и убежден в его пользе. Даже самые убедительные данные о пользе лечения с точки зрения пожилого человека могут совершенно не заслуживать требующихся от него усилий по соблюдению терапевтического режима. Важно понимать предпочтения и сомнения пациента перед назначением терапии. Согласие пациента начать лечение не означает, что пациент не изменит свое решение в дальнейшем. Совместное принятие решения о плане лечения, обеспечивающем безопасность и приверженность, требует детального обсуждения не только при начале терапии, но и повторно во время длительного наблюдения. Решения, принимаемые совместно с пожилым мультиморбидным пациентом в отношении начала, продолжения или прекращения терапии, часто основываются на предпочтениях пациента. В идеале выбранная опция должна быть обоснованной с медицинской точки зрения.

Уровни АД для начала антигипертензивной терапии и целевые уровни АД на фоне лечения

Целевые уровни АД для пациентов 65 лет и старше, и особенно 80 лет и старше, претерпели значительную эволюцию на протяжении последних 10 лет и являются несогласованной позицией современных рекомендаций по АГ. В европейских рекомендациях по АГ 2013 г. на основании критериев исследования HYVET начало антигипертензивной терапии у пациентов 80 лет и старше рекомендовалось при уровне САД >160 мм рт.ст. с достижением САД <150 мм рт.ст. Более поздние североамериканские рекомендации предлагали не модифицировать терапевтические цели на основании возраста и старческой астении [47,48]. Канадские рекомендации 2017 г. предлагали снижать САД <120 мм рт.ст. у всех пациентов старше 75 лет [47]. Рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской Ассоциации сердца 2017 г. указали

уровень АД $<130/80$ мм рт.ст. в качестве целевого у не институализированных пациентов старше 65 лет и неопределенные индивидуальные уровни в противоположном случае [48]. Европейские рекомендации по АГ 2018 года предлагают начало антигипертензивной терапии при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. у пациентов до 80 лет, и $\geq 160/90$ мм рт.ст. у пациентов 80 лет и старше с достижением целевого АД $130-139/70-80$ мм рт.ст. у пациентов старше 65 лет, включая 80 лет и старше [56]. Американская коллегия семейных врачей в качестве целевого АД для 65 лет и старше пациентов предлагает уровень $<150/90$ мм рт.ст. [57]. В Британских рекомендациях NICE 2019 г. рекомендована медикаментозная антигипертензивная терапия взрослым пациентам всех возрастов при уровне САД ≥ 160 мм рт.ст., при этом у пациентов старше 80 лет рекомендуется рассмотреть ее начало при САД ≥ 150 мм рт.ст. Целевыми уровнями САД является <140 мм рт.ст. до 80 лет, и <150 мм рт.ст. – 80 лет и старше [58]. Важно отметить, что NICE рекомендует принимать решения об антигипертензивной терапии на основании клинической оценки пациентов любого возраста со старческой астенией или мультиморбидностью согласно соответствующим клиническим рекомендациям [59].

Рекомендации Российского кардиологического общества 2020 г. рекомендуют учитывать не только возраст, но и наличие старческой астении при лечении АГ у пациентов >65 лет, делая акценты на особенности ведения пациентов 80 лет и старше [60]. Всем пожилым пациентам с АГ, включая >80 лет, при отсутствии старческой астении рекомендуется изменение образа жизни и антигипертензивная терапия при уровне САД ≥ 160 мм рт.ст. У пациентов старше 80 лет не рекомендуется отменять антигипертензивную лекарственную терапию, при условии хорошей переносимости и отсутствия ортостатической гипотонии, усугубления гериатрических синдромов и снижения функционального статуса.

Клинические рекомендации «Старческая астения» [42,43], также размещенные в электронном рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России, подчеркивают отсутствие единой доказательной базы по лечению АГ и целевым уровням АД у пациентов со старческой астенией и рекомендуют принимать решение о назначении антигипертензивной терапии пациентам со старческой астенией с учетом тяжести старческой астении, степени утраты автономности, функционального статуса, состояния когнитивных функций. В качестве целевого уровня САД у пациента со старческой астенией, получающего антигипертензивную терапию, предлагается ориентироваться на диапазон $140-150$ мм рт.ст., проводя тщательный контроль на предмет появления ортостатической гипотонии, состояния когнитивных функций, падений, динамики синдрома старческой астении, и рассматривать умень-

шение интенсивности антигипертензивной терапии при снижении САД < 130 мм рт.ст. или ортостатической гипотонии.

Таким образом, оба российских документа согласованно рекомендуют адаптировать лечение АГ в зависимости от функционального статуса и автономности пациента.

Адаптация лечения АГ в зависимости от функционального статуса и автономности пациента

Адаптации терапевтических стратегий лечения АГ у пациентов старших возрастных групп предполагает отказ от подходов, основанных только на возрасте, в пользу использования критериев, основанных на оценке функционального статуса/ старческой астении/ зависимости от посторонней помощи (автономности). Порог 75-80 лет и старше используется для определения пожилых людей, требующих особой тактики ведения, в виду того, что пропорция пациентов с тяжелой утратой функциональности и автономности драматически возрастает именно в этой возрастной группе.

Доказано, что стратификация пожилых пациентов на основании тяжести старческой астении и состоянию функционального статуса позволяет снижать риск кратко- и долгосрочных осложнений, значительно улучшает безопасность и эффективность терапевтических стратегий лечения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [61], хронической сердечной недостаточности [62], транскатетерной замены аортального клапана [63], при сердечно-сосудистых хирургических вмешательствах [64], фибрилляции предсердий [65].

Цель подхода, учитывающего старческую астению и функциональный статус, – оптимизировать выбор диагностических и терапевтических стратегий, у пациента продвинутого возраста *a priori* избежать избыточно агрессивной тактики ведения, направленной только на лечение АГ *per se* без учета качества жизни и функционального статуса. Особенной важен такой подход у пациентов, требующих помощи в базовой ежедневной активности, поскольку именно у них наблюдается обратная взаимосвязь между уровнем АД и заболеваемостью и смертностью, особенно при получении антигипертензивной терапии. Такие пациенты часто проживают в домах престарелых и никогда не включались в РКИ в области АГ, которые продемонстрировали пользу антигипертензивной терапии.

Адекватному определению того, насколько ожидаемая польза лечения перевешивает риски у пациентов старшего возраста с ограниченной ожидаемой про-

должительностью жизни и сниженными физиологическими резервами помогает комплексная гериатрическая оценка (КГО) – мультидисциплинарный диагностический и лечебный процесс, дополняющий оценку мультиморбидности. КГО позволяет выявить медицинские, психологические и функциональные ограничения пожилого человека и разработать координированный план для максимальной поддержки здоровья при дальнейшем старении [42,43].

На основании КГО пациентов пожилых пациентов в зависимости от их функционального статуса и с применением клинической шкалы старческой астении [66,67; табл. 2], можно выделить три профиля пациентов:

- 1) с сохранными функциональным статусом и автономностью (группы 1-3),
- 2) с утратой функциональности, но сохранной автономностью по данным оценки ежедневной активности (группы 4 и 5), и
- 3) с тяжелой утратой функциональности и утратой автономности по данным оценки ежедневной активности (группы 6-9).

Для каждой из этих трех групп стратегия антигипертензивной терапии может быть адаптирована (Рис. 1).










Пожилые пациенты с сохраненным функциональным статусом и автономностью функционально независимы, без значимой коморбидности или с хорошо контролируемыми симптомами заболеваний. Таким пациентам проводится антигипертензивная терапия в полном объеме, как и у более молодых, осуществляется мониторинг на предмет появления гериатрических синдромов.

Пожилые пациенты с умеренным функциональным снижением и сохранной автономностью. Эти пациенты характеризуются умеренным функциональным снижением, зависимостью в инструментальном функционировании, но независимы при выполнении базовой повседневной активности. У таких пациентов обычно имеется умеренное когнитивное и функциональное снижение. У этих пациентов целесообразно адаптировать терапевтические стратегии, включая депрескрайбинг. По оценкам экспертов [16], от 25% до 40% таких пациентов не включались в исследование HYVET, поэтому они относятся к «серой зоне» в контексте доказанности пользы от антигипертензивной терапии.

Пожилые пациенты со значительным снижением функционирования и утратой автономности в отношении базовой функциональной активности и ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни. Эти пациенты характеризуются наличием хотя бы одного из следующих признаков: высокий уровень

Table 2. Clinical frailty scale [42,43]

Таблица 2. Клиническая шкала старческой астении [42,43]

Категория	Внешний вид	Описание категория	Функциональная синдромы	Гериатрические	Деменция
1 Отличное состояние здоровья		Пациенты активны, энергичны, высокий уровень мотивации, нет ограничений физической активности.	Независимы от посторонней помощи	Нет	Нет
2 Хорошее состояние здоровья		Имеются заболевания в неактивной фазе. Уровень физической активности несколько ниже, чем у пациентов из категории 1. Нередко выполняют физические упражнения, высокая сезонная активность (например, летом).	Независимы от посторонней помощи	Нет	Нет
3 Удовлетворительное состояние здоровья		Имеются хронические заболевания, которые хорошо контролируются лечением. Нерегулярная активность помимо рутинной ходьбы.	Независимы от посторонней помощи	Нет или единичные ГС в легкой форме (например, недержание мочи или снижение зрения или слуха). Мобильность сохранена.	Нет
4 Преастения		Несмотря на независимость от посторонней помощи, физическая активность ограничена. Типичны жалобы на медлительность, повышенную утомляемость.	В основном независимы от посторонней помощи. Может потребоваться помощь при необходимости добраться до мест, расположенных вне привычной дистанции. БФА сохранена (индекс Бартел 100/100 баллов). ИФА сохранена или незначительно снижена (индекс Лоутона 7-8/8 баллов)	Небольшое снижение мобильности + появление или усиление выраженности ГС, но ГС по-прежнему единичные.	Нет
5 Легкая старческая астения		Значительно более медлительны, нуждаются в помощи при выполнении мероприятий из категории ИФА (финансовые вопросы, транспорт, работа по дому, прием препаратов). Возникают проблемы с самостоятельным совершением покупок и прогулками, приготовлением пищи и выполнением работы по дому.	Зависимы от посторонней помощи. БФА сохранена (индекс Бартел 100/100 баллов). ИФА умеренно снижена (индекс Лоутона 3-6/8 баллов)	Множественные ГС	Нет Может быть деменция легкой-умеренной степени
6 Умеренная старческая астения		Нуждаются в помощи почти во всех видах ИФА и ведении домашнего хозяйства. Проблемы с подъемом по лестнице, нуждаются в помощи при выполнении гигиенических мероприятий. Минимальная потребность в помощи с одеванием.	Зависимы от посторонней помощи. БФА умеренно снижена (индекс Бартел >60 баллов), ИФА значительно снижена (индекс Лоутона 1-2/8 баллов)	Множественные ГС	Нет Может быть деменция от легкой до тяжелой степени
7 Тяжелая старческая астения		Полностью зависят от посторонней помощи – физически или когнитивно. В целом состояние относительно стабильное. Не высокий риск смерти в течение ближайших 6-ти мес.	Зависимы от посторонней помощи. БФА значительно снижена (индекс Бартел ≤ 60 баллов), ИФА полностью снижена (индекс Лоутона 0-1/8 баллов)	Множественные гериатрические синдромы	Нет Может быть деменция от легкой до тяжелой степени
8 Очень тяжелая старческая астения		Полностью зависимы от посторонней помощи, приближаются к концу жизни. Обычно не могут восстановиться даже после легкой болезни.	Полностью зависимы от посторонней помощи (индекс Бартел <20 баллов, индекс Лоутона – 1/8 баллов).	Множественные ГС	Нет Может быть деменция от легкой до крайне тяжелой степени.
9 Терминальное состояние		Приближаются к концу жизни. Ожидаемая продолжительность жизни менее 6 мес.	Уровень зависимости от посторонней помощи может быть различным.	Могут быть множественные ГС	Нет Может быть деменция от легкой до крайне тяжелой степени

ГС – гериатрический синдром, ИФА – инструментальная функциональная активность, БФА – базовая функциональная активность

коморбидности, деменция, другие гериатрические синдромы, зависимость в базовой функциональной активности. Большинство пациентов этой группы старше 80-85 лет. Лечение этих пациентов должно быть пересмотрено, в том числе в контексте ожидаемой продолжительности жизни [66]. Облегчение симптомов и качество жизни являются первичными целями оказания помощи этой категории пациентов. Лекарственная терапия должна быть пересмотрена для установления иерархии целей лечения и оптимизации назначений. В виду очень высокого ятрогенного риска необходимо тесное сотрудничество врачей-гериатров, врачей общей практики, врачей клинических фармакологов и лиц, осуществляющих уход. У этих пациентов обоснованный целевой уровень САД составляет <150 мм рт.ст., но при снижении САД <130 мм рт.ст. или развитии ортостатической гипотонии интенсивность антигипертензивной терапии должна быть уменьшена вплоть до

отмены по соображениям безопасности, безопасным целевым диапазоном является 130-149 мм рт.ст. [16]. Необходимо выявлять и корректировать другие факторы, которые потенциально могут вносить вклад в снижение АД и ортостатическую гипотонию: мальнутрицию, дегидратацию, другие лекарственные препараты.

Особого внимания заслуживают повышение знаний врачей по вопросам депрескрайбинга антигипертензивных препаратов. Имеются данные наблюдательных программ, которые свидетельствуют о том, что у очень старых пациентов депрескрайбинг не приносит вреда пациенту и может снизить затраты на ведение и уход [67,68].

Рандомизированное исследование Optimising Treatment for Mild Systolic Hypertension in the Elderly (OPTIMISE), проведенное в 69 первичных практиках Англии, включало 569 пациентов 80 лет и старше (средний возраст 84,8 года) с уровнем САД <150 мм рт.ст. на

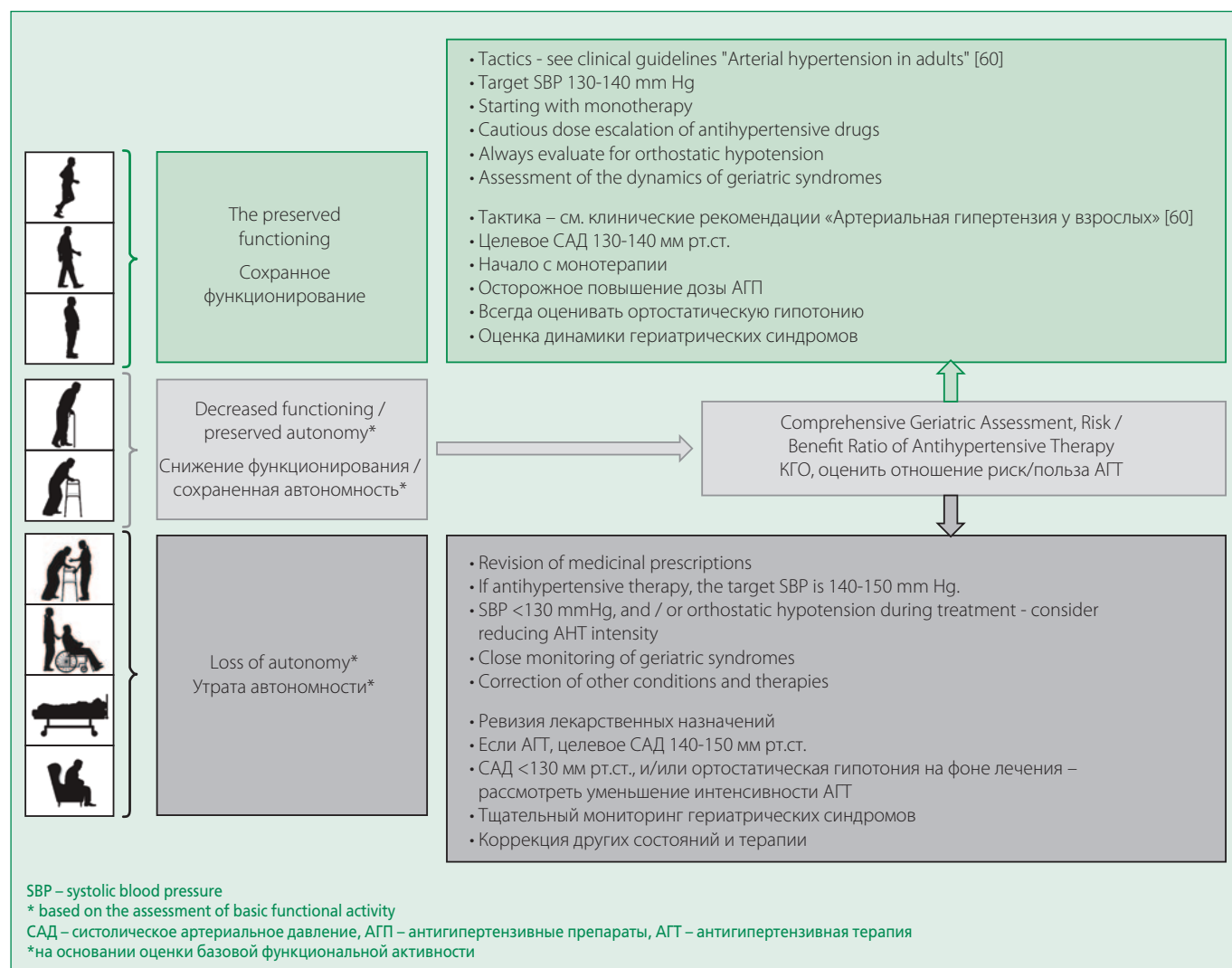


Figure 1. Adaptation of antihypertensive therapy strategies depending on the functional status and autonomy of an elderly patient with hypertension

Рисунок 1. Адаптация стратегий антигипертензивной терапии в зависимости от функционального статуса и автономности пожилого пациента с АГ

Table 3. Evidence base for the use of some antihypertensive drugs in older age groups

Таблица 3. Доказательная база использования некоторых лекарственных препаратов у лиц старших возрастных групп для лечения АГ

Препарат	Исследования
Диуретики	
Гидрохлоротиазид	Первый препарат vs плацебо/отсутствие лечения EWPHE (>60 лет, ИСАГ), STOP Hypertension (70-84 года, средний возраст 76 лет, 17% >80 лет), MRC elderly (65-74 года). Первый препарат vs другие препараты: STOP Hypertension-2 (70-84 года, средний возраст 76 лет, 22% ≥80 лет), ANBP-2 (65-84 года). Второй препарат: SCOPE (70-89 лет), STONE (60-79 лет), SYST-CHINA (≥60 лет, ИСАГ), SYST-EUR (≥60 лет, ИСАГ), LIFE (55-80 лет, средний возраст 67 лет, ЭКГ – ГЛЖ), VALUE (средний возраст 67 лет), FEVER (50-79 лет, средний возраст 61,5 года). В составе фиксированной комбинации vs фиксированная комбинация АК: ACCOMPLISH (возраст ≥55 лет, средний возраст 68 лет, 66% – >65 лет, 40% – >70 лет ИСАГ). В дозах 12,5-25 мг – эффективный и безопасный препарат в моно- и комбинированной терапии для лечения АГ.
Индапамид	Первый препарат vs плацебо: PATS (средний возраст 60 лет, анамнез инсульта), HYVET (≥80 лет, средний возраст 84 года). Второй препарат vs плацебо: PROGRESS (средний возраст 64 года, анамнез инсульта/ТИА). Индапамид SR+периндоприл использовался в двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании HYVET у автономных, проживающих дома пациентов ≥80 лет. Активная терапия снижала риск сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин. Не выявлено статистически значимого влияния на когнитивные функции.
Хлорталидон	Первый препарат vs плацебо/отсутствие лечения: SHEP (>60 лет, ИСАГ). Первый препарат vs другие препараты: ALLHAT (средний возраст 67 лет, 57% – ≥65 лет). Субанализ ALLHAT (n=22 180, средний возраст 70 лет) при сопоставимой эффективности в отношении риска сердечно-сосудистых событий и смертности, терапия хлорталидоном ассоциировалась с меньшей частотой переломов бедра и таза по сравнению с амлодипином и лизиноприлом [72].
Дигидропиридиновые АК	
Нитрендипин	Первый препарат vs плацебо: SYST-CHINA (≥60 лет, ИСАГ), SYST-EUR (≥60 лет, ИСАГ). Терапия, основанная на нитрендипине, привела к статистически значимому снижению риска инсульта, сердечно-сосудистых событий, общей смертности (SYST-CHINA, подгруппа с СД в SYST-EUR), риска развития деменции и почечной дисфункции. Среди представителей класса обладает наиболее выраженным эффектом в отношении метаболизма бета-амилоида – субстрата развития болезни Альцгеймера [50].
Фелодипин	Первый препарат+дополнительные препараты для достижения целевого ДАД: HOT (30% старше 65 лет). Первый препарат vs другие препараты: STOP-Hypertension-2 [73]. Второй препарат vs плацебо: FEVER (50-79 лет, средний возраст 61,5 года). Среди представителей класса обладает наиболее выраженным потенциалом антиальдостероновой блокады, что может вносить вклад в уменьшение риска развития отеков и нефропротекцию. В исследовании HOT частота развития отеков не отличалась у пациентов старше и моложе 65 лет [74,75]. Диапазон доз (2,5, 5, 10 мг) позволяет подобрать оптимальную дозировку и достигать контроля АД с меньшими нежелательными эффектами (отеки лодыжек, тахикардия) по сравнению с амлодипином [76].
Лерканидипин	Широко исследован у пациентов 65 лет и старше. По сравнению антигипертензивной эффективности и переносимости различных антагонистов кальция лерканидипин не уступал лацидипину, амлодипину, нифедипину GITS в отношении снижения АД, но характеризовался лучшим профилем переносимости. Обладает нефропротективным потенциалом, особенно при использовании в составе фиксированной комбинации с эналаприлом, снижая альбуминурию и поддерживая СКФ [77].
Амлодипин	Первый препарат vs другие препараты: ALLHAT (средний возраст 67 лет, 57% – ≥65 лет), VALUE (средний возраст 67 лет), ASCOT-BPLA (40-79 лет, средний возраст 64 года, 63% – >60 лет). В составе фиксированной комбинации vs фиксированная комбинация с ГХТ: ACCOMPLISH (возраст ≥55 лет, средний возраст 68 лет, 66% – >65 лет, 40% – >70 лет ИСАГ). Субанализ ALLHAT: амлодипин снижал риск развития подагры по сравнению с лизиноприлом или хлорталидоном у пациентов пожилого возраста [78].
Блокаторы AT1-рецепторов к ангиотензину II	
Лозартан	Первый препарат vs другие препараты: LIFE (55-80 лет, средний возраст 67 лет, ЭКГ – ГЛЖ). Субанализы LIFE у 120 пациентов 75-89 лет: терапия, основанная на лозартане по сравнению с терапией, основанной на ателололе, при равном контроле АД была более эффективной в отношении улучшения когнитивных функций по тестам, оценивающим немедленную и отсроченную память [79]. У пациентов с ИСАГ: терапия, основанная на лозартане по сравнению с терапией, основанной на ателололе, при равном контроле АД была более эффективной в отношении риска инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смертности, смертельного и несмертельного инсульта и общей смертности.
Кандесартан	Первый препарат vs плацебо+не-БРА антигипертензивной терапии: SCOPE (70-89 лет). Терапия, основанная на кандесартане, статистически значимо снижала риск несмертельного инсульта и замедляла снижение когнитивных функций у пациентов с исходно сниженным когнитивным статусом.
Валсартан	Первый препарат vs другие препараты: Val-Syst (60-80 лет, ИСАГ). Сопоставимое снижение АД по сравнению с амлодипином при лучшей переносимости валсартана [80].
Телмисартан	Первый препарат vs плацебо: TRANSCEND (пациенты с непереносимостью ИАПФ, средний возраст 67 лет). Телмисартан vs рамиприл vs телмисартан+рамиприл: ONTARGET (средний возраст 66 лет). При запланированном анализе в подгруппах телмисартан не уступал рамиприлу в отношении снижения риска сердечно-сосудистых исходов у пациентов 65-74 лет и ≥75 лет и характеризовался лучшим профилем переносимости и безопасности [81,82].

Table 3. Evidence base for the use of some antihypertensive drugs in older age groups (continuation)

Таблица 3. Доказательная база использования некоторых лекарственных препаратов у лиц старших возрастных групп для лечения АГ (продолжение)

Ирбесартан	В серии исследований ирбесартана в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином у пациентов 65 лет и старше продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность и переносимость препарата, а также нефропротективный потенциал у пациентов с СД 2 типа [83].
Олмесартан	В серии исследований олмесартана в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином у пациентов 65 лет и старше, включая пациентов с ИСАГ и с нарушенной функцией почек, продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность и переносимость препарата [84-86].
Азилсартан	В серии исследований у пациентов с АГ, критерии включения которых не предусматривали ограничений по возрасту (включались в том числе и пациенты 80 лет и старше) продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость азилсартана в монотерапии и в виде фиксированной комбинации с хлорталидоном [87-89]
Эпросартан	В многоцентровом наблюдательном исследовании OSCAR (28 стран, n=25 745, старше 50 лет, средний возраст 64 года, около 60% >60 лет) терапия эпросартаном при необходимости в комбинации с гидрохлоротиазидом сопровождалась эффективным и хорошо переносимым снижением АД и сохранением когнитивных функций [90].
Ингибиторы АПФ	
Эналаприл	Эффективность и безопасность изучена в широких популяциях пациентов пожилого и старческого возраста. Первый препарат vs другие препараты: STOP Hypertension-2 (70-84 года, средний возраст 76 лет, 22% ≥80 лет), ANBP-2 (65-84 года), Второй препарат: SYST-CHINA (≥60 лет, ИСАГ), SYST-EUR (≥60 лет, ИСАГ)
Лизиноприл	Первый препарат vs другие препараты: ALLHAT (средний возраст 67 лет, 57% – ≥65 лет) Фармакокинетический профиль не изменяется у пациентов пожилого возраста, в том числе при назначении в комбинации с гидрохлоротиазидом [91,92].
Периндоприл	Первый препарат + индапамид vs плацебо: PROGRESS (средний возраст 64 года, анамнез инсульта/ТИА). Второй препарат vs плацебо: HYVET (≥80 лет, средний возраст 84 года). Второй препарат vs другие препараты: ASCOT-BPLA (40-79 лет, средний возраст 64 года, 63% – >60 лет).
Зофеноприл	В серии исследований у пациентов с АГ ≥65 лет продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость зофеноприла в монотерапии и с комбинации с гидрохлоротиазидом [93,94].
<p><small>АГ – артериальная гипертензия, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ЭКГ – электрокардиограмма, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, АК – антагонист кальция, ТИА – транзиторная ишемическая атака, СД – сахарный диабет, ДАД – диастолическое артериальное давление, АД – артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ГХТ – гидрохлоротиазид, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента</small></p>	

фоне 2 и более антигипертензивных препаратов, которые были рандомизированы 1:1 для продолжения терапии или контролируемой отмены 1 препарата. Через 12 нед уменьшение интенсивности антигипертензивной терапии сохранилось у 66,3% пациентов, 86,4% пациентов в группе вмешательства и 87,7% в группе контроля сохранили уровень САД <150 мм рт.ст. через 12 нед, уровень САД был 3,4 мм рт.ст. выше в группе вмешательства. Таким образом, уменьшение количества антигипертензивных препаратов не привело к значительному ухудшению контроля АД или изменению переносимости антигипертензивной терапии [69].

Необходимо продолжение исследований для изучения эффективности и безопасности стратегий депрескрайбинга антигипертензивной терапии у пациентов со старческой астенией, значительным снижением функционального статуса и утратой автономности. В настоящее время нет данных РКИ по применению антигипертензивных препаратов у данного профиля пациентов. Такие исследования необходимы, поскольку врачи, наблюдающие пациента (врачи общей практики, врачи-терапевты), как правило скептически настроены и обеспокоены снижением интенсивности сердечно-

сосудистой терапии. Повторно подчеркнем необходимость тесного взаимодействия и сотрудничества между врачом общей практики, терапевтом участковым, гериатром, кардиологом, клиническим фармакологом, средним медицинским персоналом для модификации практики назначения и отмены лекарственных препаратов у этой сложной группы высоко уязвимых пациентов.

Несомненно, при отмене лекарств требуется тщательнейшее наблюдение за пациентами. Необходимо получение надежных данных методически грамотно спланированных регистров, наблюдательных исследований, больших проспективных когорт, а самое главное – контролируемых исследований у пациентов с тяжелой старческой астенией.

Немедикаментозные меры лечения АГ

В отношении немедикаментозных мер снижения АД, эффективность которых хорошо документирована для пациентов более молодого возраста, очень мало данных у пациентов с АГ после 80 лет.

Некоторые из предлагаемых изменений образа жизни, включая снижение массы тела, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) или средиземномор-

Table 4. The most frequent adverse events in the use of antihypertensive drugs in older patients
Таблица 4. Наиболее частые нежелательные явления при применении антигипертензивных препаратов у лиц старшего возраста

Класс препаратов	Нежелательные явления	Комментарии
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	Симптомы симпатической активации (покраснение лица, головная боль, тахикардия) встречаются реже, чем у молодых пациентов.	Отеки нижних конечностей чаще, чем у молодых, ввиду наличия большого количества дополнительных факторов, приводящих к отекам. Отеки нижних конечностей могут быть ошибочно интерпретированы как сердечная недостаточность. Отеки нижних конечностей могут вносить вклад в снижение социальной и физической активности с практической точки зрения (трудность надевания обуви).
Недигидропиридиновые антагонисты кальция	Брадикардия, атриовентрикулярная блокада, ухудшение сердечной недостаточности, запоры (верапамил), слабость, одышка	Дилтиазем может вызывать отеки нижних конечностей, что не характерно для верапамила. Запоры, ассоциированные с верапамилем, могут представлять серьезную проблему у очень старых пациентов, приводя к фекальной блокаде кишечника с тошнотой, анорексией, делирием и функциональному снижению.
Диуретики	Гипонатриемия, гипокалиемия, гиперурикемия и обострения подагры, гипотония, дегидратация	Все диуретики должны титроваться в соответствии со статусом волеими, оценка которой может быть затруднительной у старых «дряхлых» пациентов. После каждого изменения дозы необходимо оценивать креатинин и электролиты. Повышение риска тяжелой гипонатриемии при назначении совместно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Риск нарастания недержания мочи, что в свою очередь повышает риск социальной изоляции. Пациенты могут избегать приема диуретиков, опасаясь ограничения выхода из дома. Эффективность и безопасность индапамида изучена в РКИ у пациентов 80 лет и старше. Низкие дозы (до 25 мг/сут) гидрохлортиазида эквивалентны по эффективности и переносимости. Петлевые диуретики не показаны для лечения АГ, если СКФ выше 30 мл/мин/1,73м ² , используются при сочетании АГ с ХСН.
Ингибиторы АПФ	Сухой кашель, гиперкалиемия, сыпь, ангионевротический отек, головокружение, слабость, острое повреждение почек	Избегать при подозрении на дегидратацию, не проводить одновременное повышение дозы диуретика с началом/повышением дозы ИАПФ в виду риска ухудшения функции почек. Регулярный контроль креатинина и уровня калия сыворотки. Не комбинировать с БРА. Соблюдать осторожность при комбинировании с антагонистами минералокортикоидных рецепторов в виду повышения риска гиперкалиемии.
БРА	Гиперкалиемия, сыпь, головокружение, слабость, острое повреждение почек	То же, что и для ИАПФ. Не комбинировать с ИАПФ. Соблюдать осторожность при комбинировании с антагонистами минералокортикоидных рецепторов в виду повышения риска гиперкалиемии.
Бета-адреноблокаторы	Брадикардия, декомпенсация сердечной недостаточности, периферическая вазоконстрикция, бронхоспазм, слабость, депрессия, головокружение, спутанность, гипогликемия	Слабость, являющаяся многофакторной у пожилых пациентов, может усиливаться. Ночные кошмары, нарушения сна, депрессия и спутанность могут наблюдаться при использовании препаратов, проникающих через ГЭБ. Усугубление нарушений сердечной проводимости. С осторожностью использовать совместно с ингибиторами ацетилхолинэстеразы в виду риска брадикардии.
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	Гиперкалиемия, гипонатриемия, нарушения со стороны ЖКТ, включая спазмы и диарею, гинекомастия	Не должны назначаться при СКФ <30 мл/мин/1,73м ² . Мониторировать уровень креатинина и калия сыворотки при каждом изменении дозы.
Альфа-адреноблокаторы	Головокружение, слабость, тошнота, недержание мочи, ортостатическая гипотония, синкопы	Обычно не показаны для лечения АГ. Риск гипотонии, ортостатической гипотонии, синкопе.
Агонисты центральных альфа-адренорецепторов	Загруженность, сухость во рту, запоры, депрессия, тревожность, слабость, задержка или недержание мочи, ортостатическая гипотония, спутанность, делирий	Высокий риск делирия. Усугубление депрессии (в том числе с ошибочной диагностикой когнитивных расстройств).

АГ – артериальная гипертензия, РКИ – рандомизированные клинические исследования, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ГЭБ – гематоэнцефалический барьер, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

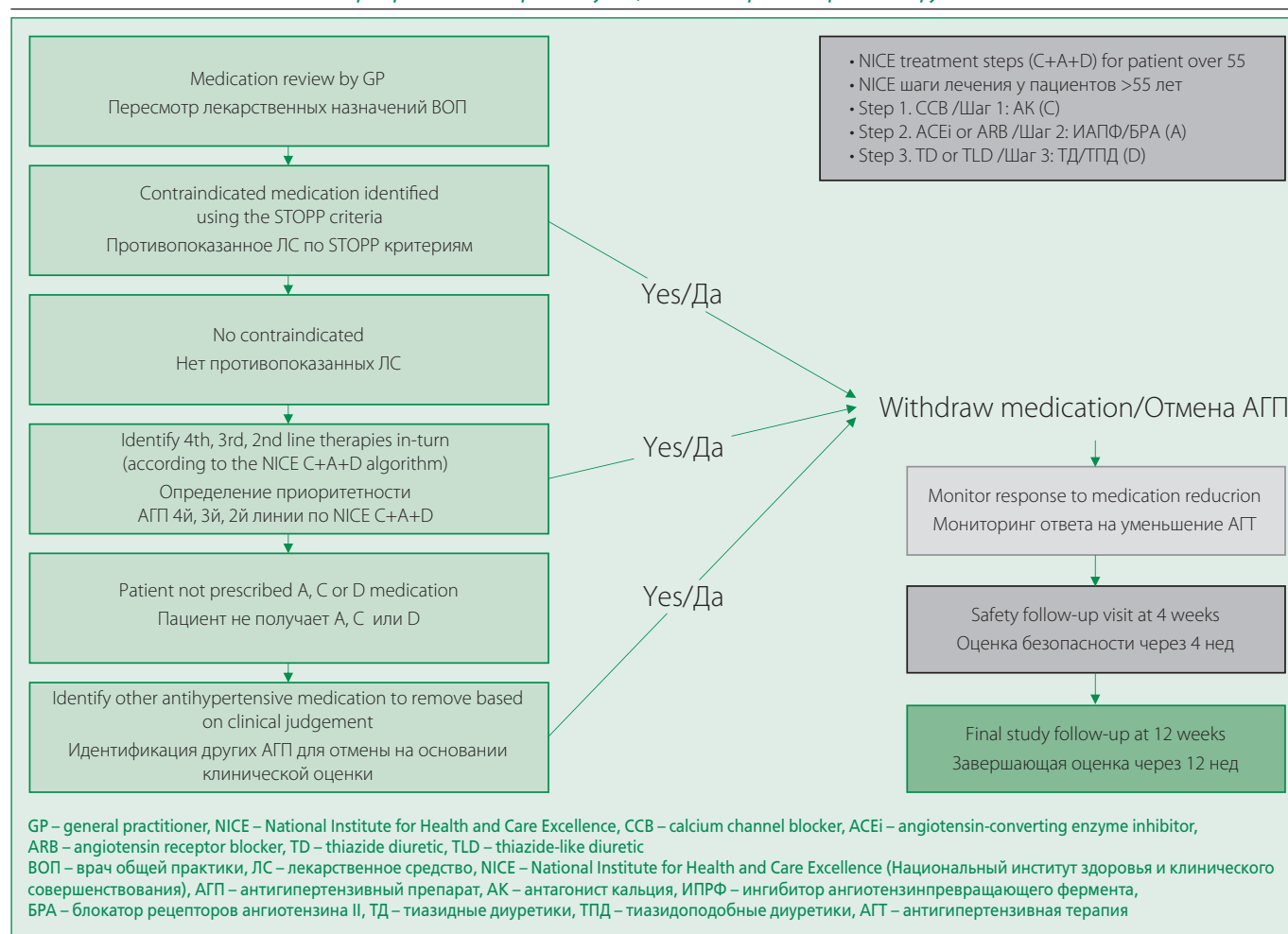


Figure 2. Algorithm for antihypertensive therapy deprescribing in elderly and senile patients [69]

Рисунок 2. Алгоритм уменьшения интенсивности (депрескрайбинга) антигипертензивной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста [69]

скую диету, ограничение потребления соли, физическую активность, умеренное потребление алкоголя могут быть не вполне применимы и даже опасны у пациентов после 80 лет. Так снижение массы тела у пациентов старше 80 лет легко приводит к утрате мышечной массы и функции мышц (саркопении) и может даже привести к кахексии, если одновременно не проводится интенсивная программа физических тренировок и не вводится адекватное потребление белка [70]. Значительное уменьшение потребления соли может привести к гипонатриемии, мальнутриции и ортостатической гипотонии с увеличением риска падений [16]. Физическая активность, адаптированная к функциональным возможностям пожилого человека и его/ее предпочтениям, имеет огромное значение, даже если ее объем не достигает рекомендованного уровня, который един для пожилых и молодых пациентов [71]. Наконец, от чрезмерного потребления алкоголя следует отказаться не только и не столько из-за его прессорного эффекта, сколько из-за увеличения риска падений и нарушения сознания [16].

Медикаментозная терапия

У пожилых пациентов полипрагмазия, включая антигипертензивную терапию, - частое явление, а проблемы, ассоциированные с приемом лекарственных препаратов, прямо пропорциональны количеству лекарств. В связи с этим должно быть правилом начало лечения с монотерапии в низких дозах [16,42,43,56,60].

Для лечения АГ у пациентов пожилого возраста большинство международных руководств предлагают те же пять основных классов антигипертензивных препаратов, что и для более молодых: тиазидные/тиазидоподобные диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА и бета-адреноблокаторы (табл. 3, 4). Предпочтение отдается антагонисты кальция и тиазидоподобные диуретики при ИСАГ и отсутствии особых показаний для назначения других классов. Бета-адреноблокаторы рекомендуется использовать при наличии особых клинических ситуаций (ишемическая болезнь сердца, стенокардия, сердечная недостаточность с низкой

Arterial hypertension in older patients
Артериальная гипертензия у пациентов старших возрастных групп

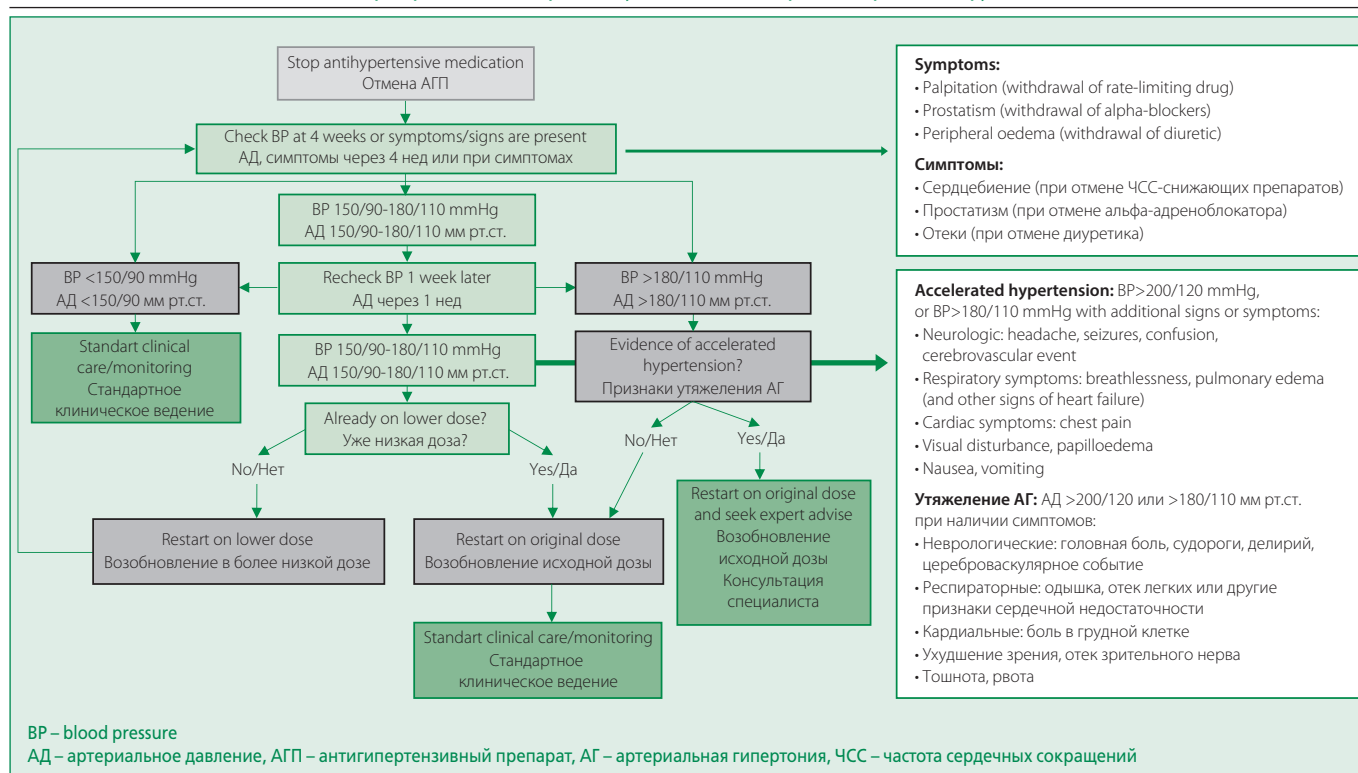


Figure 3. Algorithm for monitoring the safety of antihypertensive therapy deprescribing in elderly and senile patients [69]
Рисунок 3. Алгоритм контроля безопасности уменьшения антигипертензивной терапии (депрескрайбинга) у пациентов пожилого и старческого возраста [69]

фракцией выброса, при этом небиволол доказал свою эффективность в отношении снижения риска смерти и госпитализации [95]).

Начинать терапию рекомендуется с половины традиционной стартовой дозы и медленно титровать дозу препарата, не торопясь переходить на комбинированную терапию. С этой целью удобно использовать лекарственные препараты с возможностью титрования доз. Например, лекарственная форма индапамида в виде делимой таблетки позволяет использовать четыре дозы препарата – 0,625, 1,25, 1,875 и 2,5 мг в сутки и тем самым тщательно подобрать дозу с оптимальным соотношением переносимость/эффективность, применять препарат в виде свободной комбинации с препаратами, у которых нет фиксированных комбинаций с индапамидом (например, в комбинации с БРА, нитрендипином и др.), а также управлять уменьшением интенсивности антигипертензивной терапии при необходимости.

Переход на двухкомпонентную комбинированную терапию для достижения контроля АД может быть рассмотрен только после тщательной оценки пациента, когда в данной клинической ситуации ожидаемая польза превосходит потенциальный риск. Третий препарат может быть добавлен при необходимости после повторного анализа всех лекарственных назначений во избежание нежелательных лекарственных реакций. У пациентов 80 лет и старше с огромной осторожностью

следует назначать комбинацию более трех антигипертензивных препаратов [16,42,43].

При снижении САД < 130 мм рт.ст. (или в некоторых случаях при более высоком уровне САД, если врач считает, что данный уровень АД ассоциирован с прогрессированием гериатрических синдромов и целесообразно его повышение) может быть рассмотрено контролируемое уменьшение интенсивности (депрескрайбинг) антигипертензивной терапии, для практической реализации которого может использоваться алгоритм, применявшийся в исследовании OPTIMISE (рис. 2 и 3) [69].

Оценка безопасности и эффективности лечения должна быть регулярной и учитывать все потенциальные нежелательные эффекты антигипертензивных препаратов и их влияние на функциональный статус и качество жизни пожилого пациента. В таблице 4 суммированы наиболее частые нежелательные эффекты антигипертензивных препаратов и предупреждающие меры, использование которых следует рассматривать у пожилых людей. Следует всегда помнить, что в этой популяции лекарственные нежелательные эффекты встречаются чаще, являются более тяжелыми и менее специфичными, чем у более молодых людей. Так, все антигипертензивные препараты могут привести к слабости, спутанности сознания/делирию, ортостатической гипотонии и падениям.

Заключение

Остается открытым вопрос, должна ли антигипертензивная терапия меняться у пациентов старшего возраста, прежде всего после 80 лет с учетом их функционального резерва и выраженности старческой астении. Хронологический возраст не должен быть главным критерием адаптации терапевтических стратегий в виду значительной гетерогенности ско-

рости и последствий старения у пожилых людей. С этой целью гериатры предлагают оценку функционального статуса и старческой астении с использованием методологии комплексной гериатрической оценки.

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

References / Литература

- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287:1003-10. DOI:10.1001/jama.287.8.1003.
- Federal State Statistics Service. Demographics [Cited 04/14/2021]. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (In Russ.) [Федеральная служба государственной статистики. Демография [Цитировано 14.04.2021]. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>].
- Cherubini A, Del Signore S, Ouslander J, et al. Fighting against age discrimination in clinical trials. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1791-6. DOI:10.1111/j.1532-5415.2010.03032.x.
- van der Cammen TJ, Rajkumar C, Onder G, et al. Drug cessation in complex older adults: time for action. *Age Ageing*. 2014;43:20-5. DOI:10.1093/ageing/af1166.
- Mitchell GF, Lacourciere Y, Ouellet JP, et al. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship. *Circulation*. 2003;108:1592-8. DOI:10.1161/01.CIR.0000093435.04334.1F.
- Boddaert J, Tamim H, Verry M, Belmin J. Arterial stiffness is associated with orthostatic hypotension in elderly subjects with history of falls. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:568-72. DOI:10.1111/j.1532-5415.2004.52163.x.
- Agnoletti D, Valbusa F, Labat C, et al.; PARTAGE Study Investigators. Evidence for a prognostic role of orthostatic hypertension on survival in a very old institutionalized population. *Hypertension*. 2016;67:191-6. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06386.
- Sung J, Choi SH, Choi YH, et al. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. *J Hypertens*. 2012;30:587-91. DOI:10.1097/HJH.0b013e32834f41b1.
- Uetani E, Tabara Y, Igase M, et al. Postprandial hypertension, an overlooked risk marker for arteriosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;224:500-5. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.015.
- Liu YP, Gu YM, Thijs L, et al. Do level and variability of systolic blood pressure predict arterial properties or vice versa? *J Hum Hypertens*. 2014;28:316-22. DOI:10.1038/jhh.2013.106.
- Angelousi A, Girerd N, Benetos A, et al. Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as overall mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32:1562-71. DOI:10.1097/HJH.000000000000235.
- Mol A, Bui Hoang PTS, Sharmin S, et al. Orthostatic Hypotension and Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(5):589-97.e5. DOI:10.1016/j.jamda.2018.11.003.
- Lipsitz LA. A 91-year-old woman with difficult-to-control hypertension: a clinical review. *JAMA*. 2013;310:1274-80. DOI:10.1001/jama.2013.277027.
- Agnoletti D, Valbusa F, Labat C, et al.; PARTAGE Study Investigators. Evidence for a prognostic role of orthostatic hypertension on survival in a very old institutionalized population. *Hypertension*. 2016;67:191-6. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06386.
- Khattar RS, Swales JD, Dore C, et al. Effect of aging on the prognostic significance of ambulatory systolic, diastolic, and pulse pressure in essential hypertension. *Circulation*. 2001;104:783-9. DOI:10.1161/hc3201.094227.
- Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res*. 2019;124(7):1045-60. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313236.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
- Zhang WB, Pincus Z. Predicting all-cause mortality from basic physiology in the Framingham Heart Study. *Aging Cell*. 2016;15:39-48. DOI:10.1111/acel.12408.
- Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993;138:353-64. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a116868.
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4:487-99. DOI:10.1016/S1474-4422(05)70141-1.
- Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21:49-55. DOI:10.1016/S0197-4580(00)00096-8.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347:1141-5. DOI:10.1016/S0140-6736(96)90608-x.
- Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging*. *Neurology*. 1999;53:1948-52. DOI:10.1212/wnl.53.9.1948.
- Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11:718-26. DOI:10.1016/j.jalz.2015.05.016.
- Walker KA, Sharrett AR, Wu A, et al. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns. *JAMA*. 2019;322(6):535-45.
- Langer RD, Ganiats TG, Barrett-Connor E. Paradoxical survival of elderly men with high blood pressure. *BMJ*. 1989;298:1356-7.
- van Hateren KJ, Landman GW, Kleefstra N, et al. Lower blood pressure associated with higher mortality in elderly diabetic patients (ZODIAC-12). *Age Ageing*. 2010;39:603-9. DOI:10.1093/ageing/afq080.
- Ronnback M, Isomaa B, Fagerudd J, et al.; Botnia Study Group. Complex relationship between blood pressure and mortality in type 2 diabetic patients: a follow-up of the Botnia Study. *Hypertension*. 2006;47:168-73. DOI:10.1161/01.HYP.0000199667.30253.b7.
- Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ*. 1998;316:1780-4. DOI:10.1136/bmj.316.7147.1780.
- Satish S, Zhang DD, Goodwin JS. Clinical significance of falling blood pressure among older adults. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:961-7.
- Rogers MA, Ward K, Gure TR, et al. Blood pressure trajectories prior to death in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1534-39. DOI:10.2337/dc11-0441.
- Benetos A, Gautier S, Labat C, et al. Mortality and cardiovascular events are best predicted by low central/peripheral pulse pressure amplification but not by high blood pressure levels in elderly nursing home subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1503-11. DOI:10.1016/j.jacc.2012.04.055.
- Aparicio LS, Thijs L, Boggia J, et al.; International Database on Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Defining thresholds for home blood pressure monitoring in octogenarians. *Hypertension*. 2015;66:865-73. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05800.
- Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: the PARTAGE study. *JAMA Intern Med*. 2015;175:989-95. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.8012.
- Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. 2015;175:578-85. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.8164.
- Streit S, Poortvliet RKE, Gussekloo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old-data from the Leiden 85-plus Study. *Age Ageing*. 2018;47(4):545-50. DOI:10.1093/ageing/afy072.
- Park SK, Park SK, Lee DY, et al. Comparing the clinical efficacy of resting and antihypertensive medication in patients of hypertensive urgency: a randomized, control trial. *Journal of Hypertension*. 2017;35:1474-80. DOI:10.1097/HJH.000000000000134.
- van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(1):37-46. DOI:10.1093/ehjcvp/py032.
- Peixoto AJ. Acute Severe Hypertension. *N Engl J Med* 2019;381:1843-52. DOI:10.1056/NEJMcp1901117.
- Campos CL, Herring CT, Ali AN, et al. Pharmacologic Treatment of Hypertensive Urgency in the Outpatient Setting: A Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2018;33(4):539-50. DOI:10.1007/s11606-017-4277-6.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Eruslanova KA. Hypertensive Crisis in the Elderly Patients. *Kardiologia*. 2020;60(5):128-35 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Ерусланова К.А. Гипертонический криз у лиц пожилого возраста. *Кардиология*. 2020;60(5):128-35]. DOI:10.18087/cardio.2020.5.n1121.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11-46 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский Журнал Гериатрической Медицины*. 2020;(1):11-46. DOI:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(2):115-30 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. *Российский Журнал Гериатрической Медицины*. 2020;(2):115-30]. DOI:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130.

44. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98. DOI:10.1056/NEJMoa0801369
45. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al.; SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673-82. DOI:10.1001/jama.2016.7050.
46. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med*. 2015;13:78. DOI:10.1186/s12916-015-0328-1.
47. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, et al.; Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Can J Cardiol*. 2017;33:557-576. DOI:10.1016/j.cjca.2017.03.005.
48. 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;71:1269-324. DOI:10.1161/HYP.0000000000000066.
49. Strandberg T, Benetos A. Successful SPRINT hypertension trial does not cover all older patients. *Eur Geriatr Med*. 2017;8:279-80.
50. Forette F, Seux M, Staessen J, et al. Prevention of dementia in a randomised double blind placebo controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347-51. DOI:10.1016/S0140-6736(98)03086-4.
51. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al.; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21(5):875-86. DOI:10.1097/00004872-200305000-00011.
52. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology*. 2008;70(19 Pt 2):1858-66. DOI:10.1212/01.wnl.0000311447.85948.78.
53. Lebouvier T, Chen Y, Duriez P, et al. Antihypertensive agents in Alzheimer's disease: beyond vascular protection. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(2):175-87. DOI:10.1080/14737175.2020.1708195.
54. Peters R, Beckett N, Forette F, et al.; HYVET Investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:683-9. DOI:10.1016/S1474-4422(08)70143-1.
55. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pawajski NM, Auchus AP. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:553-61. DOI:10.1001/jama.2018.21442.
56. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940.
57. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, et al.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians and the Commission on Health of the Public and Science of the American Academy of Family Physicians. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166:430-7. DOI:10.7326/M16-1785.
58. Jones NR, McCormack T, Constanti M, McManus RJ. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *British Journal of General Practice*. 2020;70(691):90-1. DOI:10.3399/bjgp20X708053.
59. Kernick D. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract*. 2017;67(658):235-6. DOI:10.3399/bjgp17X690857.
60. Arterial hypertension in adults. Clinical practice guidelines [cited by Apr 12, 2021]. Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/62_1 (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации [цитировано 12.04.2021]. Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/62_1].
61. Pilotto A, Noale M, Maggi S, et al. Hypoglycemia is independently associated with multidimensional impairment in elderly diabetic patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:906103. DOI:10.1155/2014/906103.
62. Butrous H, Hummel SL. Heart failure in older adults. *Can J Cardiol*. 2016;32:1140-7. DOI:10.1016/j.cjca.2016.05.005.
63. Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, et al. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:489-96. DOI:10.1016/j.jcin.2012.02.012.
64. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1668-76. DOI:10.1016/j.jacc.2010.06.039.
65. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
66. Kotovskaya YV, Tkacheva ON, Sergienko IV. Lipid-Lowering Therapy for Primary Cardiovascular Prevention in Older Adults. Consensus Statement of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, National Society on Atherosclerosis, Russian Society of Cardiology, Association of Clinical Pharmacologists. *Kardiologiya*. 2020;60(6):119-32 (In Russ.) [Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Сергиенко И.В. Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов. *Кардиология*. 2020;60(6):119-32. DOI:10.18087/cardio.2020.6.n1037.
67. Gnjjidic D, Le Couteur DG, Kouladjian L, Hilmer SN. Deprescribing trials: methods to reduce polypharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes. *Clin Geriatr Med*. 2012;28:237-53. DOI:10.1016/j.cger.2012.01.006.
68. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging*. 2008;25:1021-31. DOI:10.2165/0002512-200825120-00004.
69. Sheppard JP, Burt J, Lown M, et al.; OPTIMISE Investigators. Effect of Antihypertensive Medication Reduction vs Usual Care on Short-term Blood Pressure Control in Patients With Hypertension Aged 80 Years and Older: The OPTIMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(20):2039-51. DOI:10.1001/jama.2020.4871.
70. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, et al. Aerobic or resistance exercise, or both, in dieting obese older adults. *N Engl J Med*. 2017;376:1943-55. DOI:10.1056/NEJMoa1616338.
71. Sparling PB, Howard BJ, Dunstan DW, Owen N. Recommendations for physical activity in older adults. *BMJ*. 2015;350:h100. DOI:10.1136/bmj.h100.
72. Puttnam R, Davis BR, Pressel SL, et al. Association of 3 Different Antihypertensive Medications With Hip and Pelvic Fracture Risk in Older Adults: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(1):67-76. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.6821.
73. Ekbohm T, Linjer E, Hedner T, et al. Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. *Blood Pressure*. 2004;13(3):137-41. DOI:10.1080/08037050410014944.
74. Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 12-month Data on Blood Pressure and Tolerability. With Special Reference to Age and Gender. *Blood Pressure*. 1995;4(5):313-9. DOI:10.3109/08037059509077613.
75. Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 12-month Data on Blood Pressure and Tolerability. With Special Reference to Age and Gender. *Blood Pressure*. 1997;6(5):313-7. DOI:10.3109/08037059709062088.
76. Schaefer RM, Aldons PM, Burgess ED, et al. Improved tolerability of felodipine compared with amlodipine in elderly hypertensives: a randomised, double-blind study in 535 patients, focusing on vasodilatory adverse events. The International Study Group. *Int J Clin Pract*. 1998;52(6):381-6.
77. Grassi G, Robles NR, Seravalle G, Fici F. Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017;8(4):155-65. DOI:10.4103/jpp.JPP_34_17.
78. Juraschek SP, Simpson LM, Davis BR, et al. The effects of antihypertensive class on gout in older adults: secondary analysis of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J Hypertens*. 2020;38(5):954-60. DOI:10.1097/HJH.0000000000002359.
79. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2003;17(11):781-5. DOI:10.1038/sj.jhh.1001613.
80. Malacco E, Vari N, Capuano V, et al.; Val-Syst study. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: the Val-Syst study. *Clin Ther*. 2003;25(11):2765-80. DOI:10.1016/S0149-2918(03)80332-6.
81. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-1559.
82. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE InTolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9644):1174-83. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61242-8.
83. Croom KF, Curran MP, Goa KL, Perry CM. Irbesartan: a review of its use in hypertension and in the management of diabetic nephropathy. *Drugs*. 2004;64(9):999-1028. DOI:10.2165/00003495-200464090-00011.
84. Heagerty AM, Mallion JM. Olmesartan medoxomil in elderly patients with essential or isolated systolic hypertension: efficacy and safety data from clinical trials. *Drugs Aging*. 2009;26(1):61-76. DOI:10.2165/0002512-20092610-00005.
85. Malacco E, Omboni S, Mallion JM, Volpe M; ESPORT Study Group. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate hypertension grouped according to renal function status: a retrospective analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012;19(4):213-22. DOI:10.1007/BF03297633.
86. Omboni S, Malacco E, Mallion JM, Fabrizzi P, Volpe M. Olmesartan vs. ramipril in elderly hypertensive patients: review of data from two published randomized, double-blind studies. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014;21(1):1-19. DOI:10.1007/s40292-013-0037-9.
87. Takagi H, Mizuno Y, Niwa M, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res*. 2014;37(5):432-7. DOI:10.1038/hr.2013.142.
88. Wang JG, Zhang M, Feng YQ, Ma CS, Wang TD, Zhu ZM, Kario K. Is the newest angiotensin-receptor blocker azilsartan medoxomil more efficacious in lowering blood pressure than the older ones? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(5):901-14. DOI:10.1111/jch.14227.

89. Kwon A, Kim GH. Single-pill Combination Therapy of Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone for Treatment of Hypertension: A Systematic Review. *Clin Ther.* 2020;42(7):1390-403. DOI:10.1016/j.clinthera.2020.05.015
90. Hanon O, Berrou JP, Negre-Pages L, et al. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function And Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. *J Hypertens.* 2008;26(8):1642-50. DOI:10.1097/HJH.0b013e328301a280.
91. Laher MS, Mulkerrins E, Hosie J, et al. The effects of age and renal impairment on the pharmacokinetics of co-administered lisinopril and hydrochlorothiazide. *J Hum Hypertens.* 1991;5 Suppl 2: 77-8.
92. Langtry HD, Markham A. Lisinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in elderly patients. *Drugs Aging.* 1997;10(2):131-66. DOI:10.2165/00002512-199710020-00006.
93. Malacco E, Piazza S, Omboni S; Zofenopril Study Group. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. *Clin Drug Investig.* 2005;25(3):175-82. DOI:10.2165/00044011-200525030-00003.
94. Omboni S, Malacco E, Napoli C, et al. Efficacy of Zofenopril vs. Irbesartan in Combination with a Thiazide Diuretic in Hypertensive Patients with Multiple Risk Factors not Controlled by a Previous Monotherapy: A Review of the Double-Blind, Randomized "Z" Studies. *Adv Ther.* 2017;34(4):784-98. DOI:10.1007/s12325-017-0497-8.
95. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al.; SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(23):2150-8. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.046.

About the Authors / Сведения об авторах:

Ткачёва Ольга Николаевна [Olga N. Tkacheva]

ORCID 0000-0002-4193-688X

Котовская Юлия Викторовна [Julia V. Kotovskaya]

ORCID 0000-0002-6021-7864

Рунихина Надежда Константиновна [Nadezhda K. Runikhina]

ORCID 0000-0001-5272-0454

Фролова Елена Владимировна [Elena V. Frolova]

ORCID 0000-0002-5569-5175

Остапенко Валентина Сергеевна [Valentina S. Ostapenko]

ORCID 0000-0003-1222-3351

Шарашкина Наталья Викторовна [Natalia V. Sharashkina]

ORCID 0000-0002-6465-4842

Баранова Елена Ивановна [Elena I. Baranova]

ORCID: 0000-0002-8788-0076

Булгакова Светлана Викторовна [Svetlana V. Bulgakova]

ORCID: 0000-0003-0027-1786

Виллевальде Светлана Вадимовна [Svetlana V. Villevalde]

ORCID 0000-0001-7652-2962

Дупляков Дмитрий Викторович [Dmitry V. Duplyakov]

ORCID 0000-0002-6453-2976

Ильницкий Андрей Николаевич [Andrey N. Ilnitsky]

ORCID: 0000-0002-1090-4850

Кисляк Оксана Андреевна [Oksana A. Kislyak]

ORCID 0000-002-2028-8748

Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]

eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0003-1126-4282

Конради Александра Олеговна [Alexandra O. Konradi]

ORCID 0000-0001-8169-7812

Недогода Сергей Владимирович [Sergey V. Nedogoda]

ORCID 0000-0001-5981-1754

Орлова Яна Артуровна [Yana A. Orlova]

ORCID 0000-0002-8160-5612

Погосова Нана Вачиковна [Nana V. Pogosova]

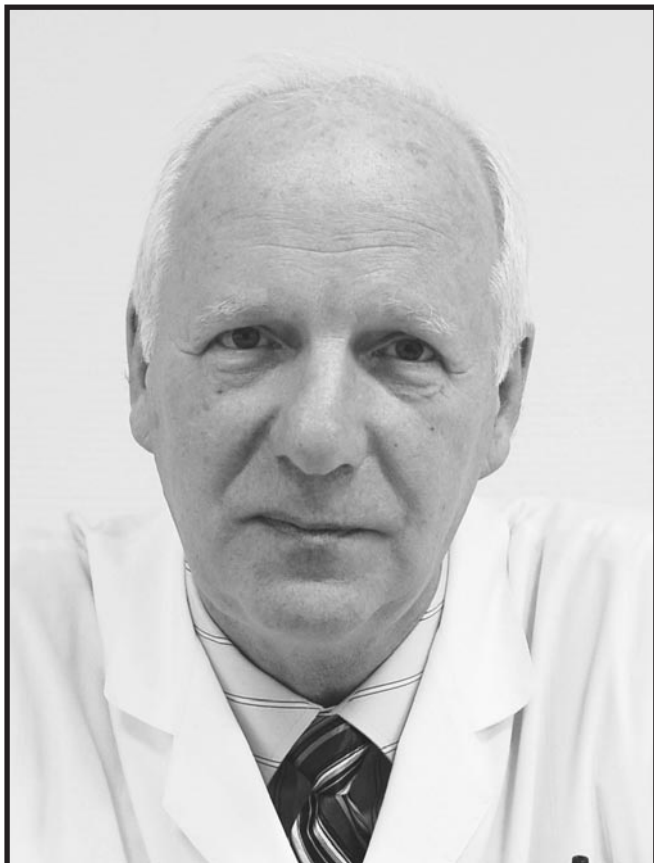
ORCID 0000-0002-4165-804X

Прощаев Кирилл Иванович [Kirill I. Proshchaev]

ORCID 0000-0002-6534-1362

Чумакова Галина Александровна [Galina A. Chumakova]

ORCID 0000-0002-2810-6531



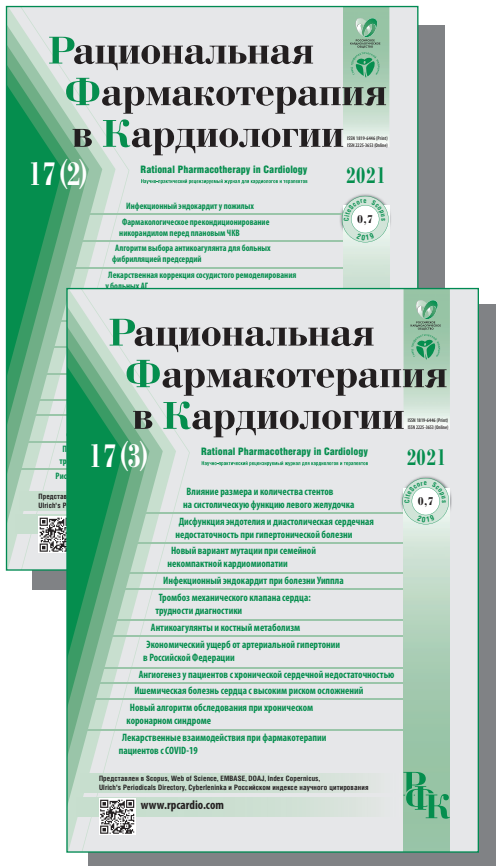
Кириченко Андрей Аполлонович

(04.08.1950-22.07.2021)

Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» с глубоким прискорбием сообщает, что 22 июля 2022 г. ушел из жизни видный советский и российский кардиолог, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член редколлегии журналов «Ангиология и сосудистая хирургия», «Consilium medicum», «Постменопауза», «Поликлиника»,

член Европейского кардиологического общества и Ассоциации по сердечной недостаточности, эксперт в области здравоохранения при осуществлении государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности по терапии Андрей Аполлонович Кириченко.

*Редколлегия журнала
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
выражают искренние соболезнования родным и близким.*



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
на первое полугодие 2022 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 2022 г.
1200 руб.**

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ
включена в подписную цену.

2022

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"

(наименование получателя платежа)

ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745

БИК 044525745

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Кассир

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) _____

Квитанция

Кассир



КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2021

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



7-9 сентября 2021 года, Москва

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

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

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

Научная программа Конференции будет размещена на сайтах www.cardioweb.ru, www.cardioprevent.ru и www.scardio.ru.
Регистрация участников Конференции осуществляется бесплатно.
Электронная регистрация проводится на сайте www.cardioweb.ru.

ФОРСИГА® — ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПОКАЗАВШИЙ СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ БЕЗ ТИТРАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСНнФВ^{1-3,#}

↓26%

Снижает риск СС смерти и госпитализаций по поводу СН^{4,5}

ВКЛЮЧЕН В РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ХСН²



1 таблетка 10 мг¹



1 раз в сутки¹



без титрации¹



включен в ЖНВЛП⁴ и ОНЛС⁵

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА®; РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002596 ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ФОРСИГА® (ФОРСИГА®) МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ДАПАГЛИФЛОЗИН. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду intolerance или комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидинидонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов глюкозоподобного полипептида-1 (ГПП-1) экстендатор пролонгированного действия в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; сартанов комбинационной терапии, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска (возраст \geq 55 лет или \geq 60 лет у мужчин и \geq 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата, сахарный диабет 1-го типа, диабетический кетоацидоз; нарушение функции почек при расчетной СКФ (eGFR) стабильно менее 45 мл/мин/1,73 м², включая нарушение функции почек тяжелой степени и терминальную стадию почечной недостаточности, при применении по показаниям сахарный диабет 2 типа; нарушение функции почек тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (СКФ $<$ 30 мл/мин/1,73 м²), при применении по показаниям сердечная недостаточность (в связи с ограниченным опытом применения в клинических исследованиях); наследственная intolerance лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). **СТОРОЖИТЕЛЬНОСТЬ:** легочная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышенное значение гемоглобина. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** в связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностики беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. Сахарный диабет 2 типа. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидинидонами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином), агонистом рецепторов ГПП-1 — экстендатором пролонгированного действия, в комбинации с метформином, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими среднюю инсулину (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих среднюю инсулину. Сартанов комбинационная терапия с метформином: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина — 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозы метформина и следует увеличить СКФ у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Полный обзор профиля безопасности. В клинических исследованиях СКФ более 15000 пациентов получали терапию дапаглифлозином. Первичная оценка безопасности и переносимости проводилась в заранее запланированном анализе объединенных данных 13 краткосрочных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований, в которых 2360 пациентов принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2295 пациентов получали плацебо. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов при СКФ (eGFR) 874 пациента получали дапаглифлозин 10 мг и 8569 получили плацебо (средняя продолжительность 48 месяцев). В общей сложности экстендатор дапаглифлозина составил 30623 пациента-лет. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглифлозин 10 мг и 2368 получали плацебо (средняя продолжительность 18 месяцев). Получая включала пациентов с СКФ \geq 30 мл/мин/1,73 м² и без него, и пациентов с СКФ \geq 30 мл/мин/1,73 м². Профиль безопасности дапаглифлозина в исследованиях был в целом схожим по изучаемым показателям. Тяжелую гипогликемию и диабетической кетоацидоз отмечали только у пациентов с сахарным диабетом. Неже представлено ИР, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях и при пострегистрационном применении. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. ИР классифицированы по частоте и классу систем и органов. Частота ИР представлена в виде следующей градации: очень часто (\geq 1/10), часто (\geq 1/100, $<$ 1/10), нечасто (\geq 1/1000, $<$ 1/100), редко (\geq 1/10000, $<$ 1/1000), очень редко ($<$ 1/10000) и неутонченности частота (невозможно оценить по полученным данным). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — вульвовагинальный зуд, грибовидные инфекционные заболевания; очень редко — некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином); нечасто — снижение ОЖВ, жажд, редко — диабетический кетоацидоз (при применении при СКФ). Нарушения со стороны нервной системы: часто — головкружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто — запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь, очень редко — ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боль в спине. Нарушения со стороны почек и почечевыводящих путей: часто — дурной, полиурия; нечасто — никтурия. Лабораторные и инструментальные данные: часто — дислипидемия, повышенные значения гемоглобина, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто — повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии.

Ссылка на полную инструкцию: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014
ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СС — сердечно-сосудистый; СН — сердечная недостаточность.

- * Включая нежелательные явления по причине СН, независимо от наличия СКФ.
- 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП 002596 от 21.08.2014.
- 2. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность 2020. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf (дата обращения 14.10.2020)
- 3. McMurray JJV et al., N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008
- 4. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.
- 5. Перечень лекарств для обеспечения отдельных граждан.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеется противопоказание. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.
ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, 30 этаж бизнес-центр «ЮКО», тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru
Номер одобрения FDA: RU-10976. Дата одобрения: 17.08.2021. Дата истечения: 16.08.2023

Стимулятор



Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни

Адемпас®
риоцигуат

АДЕМПАС®. Международное непатентованное наименование: риоцигуат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. **Показания к применению:** хроническая тромбоземическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ, группа 4 по классификации ВОЗ); для лечения взрослых пациентов при неоперабельной ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения. Для улучшения переносимости физической нагрузки, улучшения функционального класса по ВОЗ); легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ; для лечения взрослых пациентов с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, функционального класса ВОЗ и задержки клинического ухудшения. II-III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами): идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, вardenафил); тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность

и период грудного вскармливания; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как амилнитрит) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП); возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт.ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов СYP и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые средства (например,








кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир), в связи с выраженным увеличением экспозиции риоцигуата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента СYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция риоцигуата; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнтерит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 23.09.2020. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

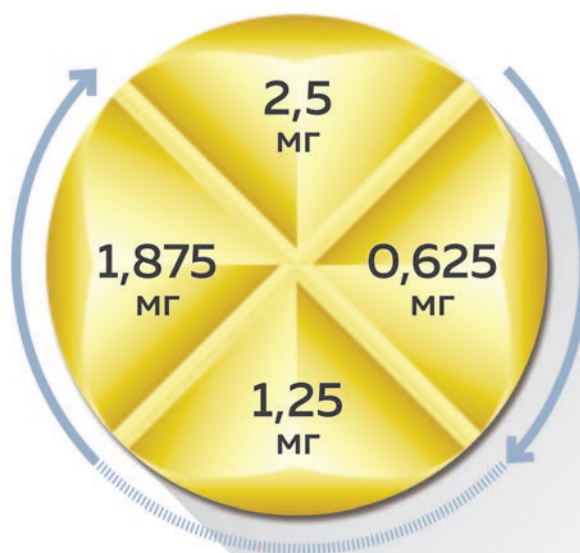
ИНДАП®

индапамид

таблетка 2,5 мг

NEW*

-  специфическая вазодилатация¹
-  субклиническое диуретическое действие¹
-  метаболически нейтральный¹
-  способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца¹
-  снижает риск развития инсульта и деменции²
-  однократный прием¹
-  таблетка, делимая на 4 равные части¹



ЛП-005712 от 09.08.2019

Делимая таблетка для моно- и комбинированной терапии АГ. Возможность индивидуального подбора дозы

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Индап®.
2. Остроумова О.Д., Черняева М.С. Антигипертензивные препараты в профилактике когнитивных нарушений и деменции: фокус на антагонисты кальция и диуретики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):79-91.

* Новая форма выпуска препарата Индап® в России.

 **PRO.MED.CS**
Praha a.s.

Уполномоченный представитель держателя регистрационного удостоверения в России:
ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, 15, стр. 1
Тел./факс: 8 (495) 679-07-03, 8 (985) 993-04-15
E-mail: info@promedcs.ru; www.promedcs.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ реклама