

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

17(5)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2021



**Отечественный антиаритмический препарат III класса
для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции
и трепетания предсердий**

**Эндотелиальная микрососудистая дисфункция
и гаптоглобин при ХСН**

**Влияния информационного видеоролика на
приверженность терапии кардиологических пациентов**

**Кальциноз артерий молочной железы на маммограмме
как маркер сердечно-сосудистого риска**

Цифровая профилактика инсульта на базе социальной сети

**Фибрилляция предсердий и ИБС в клинической практике:
регистры РЕКВАЗА**

Новые показатели миокардиальной работы у здоровых лиц

**Эффективность растворения тромбов
при фибрилляции предсердий**

**Качество медикаментозной терапии и приверженность
к ней при ХСН**

**Оптимальная стратегия лечения хронического
коронарного синдрома**

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



www.rpcardio.com

РФК

ПРАЛУЭНТ – ЕДИНСТВЕННЫЙ ИНГИБИТОР PCSK9, ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОТОРОГО НАБЛЮДАЛОСЬ СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА ОБЩЕЙ* СМЕРТНОСТИ¹



Пралуэнт
алирокумаб

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ
ПОДХОД ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ
ЦЕЛЕЙ ТЕРАПИИ²

Пралуэнт 75 мг

Пралуэнт 150 мг

РУ ЛП-004078

РУ ЛП-004078

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРАЛУЭНТ
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. **СОСТАВ:** алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. **ФОРМА ВЫПУСКА:** раствор для подкожного введения. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: C10AX14. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** 1) препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам для длительного лечения первичной гиперхолестеринемии (несемейной гиперхолестеринемии и гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, включая пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, в дополнение к диете для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП_а), а также для повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1); в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липидмодифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально переносимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам липидмодифицирующей терапии у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению; для уменьшения частоты проведения ЛПНП-афереза у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии; 2) препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий посредством снижения ХС-ЛПНП как дополнение к коррекции других факторов риска: в комбинации с максимально переносимыми дозами статинов в сочетании или без сочетания с другой липидмодифицирующей терапией; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам липидмодифицирующей терапии у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** начальная доза препарата Пралуэнт составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (> 60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз каждые 2 недели, или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров, как исходные значения ХС-ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. При необходимости дополнительного снижения концентрации ХС-ЛПНП у пациентов, которым препарат Пралуэнт назначался в дозе 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели, доза может быть скорректирована до максимальной дозы 150 мг 1 раз каждые 2 недели. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** в клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено, и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о неблагоприятном воздействии алирокумаба на фертильность отсутствуют. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата, включая эритему/гиперемию, кожный зуд, отек, боль/болезненную чувствительность. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, обратитесь к официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. **РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ:** ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. Дата последних изменений: 29.06.2020. С подробной информацией ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт.

ОКС – острый коронарный синдром; ХС-ЛПН – холестерин липопротеинов низкой плотности; PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9.

* У пациентов после ОКС^{1,2}. I. Schwartz G.G., et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome // New England Journal of Medicine. 2018. T. 379. № 22. С. 2097-2107.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт, РУ ЛП-004078 от 29.06.20. MAT-RU-2101718.

Материал подготовлен при поддержке компании Санофи. Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru. MAT-RU-2103414-1.0-07/2021.

SANOFI

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, №5 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2021; v.17, N 5

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, 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. Рязановская, д. 51А, стр. 1



**Столичная
Издательская
Компания**

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания»

107076, Москва, Стромкинка, 19-2

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

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Дизайн, верстка

Меликан Т.Г.

Создание и поддержка сайта

NEICON (лаборатория Elpub)

На платформе PKP OJS

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Design, desktop publishing

Melikyan T.G.

Web site is supported by

NEICON (Elpub lab)

Powered by PKP OJS

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

© РФК, 2005-2021

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2021

Главный редактор

Бойцов С.А.

Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Заместители главного редактора

Драпкина О.М.

Марцевич С.Ю.

Шальнова С.А.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Выпускающий редактор

Лишута А.С.

Scientific Editor

Lishuta A.S.

Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

Executive Editor

Butina E.K.

Редакционная коллегия

Аничков Д.А. (Москва)

Ахмеджанов Н.М. (Москва)

Бурцев В.И. (Москва)

Васюк Ю.А. (Москва)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Гиляревский С.Р. (Москва)

Горбунов В.М. (Москва)

Деев А.Д. (Москва)

Дошчидин В.Л. (Москва)

Жаринов О.И. (Украина)

Задонченко В.С. (Москва)

Закирова А.Н. (Уфа)

Калинина А.М. (Москва)

Кобалава Ж.Д. (Москва)

Конради А.О. (Санкт-Петербург)

Концевая А.В. (Москва)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Кутишенко Н.П. (Москва)

Кухарчук В.В. (Москва)

Лопатин Ю.М. (Волгоград)

Лукьянов М.М. (Москва)

Мартынов А.И. (Москва)

Матюшин Г.В. (Красноярск)

Мрочек А.Г. (Минск, Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва)

Небиридзе Д.В. (Москва)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Перова Н.В. (Москва, Россия)

Погосова Н.В. (Москва)

Подзолков В.И. (Москва)

Поздняков Ю.М. (Жуковский)

Попович М.И. (Кишинев, Молдова)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия)

Раджеш Раджан (Индия)

Савенков М.П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Сычев Д.А. (Москва)

Ткачева О.Н. (Москва)

Тинамдзгвршвили Б.В. (Тбилиси, Грузия)

Чазова И.Е. (Москва)

Шалаев С.В. (Тюмень)

Шостак Н.А. (Москва)

Якусевич В.В. (Ярославль)

Якушин С.С. (Рязань)

Editorial Board

Anichkov D.A. (Moscow)

Akhmedzhanov N.M. (Moscow)

Burtsev V.I. (Moscow)

Vasyuk Yu.A. (Moscow)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Gilyarevskiy S.R. (Moscow)

Gorbunov V.M. (Moscow)

Deev A.D. (Moscow)

Doshchitsin V.L. (Moscow)

Zharinov Oleg J. (Ukraine)

Zadionchenko V.S. (Moscow)

Zakirova A.N. (Ufa)

Kalinina A.M. (Moscow)

Kobalava Z.D. (Moscow)

Konradi A.O. (St-Petersburg)

Kontsevaya A.V. (Moscow)

Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)

Kutishenko N.P. (Moscow)

Kukharchuk V.V. (Moscow)

Lopatin Yu.M. (Volgograd)

Loukianov M.M. (Moscow)

Martynov A.I. (Moscow)

Matyushin G.V. (Krasnoyarsk)

Mrochek A.G. (Minsk, Belarus)

Napalkov D.A. (Moscow)

Nebiridze D.V. (Moscow)

Oleynikov V.E. (Penza, Russia)

Peroval N.V. (Moscow)

Pogosova N.V. (Moscow)

Podzolkov V.I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu.M. (Zhukovsky)

Popovich M.I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Rajesh Rajan (India)

Savenkov M.P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Sychev D.A. (Moscow)

Tkacheva O.N. (Moscow)

Tsinamdzgvrshvili B.V. (Tbilisi, Georgia)

Chazova I.Ye. (Moscow)

Shalaev S.V. (Tyumen)

Shostak N.A. (Moscow)

Yakusevich V.V. (Yaroslavl)

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

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

Часть 2: оценка безопасности лечения

Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С., Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.В., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А.668

Эндотелиальная микрососудистая дисфункция и ее взаимосвязь с уровнем гаптоглобина у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности

Подзолков В.И., Драгомарецкая Н.А., Беляев Ю.Г., Кучерова Ю.С., Казадаева А.В.674

Открытое рандомизированное клиническое исследование влияния информационного видеоролика о лечении атеросклероза на приверженность длительной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Булаева Ю.В., Наумова Е.А., Семенова О.Н., Канаева Т.В., Попов К.А., Тяпаева А.Р.683

Оценка тяжести кальциноза артерий молочной железы на маммограмме как маркера сердечно-сосудистого риска: внутри- и межоператорская воспроизводимость показателей

Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Байрамкулова Н.Х., Абдалова О.В., Куценко В.А., Драпкина О.М.688

Цифровая профилактика инсульта на базе социальной сети: возможности, результаты и перспективы

Демкина А.Е., Беззубцева М.В., Рябинина М.Н., Котляр Я.А., Кельн О.Л., Сарапулова А.В., Жетишев Р.Р., Куваев В.С., Максимова М.Ю., Погосова Н.В., Жетишева И.С.696

Сочетание фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца у пациентов в клинической практике: сопутствующие заболевания, фармакотерапия и исходы (данные регистров РЕКВАЗА)

Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Андреев Е.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Загребельный А.В., Окшина Е.Ю., Якусевич В.В., Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Гомова Т.А., Федотова Е.Е., Валиахметов М.Н., Михин В.П., Масленникова Ю.В., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Кляшторный В.Г., Маковеева А.Н., Таций Ю.Е., Бойцов С.А., Драпкина О.М.702

Новые показатели миокардиальной работы у здоровых лиц

Олейников В.Э., Бабина А.В., Галимская В.А., Голубева А.В., Макарова К.Н., Донецкая Н.А.712

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Фармакогенетические аспекты послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных кардиохирургического профиля

Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Н.В., Ших Е.В., Андрущишина Т.Б., Лукина М.В., Качанова А.А., Созаева Ж.А., Шув Г.Н., Денисенко Н.П., Гришина Е.А., Сычев Д.А.719

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

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

Part II: Assessment of Safety

Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., Vlodzyanovskiy V.V., Sokolov S.F., Dzaurova Kh.M., Golitsyn S.P., Shubik Yu.V., Berman M.V., Medvedev M.M., Rivin A.E., Parkhomchuk D.S., Barybin A.E., Balandin D.A., Batalov R.E., Terekhov D.V., Evstifeev I.V., Kildeev I. R., Pyataeva O.V., Zenin S.A.668

Endothelial Microvascular Dysfunction and Its Relationship with Haptoglobin Levels in Patients with Different Phenotypes of Chronic Heart Failure

Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Beliaev I.G., Kucherova Ju.S., Kazadaeva A.V.674

A Randomized Open Clinical Study of the Atherosclerosis Treatment Information Video Effect on Adherence to Long-Term Therapy in Patients with Cardiovascular Diseases

Bulaeva Yu.V., Naumova E.A., Semenova O.N., Kanaeva T.V., Popov K.A., Tyapayeva A.R.683

Assessment of the Severity of Breast Artery Calcification on a Mammogram: Intraoperator and Interoperator Reproducibility

Bochkareva E.V., Butina E.K., Bayramkulova N.Kh., Abdalova O.V., Kutsenko V.A., Drapkina O.M.688

Social Network-Based Digital Stroke Prevention: Opportunities, Results and Prospects

Demkina A.E., Bezzubtseva M.V., Ryabinina M.N., Kotlyar Ya.A., Keln O.L., Sarapulova A.V., Zhetishev R.R., Kuvaev V.S., Maksimova M.Y., Pogossova N.V., Zhetisheva I.S.696

Combination of Atrial Fibrillation and Coronary Heart Disease in Patients in Clinical Practice: Comorbidities, Pharmacotherapy and Outcomes (Data from the RECVASA Registries)

Loukianov M.M., Martsevich S.Yu., Andrenko E.Yu., Yakushin S.S., Vorobiev A.N., Pereverzeva K.G., Zagrebelsky A.V., Okshina E.Yu., Yakusevich V.V., Yakusevich V.V., Pozdnyakova E.M., Gomova T.A., Fedotova E.E., Valiakhmetov M.N., Mikhin V.P., Maslennikova Yu.V., Belova E.N., Kudryashov E.V., Makoveeva A.N., Tatsii Ju.E., Boytsov S.A., Drapkina O.M.702

New Indicators of Myocardial Work in Healthy Individuals

Oleynikov V.E., Babina A.V., Galimskaya V.A., Golubeva A.V., Makarova K.N., Donetskaya N.A.712

NOTES FROM PRACTICE

Pharmacogenetic Aspects of Postoperative Anesthesia with Ketoprofen in Cardiac Surgery Patients

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.719

БРИЛИНТА® ДОСТУПНА
БЕСПЛАТНО
НА 12 МЕСЯЦЕВ

БРИЛИНТА®

ПРЕДОТВРАЩАЕТ БОЛЬШЕ*

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

У ПАЦИЕНТОВ

С ИБС

ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ

ОТ НАЛИЧИЯ

ИМ

В АНАМНЕЗЕ^{1,2,4,7}



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

СПАСАЕМ БОЛЬШЕ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

БРИЛИНТА®
тикагрелор таблетки

БРИЛИНТА® 90 мг (тикагрелор) КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: ПЛ-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Препарат Брилинта®, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показан для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI)), включая пациентов, получающих лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). Противопоказания: Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата. Активное патологическое кровотечение. Внутреннее кровоизлияние в анамнезе. Печеночная недостаточность тяжелой степени. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодолом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). Беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: Предисположенность к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активными или недавними желудочно-кишечными кровотечениями) или повышенный риск травмы. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без экстрасистольной стимуляции с синдромом слабости синусового узла, атриоventрикулярной блокадой 2-й или 3-ей степени, обморочным, связанным с брадикардией), совместное применение с препаратами, вызывающими брадикардию. Пациенты с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Пациенты в возрасте от 75 лет и старше; пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью; пациенты, получающие терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II. Пациенты с гиперурикемией или подагрическим артритом. Сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамилом или хинидином); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетином, сертралином и циталопрамом); препаратами, влияющими на гемостаз. Сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамилом или хинидином); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетином, сертралином и циталопрамом); препаратами, влияющими на гемостаз. Способ применения и дозы: Применение препарата Брилинта® следует начинать с однократной разовой дозы 180 мг (две таблетки по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать АСК (от 75 мг до 150 мг при постоянном приеме), если отсутствуют специфические противопоказания. Побочное действие: Профиль безопасности препарата Брилинта® изучался в двух крупных исследованиях по изучению исходов (PLATO и PEGASUS), в которых приняли участие более 39000 пациентов. Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении препарата Брилинта®, распределены по классу системы органов и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неутвержденная частота (невозможно оценить по полученным данным). Доброкачественные, злокачественные и неутвержденные новообразования (включая кисты и полипы); нечасто – кровотечения из опухли. Нарушения со стороны кожи и лимфатической системы: очень часто – кровотечения, связанные с заболеваниями крови. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность, включая ангионевротический отек. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гиперурикемия; часто – подагра/подагрический артрит. Нарушения похоти: нечасто – спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, обморочное состояние, головная боль; нечасто – внутреннее кровоизлияние. Нарушения со стороны органов зрения: нечасто – кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго; нечасто – кровоизлияние в ухо. Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка; часто – кровотечения из органов дыхательной системы. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – желудочно-кишечное кровотечение, диарея, тошнота, диспепсия, запор; нечасто – ретроперитонеальное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – пододожная или кожная гематома, кожный зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей: нечасто – кровоизлияние в мышцы. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – кровоизлияние из мочевыводящих путей. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – кровоизлияние из половых путей. Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение концентрации креатинина в крови. Травмы, интоксикация и осложнения манипуляций: часто – кровотечения после проведения манипуляций, травматическое кровотечение. Дата утверждения – 11.06.2020.

БРИЛИНТА® 60 мг (тикагрелор) КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: ПЛ-003779. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Препарат Брилинта®, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показан для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) и высоким риском атеротромботических осложнений; для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Противопоказания: Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому вспомогательному веществу препарата. Активное патологическое кровотечение. Внутреннее кровоизлияние в анамнезе. Печеночная недостаточность тяжелой степени. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодолом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). Беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: Предисположенность к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, нарушениями функции печени средней степени тяжести, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или повышенный риск травмы. Сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечений (например, нестероидными противовоспалительными препаратами, пероральными антикоагулянтами и/или фибринолитиками) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе с предшествующим ишемическим инсультом при длительности терапии более одного года. Пациенты с нарушениями функции печени средней степени тяжести. Пациенты с риском развития брадикардии (например, пациенты без экстрасистольной стимуляции с синдромом слабости синусового узла, атриоventрикулярной блокадой 2-й или 3-ей степени, обморочным, связанным с брадикардией); совместное применение с препаратами, способными вызвать брадикардию. Пациенты с бронхиальной астмой и/или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в анамнезе. Пациенты в возрасте от 75 лет и старше; пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью; пациенты, получающие терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II. Пациенты с гиперурикемией или подагрическим артритом. Сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамилом и хинидином); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетином, сертралином и циталопрамом); препаратами, влияющими на гемостаз. Способ применения и дозы: Инфаркт миокарда в анамнезе: Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) не требуются нагрузочная доза препарата Брилинта®, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки. Рекомендуется длительная терапия препаратом Брилинта®, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата. Опыт применения препарата Брилинта® 60 мг свыше трех лет у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе отсутствует. Пациенты могут начать терапию препаратом Брилинта® 60 мг два раза в сутки через один год после инфаркта миокарда, независимо от предшествующей антиагрегантной терапии и от наличия перерывов в терапии. Пациенты, начавшие прием препарата Брилинта® 90 мг два раза в сутки в период ОКС, через один год могут продолжить терапию препаратом Брилинта® 60 мг два раза в сутки без перерыва. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство: Пациентам в возрасте 50 лет и старше с ИБС и СД2, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесшим ЧКВ, не требуется нагрузочная доза, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки. Рекомендуется длительная терапия препаратом Брилинта®, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата. Побочное действие: Профиль безопасности препарата Брилинта® оценивался в трех исследованиях фазы 3 (PLATO, PEGASUS и THEMIS), включавших более 58000 пациентов, из которых более 32000 принимали тикагрелор. Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении препарата Брилинта®, распределены по классу системы органов и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неутвержденная частота (невозможно оценить по полученным данным). Доброкачественные, злокачественные и неутвержденные новообразования (включая кисты и полипы); нечасто – кровотечения из опухли. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – кровотечения, связанные с заболеваниями крови. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность, включая ангионевротический отек. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гиперурикемия; часто – подагра/подагрический артрит. Нарушения похоти: нечасто – спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, обморочное состояние, головная боль; нечасто – внутреннее кровоизлияние. Нарушения со стороны органов зрения: нечасто – кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго; нечасто – ушное кровотечение. Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка; часто – кровоизлияние из органов дыхательной системы. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – желудочно-кишечное кровотечение, диарея, тошнота, диспепсия, запор; нечасто – ретроперитонеальное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – пододожная или кожная гематома, кожный зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей: нечасто – кровоизлияние в мышцы. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – кровоизлияние из мочевыводящих путей. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – кровоизлияние из половых путей. Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение концентрации креатинина в крови. Травмы, интоксикация и осложнения манипуляций: часто – кровотечения после проведения манипуляций, травматическое кровотечение. Дата утверждения – 24.02.2021.

Ссылка для инструкций по применению: 1. Полную редакцию раздела «С осторожностью» смотрите в полном варианте инструкции. 2. Полную редакцию раздела «Способ применения и дозы» смотрите в полном варианте инструкции. 3. Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. 4. Т.е. спонтанное, связанное с процедурой или травматическое внутреннее кровоизлияние. 5. Отмечено при постмаркетинговом применении.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармацевтика».

1. Wallentin L et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг). Регистрационное удостоверение ПЛ-003779 от 12.08.2016 г. (перереформировано 24.02.2021). 3. Государственный реестр лекарственных средств. Электронный ресурс: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls/definy.aspx> (дата обращения: 23.03.2021). 4. Bonaca MR, Bhatt DL, et al. N Engl J Med. 2015;373:191-199. 5. Sheu PG et al. N Engl J Med. 2019;381:1309-1320. 6. Bhatt DL, Sheu PG, et al. Lancet. 2019;394:1020-1029. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг). Регистрационное удостоверение ПЛ-001059 от 27.10.2011 г. (перереформировано 11.06.2020). 8. Приказ Минздрава России от 09.01.2020 № 10-н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий и стентирование и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний» (Зарегистрировано в Минюсте России 24.01.2020 № 557272).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ООО «АстраЗенка Фармацевтика» Россия 123112 Москва, 1-й Косыгинский проезд, дом 21, стр. 1. Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru BRIL_RU-10092. Дата одобрения: 08.04.2021. Дата истечения: 09.04.2023.

AstraZeneca

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Rational Pharmacotherapy in Cardiology
Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов



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



- 6 выпусков в год
- Результаты оригинальных исследований, лекции, обзоры, анализ клинической практики
- Двойное слепое рецензирование
- Многоступенчатое редактирование
- Публикация лучших статей номера на русском и английском языках
- Включен в перечень ВАК
- Высокий импакт-фактор РИНЦ
- Все публикации в открытом доступе

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



www.rpcardio.com

РФК

Эффективность растворения тромбов в ушке левого предсердия у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий при лечении варфарином и прямыми оральными антикоагулянтами
Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Ю.А. Орлов Ю.А.724

Отдаленные результаты медикаментозного и интервенционного лечения у пациентов с морфологически верифицированной природой идиопатических аритмий
Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А.729

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Изучение качества медикаментозной терапии и приверженности к ней у больных хронической сердечной недостаточностью (по данным исследования COMPLIANCE)
Гусейнова Э.Т., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Благодатских С.В., Драпкина О.М., Марцевич С.Ю.738

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Влияние кишечной микробиоты на риск развития кардиометаболических заболеваний
Васильева Л.Э., Драпкина О.М.743

Генетический полиморфизм бета1-адренорецепторов и влияние на клиническую эффективность бета-адреноблокаторов
Ларина В.Н., Леонова М.В.752

Оптимальная стратегия лечения хронического коронарного синдрома – данные новых исследований в сравнении с действующими рекомендациями
Берштейн Л.Л., Збышевская Е.В., Гумерова В.Е.761

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Желудочно-кишечные кровотечения с точки зрения кардиолога
Аверков О.В., Мищенко Л.Н.771

Особенности нежелательных явлений, проявляющихся поражением кожных покровов и придатков, обусловленные применением бета-адреноблокаторов
Матвеев А.В., Егорова Е.А., Коняева Е.И., Дормидор А.Г., Бекирова Э.Ю.779

Взаимосвязь между химиотерапией и фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение
Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Геворкян А.А., Конончук Н.Б., Кактурский Л.В., Джндоян З.Т.785

НАШИ УЧИТЕЛЯ

Директор факультетской терапевтической клиники Николай Федорович Голубов: научная деятельность, последние годы жизни и обретение утраченной могилы (к 165-летию со дня рождения)
Лутохина Ю.А., Благова О.В., Зайцева А.И., Недоступ А.В.792

ЮБИЛЕЙ

К 80-летию Владимира Леонидовича Дощицина799
К 80-летию Валерия Владимировича Кухарчука801

Efficiency of the Left Atrial Appendage Thrombus Dissolution in Patients with Persistent Nonvalvular Atrial Fibrillation with Warfarin or Direct Oral Anticoagulants Therapy
Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D., Yu.A. Orlov Yu.A.724

Long-term Results of Drug and Interventional Treatment in Patients with Morphologically Verified Idiopathic Arrhythmias
Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan E.A.729

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Study of the Quality of Medical Therapy and Adherence in Patients with Chronic Heart Failure (According to the COMPLIANCE Study)
Guseynova E.T., Kutishenko N.P., Lukina Yu.V., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Blagodatikh S.V., Drapkina O.M., Martsevich S.Yu.738

POINT OF VIEW

Impact of Gut Microbiota on the Risk of Cardiometabolic Diseases Development
Vasilyeva L.E., Drapkina O.M.743

Genetic Polymorphism of beta1-adrenergic Receptors and the Effect on the Clinical Efficacy of beta-adrenoblockers
Larina V.N., Leonova M.V.752

Optimum Treatment Strategy in Chronic Coronary Syndromes: the New Trials vs the Current Guidelines
Bershtein L.L., Zbyshevskaya E.V., Gumerova V.E.761

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Gastrointestinal Bleeding: a Cardiologist's Point of View
Averkov O.V., Mishchenko L.N.771

Peculiarities of Adverse Events Manifested by Injury of Skin and Skin Derivatives and Associated with Beta-blockers Use
Matveev A.V., Egorova E.A., Konyaeva E.I., Dormidor A.G., Bekirova E.Yu.779

Relationship between Chemotherapy and Atrial Fibrillation: Clinical Case
Avagimyan A.A., Mkrtychyan L.H., Gevorkyan A.A., Kononchuk N.B., Kakturskiy L.V., Djndoyan Z.T.785

OUR TEACHERS

Director of the Faculty Therapeutic Clinic Nikolay Fedorovich Golubov: Scientific Activity, Last Years of Life and Finding of the Lost Grave (by the 165th Anniversary from Birthday)
Lutokhina Y.A., Blagova O.V., Zaitseva A.I., Nedostup A.V.792

ANNIVERSARY

On the 80th Anniversary of Vladimir L. Doshchitsin799
On the 80th Anniversary of Valery V. Kukharchuk801

Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 2: оценка безопасности лечения

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

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Цель. Изучить эффективность и безопасность применения препарата Рефралон в клинической практике.

Материал и методы. В ретроспективное многоцентровое когортное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата в дозе до 30 мкг/кг для купирования фибрилляции предсердий (ФП) и трепетания предсердий (ТП) в период 24.06.2014 г. по 24.06.2019 г. включены 727 больных: 451 пациент первичного клинического центра и 276 больных других медицинских центров. Проведена оценка параметров безопасности лечения Рефралон.

Результаты. Восстановление синусового ритма было достигнуто в 53,6% случаев после введения препарата в дозе 10 мкг/кг, в 73% – после увеличения дозы до 20 мкг/кг и в 91,6% – при наращивании дозы до максимальной разрешенной 30 мкг/кг. В ходе исследования не зарегистрировано ни одного летального исхода, случая развития острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки. Асистолия продолжительностью > 3,0 сек была зарегистрирована у 35 из 727 больных (5%). У пациентов первичного центра асистолия была зарегистрирована в 5% случаев (24 из 451); у пациентов других медицинских центров – в 4% (11 из 276); 95% доверительный интервал (ДИ) [-0,09; 0,113]. Паузы > 5,0 сек зарегистрированы у 1,7% больных, у которых в дальнейшем отмечены клинические проявления синдрома слабости синусового узла, потребовавшие плановой имплантации постоянного электрокардиостимулятора. Клинически значимые нарушения проводимости (представлены исключительно синусовой брадикардией) были отмечены в 7% случаев (53 из 727), в том числе, у 8% (37 из 451) больных, госпитализированных в первичный центр, и у 6% больных других медицинских центров (17 из 276); 95%ДИ: [-0,1; 0,15]. В 0,14% случаев синусовая брадикардия сопровождалась клиническими проявлениями, потребовавшими введения атропина. Клинически значимые желудочковые аритмии были зарегистрированы у 12 из 727 пациентов (1,7%). Среди пациентов первичного центра они отмечены у 9 из 451 больных (2%). Среди пациентов других медицинских центров – у 3 из 276 больных (1%). 95%ДИ составил [-0,06; 0,08]. Во всех случаях значимые желудочковые аритмии были представлены тахикардией типа Torsade de pointes, которая развивалась на фоне чрезмерного удлинения интервала QT. Увеличение продолжительности интервала QTc > 500 мс зарегистрировано у 138 из 727 больных (19%). Среди больных первичного центра – в 21% случаев (95 из 451). Среди пациентов других стационаров – в 16% случаев (43 из 276), 95%ДИ: [-0,13; 0,24].

Заключение. Применение Рефралона для купирования ФП и ТП в клинической практике относительно безопасно. Потенциальный риск желудочкового аритмогенного действия указывает на необходимость соблюдения мер предосторожности при использовании препарата. Показатели безопасности применения рефралона в других медицинских центрах не уступают результатам первичного клинического центра, обладающего наибольшим опытом использования препарата.

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

Для цитирования: Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С., Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.В., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 2: оценка безопасности лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):668-673. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-06.

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

Part II: Assessment of Safety

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

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

Material and Methods. We performed retrospective cohort study in 727 patients (451 enrolled in primary center and 276 enrolled in other hospitals) admitted between June 24, 2014 and June 24, 2019. Refralon was administered for conversion of AFib and AFI in intense care units in escalating doses (10-30 micrograms/kg) intravenously.

Results. Conversion of AFib and AFI into sinus rhythm was achieved in 53,6% after administration of 10 mcg/kg dose, in 73% after administration of 20 mcg/kg dose and in 91,6% after administration of Refralon in dose up to 30 mcg/kg. No mortality and no major adverse cardiac events registered in our study. Asystole > 3.0 sec observed in 5% (35 of 727) of patients: in 5% (24 of 451) of patients enrolled in primary center and in 4% (11 of 276) of patients enrolled in other hospitals; 95% confidence interval (CI) [-0.09; 0.113]. Asystole > 5.0 s observed in 1.7% of patients

who further required non-urgent implantation of a permanent pacemaker due to manifestations of sinus node dysfunction. Cardiac conduction disturbances (exclusively sinus bradycardia) were registered in 7% (53 of 727) patients: in 8% (37 of 451) of patients enrolled in primary center and in 6% (17 of 276) of patients enrolled in other hospitals; 95% CI: [-0.1; 0.15]. Only 0.14% of patients had symptomatic sinus bradycardia that resolved after atropine injection. Ventricular arrhythmias (exclusively Torsade de pointes tachycardia in excessive QT interval prolongation) were registered in 1.7% (12 of 727) patients: in 2% (9 of 451) of patients in primary center and in 1% (3 of 276) of patients of other hospitals; 95% CI: [-0.06; 0.08]. QTc interval prolongation to values >500 ms documented in 19% (138 of 727) of patients: in 21% (95 of 451) of patients in primary center and in 16% (43 of 276) of patients in other hospitals; 95% CI: [-0.13; 0.24].

Conclusion: In post-registration multicenter trial Refralon demonstrated good safety profile in conversion of AFib and AFL. Potential risk of TdP tachycardia mandates precautions with the use of the drug. In other hospitals Refralon did not demonstrate lower safety than in primary medical center.

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

For citation: Mironov N.Y., Yuricheva Y.A., Vlodzyanovskiy V.V., Sokolov S.F., Dzaurova K.M., Golitsyn S.P., Shubik Y.V., Berman M.V., Medvedev M.M., Rivin A.E., Parkhomchuk D.S., Barybin A.E., Balandin D.A., Batalov R.E., Terekhov D.V., Evstifeev I.V., Kildeev I. R., Pyataeva O.V., Zenin S.A. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part II: Assessment of Safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):668-673. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-06.

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

Received/Поступила: 11.05.2020

Accepted/Принята в печать: 16.06.2020

Введение

Фибрилляция (ФП) и трепетание (ТП) предсердий представляют собой две наиболее частые формы пароксизмальных нарушений ритма сердца во взрослой популяции. Обе эти аритмии во многих случаях сопровождаются выраженными клиническими проявлениями и являются частой причиной обращения за медицинской помощью и госпитализации больных [1-3].

Медикаментозная терапия с использованием антиаритмических препаратов (ААП) на сегодняшний день по-прежнему остается основным методом лечения ФП и ТП. Вместе с тем применение ААП для восстановления синусового ритма (СР) всегда сопряжено с риском нежелательных явлений, обусловленных электрофизиологическими эффектами препарата, основными из которых являются брадиаритмии, трансформация ФП в ТП с увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и желудочковое аритмогенное действие [4-7].

В ходе клинических исследований 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорида (торговое название Рефралон) было показано, что частота возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа *Torsade de pointes* (TdP) – опасного нежелательного эффекта, свойственного всем блокаторам калиевых каналов – не превышала 2%, что существенно ниже, чем при использовании других антиаритмических препаратов III класса (за исключением амиодарона) [8-11].

Данные результаты были получены на относительно небольшом количестве больных в условиях тщательно спланированного клинического исследования.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения препарата Рефралон в клинической практике.

Материал и методы

Информация о дизайне исследования, пациентах, принимавших в нем участие в медицинских центрах, критериях включения, невключения и исключения больных, правовых аспектах, способе получения необходимых данных, методике проведения медикаментозной кардиоверсии, методах статистической обработки данных и клинической характеристике включенных больных представлена в первой части данной статьи [12].

Оценка безопасности лечения проводилась в течение 24 ч после начала введения Рефралона. Если при введении Рефралона отмечалось возникновение нежелательных явлений, наблюдение за пациентом продолжалось до их разрешения.

В качестве первичных конечных точек безопасности были приняты:

1. Летальный исход или острое сердечно-сосудистое осложнение (инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака).
2. Возникновение асистолии продолжительностью >3,0 сек.
3. Регистрация клинически значимых желудочковых аритмий (частой желудочковой экстрасистолии, устойчивых и/или неустойчивых пробежек желудочковой тахикардии, тахикардии типа TdP, фибрилляции желудочков).

В качестве вторичных конечных точек безопасности были приняты:

1. Возникновение клинически значимых нарушений проводимости (снижение ЧСС < 50 уд/мин на фоне сохранения ФП/ТП, регистрация синусовой брадикардии, синоатриальных или атриовентрикулярных блокад, отсутствовавших ранее нарушений внутрижелудочковой проводимости в комплексах QRS синусового происхождения).
2. Увеличение продолжительности интервала QTc > 500 мс.
3. Трансформация ФП в ТП, сопровождавшаяся увеличением частоты желудочковых сокращений более, чем на 20 уд/мин.

Для подтверждения сопоставимости результатов использования Рефралона в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ как центра, обладающего наибольшим опытом его клинического применения (первичный клинический центр), и в других центрах было проведено сравнение клинической характеристики включенных больных и результатов использования препарата по первичным и вторичным конечным точкам безопасности. Для этого были сформулированы нулевые гипотезы о том, что при использовании препарата в других центрах значимо чаще отмечаются первичные и вторичные конечные точки безопасности. В случае опровержения этих нулевых гипотез формировалось заключение о сопоставимой безопасности клинического применения Рефралона.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных выполняли с использованием статистического пакета GraphPad Prism v5.5. Нормальность распределения количественных переменных проверяли посредством критерия Колмогорова-Смирнова. Значимость различий между величинами с нормальным распределением оценивали

критерием Стьюдента (Student's t-test), между величинами с ненормальным распределением – U-критерием Манна-Уитни (Mann-Whitney). Значимость различий между качественными показателями были оценены методом Хи-квадрат (Chi square), либо (если в одной из групп сравнения количество было равно 0) точным тестом Фишера (Fisher's exact test). Критерием статистической достоверности считали значение $p < 0,05$. Для подтверждения сопоставимой безопасности использования Рефралона в первичном клиническом центре и других клинических центрах были сформулированы нулевые гипотезы о том, что при использовании препарата в других центрах значимо реже отмечаются первичные и вторичные конечные точки. Вероятность достижения конечных точек безопасности оценивалась в обеих исследуемых группах, после чего производился расчет 95% доверительных интервалов (ДИ) по каждому из исследуемых критериев. Включение нуля в значения 95% ДИ указывало на отсутствие статистически значимых различий между группами. В этом случае формулировалось заключение о сопоставимой безопасности клинического применения изучаемого препарата.

Результаты

Оценка безопасности лечения была проведена у 727 больных (в исследование включен 451 пациент из первичного клинического центра, 276 – из других медицинских центров). Восстановление синусового ритма было достигнуто в 53,6% случаев (391 из 727) после введения препарата в дозе 10 мкг/кг, в 73% (531 из 727 больных) – после увеличения дозы до 20 мкг/кг и в 91,6% (666 из 727) – при наращивании дозы до максимальной разрешенной 30 мкг/кг.

Результаты анализа безопасности применения препарата представлены в табл. 1.

В ходе исследования не зарегистрировано ни одного летального исхода, случая развития острого инфаркта

Table 1. Analysis of the safety of treatment
Таблица 1. Анализ безопасности лечения

Параметр безопасности	Все пациенты (n=727)	Первичный клинический центр (n=451)	Другие центры (n=276)	95%ДИ
Первичные конечные точки, n (%)				
Острое сердечно-сосудистое осложнение или летальный исход;	0	0	0	-
Асистолия, длительностью > 3,0 сек	35 (4,8)	24 (5,3)	11 (4)	[-0,09; 0,11]
Клинически значимые желудочковые аритмии	12 (1,7)	9 (2)	3 (1,1)	[-0,06; 0,08]
Вторичные конечные точки, n (%)				
Клинически значимые нарушения проводимости	53 (7,4)	37 (8,2)	17 (6,1)	[-0,1; 0,15]
Удлинение интервала QTc > 500 мс;	138 (19)	95 (21,1)	43 (15,6)	[-0,13; 0,24]
Трансформация ФП в ТП с увеличением ЧСС более, чем на 20 уд/мин	22 (3)	16 (3,6)	6 (2,2)	[-0,07; 0,1]
ДИ – доверительный интервал, СР – синусовый ритм, ТП – трепетание предсердий, ФП – фибрилляция предсердий, ЧСС – частота сердечных сокращений				

миокарда, ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки.

Асистолия $>3,0$ сек была зарегистрирована у 4,8% больных (5,3% – у пациентов первичного клинического центра, 4% – у пациентов других медицинских центров; 95%ДИ различий $[-0,09-0,113]$). Во всех случаях паузы были зарегистрированы непосредственно в момент купирования аритмии. Максимальная продолжительность асистолии составила 8,2 сек. У всех пациентов, имевших в момент восстановления синусового ритма (СР) паузы продолжительностью $>5,0$ сек ($n=12$; 1,7%), в дальнейшем были выявлены клинические проявления синдрома слабости синусового узла, потребовавшие плановой имплантации электрокардиостимулятора.

Клинически значимые нарушения проводимости были отмечены в 7,4% случаев (8,2% – у больных первичного клинического центра и 6,1% – из других медицинских центров; 95%ДИ $[-0,1-0,15]$). Все эти случаи были представлены исключительно синусовой брадикардией. У одного пациента (0,14%) отмечена синусовая брадикардия 35 уд/мин, сопровождавшаяся жалобами на выраженную общую слабость и одышку, в связи с чем было произведено внутривенное введение атропина с последующим увеличением частоты синусового ритма до 55 уд/мин и купированием жалоб. Во всех остальных случаях синусовая брадикардия не сопровождалась клиническими проявлениями и потребностью в терапевтических вмешательствах. У 22 больных (3%) отмечалось сочетание синусовой брадикардии и асистолии, продолжительностью $>3,0$ сек в момент купирования ФП/ТП.

Ни у кого из включенных в исследование больных не зарегистрировано нарушений атриовентрикулярной проводимости, а также нарушений внутрижелудочковой проводимости в комплексах QRS синусового ритма. У 521 из 727 больных (71,7%) после введения Рефралона отмечено появление комплексов QRS с абберацией внутрижелудочкового проведения по типу блокады правой или левой ножки пучка Гиса на фоне продолжающейся ФП или ТП. После восстановления СР эти нарушения внутрижелудочковой проводимости отмечались только при суправентрикулярной экстрасистолии, пробежках наджелудочковой тахикардии или рецидивах ФП/ТП.

Клинически значимые желудочковые аритмии были зарегистрированы у 1,7% пациентов (2% – у пациентов первичного клинического центра и 1,1% – в других медицинских центрах; 95%ДИ $[-0,06-0,08]$).

Во всех случаях значимые желудочковые аритмии были представлены тахикардией типа TdP, которая развивалась на фоне чрезмерного удлинения интервала QT. У 6 пациентов (0,6%) возникновению TdP предшествовало появление частой желудочковой экстрасисто-

лии. У 4 пациентов (0,5%) устойчивые гемодинамически значимые пароксизмы тахикардии типа TdP были купированы посредством электрической кардиоверсии. У 7 пациентов (0,9%) тахикардия типа TdP имела рецидивирующее течение. Для предупреждения рецидивов TdP всем пациентам производилось внутривенное введение сульфата магния. У 5 пациентов с сохранявшимися рецидивами TdP с целью укорочения интервала QT и предупреждения рецидивов аритмии производилась учащающая стимуляция сердца с более высокой частотой, которая у 4 больных осуществлялась посредством системы временной трансвенозной стимуляции сердца и у одного больного – с использованием имплантированного ранее электрокардиостимулятора.

Увеличение продолжительности интервала QTc >500 мс как потенциального фактора формирования условий развития TdP после введения препарата в дозах 10 мкг/кг, 20 мкг/кг и 30 мкг/кг зарегистрировано в 8,9%, 14,0% и 19,0% больных соответственно. Среди больных первичного клинического центра увеличение длительности интервала QTc >500 мс отмечено в 21,1% случаев, среди пациентов других стационаров – в 15,6% случаев, 95%ДИ $[-0,13-0,24]$.

Трансформация ФП в ТП с увеличением ЧСС после введения Рефралона была зарегистрирована в 3% случаев (3,6% – среди пациентов первичного клинического центра и 2,2% – в других стационарах; 95%ДИ $[-0,07-0,1]$).

Трансформация ФП в ТП сопровождалась относительно незначительным увеличением ЧСС на фоне сохранения аритмии. Только у одного больного (0,14%) было зарегистрировано ТП с кратностью проведения на желудочки 1:1. ЧСС при этом составляла 172 уд/мин.

Обсуждение

Результаты анализа безопасности применения Рефралона по достижению использованных в данном многоцентровом исследовании первичных конечных точек указывают на то, что серьезные нежелательные явления при использовании препарата отмечаются редко. Так, частота возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP, наиболее опасного побочного эффекта антиаритмических препаратов III класса, составила 1,7%, что существенно ниже, чем при использовании других препаратов этого класса с целью кардиоверсии [13]. При этом только у 0,5% эта форма тахикардии носила характер устойчивых пароксизмов, требовавших проведения электрической кардиоверсии.

Следует подчеркнуть, что увеличение продолжительности интервала QTc >500 мс, не сопровождавшееся желудочковым аритмогенным действием, было зарегистрировано у 19% пациентов. Этот факт еще

раз указывает на необходимость следования инструкции по медицинскому применению препарата, соблюдения мер предосторожности при использовании Рефралона (тщательное измерение интервала QT, исключения приема других лекарственных препаратов и прочих факторов, увеличивающих продолжительность интервала QT) [14, 15]. Введение препарата Рефралон должно осуществляться исключительно в условиях блока интенсивной терапии с последующим наблюдением за пациентом до прекращения нарастания длительности интервала QT.

Отмеченные в ходе исследования клинически значимые нарушения проводимости после введения Рефралона были обусловлены проявлениями дисфункции синусового узла. Так, асистолия продолжительностью >3,0 сек в момент купирования аритмии была отмечена у 4,8% больных, синусовая брадикардия <50 уд/мин – у 7% больных, сочетание обоих проявлений – в 3% случаев. Учитывая, что во всех случаях проявления дисфункции синусового узла отмечались после купирования персистирующей формы ФП, наиболее вероятно, что их возникновение связано с угнетением автоматической функции основного водителя ритма под влиянием высокочастотной предсердной электрической импульсации (феномен *overdrive suppression*) в условиях длительно сохранявшихся эпизодов аритмии [16, 17]. Нередко это явление наблюдается при проведении электрической кардиоверсии и может усугубляться предсуществующей дисфункцией синусового узла, что было обнаружено у 12 пациентов и потребовало плановой имплантации электрокардиостимулятора. Тем не менее, в рамках данного исследования невозможно полностью исключить прямого влияния изучаемого лекарственного препарата на функцию синусового узла.

У ряда пациентов после введения Рефралона отмечается так называемая «организация» хаотичной фибрилляторной активности в более регулярную форму, что может сопровождаться трансформацией ФП в ТП. Это может быть обусловлено описанным ранее увеличением длительности рефрактерных периодов атриовентрикулярного узла и системы Гиса-Пуркинье под действием препарата [18, 19]. Данный феномен потенциально может иметь нежелательные последствия. Поскольку при ТП частота предсердной импульсации

существенно ниже, чем при ФП, количество импульсов, проведенных через атриовентрикулярный узел, и частота сокращений желудочков могут становиться выше [20, 21]. Только у 3% пациентов трансформация ФП в ТП сопровождалась существенным (более, чем на 20 уд/мин) повышением ЧСС. Отсутствие выраженного увеличения ЧСС при трансформации ФП в ТП обусловлено электрофизиологическими эффектами препарата, а именно – увеличением длительности рефрактерных периодов атриовентрикулярного узла и системы Гиса-Пуркинье и закономерным снижением точки Венкебаха предсердно-желудочкового проведения [22, 23].

Закключение

Сравнение результатов использования Рефралона в первичном клиническом центре и других медицинских центрах не выявило различий в вероятности достижения конечных точек безопасности. Эти результаты опровергают сформулированные нулевые гипотезы и указывают на то, что показатели безопасности клинического применения Рефралона в реальной клинической практике не уступают результатам его использования в медицинском центре, который организовывал и проводил клинические испытания, и который имеет на сегодняшний день наибольший опыт клинического применения данного препарата.

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

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

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра кардиологии.

Funding: The study was performed with the support of the National Medical Research Center of Cardiology.

References / Литература

1. Bulanova NA, Stazhadze LL, Alekseeva LA, et al. Prevalence of atrial fibrillations among patients under observation by an outpatient clinic. *Kardiologia*. 2011;51(12):29-35 (In Russ.) [Буланова Н.А., Стажадзе Л.Л., Алексеева Л.А., и др. Распространенность фибрилляции предсердий у больных, наблюдаемых в условиях поликлиники. *Кардиология*. 2011;51(12):29-35].
2. Shkolnikova MA, Zhdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *J Geriatr Cardiol*. 2020;17(2):74-84. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.
3. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, et al. Progress and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. *Kardiologia*. 2019;59(3):53-59. (In Russ.) [Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., и др. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-59]. DOI:10.18087/cardio.2019.3.10242.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-78. DOI:10.1093/eurpace/eww295.
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):247-78. DOI:10.1161/CIR.000000000000040.
6. Golitsyn SP, Panchenko EP, Kropacheva ES, et al. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian Journal of Cardiology*. 2019;4(4):4-85 (In Russ.) [Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С. и соавт. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2019;4(4):4-85].
7. Camm AJ. Hopes and disappointments with antiarrhythmic drugs. *Int J Cardiol*. 2017;237:71-4. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.03.056.
8. Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, et al. A novel III class antiarrhythmic, niferidil, as an effective medication for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation. *J Arrhythmol*. 2012;70(70):32-43 (In Russ.) [Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., и др. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник Аритмологии*. 2012;70(70):32-43].
9. Maykov EB, Yuricheva YuA, Mironov NYu, et al. Refralon (niferidil) is a new class III antiarrhythmic agent for pharmacological cardioversion for persistent atrial fibrillation and atrial flutter. *Ter Arkhiv*. 2015;87(1):38-48 (In Russ.) [Майков Е.Б., Юричева Ю.А., Миронов Н.Ю., и др. Рефралон (ниферидил) – новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрилляции и трепетания предсердий. *Терапевтический Архив*. 2015;87(1):38-48]. DOI:10.17116/terarkhiv201587138-48.
10. Mironov NYu, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YuA et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part I: study rationale, design and assessment of effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):664-9 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):664-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669.
11. Mironov NYu, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YuA, et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part 2: assessment of safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):826-30 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):826-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830.
12. Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2):193-9 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(2):193-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-05.
13. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(3):329-45. DOI:10.1093/eurpace/eur450.
14. Trinkl KE, Page RL 2nd, Lien H, et al. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(12):1719-26. DOI:10.1185/03007995.2013.840568.
15. Akramova E.G. Dispersion of QT interval during Holter in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Clinical Medicine*. 2012;90(1):25-8 (In Russ.) [Акрамова Э.Г. Дисперсия интервала QT при холтеровском мониторировании у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. *Клиническая Медицина*. 2012;90(1):25-8.
16. Akramova E.G. Clinical role of cardiac examination in COPD patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;17(1):41-7 (In Russ.) [Акрамова Э.Г. Клиническое значение исследования сердца у больных ХОБЛ. *Российский кардиологический журнал*. 2012;17(1):41-7. DOI:10.15829/1560-4071-2012-1-41-47.
17. Kirchhof CJ, Alessie MA. Sinus node automaticity during atrial fibrillation in isolated rabbit hearts. *Circulation*. 1992;86(1):263-71. DOI:10.1161/01.CIR.86.1.263.
18. Abramochkin DV, Kuzmin VS, Rosenshtaukh LV. A new class III antiarrhythmic drug niferidil prolongs action potentials in guinea pig atrial myocardium via inhibition of rapid delayed rectifier. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017;31(5-6):525-33. DOI:10.1007/s10557-017-6762-x.
19. Mironov NYu, Golitsyn SP, Sokolov SF, et al. Electrophysiological Effects and Antiarrhythmic Activity of Novel Domestic Class III Antiarrhythmic Drug Niferidil in Patients with Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(10):16-21 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф., и др. Электрофизиологические эффекты и противояритмическая активность нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. *Экспериментальная и Клиническая Фармакология*. 2012;75(10):16-21].
20. Mironova ES, Mironova NA, Sharf TV, et al. Autoantibodies to M2-cholinergic receptors as a potential development factor of arrhythmia in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Ter Arkhiv*. 2019;91(9):101-7 (In Russ.) [Миронова Е.С., Миронова Н.А., Шарф Т.В., и др. Аутоантитела к M2-холинорецепторам как потенциальный фактор развития аритмии у больных пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Терапевтический Архив*. 2019;91(9):101-7]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000280.
21. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(2):381-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019927.
22. Mironova ES, Mironov NY, Mironova NA, et al. Electrophysiological Cardiac Parameters and Results of Antiarrhythmic Treatment in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation (Lone and Associated with Arterial Hypertension). *Kardiologia*. 2019;59(8):39-46 (In Russ.) [Миронова Е.С., Миронов Н.Ю., Миронова Н.А., и др. Электрофизиологические параметры сердца и результаты противояритмического лечения у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, идиопатической и в сочетании с гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2019;59(8):39-46]. DOI:10.18087/cardio.2019.8.n644.
23. Waldo AL, Feld GK. Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):779-86. DOI:10.1016/j.jacc.2007.08.066.

About the Authors/Информация об авторах

Миронов Николай Юрьевич [Nikolay Yu. Mironov]
eLibrary SPIN 3542-5572, ORCID 0000-0002-6086-6784
Юричева Юлия Александровна [Yulia A. Yuriceva]
eLibrary SPIN 8329-3595, ORCID 0000-0002-5532-6345
Влодзяновский Владислав Владимирович
[Vladislav V. Vlodzyanovskiy]
ORCID 0000-0002-8976-8539

Соколов Сергей Федорович [Sergey F. Sokolov]
eLibrary SPIN 5551-8391, ORCID 0000-0001-5418-7796
Дзаурова Хава Мусаевна [Khava M. Dzaurova]
eLibrary SPIN отсутствует, ORCID 0000-0003-4291-1040
Голицын Сергей Павлович [Sergey P. Golitsyn]
ORCID 0000-0001-9913-9974

Шубик Юрий Викторович [Yuriy V. Shubik]
eLibrary SPIN 6541-4328, ORCID 0000-0002-8736-1575
Берман Михаил Валерьевич [Mikhail V. Berman]
ORCID 0000-0001-9554-5553

Медведев Михаил Маркович [Mikhail M. Medvedev]
eLibrary SPIN 4404-5907, ORCID 0000-0003-4903-5127

Ривин Алексей Евгеньевич [Alexey E. Rivin]
eLibrary SPIN 5218-7967, ORCID 0000-0001-5940-6492
Пархомчук Демьян Степанович [Demyan S. Parkhomchuk]
eLibrary SPIN 4636-1536, ORCID 0000-0003-2892-0047
Барыбин Артем Евгеньевич [Artyom E. Barybin]
ORCID 0000-0003-4480-437X
Баландин Дмитрий Андреевич [Dmitry A. Balandin]
ORCID 0000-0003-0083-1675
Баталов Роман Ефимович [Roman E. Batalov]
eLibrary SPIN 1371-4429, ORCID 0000-0003-1415-3932
Терехов Денис Сергеевич [Denis S. Terekhov]
eLibrary SPIN 1638-6136, ORCID 0000-0003-3625-0266
Евстифеев Иван Владимирович [Ivan V. Evstifeev]
ORCID 0000-0003-4080-7987
Кильдеев Ильгам Раисович [Ilham R. Kildeev]
ORCID 0000-0002-6132-0361
Пятаева Ольга Владимировна [Olga V. Pyataeva]
eLibrary SPIN 8357-9625, ORCID 0000-0001-8638-0937
Зенин Сергей Анатольевич [Sergey A. Zenin]
eLibrary SPIN 4546-3790, ORCID 0000-0002-1250-8799

Эндотелиальная микрососудистая дисфункция и ее взаимосвязь с уровнем гаптоглобина у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности

Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А.*, Беляев Ю.Г., Кучерова Ю.С., Казадаева А.В.

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

Цель. Изучить взаимосвязи уровня гаптоглобина и основных показателей микроциркуляции (МКЦ) у пациентов с разными фенотипами хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. Пациентам с различными фенотипами ХСН II-IV функционального класса по NYHA (n=80) проведено общеклиническое обследование, определение уровня сывороточного гаптоглобина методом твердофазного иммуноферментного анализа, оценка состояния МКЦ на медиальной поверхности верхней трети голени методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Результаты. Среди больных ХСН выделены пациенты с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ; n=27, промежуточной ФВ (СНпФВ; n=25) и низкой ФВ (СНнФВ; n=28). Медианное значение гаптоглобина составило в группе СНсФВ 1387,6 [747,5; 1946,9] мг/л, в группе СНпФВ – 1583,4 [818,9; 2201,4] мг/л, в группе СНнФВ – 968,5 [509,5; 1324,4] мг/л. При проведении корреляционного и бутстреп анализа выявлены статистически значимые взаимосвязи гаптоглобина и амплитуд эндотелиального частотного диапазона (Аэ) в группах СНпФВ (r=-0,628; 95% доверительный интервал [ДИ] -0,256; -0,825, p=0,003) и СНнФВ (r=-0,503, 95% ДИ -0,089; -0,803, p=0,02). Выявлена отрицательная взаимосвязь уровня гаптоглобина с Kv и σ , а также получена формула расчета значения гаптоглобина, прогнозируемого на основании амплитудного показателя эндотелиального частотного диапазона: [гаптоглобин]=1787-(4053×Аэ).

Заключение. Многофакторное влияние гаптоглобина реализуется как в центральном, так и периферическом механизмах регуляции МКЦ. Низкие значения гаптоглобина в плазме крови следует рассматривать как потенциальный маркер развития осложнений и использовать в комплексной оценке состояния пациентов с ХСН. Оценка диагностической и прогностической значимости гаптоглобина, особенно у больных СНпФВ, требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, микроциркуляция, гаптоглобин, эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., Кучерова Ю.С., Казадаева А.В. Эндотелиальная микрососудистая дисфункция и ее взаимосвязь с уровнем гаптоглобина у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):674-682. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-05.

Endothelial Microvascular Dysfunction and Its Relationship with Haptoglobin Levels in Patients with Different Phenotypes of Chronic Heart Failure

Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A.*, Beliaev I.G., Kucherova Ju.S., Kazadaeva A.V.

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

Aim. To study the relationship between the level of haptoglobin and the main indicators of microcirculation (MC) in patients with different phenotypes of chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. Patients with different phenotypes of functional class II-IV chronic heart failure according to NYHA (n=80) underwent a general clinical examination, determination of the serum haptoglobin level by enzyme-linked immunosorbent assay, as well as an assessment of the MC state on the medial surface of the upper third of the leg by laser Doppler flowmetry (LDF).

Results. Patients with CHF included patients with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF; n=27, intermediate ejection fraction (HFmrEF; n=25) and reduced ejection fraction (HFrEF; n=28). The median value of haptoglobin in the HFpEF group was 1387.6 [747.5; 1946.9] mg/l, in the HFmrEF group was 1583.4 [818.9; 2201.4] mg/l, in the HFrEF group was 968.5 [509.5; 1324.4] mg/l. Correlation analysis revealed statistically significant relationships between haptoglobin and the amplitudes of the endothelial frequency range (Ae) in the groups of HFmrEF (r=-0.628, 95% confidence interval [CI] -0.256; -0.825, p=0.003) and HFrEF (r=-0.503, 95% CI -0.089; -0.803, p=0.02). A negative relationship between the haptoglobin level and Kv and σ was revealed, as well as a formula for calculating the value of haptoglobin was obtained, which is predicted on the basis of the amplitude index of the endothelial frequency range: [haptoglobin]=1787-(4053×Ae).

Conclusion. The multifactorial effect of haptoglobin is realized in the central and peripheral mechanisms of MC regulation. Low values of haptoglobin in blood plasma should be considered as a potential marker for the development of complications and used in a comprehensive assessment of the state of patients with CHF. Evaluation of the diagnostic and prognostic significance of haptoglobin, especially in patients with HFmrEF, requires further study.

Key words: chronic heart failure, ejection fraction, microcirculation, haptoglobin, endothelial dysfunction.

For citation: Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Beliaev I.G., Kucherova Ju.S., Kazadaeva A.V. Endothelial Microvascular Dysfunction and Its Relationship with Haptoglobin Levels in Patients with Different Phenotypes of Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):674-682. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-05.

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

Received/Поступила: 08.07.2021

Accepted/Принята в печать: 09.09.2021

Введение

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает к себе связь воспаления с возникновением, течением и прогнозом хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1,2]. Одним из провоспалительных острофазных белков плазмы крови, синтезируемых печенью, является гаптоглобин, впервые описанный Polonovski M. и Gayle M.F. в 1938 г. [3]. Позднее гаптоглобин был выделен в иммунных клетках (нейтрофилах и моноцитах), а также в адипоцитах [4-7].

Основная функция гаптоглобина, относящегося к фракции альфа-2-глобулинов, – уменьшение токсичности свободных форм гемоглобина и миоглобина, являющихся мощными оксидантами. Токсичность свободного гемоглобина, находящегося в плазме вне эритроцитов, проявляется перегрузкой организма продуктами его разрушения – железом, билирубином, порфиринами, активацией процессов свободно-радикального окисления, нарушением синтеза аденозинтрифосфата и тканевой гипоксией. Благодаря способности образовывать комплекс (гемоглобин-гаптоглобин), который распознается скавенджер-рецептором макрофагов CD163, обеспечивается захват гемоглобина ретикуло-эндотелиальной системой селезенки и макрофагов, и его расщепление до глобина и гема, дальнейшее разрушение которого осуществляется в печени при участии гем-оксигеназы и биливердин-редуктазы [6-10]. Количество гаптоглобина, циркулирующее в плазме крови здорового человека, является достаточным для связывания до 3 г свободного гемоглобина [11], в условиях воспаления его содержание значительно увеличивается. При нарушении данного механизма свободно циркулирующий гемоглобин, гем и железо начинают участвовать в окислительно-восстановительных реакциях, что приводит к высвобождению свободных радикалов с мощной окислительной активностью, что, в свою очередь, способствует развитию иммуновоспалительного синдрома, повреждению эндотелия капилляров и циркуляторной гипоксии, которая взаимосвязана с микроциркуляторными нарушениями при ХСН [11-13]. Однако до настоящего времени отсутствуют исследования, посвященные изучению уровня гаптоглобина у больных ХСН и оценке его взаимосвязей с микроциркуляторной дисфункцией у больных ХСН, что и определило цель нашего исследования: изучить взаимосвязи уровня гаптоглобина и основных показателей микроциркуляции (МКЦ) у пациентов с разными фенотипами ХСН.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 80 пациентов с ХСН, госпитализированных в кардиологическое и терапевтическое отделения Университетской клинической больницы №4 (Сеченовский Университет).

Критерии включения: ХСН II-IV функционального класса (ФК NYHA), осложнившая течение ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензии (АГ), длительностью не менее 6 мес, возраст пациентов старше 18 лет.

Критерии исключения: злокачественные новообразования, в том числе лимфо- и миелопролиферативные; тяжелая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа; сахарный диабет 1 типа; анемия средней и тяжелой степени; поражения кожи в области наложения светового зонда.

Функциональный класс (ФК) ХСН оценивался согласно шкале оценки клинического состояния в модификации Мареева В.Ю. [1]. Наряду со стандартным общеклиническим обследованием, включавшем общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмму, электрокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, рентгенографию органов грудной клетки в первые 1-2 сут госпитализации всем пациентам определяли уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (В-типа; NT-proBNP) в плазме крови методом иммуноферментного анализа (BNP-fragment, Biomedica, Австрия), а также уровень гаптоглобина методом твердофазного иммуноферментного анализа (Assay Max Human Haptoglobulin ELISA, США). Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате TOSHIBA XARIO SSA-660A (Япония) по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществами эхокардиографии [14]. Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) определяли методом Simpson. По величине ФВ ЛЖ пациенты были разделены на 3 группы, соответствующие фенотипам ХСН: с сохраненной ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ (СНсФВ), промежуточной ФВ ЛЖ 40-49% (СНпФВ) и низкой ФВ ЛЖ $< 40\%$ (СНнФВ) [1].

Состояние МКЦ изучали на медиальной поверхности верхней трети голени в положении больного сидя методом ЛДФ с использованием лазерного анализатора «ЛАЗМА-ПФ» (НПП «Лазма», Москва), обеспечивающего определение показателей микрокровотока в относительных (перфузионных) единицах (П.Е.) (при скорости кровотока 0,8-4,5 мм/с указанный показатель составляет 7-20 относительных единиц с пределами допустимого отклонения $\pm 20\%$) при мощности непрерывного лазерного излучения на выходе анализатора не более 1 мВт и длине волны 850 нм. Исследование проводилось в стандартизированных условиях: в помещении с температурой $+24 \pm 1^\circ\text{C}$, в течение 15 мин после 20 минутного адаптационного периода; все участники исследования воздерживались от употребления пищи, кофеин-содержащих и алкогольных напитков, курения, физических упражнений, по крайней мере, за 2 ч до исследования.

После измерения методом ЛДФ основных параметров МКЦ, таких как постоянная составляющая перфузии (ПМ), нутритивный компонент МКЦ ($M_{\text{нупр}}$), шунтовой компонент МКЦ ($M_{\text{шунт}}$), сегменты записи ЛДФ-граммы были проанализированы на наличие артефактов, применен фильтр по данным гироскопа и дыхательной пробы, и при помощи программного обеспечения LDF 3.1 LAZMAMC (НПП «Лазма», Москва) в автоматическом режиме были рассчитаны среднеквадратические отклонения колебаний перфузии (σ), коэффициенты вариации (K_v) и проведен метод вейвлет-преобразования, представляющий собой цифровую обработку сигнала с построением поверхности в трехмерном (частота-время-коэффициент) или графика в двумерном (частота-коэффициент) пространстве (рис. 1) для выделения частот активных и пассивных факторов регуляции, определения мощности их спектров и оценки вклада каждого из них в результирующую мощность суммарного сигнала [15,16].

По результатам вейвлет-преобразования в частотном интервале регистрации 0,007-1,6 Гц были ранжированы диапазоны, соответствующие активным факторам регуляции – эндотелиальной (Аэ; 0,007-0,017 Гц), симпатической (Ан; 0,023-0,046 Гц), миогенной (Ам; 0,06-0,15 Гц) составляющим, а также пассивным, формирующимся вне системы МКЦ, дыхательной (Ад; 0,21-0,6 Гц) и сердечной (Ас; 0,7-1,6 Гц) составляющим частотного спектра регуляторной активности [15,16].

При проведении ЛДФ установка световодного зонда может производиться на произвольный участок по-

верхности кожи в зависимости от задач исследования, поэтому метод не имеет ограничений по выбору тестируемой области [15]. У 15 (18,8%) больных в нашем исследовании имелись повышенные риски развития облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, обусловленные сочетанием АГ, ИБС и сахарного диабета 2 типа. Также у части пациентов, принявших участие в исследовании, имелись признаки тяжелой ХСН, проявляющейся не только периферическими отеками, но и лимфореями, в качестве точки регистрации параметров МКЦ нами была выбрана медиальная поверхность верхней трети голени, а не «стандартная точка» на тыльной поверхности 1 пальца стопы.

В связи с отсутствием данных о нормальных показателях, характерных для выбранной нами точки регистрации ЛДФ-граммы, в качестве группы контроля в исследование было включено 15 здоровых добровольцев в возрасте 48 ± 9 лет, некурящих и не злоупотребляющих алкоголем и не имеющих симптомов сердечно-сосудистых, онкологических, респираторных, аутоиммунных заболеваний, анемии и почечной недостаточности.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) (протокол №31-20) и выполнено в соответствии со стандартами, установленными Хельсинской Декларацией и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Все участники дали письменное информированное согласие.

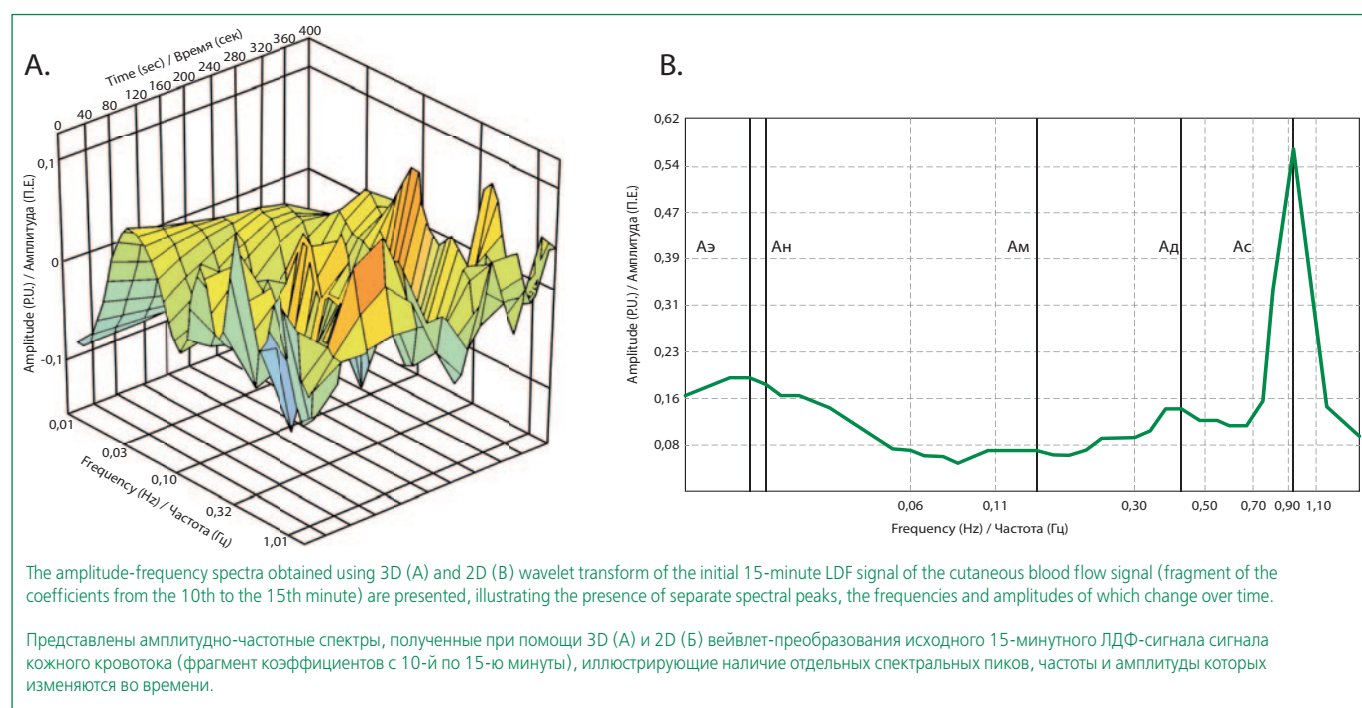


Figure 1. Graphical representation of 3D (A) and 2D (B) wavelet transform of laser Doppler flowmetry image

Рисунок 1. Графическое представление 3D (А) и 2D (Б)-вейвлет-преобразования ЛДФ-граммы

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Данные проанализированы на нормальность распределения методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также графическим методом. Для выявления статистически значимых различий между группами был применен критерий Краскела-Уоллиса (one-way ANOVA) с последующим анализом парных различий. Для выявления корреляционных взаимосвязей использовался метод Пирсона для нормального распределения и Спирмена для ненормального распределения. Для получения максимально точных корреляционных оценок и распространения результатов на всю популяцию был применен бутстрап анализ с определением 95%-го доверительного интервала (95%ДИ) с коррекцией смещения и ускорением. Для построения модели регуляции гаптоглобина был использован однофакторный регрессионный анализ. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХСН представлена в табл. 1.

У большинства пациентов имелись избыточная масса тела или ожирение 1-2 степени, часть имели сахарный диабет 2 типа. Нарушения ритма сердца (пароксизмальная или постоянная фибрилляция предсердий или желудочковые экстрасистолы высоких градаций) были выявлены более чем у половины пациентов.

При выделении фенотипов ХСН по степени систолической дисфункции левого желудочка у 27 (33,75%) пациентов имелась СНсФВ, у 25 (31,25%) – СНпФВ, у 28 (35,0%) – СНнФВ. Пациенты в выделенных фе-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with CHF (n=80)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХСН (n=80)

Параметр	Значение
Возраст, лет	72±11
Мужчины, n (%)	39 (54)
ИМТ, кг/м ²	32,0 [25,0; 47,2]
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	15 (18,8%)
НРСа, n (%)	46 (57,6)
ФВ ЛЖ, %	44 [38; 55]
ФК ХСН (NYHA), n (%)	
II	56 (70)
III	16 (20)
IV	8 (10)

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

^a пароксизмальная или постоянная фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы высоких градаций

CHF – chronic heart failure

ИМТ – индекс массы тела, НРС – нарушения ритма сердца, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – New York Heart Association

нотипических группах были сопоставимы по полу, возрасту и основным биохимическим показателям (табл. 2).

По результатам иммуноферментного анализа отмечены статистически значимо более низкие уровни гаптоглобина в группе СНнФВ.

При сравнительном анализе изменения уровней биологически активных молекул, участвующих в патогенезе ХСН, нами наблюдалась четкая тенденция увеличения концентрации NT-proBNP по мере усугубления признаков систолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных ХСН. Аналогичных трендов уровня гап-

Table 2. Comparative clinical and laboratory characteristics of patients with different CHF phenotypes

Таблица 2. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика больных с разными фенотипами ХСН

Параметр	СНсФВ (n=27)	СНпФВ (n=25)	СНнФВ (n=28)
Возраст, лет	76 [65; 83]	74 [61; 80]	72 [67; 82]
Мужчины/Женщины, n (%)	9 (33,3)/18 (66,7)	10 (40)/15 (60)	18 (64,3)/10 (35,7)*
ИМТ, кг/м ²	29,2 [25,6; 34,6]	36 [26,5; 47,2]	26 [22,4; 36,0]
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,0; 6,5]	6,6 [5,7; 7,5]	6,3 [5,2; 7,7]
Общий холестерин, ммоль/л	5,47 [3,97; 6,12]	4,97 [3,35; 6,19]	4,19 [3,26; 5,76]
Гемоглобин, г/л	134 [129; 143]	133 [115; 140]	136 [121; 140]
СКФ, мл/мин/1,73м ²	55,3 [43; 61,5]	47,1 [32,1; 57,1]	48,5 [39,0; 57,0]
NT-proBNP, пг/мл	786 [439; 1480]	1939 [1101; 3021]*	2112 [1463; 4525]*†
Гаптоглобин, мкг/мл	1387,6 [747,5; 1946,9]	1583,4 [818,9; 2201,4]	968,5 [509,5; 1324,4] *

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

* $p < 0,05$ при сравнении с группой СНсФВ, † $p < 0,05$ при сравнении с группой СНпФВ

CHF – chronic heart failure

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), NT-proBNP – N-концевой предшественник натрийуретического пептида

тоглобина отмечено не было: максимальные концентрации последнего выявлены при СНпФВ, а минимальные – при СНнФВ. При этом отсутствовала зависимость уровня гаптоглобина от величины скорости клубочковой фильтрации.

Сравнительный анализ состояния МКЦ показал отсутствие статистически значимых различий показателя МКЦ (ПМ) у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ и у здоровых лиц (табл. 3), однако у больных ХСН нами было отмечено значимое снижение Kv. При оценке различий в показателях МКЦ статистически значимые различия между группой контроля и больными ХСН с ФВ ЛЖ < 50% были найдены для Kv, а также для активных факторов регуляции МКЦ (Аэ, Ан, Ам).

Результаты корреляционного анализа показателей гаптоглобина и параметров МКЦ у пациентов с различными фенотипами ХСН представлены в табл. 4.

Для подтверждения корреляций на большом объеме выборки с целью расчета 95% ДИ для корреляций гаптоглобина и показателей МКЦ данные были подвергнуты процедуре бутстраппинга. В группе больных СНсФВ не было выявлено корреляций уровня гаптоглобина и показателей МКЦ. У больных ХСН с ФВ ЛЖ < 50% обнаружена значимая умеренной силы обратная взаимосвязь уровней гаптоглобина и амплитуд эндотелиального частотного диапазона (Аэ): при СНпФВ – $r = -0,628$ [95% ДИ -0,256; -0,825]; $p = 0,003$; при СНнФВ – $r = -0,503$ [95% ДИ -0,089; -0,803], $p = 0,02$.

Для определения силы и направления связи, а также для построения модели регуляции зависимой переменной [гаптоглобин] от независимой переменной

[Аэ] был применен однофакторный линейный регрессионный анализ, результаты которого представлены в табл. 5 и рис. 2.

Таким образом, прогнозируемое значение гаптоглобина будет рассчитываться по формуле:

$$[\text{гаптоглобин}] = b_0 + (b_{1x} \text{ Аэ})$$

Корреляция гаптоглобина с амплитудой сердечного частотного спектра (Ас) хотя и была статистически значимой, но при проведении процедуры бутстраппинга не показала статистически значимого доверительного интервала в отличие от других полученных нами корреляций.

Обсуждение

Известно, что развитие и прогрессирование ХСН происходит вместе с нарушением процессов регуляции МКЦ как на центральном, так и на периферическом уровне [1-2, 16], что ведет к изменению перфузии тканей и активации свободнорадикальных реакций, протекающих, в том числе, при участии острофазового белка гаптоглобина, которому присущи важные биологические эффекты (связывание гемоглобина, защита клеток от токсичных радикалов, ингибирование действия оксида азота, предотвращение повреждения почек, стимуляция и поддержание ангиогенеза и иммуномодулирующий эффект) [17, 18]. Предполагается, что гаптоглобин может играть заметную роль в прогрессировании ХСН, однако данные, касающиеся динамики этого биохимического показателя у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, весьма противоречивы. Так, в крупном шведском популяционном исследовании в рамках «профилактического

Table 3. Basic parameters of microcirculation in patients with different CHF phenotypes and in the control group

Таблица 3. Основные параметры микроциркуляции у пациентов с разными фенотипами ХСН и в группе контроля

Параметр	СНсФВ (n=27)	СНпФВ (n=25)	СНнФВ (n=28)	Группа контроля (n=15)
ПМ, П.Е.	7,38 [6,53; 8,76]	8,00 [6,34; 8,64]	6,70 [6,00; 7,98]	6,32 [5,54; 7,94]
М _{нупр}	1,74 [1,27; 2,50]	2,18 [1,52; 2,45]	1,47 [1,36; 2,06]*	2,25 [1,55; 3,31]
М _{шунт}	5,54 [4,31; 6,84]*	5,21 [4,72; 6,03]*	5,05 [4,45; 6,02]*	3,99 [1,55; 3,31]
Kv, %	7,17 [5,58; 9,85]*	5,36 [4,52; 6,26]**	7,51 [5,42; 9,76]**	8,44 [7,23; 9,25]
σ, П.Е.	0,48 [0,34; 0,77]	0,42 [0,30; 0,57]	0,48 [0,34; 0,72]	0,46 [0,41; 0,74]
Аэ, П.Е.	0,11 [0,06; 0,15]	0,07 [0,05; 0,08]**	0,08 [0,06; 0,11]*	0,15 [0,11; 0,21]
Ан, П.Е.	0,13 [0,10; 0,22]	0,11 [0,05; 0,15]**	0,12 [0,08; 0,17]*	0,24 [0,13; 0,38]
Ам, П.Е.	0,18 [0,10; 0,21]	0,15 [0,09; 0,18]*	0,10 [0,09; 0,15]**	0,20 [0,13; 0,31]
Ад, П.Е.	0,15 [0,12; 0,19]	0,14 [0,12; 0,21]	0,15 [0,11; 0,19]	0,16 [0,11; 0,17]
Ас, П.Е.	0,25 [0,22; 0,38]	0,21 [0,17; 0,29]	0,27 [0,19; 0,39]	0,19 [0,18; 0,26]

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

* $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля, ** $p < 0,05$ при сравнении с группой СНсФВ, * – $p < 0,05$ при сравнении с группой СНпФВ

CHF – chronic heart failure

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ПМ – показатель микроциркуляции, М_{нупр} – нутритивный компонент микроциркуляции, М_{шунт} – шунтовой компонент микроциркуляции, σ – среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии, Kv – коэффициент вариации, Аэ – амплитудный показатель эндотелиального частотного диапазона, Ам – амплитудный показатель миогенного частотного диапазона, Ан – амплитудный показатель нейрогенного частотного диапазона, Ад – амплитудный показатель дыхательного частотного диапазона, Ас – амплитудный показатель кардиального (сердечного) частотного диапазона

Table 4. Correlation coefficients of haptoglobin levels and microcirculation indices in patients with different CHF phenotypes
Таблица 4. Коэффициенты корреляции уровней гаптоглобина и показателей МКЦ у больных с различными фенотипами ХСН

Параметр	СНсФВ (n=27)	СНпФВ (n=25)	СНнФВ (n=28)
	Уровень гаптоглобина		
ПМ, П.Е.	-0,384	-0,300	-0,176
M _{нутр} , П.Е.	-0,176	-0,258	0,181
M _{шунт} , П.Е.	-0,224	-0,241	-0,283
Kv, %	-0,293	-0,604*	-0,184
σ, П.Е.	-0,317	-0,613*	-0,266
Аэ, П.Е.	-0,129	-0,628*	-0,503*
Ан, П.Е.	-0,055	-0,315	-0,122
Ам, П.Е.	-0,015	-0,435	0,035
Ад, П.Е.	0,150	-0,314	-0,022
Ас, П.Е.	-0,109	-0,471*	-0,317

* - p<0,05 (коэффициенты корреляции Спирмена)

CHF – chronic heart failure

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ПМ – показатель микроциркуляции, M_{нутр} – нутритивный компонент микроциркуляции, M_{шунт} – шунтовой компонент микроциркуляции, σ – среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии, Kv – коэффициент вариации, Аэ – амплитудный показатель эндотелиального частотного диапазона, Ам – амплитудный показатель миогенного частотного диапазона, Ан – амплитудный показатель нейрогенного частотного диапазона, Ад – амплитудный показатель дыхательного частотного диапазона, Ас – амплитудный показатель кардиального (сердечного) частотного диапазона

Table 5. Results of univariate regression analysis of the haptoglobin concentration dependence on the amplitudes of the endothelial frequency range (Ae)

Таблица 5. Результаты однофакторного регрессионного анализа зависимости концентрации гаптоглобина от амплитуд эндотелиального частотного диапазона (Аэ)

	b0	Стандартная ошибка b0	b1	Стандартная ошибка b1	p
Аэ	1787	190,362	-4053	1505	0,009

b0 – константа, b1 – коэффициент регрессии, Аэ – значение предиктора

проекта Мальме» на основании наблюдения 6071 пациентов в течение более 22 лет было показано, что увеличение концентрации 5 острофазовых провоспалительных белков (фибриногена, церулоплазмينا, гаптоглобина, орозомукоида и альфа1-антитрипсина) ассоциировано с повышенным риском инфаркта миокарда, инсульта и ХСН [19].

Напротив, Naas В. и соавт. указали на неблагоприятный прогностический эффект низкого уровня гаптоглобина у пациентов с острым инфарктом миокарда [20]. Lu D.Y. и соавт. по результатам наблюдения 41 пациентов, госпитализированным с клиникой острой декомпенсированной сердечной недостаточности, также показали, что снижение концентрация гаптоглобина в плазме крови <177,1 нг/мл, обусловленное его связыванием с миоглобином, сопровождалось уменьшением выживаемости, особенно – при его сочетании с более высокими значениями NT-proBNP [21]. Ни у одного из наших пациентов не было отмечено столь «экстремально» низких уровней плазменной концентрации изучаемого антиоксиданта.

В нашем исследовании наименьшие значения гаптоглобина наблюдались у больных со сниженной ФВ ЛЖ, которая сама по себе является предиктором более неблагоприятного прогноза при ХСН [1]. Известно, что уменьшение концентрации гаптоглобина негативно сказывается на его способности реализовывать антиоксидантную и противовоспалительную функцию [1,3,18]. Это опосредовано способствует накоплению активных форм кислорода в тканях, провоцирует развитие оксидативного стресса в клетках и выделения ими «алармина» интерлейкина-6, вызывающего вазоконстрикцию и способствующего прогрессированию полиорганных проявлений ХСН [21]. По механизму отрицательной обратной связи интерлейкин-6 индуцирует синтез гаптоглобина, реализующего свою антиоксидантную и противовоспалительную активность не только за счет связывания с токсичным свободным гемоглобином, но и через активацию Т-хелперов 1 и 2 типов, за счет чего достигается временная компенсация патологического процесса [22].

С учетом этих данных нами был выполнен линейный

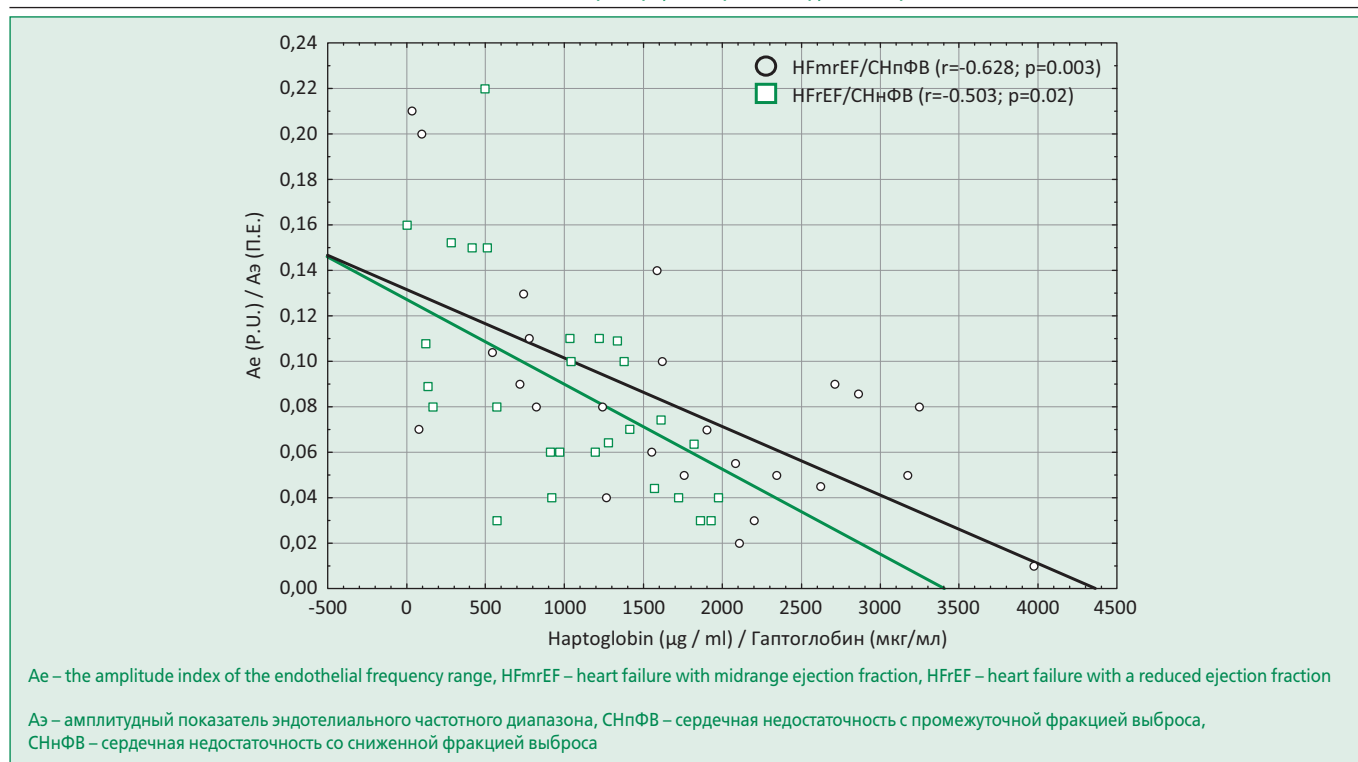


Figure 2. Correlation of haptoglobin levels and Ae in heart failure patients with intermediate and reduced left ventricular ejection fraction

Рисунок 2. Корреляции уровня гаптоглобина и Аэ у больных СНпФВ и СНнФВ

однофакторный анализ, по результатам которого была получена статистически значимая умеренной силы отрицательная связь уровней гаптоглобина и амплитуд эндотелиального частотного диапазона (Аэ) у больных ХСН с ФВ ЛЖ < 50%. Нами предложена формула прогнозируемого значения уровня гаптоглобина в зависимости от уровня амплитуд Аэ. В нашей модели именно эндотелий является той группой клеток, которая запускает каскад антиокислительных реакций, выполняющих протективную роль и замедляющих прогрессирование ХСН.

Следует отметить, что при остром повреждении миокарда или декомпенсации ХСН в кровь наряду с гемоглобином попадает и миоглобин, который также высокотоксичен при нахождении в свободном состоянии в плазме крови [23]. Конкурируя с гемоглобином эритроцитов за связывание с кислородом в легких и не выполняя функцию передачи кислорода тканям, свободный миоглобин ухудшает оксигенацию тканей и приводит к развитию тканевой гипоксии, усугубляя метаболические нарушения в тканях [2, 4, 12, 18]. Следовательно, исходно низкие концентрации гаптоглобина не могут обеспечить потребности в нем организма, что приводит к декомпенсации заболевания.

Полученные нами результаты согласуются с патогенетическими представлениями о функции гаптоглобина в организме. Так, минимальный уровень дан-

ного белка, определенный у наиболее клинически тяжелой группы больных СНнФВ, может говорить о декомпенсации процессов, связанных с истощением антиоксидантных буферов организма и высокой активности системного воспаления у пациентов с ХСН [12, 19], а также свидетельствует о нарушении функции печени в рамках сердечно-печеночного синдрома [24] – одного из проявлений синдрома полиорганной недостаточности, характерной для терминальной стадии ХСН [1].

На основании полученных данных об отсутствии зависимости между уровнями гаптоглобина и СКФ и степенью систолической дисфункции можно предполагать, что уменьшение сердечного выброса и СКФ не являются основными факторами, приводящими к увеличению плазменной концентрации гаптоглобина, как за счет стимуляции его синтеза, так и за счет уменьшения выведения через почки.

По нашему мнению выявленная статистически значимая отрицательная связь между уровнем гаптоглобина и Аэ в группах со сниженной и промежуточной ФВ указывает на индукцию синтеза гаптоглобина в ответ на развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, диагностируемой на основании снижения амплитуд Аэ у пациентов с ХСН при сравнении с группой контроля. Frimat M. и соавт. показали первичное повреждение именно эндотелия при перегрузке ан-

тиоксидантных систем [25], что перекликается с данными М.М. Alem и соавт. [26]. Вероятно, у больных с ХСН наблюдаются параллельно протекающие процессы активации регуляторных гуморальных систем и формирования микрососудистой дисфункции, тонкие механизмы взаимодействия которых требуют дальнейшего изучения.

Полученные нами данные о сохранении постоянства показателя микроциркуляции (ПМ) даже при значительно выраженной систолической дисфункции, в том числе, при ХСНпФВ, весьма актуальны. Это свидетельствует о чрезвычайной важности поддержания постоянства кровотока в микроциркуляторном русле для сохранения гомеостаза как на уровне отдельных органов и тканей, так и всего организма в целом.

Отмеченное в исследовании значимое по сравнению с группой контроля снижение Kv у пациентов с ХСН, максимально выраженное при ХСНпФВ, является отражением ригидности ПМ, что, вероятно, служит проявлением ограничения компенсаторных резервов микроциркуляторного русла при ХСН.

В то же время выявленная отрицательная взаимосвязь гаптоглобина с Kv и σ является признаком увеличения напряженности регуляторных систем и уменьшения резервов адаптации МКЦ по мере снижения концентрации гаптоглобина. Так, в группе СНпФВ при минимальном значении Kv отмечается максимальное значение уровня гаптоглобина, что может говорить о том, что реализация его органопротективной функции у этих больных достигает максимальных значений и не требует активной модуляции МКЦ для сохранения перфузии тканей [26,28]. Rastogi A. и соавт. выдвинули гипотезу, что пациенты с СНпФВ неоднородны и непостоянны – пациенты с течением времени могут

перемещаться как в группу с СНнФВ, так и в группу СНсФВ [29], а, следовательно, пациенты с СНпФВ находятся в «точке бифуркации» с наивысшей напряженностью компенсаторных систем организма, определяющих их дальнейший прогноз.

Закключение

Таким образом, полученные нами результаты могут дополнить представления о патофизиологической роли гаптоглобина при ХСН. Выявленные взаимосвязи уровня гаптоглобина с амплитудными показателями эндотелиального частотного диапазона позволяют рассматривать гаптоглобин в качестве одного из гуморальных медиаторов прогрессирования эндотелиальной дисфункции у больных ХСН. Можно полагать, что более низкие значения плазменного уровня гаптоглобина следует рассматривать в качестве потенциального маркера развития осложнений и использовать в комплексной оценке прогноза пациентов, в том числе, с целью диагностики сердечно-печеночного синдрома.

Оценка диагностической и прогностической значимости гаптоглобина, особенно, у больных СНпФВ, требует дальнейшего изучения как с целью расширения наших представлений о патогенезе ХСН, так и для поиска новых методов коррекции эндотелиальной дисфункции и подходов к лечению ХСН.

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. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8-158 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДХСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.
2. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL Jr. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(11):1324-40. DOI:10.1016/j.jacc.2020.01.014.
3. Polonsky M, Gayle MF. Existence dans le plasma sanguine d'une substance activant enaction peroxydasque de hemoglobine. C R Soc Biol. 1938;129:457-461.
4. Andersen CB, Støedkilde K, Sæderup KL, et al. Haptoglobin. Antioxid Redox Signal. 2017; 26(14):814-31. DOI: 10.1089/ars.2016.6793.
5. Maffei M, Barone I, Scabia G, Santini F. The Multifaceted Haptoglobin in the Context of Adipose Tissue and Metabolism. Endocr Rev. 2016;37(4):403-16. DOI:10.1210/er.2016-1009.
6. Levy AP, Asleh R, Blum S, Levy NS, et al. Haptoglobin: basic and clinical aspects. Antioxid Redox Signal. 2010;12(2):293-304. DOI: 10.1089/ars.2009.2793.
7. Thomsen JH, Etzerodt A, Svendsen P, Moestrup SK. The haptoglobin-CD163-heme oxygenase-1 pathway for hemoglobin scavenging. Oxid Med Cell Longev. 2013;213:523652. DOI:10.1155/2013/523652.
8. Tamara S, Franc V, Heck AJR. A wealth of genotype-specific proteoforms fine-tunes hemoglobin scavenging by haptoglobin. Proc Natl Acad Sci USA. 2020; 117(27): 15554-64. DOI:10.1073/pnas.2002483117.
9. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. Nature. 2001;409(6817):198-201. DOI:10.1038/35051594.
10. Schaefer DJ, Vinchi F, Ingoglia G, et al. Haptoglobin, hemopexin, and related defense pathways-basic science, clinical perspectives, and drug development. Front Physiol. 2014;5:415. DOI:10.3389/fphys.2014.00415.
11. Buehler PW, Vallerian F, Mikolajczyk MG, et al. Structural stabilization in tetrameric or polymeric hemoglobin determines its interaction with endogenous antioxidant scavenger pathways. Antioxid Redox Signal. 2008;10(8):1449-62. DOI:10.1089/ars.2008.2028.
12. MacKellar M, Vigerust DJ. Role of haptoglobin in health and disease: a focus on diabetes. Clin Diabetes. 2016;34(3):148-57. DOI:10.2337/diaclin.34.3.148.
13. Pontone G, Andreini D, Guaricci AI, et al. Association between haptoglobin phenotype and microvascular obstruction in patients with STEMI: a cardiac magnetic resonance study. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(6):1007-17. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.03.004.
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14. DOI:10.1016/j.echo.2014.10.003.
15. Krupatkin AI, Sidorov VV, Tankanag AV, Chemeris NK. Diagnostics of the functional state of microcirculation by laser Doppler flowmetry. In: Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity. Guide for Physicians. Moscow: Lenand; 2016. p.156-251 (In Russ.) [Крупаткин А.И., Сидоров В.И., Танканг А.В., Чемерис Н.К. Диагностика функционального состояния микрогемодинамики методом лазерной доплеровской флоуметрии. В: Крупаткин А.И., Сидоров В.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: Ленанд; 2016. с.156-251].
16. Makolkin VI, Podzolkov VI, Branko VV, et al. Microcirculation in cardiology. Moscow: Vizart; 2004 (In Russ.) [Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранко В.В., и др. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт; 2004].
17. Fernandes DC, Araujo TLS, Laurindo FR, Tanaka LY. Endocrine function and metabolic interaction. In: Lilly LS, ed. Pathophysiology of Heart Disease. 6th ed. Baltimore, MD: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.85-92.
18. Naryzhny SN, Legina OK. Haptoglobin as a biomarker. Biomed Khim. 2021;67(2):105-18. (in Russ.). [Нарыжный С.Н., Легина О.К. Гаптоглобин как биомаркер. Биомедицинская химия. 2021;67(2):105-18]. DOI:10.18097/PBMC20216702105.
19. Engström G, Hedblad B, Tydén P, Lindgärde F. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with increased incidence of heart failure: a population-based cohort study. Atherosclerosis. 2009;202(2):617-22. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.038.
20. Haas B, Serchi T, Wagner DR, et al. Proteomic analysis of plasma samples from patients with acute myocardial infarction identifies haptoglobin as a potential prognostic biomarker. Journal of Proteomics. 2011;75(1):229-36. DOI:10.1016/j.jpro.2011.06.028.
21. Lu DY, Lin C P, Wu CH, et al. Plasma haptoglobin level can augment NT-proBNP to predict poor outcome in patients with severe acute decompensated heart failure. J Invest Med. 2019;67(1):20-7. DOI:10.1136/jim-2018-000710.
22. Dobryszka W. Biological functions of haptoglobin - new pieces to an old puzzle. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997;35(9):647-54.
23. Richards MP. Redox reactions of myoglobin. Antioxid Redox Signal. 2013;18(17):2342-51. DOI:10.1089/ars.2012.4887.
24. Stolbova SK, Dragomiretskaya NA, Beliaev YuG, Podzolkov VI. Clinical and laboratory associations of liver fibrosis indexes in patients with decompensated Chronic Heart Failure II-IV Functional Classes. Kardiologiya. 2020;60(5):90-9 (In Russ.) [Столбова С.К., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., Подзолков В.И. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II-IV функциональных классов. Кардиология. 2020;60(5):90-9]. DOI:10.18087/cardio.2020.5.n920.
25. Frimat M, Boudhabay I, Roumenina LT. Hemolysis derived products toxicity and endothelium: Model of the second hit. Toxins (Basel). 2019;11(11):660. DOI:10.3390/toxins11110660.
26. Alem MM. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: assessment, findings, significance, and potential therapeutic targets. Int J Mol Sci. 2019;20(13):3198. DOI:10.3390/jms20133198.
27. Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, et al. Role of endothelial dysfunction in heart failure. Heart Fail Rev. 2020;25(1):21-30. DOI:10.1007/s10741-019-09881-3.
28. di Masi A, De Simone G, Ciacco C, et al. Haptoglobin: From hemoglobin scavenging to human health. Mol Aspects Med. 2020;73:100851. DOI:10.1016/j.mam.2020.100851.
29. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2017;19(12):1597-605. DOI:10.1002/ehf.879.

About the Authors/Сведения об Авторах

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

Драгомирецкая Наталья Александровна
[Natalia A. Dragomiretskaya]

eLibrary SPIN 9484-6498, ORCID 0000-0002-6531-6255

Беляев Юрий Геннадьевич [Iuriy G. Beliaev]

eLibrary SPIN 3936-8409, ORCID 0000-0002-0270-4111

Кучерова Юлия Сергеевна [Julia S. Kucheroval]

ORCID 0000-0003-4701-9473

Казадаева Анна Васильевна [Anna V. Kazadaeva]

ORCID 0000-0001-7294-6418

Открытое рандомизированное клиническое исследование влияния информационного видеоролика о лечении атеросклероза на приверженность длительной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Булаева Ю.В.*, Наумова Е.А., Семенова О.Н., Канаева Т.В., Попов К.А., Тяпаева А.Р.

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Цель. Изучить влияние созданного исследователями обучающего видеоролика, посвященного развитию атеросклероза и воздействию терапии статинами на атеросклеротическую бляшку, на приверженность к длительной терапии пациентов с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. В исследование включено 120 пациентов, госпитализированных по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: в основной группе (n=60) накануне выписки пациентам, помимо печатной брошюры по модификации образа жизни и диеты, демонстрировался смонтированный исследователями информационный видеоролик, контрольной группе (n=60) выдавалась только стандартная брошюра. В мотивирующем видеоролике показано поражение сердечно-сосудистой системы атеросклеротическим процессом и благоприятное влияние на организм постоянного приема статинов. Через 1 и 3 мес после выписки пациентов из стационара им выполнялись телефонные звонки, во время которых пациенты приглашались посетить центр для объективного осмотра врачом-исследователем и контроля лабораторных показателей. Спустя 1 мес центр посетили 110 пациентов, через 3 мес – 98 респондентов.

Результаты. В группе с демонстрацией обучающего видеоролика отмечено более частое соблюдение врачебных рекомендаций по сравнению с контролем: через 1 мес продолжили лечение 52 пациента (96%) против 48 (86%), через 3 мес после выписки – 48 (96%) против 38 (79%) пациентов ($p<0,05$). Прием статинов через 1 мес продолжили 38 пациентов (70%) группы вмешательства против 29 (43%) респондентов группы контроля ($p<0,05$), через 3 мес после выписки продолжали прием статинов 40 (80%) пациентов группы вмешательства против 33 (69%) пациентов контроля ($p<0,09$).

Заключение. Демонстрация мотивирующего видеоролика о влиянии статинов на течение атеросклероза увеличивает приверженность пациентов лекарственной терапии, в том числе, приему статинов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, приверженность лечению, статины, обучающий видеоролик, холестерин.

Для цитирования: Булаева Ю.В., Наумова Е.А., Семенова О.Н., Канаева Т.В., Попов К.А., Тяпаева А.Р. Открытое рандомизированное клиническое исследование влияния информационного видеоролика о лечении атеросклероза на приверженность длительной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):683-687. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-04.

A Randomized Open Clinical Study of the Atherosclerosis Treatment Information Video Effect on Adherence to Long-Term Therapy in Patients with Cardiovascular Diseases

Bulaeva Yu.V.*, Naumova E.A., Semenova O.N., Kanaeva T.V., Popov K.A., Tyapayeva A.R.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskiy, Saratov, Russia

Aim. Study the effect of a study video, which was created by researchers and devoted to the atherosclerosis development and the effect of statin therapy on atherosclerotic plaque, on adherence to long-term therapy in patients with high or very high risk of cardiovascular complications.

Material and methods. 120 patients admitted to hospital with cardiovascular diseases were included in the study. Patients were randomized into 2 groups: in the main group (n=60), the information video edited by the researchers was shown to patients on the eve of discharge, in addition to a printed brochure on lifestyle and diet modification, and in the control group (n=60), patients were given only a standard brochure. The motivating video shows the damage to the cardiovascular system by the atherosclerotic process and the beneficial effect on the body of constant intake of statins. After 1 and 3 months after discharge from the hospital, telephone calls were made, after which the patients had to visit the center for an objective examination by a researcher and control of laboratory parameters. After 1 month, 110 patients visited the center, after 3 months, 98 respondents visited the center.

Results. The group with the information video demonstration noted more frequent adherence to medical recommendations compared to the control: after 1 month, 52 (96%) patients continued treatment versus 48 (86%) patients, 3 months after discharge 48 (96%) patients continued treatment versus 38 (79%) patients ($p<0.05$). After 1 month, 38 (70%) patients in the intervention group continued taking statins versus 29 (43%) respondents in the control group ($p<0.05$), 3 months after discharge, 40 (80%) patients in the intervention group continued to take statins versus 33 (69%) control patients ($p<0.09$).

Conclusion. Demonstration of a motivating video about the effect of statins on the atherosclerosis course increases patient adherence to medicinal therapy, including adherence to statins.

Keywords: cardiovascular disease, adherence, statins, educational video, cholesterol.

For citation: Bulaeva Y.V., Naumova E.A., Semenova O.N., Kanaeva T.V., Popov K.A., Tyapayeva A.R. A Randomized Open Clinical Study of the Atherosclerosis Treatment Information Video Effect on Adherence to Long-Term Therapy in Patients with Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):683-687. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-04.

Received/Поступила: 28.11.2020

Accepted/Принята в печать: 01.02.2021

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
19vita@mail.ru

Введение

Проблема низкой приверженности лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) очень актуальна. Согласно данным Росстата, заболевания сердца и сосудов в России имеют более 24 млн человек, а смертность от болезней системы кровообращения на июнь 2019 г. составила 614,6 на 100 тыс. человек [1]. Одной из ведущих причин высокой смертности от ССЗ является низкая долгосрочная приверженность терапии [2-10]: после выписки пациента из стационара этот показатель не превышает 50%, независимо от заболевания [3-10]. Низкая приверженность длительной лекарственной терапии связана с уменьшением выраженности терапевтического эффекта, снижением качества жизни и влечет значительные финансовые потери [4-15]. Например, суммарный экономический ущерб от гиперхолестеринемии в 2016 г. в Российской Федерации составил более 1 трлн Рублей [8], при этом наиболее часто пациенты с ССЗ после выписки из стационара самостоятельно прекращают прием статинов [4-10]. Использовались разнообразные способы улучшения приверженности [3-11], но самыми результативными были вмешательства, направленные на поведенческие реакции самого пациента, а не какие-либо иные действия, исходящие от лечащего врача или работников лечебного учреждения [4-16]. Известно, что визуальное сопровождение проговариваемой информации улучшает ее восприятие и более благосклонно воспринимается людьми [5,6,13]. По данным на 2018 г. взрослые в США тратят порядка 6 ч в день на просмотр видео [16], включая просмотр коротких видеороликов по телевизору, компьютеру, или на мобильных устройствах в социальных сетях, интерес к которым постоянно растет [16]. Маркетинговое исследование 2017 г. Video Marketing Platform Twenty Three показало, что 80% опрошенных выбирали для просмотра видео продолжительностью <5 мин. Исходя из этого можно предположить, что демонстрация короткого видеоролика о пользе постоянной терапии статинами при атеросклерозе может стать простым и результативным способом оптимизации приверженности к терапии.

Цель исследования – изучить в открытом рандомизированном исследовании влияние созданного исследователями видеоролика, посвященного развитию атеросклероза и воздействию терапии статинами на атеросклеротическую бляшку, на приверженность к длительной терапии пациентов с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе отделения кардиологии клинической больницы Саратовского медицинского университета. Протокол исследования был

одобрен комитетом по этике Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского.

Критерии включения: лечение в стационаре по поводу ССЗ, высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV ФК NYHA, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), тяжелая энцефалопатия любого генеза, онкологические заболевания, злоупотребление алкоголем или наркотическими препаратами, неконтролируемая бронхиальная астма, обострение хронической обструктивной болезни легких, непереносимость статинов в анамнезе.

Причинами госпитализации были декомпенсация сердечной недостаточности, гипертонический криз, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда. Все включенные в исследование пациенты имели показания к терапии статинами. Учитывая, что большинство включенных пациентов поступало в стационар в экстренном порядке в связи с возникновением декомпенсации течения ССЗ, включение выполнялось после стабилизации их состояния, за 1-2 дня до планируемой выписки на амбулаторный этап.

Методом случайных чисел проводилась процедура рандомизации пациентов [17,18] в группу вмешательства (n=60), в которой, помимо стандартной брошюры по немедикаментозному лечению, демонстрировался информационный видеоролик, и группу сравнения (n=60), в которой выдавалась только стандартная брошюра, которая находится в свободном доступе для пациентов и разработана центром медицинской профилактики Кировского медицинского информационно-аналитического центра Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России [19]. В брошюре кратко дается разъяснение таких понятий, как «атеросклероз», «холестерин», даются рекомендации по коррекции питания с целью профилактики прогрессирования атеросклероза.

Информационный видеоролик был смонтирован врачами-исследователями, которые использовали опыт коллег, занимающихся рекламной и просветительской деятельностью с целью оздоровления населения [11-16,20,21]. Монтаж выполнен с использованием видеоредактора с иллюстрированием изображениями, находящимися в свободном доступе в библиотеках стоковых изображений. В видеоролике демонстрировалась атеросклеротическая бляшка внутри артерии, которая, увеличиваясь в размерах, перекрывала просвет и приводила к ухудшению самочувствия и возможному развитию острого коронарного события, появлением в кадре машины скорой медицинской помощи (СМП)

и больничного коридора. Далее в кадре появлялась коробка с надписью «статины», при этом демонстрации ни номенклатурного, ни коммерческого названия никакого конкретного статина не происходило. После этого видеоряд отображал обратное развитие и стабилизацию атеросклеротической бляшки, и в завершении видеоролика говорится о том, что постоянный прием статинов снижает риск возникновения сосудистых катастроф, увеличивает продолжительность жизни. Учитывая, что максимальное усвоение материала человеком происходит при продолжительности видео около 1,5 мин [16], общая продолжительность этого мотивирующего видео составила 1 мин 22 сек. Видеоряд сопровождался голосом, который озвучивал согласованный исследователями текст про атеросклероз и влиянии на него статинов, что облегчало понимание демонстрируемых иллюстраций.

Затем при выписке из стационара пациентам был рекомендован прием статинов в дозах согласно актуальным рекомендациям [22,23].

Через 1 и 3 мес после выписки из стационара выполнялись телефонные звонки, во время которых пациенты приглашались посетить центр для объективного осмотра и контроля лабораторных показателей (липидограмма, трансаминазы). На контрольных визитах также задавались вопросы об изменениях в жизни респондентов, степени удовлетворенности лечением. Пристальное внимание уделялось продолжению терапии в целом и приему статинов, в частности, регулярности терапии, наличию декомпенсаций ССЗ, госпитализаций, вызовов бригад СМП за период наблюдения, отслеживанию побочных эффектов. Проводилось сопоставление рекомендаций и фактической терапии пациентов, если больные продолжали принимать более 80% рекомендованных препаратов, это трактовалось как приверженность ко всей терапии. При прекращении приема препаратов выяснялись причины завершения лечения: если объективных причин не было, и решение о прекращении терапии принято пациентом самостоятельно, это расценивалось как неприверженность лечению. Продолжение приема статинов оценивалось как способ сопоставления назначений на визитах через 1 и 3 мес после выписки, так и согласно результатам липидограммы респондентов в динамике.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), с использованием метода кросс-табуляции (построение таблиц абсолютных частот парных наблюдений) с применением критерия хи-квадрат, метода вариационной статистики – использование пошаговой логистической регрессии. Как статистически значимые различия рассматривались при $p < 0,05$. Базовые методы описательной статистики (процентные показатели,

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of the study groups

Таблица 1. Исходные клинико-демографические характеристики групп

Параметр	Группа вмешательства (n=60)	Контроль (n=60)	p
Возраст, лет	69 [59; 74]	67 [59; 71]	0,964
Достигли пенсионного возраста, n (%)	48 (80)	48 (80)	1,000
Мужчины, n (%)	24 (40)	20 (33)	0,449
Высокий сердечно-сосудистый риск, n (%)	6 (10)	3 (5)	0,553
Очень высокий сердечно-сосудистый риск, n (%)	54 (90)	57 (95)	0,298
Ожирение, n (%)	40 (67)	42 (70)	0,695
Курение, n (%)	6 (10)	6 (10)	1,000
Артериальная гипертензия, n (%)	60 (100)	60 (100)	-
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	20 (33)	22 (37)	0,702
Стенокардия напряжения, n (%)	26 (43)	34 (57)	0,144
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	18 (30)	25 (42)	0,183
ОКС при поступлении, n (%)	42 (70)	42 (70)	1,000
ХСН I-III ФК по NYHA, n (%)	34 (57)	44 (73)	0,056

ОКС – острый коронарный синдром, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, NYHA – New York Heart Association

медиана) использовались для характеристики исследуемых групп.

Результаты

В исследование было приглашено 207 пациентов, дали свое предварительное согласие на участие 167 респондентов, включено – 120. Спустя 1 мес посетили центр 110 пациентов, через 3 мес – 97 человек. Пациенты обеих групп были сопоставимы по исходным характеристикам (табл. 1).

Спустя 1 мес после выписки посетили центр 54 пациента группы вмешательства и 56 – группы контроля, по истечении 3 мес соответственно – 50 и 48 человек. Доли приверженных лечению пациентов через 1 и 3 мес наблюдения представлены в табл. 2.

Доли пациентов в изучаемых группах в зависимости от приверженности фармакотерапии, нуждавшихся в повторной госпитализации в течение 3 мес наблюдения после выписки, представлены в табл. 3, а в вызове бригады СМП – в табл. 4.

Обсуждение

Сложившаяся в современном информационном пространстве тенденция к увеличению количества источников информации и укорочению времени, затрачиваемого на их просмотр, подтверждает приоритет

Table 2. Adherence to pharmacotherapy

Таблица 2. Приверженность к фармакотерапии

Лечение	Через 1 месяца			Через 3 месяца		
	Группа вмешательства (n=54)	Контроль (n=56)	p	Группа вмешательства (n=50)	Контроль (n=48)	p
Все препараты, n (%)	52 (96)	48 (86)	0,054	48 (96)	38 (79)	0,011
Статины, n (%)	38 (70)	24 (43)	0,003	40 (80)	33 (69)	0,202

Table 3. Repeated hospitalizations in groups depending on adherence to treatment after 3 months

Таблица 3. Повторные госпитализации в группах в зависимости от приверженности лечению через 3 мес

Повторные госпитализации	Группа вмешательства			Контроль		
	Приверженные (n=48)	Неприверженные (n=2)	p	Приверженные (n=38)	Неприверженные (n=10)	p
Да, n ₁ (%)	5 (10)	2 (100)	0,001	8 (21)	6 (60)	0,015
Нет, n ₁ (%)	43 (90)	0 (0)		30 (79)	4 (40)	

n₁ – количество повторных госпитализаций

Table 4. Emergency calls in groups depending on adherence to treatment after 3 months

Таблица 4. Вызовы СМП в группах в зависимости от приверженности лечению через 3 мес

Вызовы СМП	Группа вмешательства			Контроль		
	Приверженные (n=48)	Неприверженные (n=2)	p	Приверженные (n=38)	Неприверженные (n=10)	p
Да, n ₁ (%)	11 (23)	2 (100)	0,014	10 (26)	10 (100)	0,001
Нет, n ₁ (%)	37 (77)	0 (0)		28 (74)	0 (0)	

n₁ – количество вызовов СМП
СМП – скорая медицинская помощь

коротких информационных видеороликов, что соответствует литературным данным [6,9,10,15,16,20,21]. Все большей популярностью пользуются различные платформы, видеохостинги и социальные сети, такие как Instagram, YouTube, Tik Tok, в которых видеоролики различной продолжительности используются как средство передачи информации. При этом наиболее популярными из-за наибольшей доступности усвоения материала являются видеоролики длительностью около 1 мин [15,16,20,21]. Мы применили такой вариант воздействия, т.е. короткий ролик длительностью 1 мин 22 сек. Данное вмешательство оказалось намного менее трудоемким для врача, чем, например, проведение санитарно-просветительских работ, составление образовательных программ, применение телефонных звонков или рассылки сообщений с напоминаниями, и более позитивно воспринялось пациентами ввиду высокой наглядности, простоты восприятия и незначительной продолжительности. Вероятно, именно доступно проиллюстрированное видеороликом неблагоприятное влияние отсутствия лечения мотивировало пациентов чаще соблюдать врачебные рекомендации амбулаторно, что и было подтверждено нашим исследованием.

Несмотря на развитие телемедицины и наличия достаточно большого числа публикаций о различных ее методиках [5,6,10-16,20,21], работ, изучавших влияние именно коротких видеороликов как способа повышения приверженности к лечению в кардиологии, не найдено. Демонстрация видеофильмов как способ повышения приверженности к лечению применялась среди пациентов с различными заболеваниями [12-15,20,21], однако все найденные видео носят «лекционный» формат: они длятся не менее 20 мин, посвящены подробному разъяснению эпидемиологии, нюансам этиологии, патогенеза и подходов к лечению. Созданный нами видеоролик представляет собой лаконично поданную ключевую информацию, направленную на краткое объяснение пациенту пользы от лечения. По характеру и структуре наш видеоролик ближе к видеоклипам, и, возможно, именно поэтому оказался эффективным.

Ограничения исследования. В данное исследование было включено относительно небольшое количество пациентов, что может обуславливать недостаточную мощность, однако, полученные данные обладают потенциалом для исследования на больших выборках.

Заключение

Демонстрация видеоролика о влиянии статинов на течение атеросклероза улучшает приверженность пациентов лекарственной терапии в целом и приему статинов, в частности. Вмешательство взаимосвязано с уменьшением случаев вызовов СМП, повторных госпитализаций, обострения заболеваний и ухудшения самочувствия.

References / Литература

1. The demographic yearbook of Russia 2019. Statistical handbook. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.) [Демографический ежегодник России (2019). Статистический сборник. М.: Росстат; 2019].
2. Vishnevsky A, Andreev E, Timonin S. Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. Demographic Review. 2016;3(1):6-34 (In Russ.) [Вишневецкий А., Андреев Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. Демографическое Обозрение. 2016;3(1):6-34].
3. World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [cited by May 04, 2020]. Available from: apps.who.int/iris/handle/10665/324835.
4. Napalkov DA, Sokolova AA. Adherence to taking medicines as a basis for prevention of cardiovascular diseases. Meditsinskiy Sovet. 2019;(5):54-9 (In Russ.) [Напалков Д.А., Соколова А.А. Приверженность к приему препаратов как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский Совет. 2019;(5):54-9]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-5-54-59.
5. Nebieridze DV, Akhmedzhanov NM, Davitashvili SA, et al. Studying the Possibility of Optimizing the Statin Therapy Algorithm in Outpatient Practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(4):528-35 (In Russ.) [Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Давиташвили С.А., и др. Изучение возможности оптимизации алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(4):528-35]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-04.
6. Naumova EA, Semenova ON. Modern view on the problem of patient adherence to long-term treatment. Kardiologiya: Novosti, Mnenie, Obucheniye. 2016;(2):30-9 (In Russ.) [Наумова Е.А., Семенова О.Н. Современный взгляд на проблему приверженности пациентов к длительному лечению. Кардиология: Новости, Мнение, Обучение. 2016;(2):30-9].
7. Bulaeva YuV, Naumova EA, Semenova ON. Study of adherence to drug therapy of patients with cardiovascular diseases in district hospital of small town in Saratov region and in cardiology department of university clinic in Saratov. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(3):337-43 (In Russ.) [Булаева Ю.В., Наумова Е.А., Семенова О.Н. Исследование приверженности к лекарственной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями районной больницы малого города Саратовской области и кардиологического отделения университетской клиники г. Саратова. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(3):337-43]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-3-337-343.
8. Kontseva AV, Balanova YuA, Imaeva AE, et al. Economic damage from hypercholesterolemia at the population level in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(3):393-401 (In Russ.) [Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., и др. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(3):393-401]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
9. Costas-Muniz R, Leng J, Aragones A, et al. Association of socioeconomic and practical unmet needs with self-reported nonadherence to cancer treatment appointments in low-income Latino and Black cancer patients. Ethn Health. 2016; 21(2): 118-128. DOI:10.1080/13557858.2015.1034658.
10. Martsevich SYu, Lukina YV, 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 сердечнососудистого риска в условиях реальной клинической практики (по данным наблюдательного исследования «ПРИОРИТЕТ»). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(6):52-60]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-52-60.
11. Tuong W, Larsen ER, Armstrong AW, et al. Videos to influence: a systematic review of effectiveness of video-based education in modifying health behaviors. J Behav Med. 2014;37:218-233. DOI:10.1007/s10865-012-9480-7.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

Funding: The study was performed with the support of the Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskiy.

12. Kim MH, Tembo TA, Mazenga A, et al. The Video intervention to Inspire Treatment Adherence for Life (VITAL Start): protocol for a multisite randomized controlled trial of a brief video-based intervention to improve antiretroviral adherence and retention among HIV-infected pregnant women in Malawi. Trials. 2020; 21:207. DOI:10.1186/s13063-020-4131-8.
13. Ageev FT, Fofanova TV, Smirnova MD, et al. Technology-based methods in the improvement of therapy compliance among ambulatory cardiac patients: one-year follow-up data. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;12(4):36-41 (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Смирнова М.Д., и др. Методы технического воздействия как фактор повышения приверженности терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Кардиоваскулярная терапия и Профилактика. 2011;12(4):36-41]. DOI:10.15829/1728-8800-2012-4-36-41.
14. Xia W, Li HCW, Cai W, et al. Effectiveness of a video-based smoking cessation intervention focusing on maternal and child health in promoting quitting among expectant fathers in China: A randomized controlled trial. PLoS Med. 2020;17(9):e1003355. DOI:10.1371/journal.pmed.1003355.
15. Candel M, Muris J, de Vries H. Comparison of text and video computer-tailored interventions for smoking cessation: randomized controlled trial. J Med Internet Res. 2014;16(3):e69. DOI:10.2196/jmir.3016.
16. Wistia. 4 Ways To Keep Viewers engaged In an Online Video [cited by Aug 15, 2019]. Available from: <https://wistia.com/learn/marketing/4-ways-to-keep-viewers-engaged-in-an-online-video>.
17. Martsevich SYu, Lukina YV, Kutishenko NP. Basic standards of clinical trials. Principles of Good Clinical Practice (GCP). In: Oganov RG, eds. Basics of evidence-based medicine. Textbook for the system of postgraduate and additional professional education of doctors. Moscow: Silicea-Polygraph; 2010. p.82-101. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. Основные стандарты клинических испытаний. Принципы надлежащей клинической практики (GCP). В: Оганов Р.Г., редактор. Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей. М.: Силицеа-Полиграф; 2010. с.82-101].
18. Karimov RN, Schwartz YuG. Sampling. Representativeness. Randomization. In.: Alekhovich LA, ed. Statistics for doctors in a comprehensible presentation. Guide. Saratov: SSMU; 2014. p.95-97 (In Russ.) [Каримов Р.Н., Шварц Ю.Г. Выборка. Представительность. Рандомизация. В: Алексювич Л.А., ред. Статистика для врачей в понятном изложении. Руководство. Саратов: СГМУ; 2014. с.95-97].
19. Atherosclerosis and its prevention. Kirov: Center for Medical Prevention KGBUZ "MIATS"; 2019 [cited by Oct 20, 2020]. Available at: [http://prof.medkirov.ru/site/zdorovoesserdtsse_pamyatki/\\$FILE/Atherosclerosis.pdf](http://prof.medkirov.ru/site/zdorovoesserdtsse_pamyatki/$FILE/Atherosclerosis.pdf) (In Russ.) [Атеросклероз и его профилактика. Киров: Центр медицинской профилактики КОГБУЗ «МИАЦ»; 2019 [цитировано 20.10.2020]. Доступно на: [http://prof.medkirov.ru/site/zdorovoesserdtsse_pamyatki/\\$FILE/Atherosclerosis.pdf](http://prof.medkirov.ru/site/zdorovoesserdtsse_pamyatki/$FILE/Atherosclerosis.pdf)].
20. Windisch W, Schwarz SB, Magnet FS, et al. Using web-based videos to improve inhalation technique in COPD patients requiring hospitalization: A randomized controlled trial. PLoS One. 2018;16(13):e0201188. DOI:10.1371/journal.pone.0201188.
21. Yeung DL, Alvarez KS, Quinones ME, et al. Low-health literacy flashcards & mobile video reinforcement to improve medication adherence in patients on oral diabetes, heart failure, and hypertension medications. J Am Pharm Assoc. 2017;57(1):30-37. DOI:10.1016/j.japh.2016.08.012.
22. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019; 290:140-205. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
23. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian guidelines (VI revision). Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2017;(3):5-22 (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр). Атеросклероз и Дислипидемии. 2017;28(3):5-22].

About the Authors/Сведения об авторах:

Булаева Юлия Викторовна [Yulia V. Bulaeva]
eLibrary SPIN 4508-7295, ORCID 0000-0002-9104-8020
Наумова Елизавета Александровна [Elizaveta A. Naumova]
eLibrary SPIN 3831-9092, ORCID 0000-0002-5509-5153
Семенова Ольга Николаевна [Olga N. Semenova]
eLibrary SPIN 4214-3710, ORCID 0000-0003-3207-0962

Канаева Татьяна Владимировна [Tatyana V. Kanaeva]
eLibrary SPIN 8032-1241, ORCID 0000-0002-9451-9318
Попов Константин Андреевич [Konstantin A. Popov]
ORCID 0000-0001-5517-4591
Тяпаева Альфия Равильевна [Alfiya R. Tyapayeva]
eLibrary SPIN 5080-6307, ORCID 0000-0002-5729-9336

Оценка тяжести кальциноза артерий молочной железы на маммограмме как маркера сердечно-сосудистого риска: внутри- и межоператорская воспроизводимость показателей

Бочкарева Е.В.*, Бутина Е.К., Байрамкулова Н.Х., Абдалова О.В.,
Куценко В.А., Драпкина О.М.

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

Цель. Изучить известные на сегодня подходы к количественной оценке кальциноза артерий молочной железы (КАМЖ) – нового суррогатного маркера высокого сердечно-сосудистого риска у женщин, определить наиболее детализированный способ количественной оценки КАМЖ и оценить воспроизводимость измеряемых параметров.

Материал и методы. На предмет наличия КАМЖ были проанализированы маммограммы 1078 женщин. Внутриоператорская воспроизводимость оценки степени тяжести КАМЖ с помощью 12-балльной шкалы исследована при двукратном анализе 20 маммограмм одним и тем же оператором с интервалом не менее 2 нед. Межоператорская воспроизводимость изучена при анализе 99 маммограмм двумя независимыми операторами, не знакомыми с клиническими данными пациенток.

Результаты. При оценке внутриоператорской воспроизводимости показателя суммарного балла по каждой молочной железе точное совпадение результатов отмечено в 70% (95% доверительный интервал [ДИ] 53,5-83,4), случаев, различия не более 1 балла – в 27,5% (95% ДИ 14,6-43,9), лишь в 1 случае различие оценок составило 2 балла. Систематической ошибки между двумя измерениями не обнаружено ($p=1,0$), коэффициент корреляции $rs=0,973$. Оценка межоператорской воспроизводимости показала, что точное совпадение показателей имелось в 48,5% (95% ДИ 41,3-55,7), в 91,4% (95% ДИ 86,6-94,9) случаев показатель суммарного балла по каждой молочной железе различался не более чем на 1 балл. Систематической ошибки между измерениями двух экспертов не обнаружено ($p=0,438$), коэффициент корреляции $rs=0,942$.

Заключение. Показана хорошая внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость показателей степени тяжести КАМЖ по 12-балльной шкале, что позволяет рекомендовать ее для использования в научной и практической работе.

Ключевые слова: кальциноз артерий молочной железы, маммограммы, воспроизводимость.

Для цитирования: Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Байрамкулова Н.Х., Абдалова О.В., Куценко В.А., Драпкина О.М. Оценка тяжести кальциноза артерий молочной железы на маммограмме как маркера сердечно-сосудистого риска: внутри- и межоператорская воспроизводимость показателей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):688-695. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-07.

Assessment of the Severity of Breast Artery Calcification on a Mammogram: Intraoperator and Interoperator Reproducibility

Bochkareva E.V.*, Butina E.K., Bayramkulova N.Kh., Abdalova O.V., Kutsenko V.A., Drapkina O.M.

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

Purpose. To study approaches to the quantitative assessment of breast arterial calcification (BAC) – a new surrogate marker of high cardiovascular risk in women, to determine the most detailed way to quantify BAC and to assess the reproducibility of these parameters.

Material and methods. Mammograms of 1,078 women were analyzed for the presence of BAC. The intraoperator reproducibility of the assessment of the severity of BAC using a 12-point scale (Margolies L et al., 2016) was studied by analyzing 20 mammograms by the same operator twice with an interval of at least 2 weeks. Inter-operator reproducibility was studied by analyzing 99 mammograms by two independent operators.

Results. When assessing the intraoperative reproducibility of the total score for each mammary gland, the exact coincidence of the results was noted in 70% (95% confidence interval [CI] 53.5-83.4), in cases of difference of no more than 1 point – in 27.5% (95%CI 14.6-43.9), only in 1 case the difference in assessments was 2 points. No systematic error was found between the two measurements ($p=1.0$), the correlation coefficient was $rs=0.973$. The assessment of inter-operator reproducibility showed that the exact coincidence of indicators was present in 48.5% (95%CI 41.3-55.7), in 91.4% (95% CI 86.6-94.9) cases, the total score for each the mammary gland differed by no more than 1 point. There was no systematic error between the measurements of the two experts ($p=0.438$), the correlation coefficient was $rs=0.942$.

Conclusion. A good intraoperator and interoperator reproducibility of indicators of the severity of BAC on a 12-point scale has been shown, which makes it possible to recommend it for use in science and practice.

Key words: breast arterial calcification, mammograms, reproducibility.

For citation: Bochkareva E.V., Butina E.K., Bayramkulova N.Kh., Abdalova O.V., Kutsenko V.A., Drapkina O.M. Assessment of the Severity of Breast Artery Calcification on a Mammogram: Intraoperator and Interoperator Reproducibility. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5): 688-695. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-07.

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

Received/Поступила: 01.07.2021

Accepted/Принята в печать: 12.08.2021

Введение

Несмотря на все предпринимаемые усилия, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти женского населения в мире [1], но динамика этого показателя среди женщин молодых возрастных групп имеет значительно менее благоприятный характер, чем у мужчин [2,3]. Одной из причин недостаточной эффективности профилактических мероприятий признается неудовлетворительная валидность у женщин существующих в настоящее время алгоритмов стратификации сердечно-сосудистого (СС) риска [4,5].

В настоящее время за рубежом в качестве перспективного маркера СС риска рассматривается кальциноз артерий молочной железы (КАМЖ), который причислен к «пяти основным проблемам женского здоровья в профилактической кардиологии» [6,7]. КАМЖ относится к так называемому кальцинозу Менкеберга, локализованному в медиальной оболочке мелких и средних артерий, чем отличается от кальциноза интимы сосуда, связанного с атеросклеротическим процессом и формированием липидной бляшки. На маммограммах КАМЖ легко визуализируется как бесструктурные/аморфные участки кальциноза по ходу артерии, часто связанные в 2 параллельные линии, так называемые «трамвайные пути» (tram tracks) [8,9], и рассматривается рентгенологами в качестве доброкачественной находки.

Показано, что КАМЖ ассоциируется с более высокой распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни, а также с более высокими показателями смертности от этих заболеваний [10]. Отмечена более высокая частота КАМЖ при сахарном диабете, хронической болезни почек, заболеваниях периферических артерий, остеопорозе [10]. Добавление КАМЖ к стандартным алгоритмам оценки СС риска Framingham Risk Score и Pooled Cohort Equation повышает точность прогнозирования ИБС [11,12]. Ожидается, что уже в среднесрочной перспективе КАМЖ будет официально включен в систему оценки риска у женщин в пери- и постменопаузе.

Существует согласованное мнение, что при оценке КАМЖ как маркера сердечно-сосудистого риска необходимо учитывать степень его тяжести [8,11]. Показано, что у женщин с тяжелым КАМЖ вероятность ССЗ выше, чем при более легком кальцинозе [11,13]. Кроме того, слабо и сильно выраженный КАМЖ могут являться индикаторами разных по форме и стадии патологических состояний, в связи с чем количественная оценка степени тяжести КАМЖ необходима для более глубокого изучения патофизиологических механизмов, определяющих значение КАМЖ как биомаркера [14].

В настоящее время ведутся исследования по разработке автоматических методов количественной оценки КАМЖ по цифровым маммограммам, что является сложной и пока не решенной задачей из-за технических проблем, связанных с топологией сосудов (пересечениями и ветвлением артерий) [8]. Индивидуальные различия в плотности ткани молочной железы (МЖ) также затрудняют автоматическую оценку тяжести кальциноза [8].

Во всех известных в настоящее время исследованиях применяется визуальная оценка тяжести КАМЖ с помощью так называемых полуколичественных шкал, однако применяемые подходы сильно различаются, далеко не всегда приводятся данные о воспроизводимости оцениваемых параметров. Общепризнанные стандартизованные критерии визуальной количественной оценки КАМЖ на маммограмме в настоящее время отсутствуют.

Чаще всего определяется только сам факт наличия КАМЖ по принципу «да»/«нет» (двухранговая шкала), без учета плотности кальциноза и числа кальцинированных артерий (табл. 1) [15-19]. Реже оценивается плотность кальцинатов артерий и приводятся критерии, характеризующие легкий, умеренный и тяжелый кальциноз (оценка 0, 1, 2, 3) [20-23]. Значительно реже, помимо плотности кальциноза, принимается в расчет число кальцинированных артерий, также с 4-ранговой оценкой [24-27]. Только в 2 исследованиях, помимо числа вовлеченных артерий и плотности кальциноза, учитывается протяженность кальцинированных участков [11,12].

На сегодняшний день наиболее детализированной является 12-балльная шкала, впервые предложенная L. Margolies и соавт. [11], предусматривающая оценку числа кальцинированных артерий, протяженность и плотность кальциноза. Степень тяжести КАМЖ, определенная с помощью данной шкалы положительно коррелирует с тяжестью кальциноза коронарных артерий по данным компьютерной томографии, что свидетельствует о хорошей информативности в отношении ИБС [11]. Преимуществами данной шкалы являются четкие и понятные характеристики наиболее трудно оцениваемого показателя (критерия) – плотности кальцинатов, а также 12-ранговый уровень оценки, что дает возможность более глубокого изучения роли КАМЖ как биомаркера в научных исследованиях, а также точнее оценивать степень тяжести КАМЖ при анализе маммограмм в рутинной медицинской практике. К сожалению, в доступной литературе мы не нашли сведений о внутри- и межоператорской воспроизводимости результатов оценки степени тяжести КАМЖ с помощью данной шкалы.

Цель исследования – изучить известные на сегодня подходы к количественной оценке КАМЖ – нового

Table 1. Methods of visual quantitative assessment of the severity of breast artery calcification according to the literature
Таблица 1. Способы визуальной количественной оценки тяжести КАМЖ по данным литературы

Оцениваемые критерии/признаки кальциноза	Градации, степень тяжести КАМЖ	Источники
Наличие или отсутствие кальциноза без учета его плотности и числа кальцинированных артерий	«да» / «нет»	Kemmeren M. (1998) [17]; Yildiz S. (2008) [18]; Sarrafzadegan N. (2009) [19]; Sedighi N. (2011) [15]; Ahn K.J. (2011) [16];
Плотность кальциноза без учета числа кальцинированных артерий	0 – нет 1 – легкий 2 – умеренный 3 – тяжелый	Maas A.H.E.M. (2006) [20]; Erdogmus B. (2013) [23]; Büyükkaya R. (2014) [22]; Sankaran P.P. (2019) [21]
Плотность кальциноза и число кальцинированных артерий	0 – нет 1 – легкий 2 – умеренный 3 – тяжелый	Yağtu M. (2015) [25]; Mostafavi L. (2015) [24]; Ruzicic D. (2018) [26]; Kelly B.S. (2018) [27]
Плотность кальциноза, число кальцинированных артерий и максимальная протяженность кальциноза	нет – 0 баллов [11,12]; легкий – 1-3 баллов [11], 1-6 баллов [12] тяжелый – 4-12 баллов [11], 7-12 баллов [12]	Margolies L. (2016) [11]; Yoon Y.E. (2019) [12]
КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы		

суррогатного маркера высокого сердечно-сосудистого риска у женщин, определить наиболее детализированный способ количественной оценки КАМЖ и оценить воспроизводимость измеряемых параметров.

Материал и методы

На предмет наличия КАМЖ были проанализированы маммограммы 1078 женщин, последовательно прошедших маммографию за период с 01.2019 по 12.2019 г. в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Всего выявлено 103 женщины с КАМЖ. В анализ воспроизводимости включено 99 маммограмм женщин, имеющих обе молочные железы. Маммограммы 4 женщин с одной МЖ после оперативного лечения в анализ не включались.

Стандартные полноформатные цифровые маммограммы выполнялись в краниокаудальной и медиолатеральной косой проекциях на маммографической системе Mammomat Fusion (Siemens, Германия). Все маммограммы просматривались на 5 Мп монохромном жидкокристаллическом мониторе Radiforce GX 540 (диагональ 540 мм). Для использования на усмотрение рентгенолога были доступны все стандартные инструменты, включая увеличение и инверсию.

Все маммограммы с наличием КАМЖ были оценены слепым методом двумя независимыми специалистами, которые не знали клинических данных пациентов и результатов оценки КАМЖ другим оператором. Рентгенологи, осуществлявшие количе-

ственную оценку КАМЖ, предварительно были проинструктированы по способам и критериям оценки каждого из компонентов 12-ранговой шкалы и расчета суммарного балла.

Для определения внутриоператорской воспроизводимости одним и тем же специалистом были оценены 20 маммограмм с наличием КАМЖ. Межоператорская воспроизводимость оценки двух операторов исследована по 99 маммограммам.

Тяжесть КАМЖ оценивали в соответствии с критериями, предложенными Margolies L. и соавт. [11]:

- 1) Количество сосудов с КАМЖ в каждой МЖ, в зависимости от числа вовлеченных артерий, кодировалось от 0 до 6 баллов. При числе вовлеченных артерий >6 присваивалась градация 6 баллов.
- 2) Наибольшая протяженность кальцинированного участка: 0 – отсутствие; 1 балл – <1/3 длины сосуда; 2 балла – от 1/3 до 2/3 длины; 3 балла – >2/3 длины
- 3) Плотность кальциноза в наиболее пораженном сегменте 0 – отсутствие; 1 балл – четкая визуализация просвета и/или поражение только 1 стенки сосуда; 2 балла – затемнение просвета и кальциноз обеих тангенциальных стенок артерии; 3 балла – тяжелый кальциноз без видимого просвета сосуда.

Для каждой МЖ определяли сумму баллов, максимально 12 баллов.

Степень тяжести КАМЖ (легкая, тяжелая) у каждой из обследованных женщин определяли, исходя из по-

Table 2. Intraoperator reproducibility of the assessment of the severity of breast artery calcification in points (20 women, 2 mammary glands in each case)

Таблица 2. Внутриоператорская воспроизводимость оценки степени тяжести КАМЖ в баллах (20 женщин, по 2 МЖ в каждом случае)

Показатель	сопоставления (n)	Точное совпадение		Расхождение 1 балл		Расхождение 2 балла		Расхождение 3 балла		p для наличия систематической ошибки между измерениями	r_s
		n	% (95%ДИ)	n	% (95%ДИ)	n	% (95%ДИ)	n	% (95%ДИ)		
Количество кальцинированных артерий	40	30	75 (58,8-87,3)	10	25 (12,7-41,2)	0	–	0	–	1,0	0,919
Длина кальциноза	40	34	85,0 (70,2-94,3)	6	15,0 (5,7-29,8)	0	–	0	–	1,0	0,919
Плотность кальциноза	40	35	87,5 (73,2-95,8)	5	12,5 (4,2-26,8)	0	–	0	–	1,0	0,900
Сумма баллов по каждой МЖ	40	28	70,0 (53,5-83,4)	11	27,5 (14,6-43,9)	1	2,5 (0,1-13,2)	0	–	1,0	0,973

КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы, МЖ – молочная железа, ДИ – доверительный интервал

казателя суммарного балла. При этом в расчет принимался показатель той МЖ, где сумма баллов была выше. Например: левая МЖ – 5 баллов, правая МЖ – 8 баллов.; тяжесть КАМЖ определяли по показателю правой МЖ 8 баллов.

Градации степени тяжести КАМЖ определяли по шкале Margolies L et al, (2016), легкая 1-3 балла, тяжелая – 4-12 баллов [11], и по шкале Yoon Y.E. и соавт. – легкая 1-6 баллов и тяжелая – 7-12 баллов [12].

Статистический анализ

Определяли воспроизводимость оценки кальциноза по каждому из параметров: число кальцинированных артерий, длина и плотность кальцинатов, а также воспроизводимость суммарного балла по каждой МЖ.

Внутриоператорская воспроизводимость была изучена при анализе маммограмм 20 женщин, по 2 МЖ у каждой из них, таким образом, всего было выполнено 40 сопоставлений каждого из указанных параметров. Интервал между первым и вторым анализом маммограмм составлял ≥ 2 нед. Аналогичным образом при определении межоператорской воспроизводимости оценки КАМЖ двумя специалистами у 99 женщин было выполнено 198 сопоставлений указанных параметров.

При оценке воспроизводимости измерений использованы методы описательной статистики с расчетом медианы ошибки, точности совпадений в абсолютных и относительных показателях с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Наличие систе-

матической ошибки в оценке баллов КАМЖ проведено критерием Вилкоксона. Также рассчитан коэффициент корреляции r_s Спирмена. Для дополнительного анализа использовали метод оценки согласованности показателей Блэнда-Альмана. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Внутриоператорская воспроизводимость

Оценка тяжести кальциноза одним и тем же оператором совпадает очень хорошо (табл. 2). Точное совпадение оценки каждого из параметров (количество артерий, длина и плотность кальциноза) отмечено в 75-85% случаев. Точное совпадение суммарного балла по каждой МЖ отмечено в 70% (95%ДИ 53,5-83,4) случаев, различия не более 1 балла – 27,5% (95%ДИ 14,6-43,9) случаев, и лишь в 1 случае (2,5%, 95%ДИ 0,1-13,2) различие оценок составило 2 балла.

На рис. 1А показано распределение поставленных одним и тем же экспертом суммарных баллов оценки КАМЖ баллов по каждой МЖ при первом и втором анализе маммограмм. Систематической ошибки между двумя измерениями не обнаружено, вероятность значимого сдвига между первой и второй оценками статистически незначима ($p = 1,0$). Коэффициент корреляции показателя суммы баллов по каждой МЖ является весьма высоким $r_s = 0,973$.

Не было ни одного случая изменения степени тяжести КАМЖ (легкая, тяжелая) при повторной слепой оценке этого показателя одним и тем же оператором по двум применявшимся шкалам [11, 12].

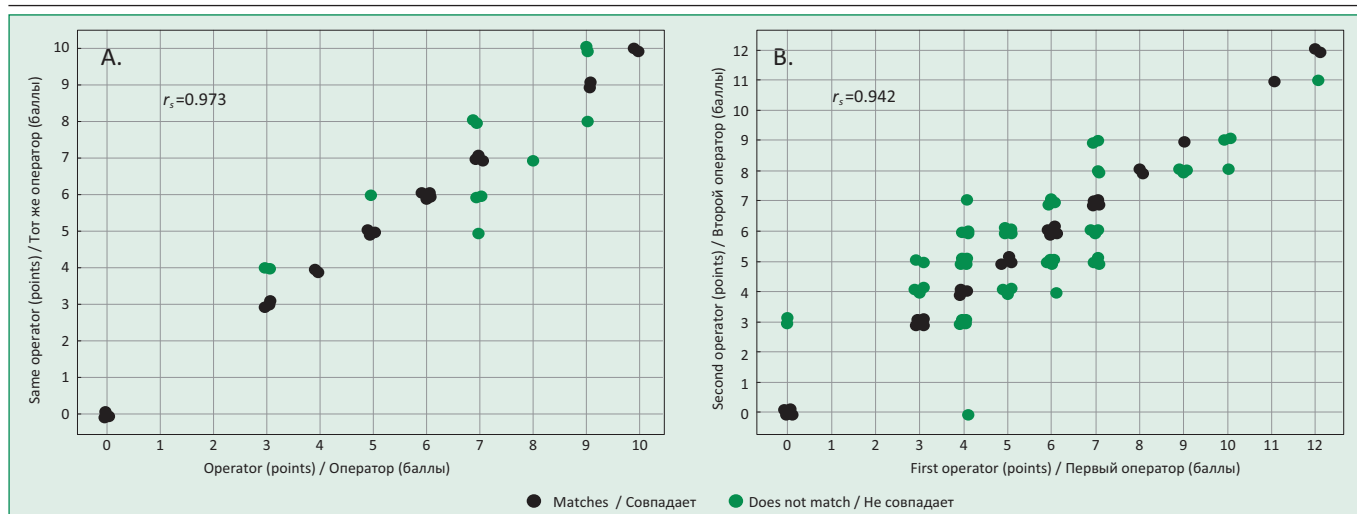


Figure 1. Total score for breast artery calcification for each breast: (A) from the same operator, and (B) from two independent operators

Рисунок 1. Суммарный балл оценки КАМЖ по каждой МЖ: (А) одним и тем же оператором, и (В) двумя независимыми операторами

КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы, МЖ – молочная железа

Межоператорская воспроизводимость

Оценка тяжести кальциноза разными операторами также совпадает достаточно хорошо (табл. 3, рис. 1В). Видно, что подавляющее большинство, >98% оценок двумя операторами каждого из исследуемых параметров (количество артерий, длина и плотность кальциноза) различается не более, чем на 1 балл. Точное совпадение показателя суммарного балла по каждой МЖ отмечено в 48,5% (95%ДИ 41,3-55,7), а в 91,4% (95%ДИ 86,6-94,9) случаев различия составляют не более 1 балла.

Распределение поставленных двумя экспертами баллов показано на рис. 1В. Систематической ошибки между измерениями двумя экспертами не обнаружено ($p=0,438$). Коэффициент корреляции показателя суммы баллов по каждой МЖ составил $r_s=0,942$.

Изучена воспроизводимость оценки разными операторами степени тяжести кальциноза (легкая, тяжелая) при применении двух различных шкал [11,12]. При оценке по шкале [11] расхождение в степени тяжести КАМЖ имелось в 9 случаях, т.е. вероятность неверной постановки диагноза равна 9% (4,2-16,5%),

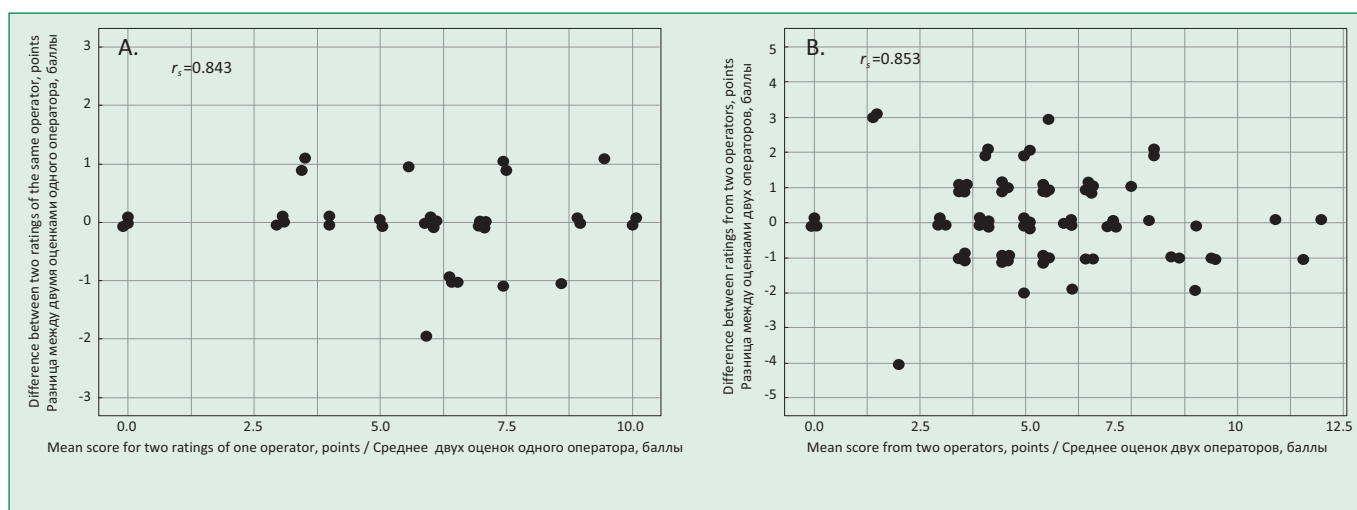


Figure 2. Bland-Altman diagrams of intraoperator (A) and interoperator (B) of the reproducibility of the breast artery calcification total score for each breast.

Рисунок 2. Диаграммы Блэнда-Альтмана внутриоператорской (А) и межоператорской (В) воспроизводимости суммарного балла оценки КАМЖ по каждой МЖ.

Table 3. Interoperator reproducibility of the assessment of the severity of breast artery calcification in points (99 women, 2 mammary glands in each case)

Таблица 3. Межоператорская воспроизводимость оценки степени тяжести КАМЖ в баллах (99 женщин, по 2 МЖ в каждом случае)

Показатель	сопоставления (n)	Точное совпадение		Расхождение 1 балл		Расхождение ≤1 балл		Расхождение 2 балла		Расхождение 3 балла		r для наличия систематической ошибки между измерениями	r _s
		n	% (95%ДИ)	n	% (95%ДИ)	n	% (95%ДИ)	n	% (95%ДИ)	n	% (95%ДИ)		
Количество кальцинированных артерий	198	154	77,8 (61,2-74,6)	40	20,2 (14,8-26,5)	194	98 (94,9-99,4)	4	2,0 (0,6-5,1)	0	–	1,0	0,884
Длина кальциноза	198	135	68,2 (70,2-94,3)	62	31,3 (24,9-38,3)	197	99,5 (97,2-100)	1	0,5 (0-2,8)	0	–	0,175	0,828
Плотность кальциноза	198	145	73,2 (66,5-79,3)	52	26,3 (20,3-33)	197	99,5 (97,2-100)	1	0,5 (0-2,8)	0	–	1,0	0,762
Сумма баллов по каждой МЖ	198	96	48,5 (41,3-55,7)	85	42,9 (35,9-50,1)	181	91,4 (86,6-94,9)	13	6,6 (3,5-11)	4	2,0 (0,6-5,1)	0,438	0,924

КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы, МЖ – молочная железа, ДИ – доверительный интервал

при этом точная оценка степени тяжести КАМЖ сделана примерно у 9 из 10 женщин.

При оценке по второй шкале [12] ошибок расхождение в степени тяжести КАМЖ наблюдалось в 15 случаях, т.е. вероятность неверной постановки диагноза равна 15% (8,7-23,8%), при этом верная оценка тяжести КАМЖ была сделана примерно у 6 из 7 женщин.

Анализ внутриоператорской и межоператорской воспроизводимости оценки КАМЖ с помощью метода Блэнда-Альтмана представлен на рис. 2. Диаграммы демонстрируют высокую согласованность оценки КАМЖ одним и тем же оператором (рис. 2 А) и двумя разными операторами (рис. 2Б). Важно, что в обоих случаях для ненулевых значений показателя не обнаружено значимого возрастания ошибки при увеличении суммарного балла оценки ($r_s=0,843$; $r_s=0,853$).

Таким образом, исследование показало хорошую внутриоператорскую и межоператорскую воспроизводимость показателей, характеризующих степень тяжести КАМЖ с помощью 12-балльной шкалы и достаточно быстрое обучение специалистов применению указанного метода, что позволяет рекомендовать его для научной и практической работы и для научного и практического применения.

Обсуждение

Количественная оценка степени тяжести КАМЖ является необходимым условием для успешного изучения этого показателя как биомаркера в научных ис-

следованиях и как маркера высокого риска различных заболеваний в клинической практике. При этом решающее значение имеет хорошая воспроизводимость результатов, отсутствие значимой зависимости от оператора, что позволяет избежать систематической ошибки при оценке КАМЖ. Проведенное сопоставление оценки КАМЖ с помощью 12-ранговой шкалы [11] показало хорошую внутриоператорскую и межоператорскую воспроизводимость показателей. В 97,5% случаев расхождение в оценках одним и тем же оператором суммарного балла по каждой МЖ не превышало 1 балл ($r_s=0,973$).

При оценке данного показателя двумя операторами расхождение не более 1 балла отмечено в 91,4% случаев ($r_s=0,924$). Расхождение итоговой оценки КАМЖ – легкая или тяжелая степень тяжести по градации [11] – отмечено лишь в 13% случаев, т.е. правильная оценка была сделана у 7 из 8 женщин с КАМЖ, что является хорошим показателем для количественной шкалы.

Одним из преимуществ данной шкалы является наличие дифференцированной 12-балльной градации, что при желании позволяет выйти за рамки предложенной авторами системы оценки степени тяжести КАМЖ (легкая – 1-3 балла, тяжелая 4-12 баллов) [11]. В частности, после проведения соответствующих исследований представляется возможным выделить умеренную (промежуточную) степень тяжести КАМЖ (например, 4-8 баллов) для выявления женщин с умеренным сердечно-сосудистым риском или доклини-

ческим стадиями ССЗ, среди которых своевременные профилактические мероприятия могут принести наибольшую пользу.

В зарубежной литературе имеется значительное число публикаций по проблеме неблагоприятной прогностической значимости КАМЖ, эта информация доступна практически врачам, ассоциация КАМЖ с высоким риском ССЗ является достаточно известным и обсуждаемым феноменом. По данным Европейского общества визуализации МЖ (European Society of Breast Imaging) >80% членов организации осведомлены о связи КАМЖ с ССЗ, >60% указывают на наличие КАМЖ в своем заключении, около 40%, несмотря на отсутствие официальных рекомендаций, направляют женщин с тяжелым КАМЖ к кардиологу и/или уточняют сердечно-сосудистый анамнез [28].

В нашей стране информация о наличии КАМЖ пока остается абсолютно невостребованной со стороны врачей из-за практически полного отсутствия в отечественной медицинской литературе сведений о неблагоприятной прогностической значимости данного показателя. Дефицит сведений по указанной проблеме необходимо восполнить. Представляется целесообразным создавать организационные механизмы, благодаря которым информация о наличии КАМЖ сможет выйти за пределы кабинета маммографии и будет доступна терапевтам, кардиологам, специалистам по профилактической медицине и использована ими для решения задач по профилактике заболеваний.

Следует ожидать, что информация о наличии КАМЖ будет также востребована со стороны пациентов, проходящих маммографию. По данным исследования [29] 95% женщин хотят, чтобы им сообщали о наличии или отсутствии КАМЖ и выражают готовность при наличии кальциноза пройти дополнительное обследование для выявления атеросклеротических заболеваний, в частности, компьютерную томографию коронарных артерий КАМЖ.

Ежегодно в нашей стране и во всем мире миллионы женщин от 40 лет и старше проходят скрининговую маммографию, при этом практически у каждой 10-й женщины потенциально может быть выявлен КАМЖ, свидетельствующий о риске ССЗ и других серьезных заболеваний. По-видимому, этот потенциал можно было бы использовать для реализации профилактических программ среди женского населения, где традиционные шкалы сердечно-сосудистого риска не ра-

ботают должным образом. Оптимальным решением указанной задачи явилось бы создание специальных программных модулей для автоматического выявления и определения степени тяжести КАМЖ, однако разработка такого программного продукта является технически сложной задачей и возможна только в достаточно отдаленной перспективе.

Вместе с тем хорошая воспроизводимость результатов оценки КАМЖ с помощью представленной 12-балльной шкалы позволяет уже в сегодня использовать ее для выявления женщин с риском ССЗ, сахарного диабета, остеопороза, хронической болезни почек с целью их профилактики. У женщин моложе 65 лет в постменопаузе или пременопаузе с наличием КАМЖ, особенно тяжелой степени, необходимо оценить факторы риска, кардиальные или церебральные жалобы и симптомы, клинический статус, и при необходимости провести соответствующее обследование. При отсутствии дополнительныхотягощающих факторов можно ограничиться стандартной консультацией по профилактике ССЗ.

Количественная оценка КАМЖ позволит наиболее полно раскрыть потенциал маммографии как инструмента для выявления женщин с высоким риском ССЗ и других заболеваний, и более эффективно, без дополнительных затрат и увеличения лучевой нагрузки на пациента использовать уже существующую, хорошо развитую инфраструктуру маммографического скрининга для решения задач по снижению заболеваемости среди женского населения.

Благодарность

Авторы выражают благодарность врачам-рентгенологам Коротаевой Наталии Игоревне и Михальской Юлии Вадимовне за помощь в выполнении данного исследования.

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.

References / Литература

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
2. 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.
3. Wilms KA, O'Flaherty M, Capewell S, et al. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011. *Circulation*. 2015;132(11):997-1002. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293.
4. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Ann Intern Med*. 2015;162:266-75. DOI:10.7326/M14-1281.
5. Bui QM, Daniels LB. A review of the role of breast arterial calcification for cardiovascular risk stratification in women. *Circulation*. 2019;139(8):1094-101. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038092.
6. Wenger NK. Transforming cardiovascular disease prevention in women: time for the pygmalion construct to end. *Cardiology*. 2015;130(1):62-8. DOI:10.1159/000370018.
7. Abouzeid C, Bhatt D, Amin N. The top five women's health issues in preventive cardiology. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2018;12:6. DOI:10.1007/s12170-018-0568-7.
8. Cheng JZ, Chen CM, Cole EB, et al. Automated delineation of calcified vessels in mammography by tracking with uncertainty and graphical linking techniques. *IEEE Trans Med Imaging*. 2012;31(11):2143-55. DOI:10.1109/TMI.2012.2215880.
9. Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW. ACR BI-RADS Mammography. In: ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System, 5th Edition. Reston, VA: American College of Radiology; 2013:134-136.
10. Bochkareva EV, Kim IV, Butina EK, et al. Mammographic Screening as a Tool for Cardiovascular Risk Assessing. Part 2. Association of Breast Arterial Calcification and Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):424-30 (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Ким И.В., Бутина Е.К., и др. Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Часть 2. Кальциноз артерий молочной железы - связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(3):424-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-424-430.
11. Margolies L, Salvatore M, Hecht HS, et al. Digital Mammography and Screening for Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:350-60. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.10.022.
12. Yoon YE, Kim KM, Han JS, et al. Prediction of Subclinical Coronary Artery Disease With Breast Arterial Calcification and Low Bone Mass in Asymptomatic Women: Registry for the Women Health Cohort for the BBC Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 1):1202-11. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.07.004.
13. Polonsky TS, Greenland P. Breast Arterial Calcification Expanding the Reach of Cardiovascular Prevention. *Circulation*. 2017;135(6):499-501. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025277.
14. Trimboli RM, Codari M, Guazzi M, Sardanelli F. Screening mammography beyond breast cancer: breast arterial calcifications as a sex-specific biomarker of cardiovascular risk. *Eur J Radiol*. 2019;119:108636. DOI:10.1016/j.ejrad.2019.08.005.
15. Sedighi N, Radmard AR, Radmehr A, et al. Breast arterial calcification and risk of carotid atherosclerosis: Focusing on the preferentially affected layer of the vessel wall. *Eur J Radiol*. 2011;79(2):250-6. DOI:10.1016/j.ejrad.2010.04.007.
16. Ahn KJ, Kim YJ, Cho HJ, et al. Correlation between breast arterial calcification detected on mammography and cerebral artery disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(4):957-64. DOI:10.1007/s00404-010-1742-4.
17. Kemmeren M, van Noord PA, Beijerink D, et al. Arterial calcification found on breast cancer screening mammograms and cardiovascular mortality in women the DOM Project. *Am J Epidemiol*. 1998;147(4):333-41. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a009455.
18. Yildiz S, Yildiz A, Ertug N, et al. Association of breast arterial calcification and carotid intima-media thickness. *Heart Vessels*. 2008;23(6):376-82. DOI:10.1007/s00380-008-1058-5.
19. Sarrafzadegan N, Ashrafi F, Noorbakhsh M, et al. Association of breast artery calcification with coronary artery disease and carotid intima-media thickness in premenopausal women. *East Mediterr Health J*. 2009;15(6):1474-82.
20. Maas AHEM, van der Schouw YT, Mali WPTHM, van der Graaf Y. Progression of calcifications in breast arteries in women at high risk for coronary heart disease events. *Neth Heart J*. 2006;14(9):287-91.
21. Sankaran PP, Rao P, Koteswara P. Association of vascular calcification of breast with carotid intima media thickness. *Pol J Radiol*. 2019;84:e335-e339. DOI:10.5114/pjr.2019.88064.
22. Büyükkaya R, Büyükkaya A, Altunkaş A, et al. Breast arterial calcifications and carotid-intima thickness and hemodynamics: Is there any association? *Anadolu Kardiyol Derg*. 2014;14(4):378-82. DOI:10.5152/akd.2014.4705.
23. Erdogmus B, Büyükkaya R, Büyükkaya A, Yazici B. Relationship between breast arterial calcifications detected on mammography and brachial artery intima-media thickness. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125(3-4):100-4. DOI:10.1007/s00508-013-0322-6.
24. Mostafavi L, Marfori W, Arellano C, et al. Prevalence of coronary artery disease evaluated by coronary CT angiography in women with mammographically detected breast arterial calcifications. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122289. DOI:10.1371/journal.pone.0122289.
25. Yağtu M. Evaluating the Association between Breast Arterial Calcification and Carotid Plaque Formation. *J Breast Health*. 2015;11(4):180-5. DOI:10.5152/tjbh.2015.2544.
26. Ruzicic D, Dobric M, Vukovic M, et al. The correlation of SYNTAX score by coronary angiography with breast arterial calcification by digital mammography. *Clin Radiol*. 2018;73(5):454-9. DOI:10.1016/j.crad.2017.12.002.
27. Kelly BS, Scanlon E, Heneghan H, et al. Breast Arterial Calcification on screening mammography can predict significant Coronary Artery Disease in women. *Clin Imaging*. 2018;49:48-53. DOI:10.1016/j.clinimag.2017.10.021.
28. Trimboli RM, Capra D, Codari M, et al. Breast arterial calcifications as a biomarker of cardiovascular risk: radiologists' awareness, reporting, and action. A survey among the EUSOBI members. *Eur Radiol*. 2021;31(2):958-66. DOI:10.1007/s00330-020-07136-6.
29. Margolies LR, Yip R, Hwang E, et al. Breast arterial calcification in the mammogram report: the patient perspective. *Am J Roentgenol*. 2019;212(1):209-14. DOI:10.2214/AJR.18.20171.

About the Authors / Сведения об авторах:

Бочкарева Елена Викторовна [Elena V. Bochkareva]
ORCID 0000-0003-0836-7539

Бутина Екатерина Кронидовна [Ekaterina K. Butina]
eLibrary SPIN 1170-0594, ORCID 0000-0003-2960-7044

Байрамкулова Нюрджан Хусейвна
[Nyurdzhan Kh. Bayramkulova]
ORCID 0000-0002-0883-1955

Абдалова Ольга Владимировна [Olga V Abdalova]
ORCID 0000-0002-7261-1682

Куценко Владимир Александрович [Vladimir A. Kutsenko]
eLibrary SPIN 8567-1789, ORCID 0000-0001-9844-3122

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

Цифровая профилактика инсульта на базе социальной сети: возможности, результаты и перспективы

Демкина А.Е.^{1,2*}, Беззубцева М.В.³, Рябинина М.Н.⁴, Котляр Я.А.⁵, Кельн О.Л.⁶, Сарапулова А.В.⁷, Жетишев Р.Р.⁸, Куваев В.С.⁹, Максимова М.Ю.⁵, Погосова Н.В.¹, Жетишева И.С.¹⁰

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

² Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

³ Медицинский центр «Саквояж здоровья», Воронеж, Россия

⁴ ОАО «Санаторий «Южное взморье», Сочи, Россия

⁵ Научный центр неврологии, Москва, Россия

⁶ Клинический госпиталь «Мать и дитя», Тюмень, Россия

⁷ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁸ Городская поликлиника №166, Москва, Россия

⁹ Клиника «Фомина», Москва, Россия

¹⁰ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Кабардино-Балкарская Республика, Россия

Цель. Изучить возможности и ограничения социальной сети как цифрового медицинского инструмента, направленного на совершенствование программ первичной и вторичной профилактики инсульта у лиц молодого возраста.

Материал и методы. Исследование выполнено в формате онлайн-обучения добровольцев. На первом этапе работы проведен анонс онлайн-школы «Инсульт у молодых» в 8 медицинских блогах. В рамках проведения школы для читателей (n=1354) был создан специальный аккаунт. На втором этапе из 1354 слушателей были отобраны 49 респондентов (4% мужчин, средний возраст 24,4±5,2 лет), которым было проведено анкетирование «Осведомленность о факторах риска (ФР) и симптомах инсульта среди пользователей социальных сетей» до и после проведения онлайн-школы.

Результаты. Аудитория онлайн-школы в большей степени женская (91%), на возрастную категорию от 25 до 34 лет приходилось 43% читателей. Общее количество людей, которые прослушали и прочитали материал онлайн-школы – 8712 человек. Из опрошенных 17% работали в системе здравоохранения, а у 22% респондентов был в анамнезе инсульт. Среди респондентов второго этапа 38 (78%) человек ранее самостоятельно проводили поиск информации об инсульте, а 30 (61%) получали эту информацию пассивно от медицинских работников в 2020 г. До начала онлайн-школы большинство респондентов (более 60%) были осведомлены о 2-х факторах риска (ФР) инсульта из 7 (дислипидемия, артериальная гипертензия) и о 3-х признаках инсульта из 6 (опущение половины лица, слабость в конечностях, затруднение речи). Менее 40% участников считали ФР инсульта сахарный диабет, другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение и употребление алкоголя; менее 20% знали о таких симптомах инсульта, как нарушение зрения, координации и очень сильная головная боль. После проведения онлайн-обучения наибольший прирост знаний был выявлен о следующих ФР – курение и другие ССЗ (p<0,05); симптомах инсульта – головная боль, опущение половины лица (p<0,05).

Заключение. Онлайн-школа вызвала интерес как у медицинских работников, так и у лиц без медицинского образования, в том числе, перенесших инсульт. Большинство респондентов считали, что знают, как предотвратить инсульт (более 80%) и смогут оказать первую помощь человеку с инсультом (более 90%). При этом до начала обучения осведомленность о ФР и симптомах инсульта была невысокой, даже несмотря на то, что в исследование были включены медицинские работники и лица, перенесшие инсульт. Онлайн-обучение привело к увеличению осведомленности о некоторых ФР и симптомах инсульта. Социальная сеть может быть одним из инструментов медицинской профилактики инсульта у лиц молодого возраста, однако при планировании программы необходимо учитывать способ подачи материала и его читабельность.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, инсульт, социальная сеть, первичная профилактика, вторичная профилактика, онлайн-школа, Инстаграм.

Для цитирования: Демкина А.Е., Беззубцева М.В., Рябинина М.Н., Котляр Я.А., Кельн О.Л., Сарапулова А.В., Жетишев Р.Р., Куваев В.С., Максимова М.Ю., Погосова Н.В., Жетишева И.С. Цифровая профилактика инсульта на базе социальной сети: возможности, результаты и перспективы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):696-701. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-09.

Social Network-Based Digital Stroke Prevention: Opportunities, Results and Prospects

Demkina A.E.^{1,2*}, Bezzubtseva M.V.³, Ryabinina M.N.⁴, Kotlyar Ya.A.⁵, Keln O.L.⁶, Sarapulova A.V.⁷, Zhetishev R.R.⁸, Kuvaev V.S.⁹, Maksimova M.Y.⁵, Pogossova N.V.¹, Zhetisheva I.S.¹⁰

¹ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

² Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russia

³ Medical Center of the City of Voronezh, Voronezh, Russia

⁴ Sanatorium "Yuzhnoe Vzmorye", Sochi, Russia

⁵ Research Center of Neurology, Moscow, Russia

⁶ Clinical hospital "Mother and Child", Tyumen, Russia

⁷ Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russia

⁸ Moscow State Polyclinic №166, Moscow, Russia

Aim. To study the possibilities and limitations of the social network as a digital medical tool, which is aimed at improving programs for primary and secondary stroke prevention in young people.

Material and methods. The study was carried out in the format of online training for volunteers. At the first stage of the work, the online school "Stroke in Young People" was announced in 8 medical blogs. As part of the school, a special account was created for readers (n=1354). At the second stage, 49 respondents (4% of men, whose average age was 24.4±5.2 years) were selected from 1354 listeners, who were surveyed on "Awareness of risk factors and stroke symptoms among users of social networks" before and after the online school.

Results. The online school audience is predominantly female (91%), and 43% of readers were in the 25-34 age group. The total number of people who listened to and read the online school material is 8712 people. 17% worked in the healthcare system, and 22% of respondents had a history of stroke. 38 (78%) people of the 2nd stage among the respondents independently searched for information about stroke earlier, and 30 (61%) received this information passively from medical workers in 2020. Before the online school start, the majority of respondents (over 60%) were aware of 2 out of 7 stroke risk factors (dyslipidemia and arterial hypertension) and 3 out of 6 stroke signs (drooping of the face half, weakness in the limbs and difficulty speaking). Less than 40% of the participants considered the stroke risk factors for diabetes mellitus, other cardiovascular diseases (CVD), obesity, and alcohol use; less than 20% were aware of stroke symptoms such as impaired vision and coordination and very severe headache. After completing online learning, the greatest increase in knowledge was found among the following risk factors – smoking and other CVDs (p<0.05); stroke symptoms – headache and drooping of the face half (p<0.05).

Conclusion. The online school aroused interest among healthcare workers and people without medical education, including those with stroke. Most of the respondents believed that they knew how to prevent a stroke (over 80%) and would be able to provide first aid to a person with a stroke (over 90%). At the same time, the awareness of risk factors and stroke symptoms was low prior to the start of learning, even though the study included healthcare workers and stroke survivors. Online learning has led to increased awareness of some risk factors and stroke symptoms. Social media can be one of the tools for medical prevention of stroke in young people, but program planning should take into account the way the material is presented and its readability.

Keywords: diseases of the circulatory system, stroke, social network, primary prevention, secondary prevention, online school, Instagram.

For citation: Demkina A.E., Bezzubtseva M.V., Ryabinina M.N., Kotlyar Ya.A., Keln O.L., Sarapulova A.V., Zhetishev R.R., Kuvaev V.S., Maksimova M.Y., Pogossova N.V., Zhetisheva I.S. Social Network-Based Digital Stroke Prevention: Opportunities, Results and Prospects. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):696-701. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-09.

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

Received/Поступила: 20.06.2021

Accepted/Принята в печать: 27.07.2021

Введение

Технологический прогресс и бурное развитие интернета стремительно меняют способы взаимодействия медицинских работников между собой, а также с пациентами. В настоящее время такие социальные сети, как Instagram, Facebook, Twitter, YouTube уже используются для обучения медицинского персонала, предоставления информации пациентам (проект «Вместе за здоровые сердца» при поддержке ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Национального Общества профилактической кардиологии) или врачам как на территории Российской Федерации, так и в европейских странах [1,2].

Зачастую все больше ученых и практикующих врачей сходятся во мнении, что использование социальных сетей для продвижения, обсуждения знаний, исследований, проектов, новостей в области здравоохранения стало одним из наиболее эффективных способов коммуникации, отчасти более полезным и оперативным, чем традиционные методы [3]. Так, использование социальных сетей показало свою эффективность при обучении пациентов с ожирением, сахарным диабетом [4,5].

Ранее на территории Российской Федерации впервые было проведено пилотное исследование, касающееся апробирования возможностей социальной сети

в качестве платформы первичной профилактики болезней системы кровообращения, являющихся ведущей причиной смертности в нашей стране [2]. В ходе работы были выявлены определенные ограничения и перспективы применения данной социальной сети в качестве инструмента первичной профилактики.

Настоящее исследование является продолжением вышеописанной работы, впервые проводится на территории Российской Федерации, и посвящено поиску методов совершенствования как первичных, так и вторичных программ профилактики инсульта у молодых людей в возрасте до 40 лет на базе социальной сети.

Цель исследования – изучить возможности и ограничения социальной сети как цифрового медицинского инструмента, направленного на совершенствование программ первичной и вторичной профилактики инсульта у лиц молодого возраста.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения г. Москвы. От всех участников получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе было объявлено анонсирование проведения открытой онлайн-школы «Инсульт у молодых» в 8 медицинских блогах с 17 по 24 октября 2020 г.: @doc_4_you и @kardiolog_mv (блоги о кардиологии); @neurology_concilium_zhetishev, @doctor_kotlyar, @doc.olgakeln (блоги о неврологии), @revmatolog_sarapulova (блог о ревматологии), @true_gyn (блог о гинекологии), @dr.v.kuvaev (блог о гематологии).

Для проведения онлайн-школы был создан специальный аккаунт @insult.u.molodjh, количество читателей которого на 24 октября 2020 г. составило 1354 человека. Онлайн-школа «Инсульт у молодых» включала в себя текстовые публикации для пациентов по темам: «Профилактика инсульта», «Симптомы инсульта» и онлайн-лекцию «Причины и факторы риска инсульта у молодых». Для врачей были проведены онлайн-лекции по темам: алгоритм диагностического поиска при криптогенном инсульте, основные причины инсульта у людей в возрасте до 40 лет, инсульт у детей, инсульт во время беременности и после родов, неврологические причины инсульта у молодых, заболевания кроветворной системы, которые могут приводить к инсульту, открытое овальное окно и инсульт.

Формат обучения – публикации до 4 тыс. знаков и лекции открытого доступа продолжительностью 60 мин.

С целью изучения эффективности образовательной онлайн-школы на втором этапе из 1354 слушателей электронным генератором случайных чисел были отобраны 49 респондентов (47 [95,9%] женщин, средний возраст $24,4 \pm 5,2$ лет), которым было проведено анкетирование «Осведомленность о факторах риска и симптомах инсульта среди пользователей социальной сети Инстаграм» до проведения научной школы. Повторное анкетирование по окончании образовательной программы прошли 45 человек (табл. 1).

Статистическая обработка данных. Для статистической обработки данных были использованы методы описательной статистики с указанием для категориальных переменных числа и доли субъектов в каждой категории. Для сравнения доли субъектов с ответом «Да» до и после обучения был использован точный тест Мак-Немара. Статистическая обработка выполнялась в программе Stata 14. За уровень статистической значимости было принято значение 0,05.

Результаты

Аудитория онлайн-школы «Инсульт у молодых» в большей степени была женская (91,0%; $n=1232$), на возрастную категорию 25 до 34 лет приходилось 43% читателей ($n=582$), в возрасте от 35 до 44 лет – 31,9% ($n=433$), 45-54 года – 10,0% ($n=135$). До 20% подписанных читателей медицинских блогов

Table 1. Questionnaire «Awareness of risk factors and stroke symptoms among participants of the online school»

Таблица 1. Анкета «Осведомленность о факторах риска и симптомах инсульта среди онлайн-школы»

Вопрос	Варианты ответа
1. Возраст	
2. Ваш пол	
3. Имеете ли Вы отношение к медицине?	Врач, ординатор, студент, не имею
4. Ваше образование	Среднее, высшее
5. Назовите самые частые причины смерти молодых людей в России (открытый вопрос)	
6. Имеете ли Вы представление о «хорошем» и «плохом» холестерине?	Да, нет
7. Считаете ли Вы высокое давление фактором риска болезней системы кровообращения?	Да, нет
8. Были ли у Вас инсульты?	Да, нет
9. Видели ли Вы или слышали какую-либо информацию об инсульте в этом году? Если да, то где? (открытый вопрос)	Да, нет ----- -----
10. Пытались ли Вы самостоятельно найти информацию об инсульте? Если да, то где? (открытый вопрос)	Да, нет -----
10. Сможете ли Вы определить, что у человека произошёл инсульт?	Да, нет
11. Какие признаки инсульта Вы знаете? (да/нет)	- Опухание половины лица - Слабость в руке/ноге - Затруднение речи - Нарушение зрения - Нарушение координации и походки - Очень сильная головная боль
12. Знаете ли Вы как оказать первую помощь человеку с инсультом?	Да, нет
13. Какие состояния увеличивают риск инсульта? (да/нет)	- Курение - Алкоголь - Наркотики - Гипертония - Болезни сердца - Сахарный диабет - Ожирение
14. Знаете ли Вы, что может сделать человек, чтобы у него не случился инсульт?	Да, нет

Table 2. Social and demographic characteristics of respondents

Таблица 2. Социально-демографическая характеристика респондентов

Параметр		Количество человек/процент (%)	
		До проведения школы (n=49)	После проведения школы (n=45)
Возраст, n (%)	Молодой (18-44 лет)	47 (96)	45 (100)
	Средний (45-59 лет)	2 (4)	0
Пол, n (%)	Мужской	2 (4)	2 (4)
	Женский	47 (96)	43 (96)
Отношение к медицине, n (%)	Да	17 (35)	16 (36)
	Нет	32 (65)	29 (64)
Образование	Среднее	11 (24)	10 (22)
	Выше среднего	38 (76)	35 (78)
Инсульт в анамнезе		11 (22)	11 (24)
Данные представлены в виде М±SD, если не указано иное			

проживали в г. Москве, до 5% – в г. Санкт-Петербурге. Общее количество людей, которые прослушали и прочитали материал онлайн-школы, составило 8712 человек, общее вовлечение (комментарии, репосты, сохранение материала) – 470 человек. Характеристика лиц, включенных в исследование представлена в табл. 2.

Среди респондентов 38 (78%) человек самостоятельно проводили поиск информации об инсульте ранее, а 30 (61%) получали эту информацию пассивно от медицинских работников в 2020 г.

До начала онлайн-школы большинство респондентов (67%) были осведомлены о таких факторах инсульта, как холестерин и его формы, повышенный уровень артериального давления. Менее 40% опрошенных знали о том, что сахарный диабет и другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) могут влиять

на развитие инсульта, а менее 30% были осведомлены о таких факторах риска, как алкоголь и ожирение. Наиболее значимый прирост осведомленности о факторах риска после проведения онлайн-обучения был выявлен в отношении курения, холестерина, другие ССЗ и сахарного диабета. При этом статистически значимая динамика была определена только для курения и других ССЗ. Онлайн-обучение практически не привело к увеличению доли респондентов с положительным ответом по такому фактору риска инсульта, как употребление алкоголя (табл. 3).

В результате первичного анкетирования установлено, что 82% респондентов считали, что могут оказать первую помощь человеку с инсультом. При этом более 70% участников были осведомлены о трех наиболее частых признаках инсульта (опущение половины лица, слабость в конечностях, затруднение речи), а о таких симптомах, как нарушение зрения, координации и очень сильной головной боли знали менее 20% респондентов. В исследовании выявлено процентное увеличение доли субъектов с ответом «Да» после обучения по всем признакам инсульта, однако статически значимая тенденция получена среди лишь для признаков «опущение половины лица и головная боль» (табл. 4).

Обсуждение

Социальные сети могут быть использованы для обучения пациентов и создания цифровых профилактических программ. Так, ранее была установлена эффективность образовательных программ в отношении таких факторов риска ССЗ, как сахарный диабет, ожирение [4,5]. В проведенном исследовании обучение в онлайн-школе также привело к увеличению осведомленности респондентов в отношении практически всех факторов риска инсульта. При этом обращает на себя внимание факт изначально низкой осведомленности респондентов в отношении таких факторов риска, как курение, употребление алкоголя, ожирение, другие ССЗ, сахарный диабет.

Table 3. Participants' awareness of risk factors for stroke

Таблица 3. Осведомленность участников о факторах риска инсульта

Осведомленность о факторе риска	Доля субъектов с ответом «Да»			p (McNemar)
	До обучения	После обучения	Δ, %	
Холестерин, n (%)	33 (67,3)	40 (88,9)	+21,6	0,057
Курение, n (%)	15 (30,6)	25 (55,6)	+25,0	0,0018
Алкоголь, n (%)	12 (24,5)	17 (37,8)	+3,3	0,125
Артериальная гипертензия, n (%)	36 (73,5)	38 (84,4)	+10,9	0,070
Другие сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	16 (32,7)	23 (51,1)	+18,4	0,0386
Сахарный диабет, n (%)	18 (36,7)	22 (48,9)	+12,2	0,070
Ожирение, n (%)	14 (28,6)	17 (37,8)	+9,2	0,125

Table 4. Participants' knowledge of the stroke signs

Таблица 4. Знания участников о признаках инсульта

Признак инсульта	Доля субъектов с ответом «Да»			p (McNemar)
	До обучения	После обучения	Δ, %	
Опушение половины лица, n (%)	40 (81,6)	42 (93,3)	+11,7	0,0313
Слабость в конечностях, n (%)	38 (75,6)	39 (86,7)	+11,1	0,289
Затруднение речи, n (%)	39 (79,6)	40 (88,9)	+9,3	0,180
Нарушение зрения, n (%)	10 (20,4)	16 (35,6)	+15,2	0,109
Нарушение координации и походки, n (%)	8 (16,0)	9 (20,0)	+4,0	0,625
Очень сильная головная боль, n (%)	7 (14,3)	12 (26,7)	+12,4	0,0156

В настоящее время социальная сеть Instagram насчитывает более 1000 млн активных пользователей и предоставляет возможность делиться изображениями, текстовыми публикациями и видео-лекциями, что открывает массу возможностей для обучения [6]. Основными пользователями социальной сети являются люди в возрасте до 40 лет, с большей активностью в сети женщин. Анализ аудитории онлайн-школы позволил также определить вышеописанные тренды: обучение прошли люди более молодого возраста, преимущественно женского пола. Однако, по мнению авторов публикации, это не является ограничением подобных онлайн-программ, учитывая значимую роль женщины в отношении сохранения здоровья в семье [7]. При этом общая вовлеченность проведенной онлайн-школы составила 5% (n=470) от общего количества людей, которые прослушали и прочитали материалы школы, что несколько ниже вовлеченности в ранее проведенном авторами исследовании, где эта цифра была равна 9,2% [2]. Более низкое вовлечение в онлайн-школе «Инсульт у молодых» может быть связано со сложной тематикой настоящей работы.

До начала настоящей образовательной программы более половины респондентов получали информацию об инсульте ранее, в том числе, и с помощью активного поиска самостоятельно. Это, вероятнее всего, связано с тем, что в составе респондентов были медицинские работники, а также лица, перенесшие инсульт. Очень важным представляется такой факт, что наличие инсульта в анамнезе не оказывало влияния на знания о факторах риска, симптомах инсульта (за исключением одного симптома) и правилах оказания первой помощи. По мнению авторов статьи это вызвано тем, что информирование в стенах лечебных учреждений является недостаточно эффективным и диктует необходимость поиска способов улучшения информирования пациентов [8].

Обучение в школе «Инсульт у молодых» привело к увеличению правильных ответов в отношении всех факторов риска и знаний о признаках инсульта. Однако,

даже при итоговом опросе после обучения осведомленность о таких факторах риска как ожирение, употребление алкоголя и сахарный диабет, а также таких симптомах инсульта как нарушение зрения, координации и походки, сильная головная боль была менее 50%. Возможно, это связано с тем, что читабельность любых онлайн-ресурсов для пациентов представляет отдельную проблему, так как большинство людей не понимают предоставленную им информацию [9-11]. Еще одной причиной таких результатов могли быть формат и длительность видео-лекций, ведь, как показывают результаты исследований, наиболее оптимальными для восприятия являются короткие видеоролики в виде диалога «врач-пациент» [12].

Таким образом, при планировании профилактической программы в социальной сети как элемента цифровой профилактики необходимо учитывать эпидемиологические факторы (половой и возрастной состав), способ подачи материала и его читабельность.

Закключение

Онлайн-школа «Инсульт у молодых» вызвала интерес как у медицинских работников, так и среди лиц без медицинского образования, в том числе, перенесших инсульт. Большинство респондентов считали, что знают, как предотвратить инсульт (более 80%) и смогут оказать первую помощь человеку с инсультом (более 90%). При этом знания о факторах риска и симптомах инсульта до начала обучения были невысокими: осведомленность о 5 факторах риска из 7 представленных была ниже 40%, и о 3 симптомах инсульта из 6 – ниже 20%, несмотря на то, что в исследование были включены медицинские работники и лица, перенесшие инсульт. Большая часть респондентов (>60%) знала о том, что дислипидемия и АГ являются фактором риска инсульта и была осведомлена о наиболее частых симптомах инсульта (опущение половины лица, слабость в конечностях, затруднение речи).

Социальная сеть может быть одним из инструментов медицинской профилактики инсульта у лиц молодого возраста, но при планировании программы необходимо учитывать способ подачи материала и его читабельность.

Статья подготовлена авторским коллективом в рамках научно-исследовательской работы (№ ЕГИСУ: АААА-А20-120071090050-1) в соответствии с Программой Департамента здравоохранения города Моск-

вы «Научное обеспечение столичного здравоохранения» на 2020-2022 гг.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование выполнено при поддержке НМИЦ кардиологии.

Funding: The study was carried out with support of National medical research center of cardiology.

References / Литература

1. Hamm MP, Chisholm A, Shulhan J, et al. Social media use by health care professionals and trainees: A scoping review. *Acad Med*. 2013;88:1376-83. DOI:10.1097/ACM.0b013e31829eb91c.
2. Demkina AE, Ryabinina MN, Aksenova GA, et al. Testing the educational program "primary and secondary prevention of cardiovascular diseases" on the basis of social networking service instagram. *Russ J Cardiol*. 2020;25(9):13-9 (In Russ.) [Демкина А.Е., Рябинина М.Н., Аксенова Г.А. и др. Апробирование проведения образовательной программы «Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» на базе социальной сети Инстаграм. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(9):13-9]. DOI:10.1097/ACM.0b013e31829eb91c.
3. Gómez Bravo R, Lygidakis C, Gómez Bravo M, et al. Social media in Healthcare: the power of networking. In: Jordanova M, Lievens F, eds. *Global Telemedicine and eHealth Updates: Knowledge Resources* 8, 2015. Grimbergen, Belgium: ISfTeH; 2015. p.190-5.
4. Gabarron E, Arsand E, Wynn R. Social media use in interventions for diabetes: Rapid evidence-based review. *J Med Internet Res*. 2018;20(8):e10303. DOI:10.2196/10303.
5. Jane M, Hagger M, Foster J, et al. Social media for health promotion and weight management: A critical debate. *BMC Public Health*. 2018;18(1):932. DOI:10.1186/s12889-018-5837-3.
6. Ladeiras-Lopes R, Baciú L, Grapsa J, et al. Social media in cardiovascular medicine: a contemporary review. *Eur Heart J Digit Health*. 2020;1(1):10-9. DOI:10.1093/ehjdh/ztaa004.
7. Eshah NF. Investigating cardiovascular patients' preferences and expectations regarding the use of social media in health education. *Contemp Nurse*. 2018;54(1):52-63. DOI:10.1080/10376178.2018.1444497.
8. Patel R, Chang T, Greysen SR, Chopra V. Social media use in chronic disease: A systematic review and novel taxonomy. *Am J Med*. 2015;128(12):1335-50. DOI:10.1016/j.amjmed.2015.06.015.
9. Kher A, Johnson S, Griffith R. Readability Assessment of Online Patient Education Material on Congestive Heart Failure. *Adv Prev Med*. 2017;2017:1-8. DOI:10.1155/2017/9780317.
10. Kapoor K, George P, Evans MC, et al. Health Literacy: Readability of ACC/AHA Online Patient Education Material. *Cardiology*. 2017;138(1):36-40. DOI:10.1159/000475881.
11. Ayyaswami V, Padmanabhan D, Patel M, et al. A Readability Analysis of Online Cardiovascular Disease-Related Health Education Materials. *Heal Lit Res Pract*. 2019;3(2):e74-80. DOI:10.3928/24748307-20190306-03.
12. Abu Abed M, Himmel W, Vormfelde S, et al. Video-assisted patient education to modify behavior: A systematic review. *Patient Educ Couns*. 2014;98:16-22. DOI:10.1016/j.pec.2014.06.015.

About the Authors / Сведения об авторах:

Демкина Александра Евгеньевна [Aleksandra E. Demkina]

eLibrary SPIN 4657-5501, ORCID 0000-0001-8004-9725

Беззубцева Маргарита Владимировна

[Margarita V. Bezzubtseva]

eLibrary SPIN 5617-0958, ORCID 0000-0002-3651-5212

Рябинина Мария Николаевна [Mariya N. Ryabinina]

eLibrary SPIN 6991-8520, ORCID 0000-0002-2905-7989

Котляр Яна Александровна [Yana A. Kotlyar]

eLibrary SPIN 6161-7090, ORCID 0000-0002-6756-5511

Кельн Ольга Леонидовна [Olga L. Keln]

eLibrary SPIN 1064-7526, ORCID 0000-0002-9529-9193

Сарапулова Анастасия Викторовна [Anastasia V. Sarapulova]

eLibrary SPIN 9028-8595, ORCID 0000-0002-3616-2365

Жетишев Рустам Рашидович [Rustam R. Zhetishev]

eLibrary SPIN 9103-8482, ORCID 0000-0002-1266-5304

Куваев Вадим Сергеевич [Vadim S. Kuvaev]

eLibrary SPIN 6313-6437, ORCID 0000-0003-4739-1523

Максимова Марина Юрьевна [Marina Yu. Maksimova]

eLibrary SPIN 5389-7907, ORCID 0000-0002-7682-6672

Погосова Нана Вачиковна [Nana V. Pogosova]

eLibrary SPIN 4168-6400, ORCID 0000-0002-4165-804X

Жетишева Ирина Салиховна [Irina S. Zhetisheva]

eLibrary SPIN 3006-1941, ORCID 0000-0001-6320-4009

Сочетание фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца у пациентов в клинической практике: сопутствующие заболевания, фармакотерапия и исходы (данные регистров РЕКВАЗА)

Лукьянов М.М.^{1*}, Марцевич С.Ю.¹, Андреев Е.Ю.¹, Якушин С.С.², Воробьев А.Н.², Переверзева К.Г.², Загребельный А.В.¹, Окшина Е.Ю.¹, Якусевич В.В.³, Якусевич Вл.Вл.³, Позднякова Е.М.³, Гомова Т.А.⁴, Федотова Е.Е.⁴, Валиахметов М.Н.⁵, Михин В.П.⁶, Масленникова Ю.В.⁶, Белова Е.Н.¹, Кудряшов Е.В.¹, Кляшторный В.Г.¹, Маковеева А.Н.¹, Таций Ю.Е.¹, Бойцов С.А.⁷, Драпкина О.М.¹

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

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

³ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

⁴ Тульская областная клиническая больница, Тула, Россия

⁵ Городская больница №3, Тула, Россия

⁶ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

⁷ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Цель. Оценить структуру коморбидных состояний, кардиоваскулярную фармакотерапию и исходы у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС), включенных в амбулаторные и госпитальные регистры РЕКВАЗА.

Материал и методы. В амбулаторные регистры РЕКВАЗА (Рязань) и РЕКВАЗА ФП (Ярославль), а также в госпитальные регистры РЕКВАЗА ФП (Москва, Курск, Тула) включены 3169 пациентов с ФП, из которых 2497 (78,8%) – с сочетанием ФП и ИБС. Среди больных с сочетанием ФП и ИБС 703 (28,2%) ранее перенесли инфаркт миокарда. В вышеуказанных группах проведена сравнительная оценка возрастных и гендерных характеристик, структуры сопутствующих заболеваний, фармакотерапии и исходов.

Результаты. Группу больных с сочетанием ФП и ИБС составили 2497 человека (возраст $72,2 \pm 9,9$ лет; 43,1% мужчин; CHA₂DS₂-VASc – $4,57 \pm 1,61$ балла; HAS-BLED – $1,60 \pm 0,75$ балла), а группу с ФП без ИБС – 672 (возраст $66,0 \pm 12,3$ лет; 43,2% мужчин; CHA₂DS₂-VASc – $3,26 \pm 1,67$ балла; HAS-BLED – $1,11 \pm 0,74$ балла). Пациенты с ИБС были в среднем на 6,2 года старше, имели более высокий риск тромбэмболических и геморрагических осложнений ($p < 0,05$). Среди пациентов с сочетанием ФП и ИБС у 703 был постинфарктный кардиосклероз (ПИКС; возраст $72,3 \pm 9,5$ лет; 55,2% мужчин; CHA₂DS₂-VASc – $4,57 \pm 1,61$; HAS-BLED – $1,65 \pm 0,76$), а у 1794 – не было ПИКС (возраст $72,2 \pm 10,0$ лет; 38,4% мужчин; CHA₂DS₂-VASc – $4,30 \pm 1,50$; HAS-BLED – $1,58 \pm 0,78$). В этих группах средний возраст, риск тромбэмболических и геморрагических осложнений значимо не различались, однако среди лиц с ПИКС доля мужчин была в 1,4 раза больше. У больных с сочетанием ФП и ИБС значимо чаще ($p < 0,0001$), чем при отсутствии ИБС, диагностировались АГ (93,8% и 78,6%), ХСН (90,1% и 51,2%), сахарный диабет (21,4% и 13,8%), хроническая болезнь почек (24,8% и 17,7%), а также анемия (7,0% и 3,0%; $p = 0,001$). Среди больных с сочетанием ФП и ИБС при сравнении групп лиц с и без ПИКС единственным значимым различием была большая частота наличия сахарного диабета при ПИКС (27% против 19,2%, $p = 0,0008$). Частота должной кардиоваскулярной фармакотерапии была недостаточной, причем, в большей степени при наличии ИБС (67,8%), чем при ее отсутствии (74,5%), особенно – при назначении антикоагулянтов (39,1% и 66,2%; $p < 0,0001$), а также при наличии ПИКС (63,3%), чем при его отсутствии (74,3%). У пациентов с сочетанием ФП и ИБС чаще, чем при отсутствии ИБС, регистрировались смерть от всех причин (23,2% и 7,9%; $p < 0,0001$), нефатальный мозговой инсульт (5,8% и 3,9%; $p < 0,0001$). У больных с ФП и ПИКС за период наблюдения были выше, чем у лиц без ПИКС, смертность от всех причин (29,0% и 21,0%; $p < 0,0001$), частота нефатального инфаркта миокарда (7,3% и 2,2%; $p < 0,0001$). По данным многофакторного анализа с учетом факторов возраста и пола наличие ИБС и, в частности, ПИКС, было значимо ассоциировано с более высоким риском смерти (отношение рисков [ОР]=1,58; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,33-1,88; $p < 0,001$ и ОР=1,59; 95% ДИ 1,33-1,90; $p < 0,001$), а также с более высоким риском развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (ОР=1,88; 95% ДИ 1,17-3,00; $p < 0,001$ и ОР=1,75; 95% ДИ 1,44-2,12; $p < 0,001$, соответственно).

Заключение. У 78,8% больных регистров ФП в 5 регионах России была диагностирована ИБС, из которых 28,2% имели ПИКС. Наличие у пациентов сочетания ФП с ИБС было ассоциировано с большей частотой диагностирования АГ, ХСН, сахарного диабета, ХБП и анемии, а наличие ПИКС – с большей частотой сахарного диабета. Частота должной кардиоваскулярной фармакотерапии была недостаточной, причем, в большей степени при наличии ИБС, чем при ее отсутствии, а также при наличии ПИКС, чем при его отсутствии. У пациентов с сочетанием ФП и ИБС чаще, чем при отсутствии ИБС, регистрировались смерть от всех причин, нефатальный мозговой инсульт. У больных с ФП и ПИКС за период наблюдения были выше, чем у лиц без ПИКС смертность от всех причин и частота нефатального инфаркта миокарда. По данным многофакторного анализа с учетом возраста и пола наличие ИБС и, в частности, ПИКС, было значимо ассоциировано с высоким риском смерти, а также с высоким риском развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, амбулаторные и госпитальные регистры, сочетанные заболевания, коморбидность, фармакотерапия, исходы, смертность.

Для цитирования: Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Андреев Е.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Загребельный А.В., Окшина Е.Ю., Якусевич В.В., Якусевич Вл.Вл., Позднякова Е.М., Гомова Т.А., Федотова Е.Е., Валиахметов М.Н., Михин В.П., Масленникова Ю.В., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Кляшторный В.Г., Маковеева А.Н., Таций Ю.Е., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Сочетание фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца у пациентов в клинической практике: сопутствующие заболевания, фармакотерапия и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):702-711. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-03.

Combination of Atrial Fibrillation and Coronary Heart Disease in Patients in Clinical Practice: Comorbidities, Pharmacotherapy and Outcomes (Data from the RECVASA Registries)

Loukianov M.M.^{1*}, Martsevich S.Yu.¹, Andrenko E.Yu.¹, Yakushin S.S.², Vorobiev A.N.², Pereverzeva K.G.², Zagrebelny A.V.¹, Okshina E.Yu.¹, Yakusevich V.V.³, Yakusevich V.I.³, Pozdnyakova E.M.³, Gomova T.A.⁴, Fedotova E.E.⁴, Valiakhmetov M.N.⁵, Mikhin V.P.⁶, Maslennikova Yu.V.⁶, Belova E.N.¹, Kudryashov E.V.¹, Makoveeva A.N.¹, Tatsii Ju.E.¹, Boytsov S.A.⁷, Drapkina O.M.¹

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

² Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

³ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

⁴ Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russia

⁵ Tula City hospital number №3, Tula, Russia

⁶ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

⁷ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. Assess the structure of comorbid conditions, cardiovascular pharmacotherapy and outcomes in patients with atrial fibrillation (AF) and concomitant coronary artery disease (CAD) included in the outpatient and hospital RECVASA registries.

Materials and methods. 3169 patients with AF were enrolled in outpatient RECVASA (Ryazan), RECVASA AF-Yaroslavl registries and hospital RECVASA AF (Moscow, Kursk, Tula). 2497 (78.8%) registries of patients with AF had CAD and 703 (28.2%) of them had a previous myocardial infarction (MI).

Results. There were 2,497 patients with a combination of AF and CAD (age was 72.2 ± 9.9 years; 43.1% of men; CHA₂DS₂-VASc – 4.57 ± 1.61 points; HAS-BLED – 1.60 ± 0.75 points), and the group with AF without CAD included 672 patients (age was 66.0 ± 12.3 years; 43.2% of men; CHA₂DS₂-VASc – 3.26 ± 1.67 points; HAS-BLED – 1.11 ± 0.74 points). Patients with CAD were on average 6.2 years older and had a higher risk of thromboembolic and hemorrhagic complications ($p < 0.05$). 703 patients with a combination of AF and CAD had the previous myocardial infarction (MI; age was 72.3 ± 9.5 years; 55.2% of men; CHA₂DS₂-VASc – 4.57 ± 1.61 ; HAS-BLED – 1.65 ± 0.76), and 1794 patients didn't have previous MI (age was 72.2 ± 10.0 years; 38.4% of men; CHA₂DS₂-VASc – 4.30 ± 1.50 ; HAS-BLED – 1.58 ± 0.78). The proportion of men was 1.4 times higher among those with the previous MI. Patients with a combination of AF and CAD significantly more often ($p < 0.0001$) than in the absence of CAD received a diagnosis of hypertension (93.8% and 78.6%), chronic heart failure (90.1% and 51.2%), diabetes mellitus (21.4% and 13.8%), chronic kidney disease (24.8% and 17.7%), as well as anemia (7.0% and 3.0%; $p = 0.001$). Patients with and without the previous MI had the only significant difference in the form of a diabetes mellitus higher incidence having the previous MI (27% versus 19.2%, $p = 0.0008$). The frequency of proper cardiovascular pharmacotherapy was insufficient, mainly in the presence of CAD (67.8%) than in its absence (74.5%), especially the prescription of anticoagulants (39.1% and 66.2%; $p < 0.0001$), as well as in the presence of the previous MI (63.3%) than in its absence (74.3%). The presence of CAD and, in particular, the previous MI, was significantly associated with a higher risk of death (risk ratio [RR] = 1.58; 95% confidence interval [CI] was 1.33-1.88; $p < 0.001$ and RR = 1.59; 95% CI was 1.33-1.90; $p < 0.001$), as well as with a higher risk of developing a combined cardiovascular endpoint (RR = 1.88; 95% CI was 1.17-3.00; $p < 0.001$ and RR = 1.75; 95% CI was 1.44-2.12; $p < 0.001$, respectively).

Conclusion. 78.8% of patients from AF registries in 5 regions of Russia were diagnosed with CAD, of which 28.2% had previously suffered myocardial infarction. Patients with a combination of AF and CAD more often than in the absence of CAD had hypertension, chronic heart failure, diabetes, chronic kidney disease and anemia. Patients with the previous MI had higher incidence of diabetes than those without the previous MI. The frequency of proper cardiovascular pharmacotherapy was insufficient, and to a greater extent in the presence of CAD and the previous MI than in their absence. All-cause mortality was recorded in patients with a combination of AF and CAD more often than in the absence of CAD. All-cause mortality and the incidence of nonfatal myocardial infarction were higher in patients with AF and the previous MI than in those without the previous MI. The presence of CAD and, in particular, the previous MI, was significantly associated with a higher risk of death, as well as a higher risk of developing a combined cardiovascular endpoint.

Key words: atrial fibrillation, coronary artery disease, myocardial infarction, outpatient and hospital registries, concomitant diseases, multimorbidity, pharmacotherapy, outcomes, mortality.

For citation: Loukianov M.M., Martsevich S.Yu., Andrenko E.Yu., Yakushin S.S., Vorobiev A.N., Pereverzeva K.G., Zagrebelny A.V., Okshina E.Yu., Yakusevich V.V., Yakusevich V.I., Pozdnyakova E.M., Gomova T.A., Fedotova E.E., Valiakhmetov M.N., Mikhin V.P., Maslennikova Yu.V., Belova E.N., Kudryashov E.V., Makoveeva A.N., Tatsii Ju.E., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Combination of Atrial Fibrillation and Coronary Heart Disease in Patients in Clinical Practice: Comorbidities, Pharmacotherapy and Outcomes (Data from the RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):702-711. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-03.

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

Received/Поступила: 06.10.2021

Accepted/Принята в печать: 11.10.2021

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое распространенное нарушение ритма сердца, повышающее риск мозгового инсульта (МИ) в пять раз и связанное с более высокой смертностью [1-3]. Анализ статистических данных показывает, что частота ФП составляет приблизительно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше, с увеличением распространенности у пожилых людей, а также при наличии ассоциированных сердечно-сосудистых (ССЗ) и некардиальных заболеваний,

включая артериальную гипертензию (АГ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), ишемическую болезнь сердца (ИБС), структурные аномалии сердца, ожирение, сахарный диабет (СД) или хроническую болезнь почек (ХБП) [4,5].

Фибрилляция предсердий тесно связана с ИБС, при этом механизм патогенетического влияния на развитие ФП обусловлен, в том числе, и ишемией кардиомиоцитов предсердий [2]. В Фремингемском исследовании было выявлено увеличение распростра-

ненности ИБС у пациентов с впервые диагностированной ФП [4]. У пациентов с острым коронарным синдромом ФП может быть связана с повышенным риском инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST [5]. В целом 10-15% пациентов с ФП подвергаются чрескожному коронарному вмешательству по поводу ИБС [6]. Данные международных и российских исследований, в которых анализировались коморбидность, кардиоваскулярная фармакотерапия и исходы у пациентов с сочетанием ФП и ИБС, в том числе, с перенесенным ранее ИМ, ограничены [7].

Наиболее эффективным способом изучения сочетанных ССЗ и качества медикаментозного лечения и исходов в клинической практике являются проспективные медицинские регистры [8,9].

На основании вышеизложенного актуальна цель данного исследования – оценить структуру коморбидных состояний, кардиоваскулярную фармакотерапию и исходы у больных с ФП и сопутствующей ИБС, включенных в амбулаторные и госпитальные регистры РЕКВАЗА.

Материал и методы

Пациенты с ФП в 5 городах Российской Федерации были включены в следующие регистры: РЕКВАЗА (530 человек, обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани в период март-май 2012 г., сентябрь-октябрь 2012 г. и январь-февраль 2013 г.); РЕКВАЗА ФП-Ярославль (404 человека, обратившихся в 2 поликлиники г. Ярославля за период январь-декабрь 2013 г.); РЕКВАЗА ФП-Москва (508 человек, госпитализированных в ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины в апреле 2013-марте 2014 г.); РЕКВАЗА ФП-Тула (1225 человек, госпитализированных в Тульскую областную клиническую больницу в январе-декабре 2013 г.) и РЕКВАЗА ФП-Курск (502 пациента, госпитализированных в Курскую городскую клиническую больницу скорой помощи за период июнь 2013 г. – май 2014 г.). Из 3169 больных с ФП в амбулаторные регистры (Рязань, Ярославль) были включены 934 (29,5%) пациента, а в госпитальные (Курск, Москва, Тула) – 2235 (70,5%). Более подробное описание дизайна вышеперечисленных регистров было опубликовано нами ранее [10,11], а также приведена детальная информация о проведении антикоагулянтной терапии и динамике частоты ее назначения в ходе проспективного наблюдения [11]. Настоящая публикация содержит информацию по вторичным данным.

Критерии включения в исследование: 1) указание на диагноз ФП в амбулаторной карте, либо в клиническом диагнозе госпитальной истории болезни; 2) обращение в поликлинику или госпитализация в стационар в течение вышеуказанных периодов включения в регистры. Длительность проспективного наблюдения

(медиана [Me] и межквартильный диапазон [25%; 75%]) пациентов составили в регистрах: РЕКВАЗА (Рязань) – 5,8 [3,5; 6,5] лет, РЕКВАЗА ФП-Курск – 2,2 [1,7; 2,7] лет, РЕКВАЗА ФП-Москва – 2,0 [1,8; 2,2] лет и РЕКВАЗА ФП-Ярославль – 2,0 [1,8; 2,7] лет. Информацию о наступлении событий (смерть, ИМ, МИ, госпитализация по поводу ССЗ) и о проводимой медикаментозной терапии на этапе отдаленного наблюдения удалось выяснить при телефонном контакте или при визите к врачу в рамках вышеуказанных регистров: в 95,9%; 92,8%; 94,3% и 96,6% случаев соответственно. Проведена оценка частоты диагностирования сочетанных ССЗ и хронических некардиальных заболеваний, назначения медикаментозной терапии по поводу ССЗ, а также исходов наблюдения.

Для представления данных использовались методы описательной статистики. Числовые данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или Me [25%; 75%]. Статистическая значимость различий числовых данных оценивалась с помощью теста Стьюдента, категориальных данных – с применением критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Риск развития анализируемых событий оценивался методом многофакторного анализа с помощью построения модели Кокса. При многофакторном анализе применялась поправка на неоднородность характеристик пациентов и их лечения в регионах, за референсный регистр был принят РЕКВАЗА ФП-Москва. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 7.0 и Stata 15.0.

Результаты

Всего в 5 регистров ФП было включено 3169 пациентов (возраст $70,9 \pm 10,7$ лет; 43,1% мужчин). Из них с сочетанием ФП и ИБС – 2497 (возраст $72,2 \pm 9,9$ лет, 43,1% мужчин; CHA_2DS_2-VASc – $4,57 \pm 1,61$; $HAS-BLED$ – $1,60 \pm 0,75$), с ФП без ИБС – 672 (возраст $66,0 \pm 12,3$ лет; 43,2% мужчин; CHA_2DS_2-VASc – $3,26 \pm 1,67$; $HAS-BLED$ – $1,11 \pm 0,74$). Т.е., пациенты с ИБС были в среднем на 6,2 года старше, имели статистически значимо более высокий риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений ($p < 0,05$), при этом доля мужчин в сравниваемых группах значимо не различалась ($p > 0,05$).

Среди пациентов с сочетанием ФП и ИБС у 703 (28,3%) был в анамнезе перенесенный ИМ (возраст $72,3 \pm 9,5$ лет; 55,2% мужчин; CHA_2DS_2-VASc – $4,57 \pm 1,61$; $HAS-BLED$ – $1,65 \pm 0,76$). В группе больных с ФП и ИБС, не переносивших ранее ИМ, было 1794 человека (возраст $72,2 \pm 10,0$ лет; 38,4% мужчин; CHA_2DS_2-VASc – $4,30 \pm 1,50$; $HAS-BLED$ – $1,58 \pm 0,78$). Таким образом, в группах сравнения средний возраст, риск тромбоэмболических и геморрагических ослож-

Table 1. The proportion of people with concomitant CVDs and chronic non-cardiac diseases among patients with AF and the presence/absence of a combination with CHD included in the RECVASA registries

Таблица 1. Доля лиц с сочетанными ССЗ и хроническими некардиальными заболеваниями среди больных с ФП и наличием/отсутствием сочетания с ИБС, включенных в регистры РЕКВАЗА

Диагноз	Больные с ФП в сочетании с ИБС (n=2497)	Больные с ФП без сочетания с ИБС (n=672)	p
АГ, n (%)	2341 (93,8)	528 (78,6)	<0,001
ХСН, n (%)	2251 (90,1)	344 (51,2)	<0,001
ОНМК, n (%)	564 (22,6)	138 (20,5)	0,260
Сахарный диабет, n (%)	534 (21,4)	93 (13,8)	<0,001
Болезни органов дыхания, n (%)	458 (18,3)	104 (15,5)	0,080
ХОБЛ, n (%)	212 (8,5)	55 (8,2)	0,800
Бронхиальная астма, n (%)	85 (3,4)	20 (3,0)	0,580
Хроническая болезнь почек, n (%)	620 (24,8)	119 (17,7)	0,001
Анемия, n (%)	176 (7,0)	24 (3,6)	0,001
Болезни органов пищеварения, n (%)	1030 (41,2)	306 (45,5)	0,046
Ожирение (в диагнозе), n (%)	417 (16,7)	115 (17,1)	0,300

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

нений значимо не различались, однако среди лиц, переносивших ИМ, доля мужчин была в 1,4 раза больше.

Характеристика сочетанных ССЗ и сопутствующих хронических некардиальных заболеваний среди больных с ФП и наличием/отсутствием ИБС представлена в табл. 1. У больных с сочетанием ФП и ИБС значимо чаще, чем при отсутствии ИБС, диагностировались АГ, ХСН, сахарный диабет, ХБП и анемия, при этом значимо реже выявлялись только болезни органов пищеварения. Таким образом, наличие у пациентов сочетания ФП с ИБС было ассоциировано с большим числом хронических некардиальных заболеваний по сравнению с лицами без ИБС.

При наличии сочетанной ИБС значимо более часто, чем при ее отсутствии у больных с ФП регистрировались постоянная форма (47,5% и 36,1%; $p<0,0001$), персистирующая форма (24,3% и 15,5%; $p<0,0001$) и впервые выявленные случаи данного нарушения ритма сердца (22,1% и 3,4%; $p<0,0001$), реже выявлялась пароксизмальная форма (23,5% и 43,5%; $p<0,0001$), а также отсутствие указания формы (3,2% и 4,9%; $p=0,03$). Так, у пациентов с выраженной кардиовас-

Table 2. The proportion of people with concomitant CVDs and chronic non-cardiac diseases among patients with an AF and CHD combination with/without a history of myocardial infarction included in the RECVASA registries

Таблица 2. Доля лиц с сочетанными ССЗ и хроническими некардиальными заболеваниями среди больных с сочетанием ФП и ИБС при наличии/отсутствии ИМ в анамнезе, включенных в регистры РЕКВАЗА

Диагноз	Больные с ФП в сочетании с ИБС, ИМ в анамнезе (n=703)	Больные с ФП в сочетании с ИБС, без ИМ в анамнезе (n=1794)	p
АГ, n (%)	657 (93,5)	1684 (93,9)	0,700
ХСН, n (%)	645 (91,7)	1607 (89,5)	0,100
ОНМК, n (%)	168 (23,9)	396 (22,1)	0,330
Сахарный диабет, n (%)	190 (27,0)	344 (19,2)	<0,001
Болезни органов дыхания, n (%)	131 (18,6)	328 (18,3)	0,840
ХОБЛ, n (%)	64 (9,1)	148 (8,2)	0,490
Бронхиальная астма, n (%)	22 (3,3)	63 (3,5)	0,640
Хроническая болезнь почек, n (%)	170 (24,2)	450 (25,1)	0,630
Анемия, n (%)	54 (7,7)	122 (6,8)	0,440
Болезни органов пищеварения, n (%)	281 (40,0)	750 (41,8)	0,400
Ожирение (в диагнозе), n (%)	108 (15,4)	309 (17,2)	0,260

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

кулярной и некардиальной коморбидностью с старшего возраста чаще (почти в половине случаев) регистрировался поздний этап континуума ФП (почти в половине случаев), то есть, ее постоянная форма, кроме того, среди больных с ИБС была больше частота впервые диагностированной ФП на этапе включения в регистры.

Среди больных с сочетанием ФП и ИБС при наличии ранее перенесенного ИМ статистически значимо чаще в качестве фоновой патологии выявлялся СД (27% против 19,2%, $p=0,0008$), при этом частота других сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний (табл. 2) значимо не различалась.

Данные о величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ) имелись у 1114 (35,2%) пациентов, из которых у 361 (32,4%) этот показатель был снижен (<60 мл/мин). Из 720 пациентов с сочетанием ФП, ИБС и известной величиной СКФ у 250 человек (34,7%) данный показатель был снижен. Среди лиц без ИБС величина СКФ <60 мл/мин была зафиксирована в 111 из 394 (28,2%) случаях ($p=0,03$): таким образом, ХБП чаще выявлялась при сочетании ФП и ИБС. Среди пациентов с ФП и ИБС при сравнении групп с наличием и отсутствием постинфарктного кардиосклероза (ПИКС)

Table 3. The frequency of prescribing prognostically significant pharmacotherapy for CVD in patients with AF in the presence/absence of a combination with CHD (data from the RECVASA registries)

Таблица 3. Частота назначения прогностически значимой фармакотерапии по поводу ССЗ больным с ФП при наличии/отсутствии сочетания с ИБС (данные регистров РЕКВАЗА)

Лекарственная терапия и показание	Больные с ФП в сочетании с ИБС (n=2497)	Больные с ФП без сочетания с ИБС (n=672)	p
Антигипертензивная терапия при АГ	94,0% (2200 из 2341)	93,0% (491 из 528)	0,400
ИАПФ/БРА при ХСН	84,4% (1900 из 2251)	83,4% (287 из 344)	0,640
ИАПФ/БРА при ПИКС	85,5% (601 из 703)	–	–
β-АБ при ХСН	64,4% (1449 из 2251)	62,8% (216 из 344)	0,570
β-АБ при ПИКС	74,0% (520 из 703)	–	–
Статины при ИБС	56,3% (1406 из 2497)	–	–
Статины при перенесенном МИ	58,0% (327 из 564)	63,8% (88 из 138)	0,220
Антикоагулянты	39,1% (976 из 2497)	66,2% (445 из 672)	<0,001
ИАПФ при перенесенном МИ	65,4% (369 из 564)	61,6% (85 из 138)	0,400
Средняя частота соблюдения обязательных показаний	67,8% (9748 из 14371)	74,5% (1612 из 2164)	

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, МИ – мозговой инсульт, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, β-АБ – бета-адреноблокаторы

доля лиц со снижением СКФ значимо не различалась – 35,1% (79 из 225) и 34,5% (171 из 495) случаев соответственно ($p=0,88$).

У больных с сочетанием ФП и ИБС при наличии ПИКС значимо чаще, чем при его отсутствии была диагностирована пароксизмальная форма (28,2% и 21,6%; $p=0,0005$) и реже – постоянная форма (44,0% и 49,0%; $p=0,02$), впервые выявленная ФП (15,8% и 24,6%; $p<0,0001$). В сравниваемых группах не было значимых различий между частотой случаев персистирующей формы (24,0% и 24,4%; $p=0,84$) и отсутствием указания формы ФП (3,1% и 3,2%; $p=0,89$). Важно подчеркнуть, что данная аритмия достаточно часто диагностировалась впервые у больных ИБС при референсном визите в поликлинику, либо во время референсной госпитализации (в 22,1% случаев), особенно, при отсутствии ИМ в анамнезе (в 24,6% случаев, т.е. у каждого четвертого пациента).

В табл. 3 представлена частота назначения прогностически значимой кардиоваскулярной фармакотерапии у больных с ФП при наличии/отсутствии сочетания с ИБС. Средняя частота выполнения должной медикаментозной терапии по поводу ССЗ была меньше при наличии сочетания ФП и ИБС по сравнению со случаями отсутствия клинически диагностированной хронической коронарной патологии (67,8% по сравнению с 74,5%), преимущественно за счет более редкого назначения антикоагулянтов (в 1,7 раза).

Важно отметить, что доля пациентов, которым были назначены антиагреганты вместо антикоагулянтов – 39,5% (1252 из 3169), была больше доли случаев назначения должной антикоагулянтной терапии – 30,8% (976 из 3169). При этом среди больных с ИБС доля случаев назначения антиагрегантов при отсутствии

назначения антикоагулянтов составила 66,9% (1670 из 2497) и была в 2,5 раза больше, чем среди пациентов с ФП без ИБС – 26,4% (178 из 673), $p<0,0001$. Среди пациентов с ИМ в анамнезе доля случаев назначения антиагрегантов вместо необходимой терапии антикоагулянтами составила 60% (422 из 703) и была в 1,3 раза больше, чем среди пациентов с ФП без перенесенного ранее ИМ – 46,5% (830 из 1794), $p<0,0001$.

В табл. 4 представлена частота назначения прогностически значимой фармакотерапии по поводу ССЗ больным с ФП в сочетании с ИБС при наличии/отсутствии ПИКС. У больных с сочетанием ФП и ИБС средняя частота назначения должной медикаментозной терапии по поводу ССЗ была чаще при наличии перенесенного ранее ИМ (74,3% по сравнению с 63,3%), в том числе, чаще назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и бета-адреноблокаторы (БАБ) при ХСН, статины и антикоагулянты.

По данным проспективного наблюдения проведен анализ частоты фатальных и нефатальных событий у больных с ФП при наличии/отсутствии сочетания с ИБС (табл. 5). У больных с сочетанием ФП и ИБС по сравнению с пациентами без ИБС значимо чаще регистрировались смерть от всех причин (в 2,9 раза), развитие нефатального МИ (в 3,1 раза) и госпитализации по поводу ССЗ (в 1,7 раза).

У пациентов с ПИКС по сравнению с лицами без такового при длительном проспективном наблюдении (табл. 6) были выше смертность от всех причин (в 1,4 раза) и частота развития нефатального ИМ (в 3,3 раза). По данным многофакторного анализа с учетом факторов возраста и пола (табл. 7 и 8) наличие ИБС

Table 4. The frequency of prescribing prognostically significant pharmacotherapy for CVD in patients with AF in a combination with CHD in the presence/absence of previous myocardial infarction (data from the RECVASA registries)

Таблица 4. Частота назначения прогностически значимой фармакотерапии по поводу ССЗ больным с ФП в сочетании с ИБС при наличии/отсутствии перенесенного ранее инфаркта миокарда (данные регистров РЕКВАЗА)

Лекарственная терапия и показание	Больные с ФП в сочетании с ИБС, ИМ в анамнезе (n=703)	Больные с ФП в сочетании с ИБС, без ИМ в анамнезе (n=1794)	p
Антигипертензивная терапия при АГ	95,3% (626 из 657)	93,5% (1574 из 1684)	0,100
ИАПФ/БРА при ХСН	84,6% (556 из 657)	79,8% (1344 из 1684)	0,007
ИАПФ/БРА при ПИКС	85,5% (601 из 703)	–	–
β-АБ при ХСН	74,6% (481 из 645)	60,3% (969 из 1607)	<0,001
β-АБ при ПИКС	74,0% (520 из 703)	–	–
Статины	68,8% (484 из 703)	51,4% (922 из 1794)	<0,001
Статины при перенесенном МИ	60,7% (102 из 168)	56,8% (225 из 396)	0,390
Антикоагулянты	44,0% (309 из 703)	37,2% (667 из 1794)	0,002
ИАПФ при перенесенном МИ	69,6% (117 из 168)	63,6% (252 из 396)	0,170
Средняя частота соблюдения обязательных показаний (%)	74,3% (3796 из 5107)	63,3% (5953 из 9355)	–

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, МИ – мозговой инсульт, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, β-АБ – бета-адреноблокаторы

Table 5. The frequency of fatal and non-fatal events according to the prospective observation data of patients with AF in the presence/absence of a combination with CHD

Таблица 5. Частота фатальных и нефатальных событий по данным проспективного наблюдения больных с ФП при наличии/отсутствии сочетания с ИБС

События	Больные с ФП в сочетании с ИБС (n=2497)	Больные с ФП без сочетания с ИБС (n=672)	p
Смерть от всех причин, n (%)	580 (23,2)	53 (7,9)	<0,001
Нефатальный ИМ, n (%)	116 (4,6)	–	–
Нефатальный МИ, n (%)	144 (5,8)	13 (1,9)	<0,001
Госпитализация по поводу ССЗ, n (%)	1101 (22,9)	91 (13,5)	<0,001

ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Table 6. The frequency of fatal and non-fatal events according to the prospective observation data of patients with an AF and CHD combination in the presence/absence of previous myocardial infarction

Таблица 6. Частота фатальных и нефатальных событий по данным проспективного наблюдения больных с сочетанием ФП и ИБС при наличии/отсутствии перенесенного ранее инфаркта миокарда

События	Больные с ФП и ИБС, ИМ в анамнезе (n=703)	Больные с ФП и ИБС, без ИМ в анамнезе (n=1794)	p
Смерть от всех причин, n (%)	204 (29,0)	376 (21,0)	<0,001
Нефатальный ИМ, n (%)	51 (7,3)	40 (2,2)	<0,001
Нефатальный МИ, n (%)	46 (6,5)	98 (5,5)	0,300
Госпитализация по поводу ССЗ, n (%)	177 (25,2)	396 (22,1)	0,100

ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

и, в частности, ПИКС, было значимо ассоциировано с более высоким риском смерти (отношение рисков [ОР] 1,58; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,33-1,88; $p<0,001$ и ОР=1,59; 95%ДИ 1,33-1,90; $p<0,001$), а также с более высоким риском развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (ОР=1,88; 95%ДИ 1,17-3,00; $p<0,001$

и ОР=1,75; 95%ДИ 1,44-2,12; $p<0,001$, соответственно).

Обсуждение

По результатам настоящего исследования у 78,8% больных регистров ФП была диагностирована ИБС, причем, 28,2% из них ранее переносили ИМ. По дан-

Table 7. Assessment of the association of coronary heart disease factor in patients with atrial fibrillation with the risk of death and the development of a combined cardiovascular endpoint*

Таблица 7. Оценка ассоциации фактора ишемической болезни сердца у больных фибрилляцией предсердий с риском смерти и развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки*

Фактор	Риск смерти от всех причин (ОР, 95%ДИ, р) 577 событий	Риск комбинированной СС конечной точки (ОР, 95%ДИ, р) 485 событий
Возраст, на 1 год	1,06 (1,05-1,07) p<0,001	1,04 (1,03-1,05) p<0,001
Пол (женский – референсный)	1,58 (1,33-1,88) p<0,001	1,29 (1,06-1,55) p<0,01
ИБС	1,56 (1,02-2,39) p=0,042	1,88 (1,17-3,00) p=0,009

*комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка (смерть от ССЗ, нефатальные ИМ и МИ, хирургическое вмешательство по поводу ССЗ)
 СС – сердечно-сосудистые, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца

Table 8. Assessment of the association of previous myocardial infarction factor in patients with an AF and CHD combination with the risk of death and the development of a combined cardiovascular endpoint*

Таблица 8. Оценка ассоциации фактора перенесенного инфаркта миокарда у больных с сочетанием ФП и ИБС с риском смерти и развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки*

Фактор	Риск смерти от всех причин (ОР, 95%ДИ, р) 577 событий	Риск комбинированной СС конечной точки (ОР, 95%ДИ, р) 485 событий
Возраст, на 1 год	1,06 (1,05-1,07) p<0,001	1,04 (1,03-1,05) p<0,001
Пол (женский – референсный)	1,47 (1,23-1,76) p<0,001	1,17 (0,96-1,42) p<0,001
ИМ в анамнезе	1,59 (1,33-1,90) p<0,001	1,75 (1,44-2,12) p<0,001

*комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка (смерть от ССЗ, нефатальные ИМ и МИ, хирургическое вмешательство по поводу ССЗ)
 ССЗ – сердечно-сосудистые, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца

ным международных регистров у больных с ФП частота ИБС составляла 14-45%, [12-14], что существенно меньше полученных нами данных. Частота ФП при остром коронарном синдроме (ОКС) варьировалась от 2 до 23% [15]. По данным амбулаторного регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА одновременное сочетание ФП, АГ, ИБС и ХСН выявлено у 93,2% больных с ФП. В данной группе больных выявлена наибольшая частота наличия ИМ и МИ в анамнезе (21,3% и 16,8% соответственно) [10]. По данным исследований Euro Heart Survey, Cardiotens 99, PREFER in AF registry среди пациентов с ФП доля больных, перенесших ИМ, была сходной и составила 13-20% [14,16,17].

У больных с сочетанием ФП и ИБС значительно чаще, чем при отсутствии ИБС, диагностировались АГ, ХСН, сахарный диабет, ХБП и анемия, то есть, наличие у пациентов сочетания ФП с ИБС было ассоциировано с большим числом хронических некардиальных заболеваний по сравнению с лицами без ИБС, при этом доля лиц с сахарным диабетом и ХБП оказалась сопо-

ставима с результатами, полученными в международных регистрах ATRIUM и Euro Heart Survey [13,14].

В настоящем исследовании показано, что при наличии ИБС у больных с ФП значительно чаще, чем при отсутствии ИБС регистрировались ее постоянная форма, персистирующая форма и впервые выявленные случаи данного нарушения ритма сердца, а пароксизмальная форма выявлялась реже. У больных с сочетанием ФП и ИБС при наличии ИМ в анамнезе значительно чаще, чем при отсутствии ИМ была диагностирована впервые выявленная ФП. Клинические особенности больных с пароксизмальной и непароксизмальными формами ФП различаются в значительной степени, что может влиять на тактику лечения и прогноз. По данным регистра Realise AF по мере прогрессирования ФП от пароксизмальной формы до постоянной отмечалось увеличение частоты сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний (ИБС, ХСН, хронической обструктивной болезни легких, цереброваскулярных заболеваний и тромбоэмболических осложнений) [18]. Следует также отметить результаты проспективного популяционного

исследования, проведенного в Роттердаме, в котором риск возникновения впервые зарегистрированной ФП у пациентов с перенесенным ИМ увеличивается на 60-77% [19]. Ряд механизмов могут объяснить связь перенесенного ИМ с развитием ФП. В частности, дилатация предсердий вследствие ИМ может привести к повышению давления в предсердиях, при этом в ответ на дилатацию предсердий выделяются катехоламины, что повышает риск возникновения ФП [20]. Также было высказано предположение, что ФП может развиваться вторично по причине дисфункции левого желудочка и гемодинамических нарушений после ИМ. Наконец, ишемия предсердий может создать как триггеры возникновения ФП, так и субстрат для ее последующего сохранения [21].

Частота назначения прогностически значимой кардиоваскулярной фармакотерапии по поводу ССЗ у больных с ФП была недостаточной, причем, в большей степени при наличии ИБС (67,8%) по сравнению с 74,5% при ее отсутствии, а также при наличии ПИКС (74,3%) по сравнению с 63,3% при его отсутствии. Эти данные согласуются с результатами, полученными в проспективном регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА, где больным с ФП в сочетании с ИБС, АГ и ХСН на амбулаторном этапе недостаточно часто назначали БАБ, иАПФ/БРА, статины и антикоагулянты, влияющие на прогноз [7], а также с данными, полученными в регистре РЕГИОН, в котором анализировались больные с ФП и острым нарушением мозгового кровообращения, с перенесенным ИМ и без ИМ в анамнезе, и средняя частота назначения должной медикаментозной терапии по поводу ССЗ была чаще при наличии перенесенного ранее ИМ (46,6% против 38,9%) [22].

Согласно клиническим рекомендациям по проблемам стабильной ИБС и ФП, терапия оральными антикоагулянтами (ОАК) рекомендуется пациентам с сочетанием этих диагнозов с целью снижения риска развития ишемического инсульта и других тромбоэмболических осложнений [2,23]. Антикоагулянты у пациентов с ФП продемонстрировали превосходство над монотерапией аспирином или двойной антиагрегантной терапией на основе клопидогрела для профилактики инсульта. Антитромботическая терапия в виде монотерапии ОАК, а не комбинации ОАК с антиагрегантами и не монотерапии антиагрегантами рекомендована пациентам с ФП и стабильной ИБС при отсутствии анамнеза ОКС и/или коронарного вмешательства за предыдущие 12 мес [23-25].

По результатам настоящего исследования доля пациентов, которым были назначены антиагреганты вместо должного назначения антикоагулянтов, составила 39,5% и оказалась больше доли случаев назначения необходимой антикоагулянтной терапии – 30,8%. При этом среди больных с ИБС доля случаев назначения

антиагрегантов при отсутствии назначения антикоагулянтов была в 2,5 раза больше, чем среди пациентов с ФП без ИБС, а среди пациентов, перенесших ИМ, доля назначения антиагрегантов вместо должного назначения антикоагулянтов составила 60%, что в 1,3 раза больше, чем среди пациентов с ФП без перенесенного ранее ИМ – 46,5%.

Частота назначения антикоагулянтов пациентам с ФП сопоставима с данными российского регистра РЕГИОН – 20,7%) [26]. Согласно данным регистров фибрилляции предсердий ORBIT-AF I, ORBIT-AF II и GARFIELD-AF в Западной Европе частота назначения антикоагулянтов пациентам с ФП существенно выше, и составляет 60-80% [27]. При этом в наблюдательных исследованиях показано, что пациенты с ФП и ОКС реже получают соответствующую антитромботическую терапию [28] и чаще подвержены неблагоприятным исходам [29], чем пациенты с ОКС без ФП. В регистре BALKAN-AF, включавшем 2712 больных ФП, показано, что у коморбидных пациентов с ФП антитромботическая терапия была неоптимальной, и 18% коморбидных пациентов не получали антикоагулянты, при этом наличие ИБС и перенесенного ИМ были независимыми предикторами отсутствия назначения ОАК у коморбидных пациентов с впервые выявленной ФП [30].

В нашем исследовании выявлено, что у пациентов с сочетанием ФП и ИБС чаще, чем при отсутствии ИБС регистрировались смерть от всех причин (в 2,9 раза) и нефатальный МИ (в 3,1 раза). У больных с ФП и ПИКС за период наблюдения были выше, чем у лиц без ПИКС смертность от всех причин (в 1,4 раза), частота нефатального ИМ (в 3,3 раза). По данным многофакторного анализа, учитывавшего факторы возраста и пола, наличие ИБС, перенесенного ранее ИМ были ассоциированы с более высоким риском смерти (в 1,6 раза), а кроме того – с более высоким риском смерти (в 1,6 раза) и с более высоким риском развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (в 1,9 и в 1,7 раза). В анализируемой когорте пациентов с ФП, согласно опубликованным нами ранее данным, на долю смерти от сердечно-сосудистых причин приходилось 61,8% всех смертей [31].

В исследовании RE-LY был проведен анализ причин смерти у 18113 пациентов с ФП. На долю смерти от сердечно-сосудистых причин приходилось 37,4% всех смертей, при этом наиболее значимыми независимыми предикторами сердечной смерти в этой популяции была сердечная недостаточность (ОР 3,02; $p < 0,0001$) и предшествующий ИМ (ОР 2,05; $p < 0,0001$) [32]. В ряде других исследований также показана ассоциация ИМ с повышенным риском смерти у больных ФП [33,34]. Следует отметить, что по данным регистра, включавшего 6000 пациентов с острым ИМ, показано,

что у пациентов, поступивших с ОИМ и ФП, имелся более высокий риск острого инсульта, внутрибольничной смерти и повторной госпитализации в течение 30 сут [35]. Также T. Pilgrim и соавт. показали, что среди пациентов с стабильной ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, ФП увеличивает риск ишемического и геморрагического инсульта [36].

Заключение

У 78,8% больных регистров ФП в 5 регионах России была диагностирована ИБС, причем, 28,2% из них ранее переносили ИМ. Наличие у пациентов сочетания ФП с ИБС было ассоциировано с большей частотой диагностирования АГ, ХСН, сахарного диабета, ХБП и анемии. ХБП, характеризовавшаяся снижением СКФ, чаще выявлялась при сочетании ФП и ИБС. Частота должной кардиоваскулярной фармакотерапии была недостаточной, причем, в большей степени при наличии ИБС, чем при ее отсутствии, а также при наличии ПИКС, чем при его отсутствии. Особенно недостаточной была частота назначения антикоагулянтной терапии больным с ИБС, в частности с ПИКС. У пациентов с сочетанием ФП и ИБС чаще, чем при отсутствии ИБС регистрировались смерть от всех причин и нефатальный МИ. У больных с ФП и перенесенным ранее ИМ за период наблюдения были выше, чем у лиц без

ИМ в анамнезе смертность от всех причин и частота нефатального ИМ. По данным многофакторного анализа с учетом возраста и пола, наличие ИБС и, в частности, ПИКС, было значимо ассоциировано с высоким риском смерти, а также с высоким риском развития событий, соответствующих комбинированной сердечно-сосудистой конечной точке.

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.

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.

References / Литература

1. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart R. J Am Coll Cardiol. 2019;74(1):104-32. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
2. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EY, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russ J Cardiol. 2021;26(7):4594 (In Russ.) [Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2021;26(7):4594]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
4. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham heart study. Circulation. 2003;107(23):2920-25. DOI:10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E.
5. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. JAMA Intern Med. 2014;174(1):107-14. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.11912.
6. Kravlev S, Schneider K, Lang S, et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. PLoS One. 2011;6(9):e24964. DOI:10.1371/journal.pone.0024964.
7. Stepina EV, Lukyanov MM, Bichurina MA, et al. Prescription of medications influencing prognosis in atrial fibrillation with arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, by the registry REKVAZA-CLINIC. Cardiovasc Ther Prev 2017;16(2):33-8 (In Russ.) [Степина Е. В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А., и др. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(2):33-8]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-2-33-38.
8. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology: Their principles, rules, and real-word potential. Cardiovasc Ther Prev. 2013;12(1):4-9 (In Russ.) [Регистры в кардиологии: основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2013;12(1):4-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
9. Lip GYH, Al-Khatib SM, Cosi FG, et al. Contemporary management of atrial fibrillation: What can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? J Am Heart Assoc. 2014;3(4). DOI:10.1161/JAHA.114.001179.
10. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, Treatment, Associated Cardiovascular and Concomitant Non-Cardiac Diseases in Patients with Diagnosis of "Atrial Fibrillation" in Real Outpatient Practice (According To Data of Registry of Cardiovascular Diseases, Recvasa). Ration Pharmacother Cardiol. 2014;10(4):366-77 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366-77]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
11. Loukianov MM, Martsevich SY, Drapkina OM, et al. The therapy with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in outpatient and hospital settings (data from RECVAsa registries). Ration Pharmacother Cardiol. 2019;15(4):538-45 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М., и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной медицинской практике (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):538-45]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-538-545.
12. Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian survey of atrial fibrillation management [ISAF] study). Am J Cardiol. 2013;111(5):705-11. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.11.026.
13. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, et al. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: Baseline results of the ATRIUM registry. Clin Res Cardiol. 2011;100(10):897-905. DOI:10.1007/s00392-011-0320-5.
14. Nieuwlaar 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.
15. González-Pacheco H, Márquez MF, Arias-Mendoza A, et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. J Cardiol. 2015;66(2):148-54. DOI:10.1016/j.jjcc.2014.11.001.
16. García-Acuña JM, González-Juanatey JR, Ezquerro EA, et al. Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999 (in Spanish) [La fibrilación auricular permanente en las enfermedades cardiovasculares en España. Estudio CARDIOTENS 1999]. Rev Esp Cardiol. 2002;55(9):943-52. DOI:10.1016/S0300-8932(02)76733-X.
17. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: Primary results of the PREvention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). Europace. 2014;16(1):6-14. DOI:10.1093/europace/eut263.

18. Chiang CE, Naditch-Brülé L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2012;5(4):632-639. DOI:10.1161/CIRCEP.112.970749.
19. Krijthe BP, Leening MJG, Heeringa J, et al. Unrecognized myocardial infarction and risk of a trial fibrillation: The Rotterdam study. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1453-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.12.057.
20. Çelik S, Erdöl C, Baykan M, et al. Relation between paroxysmal atrial fibrillation and left ventricular diastolic function in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol.* 2001;88(01):160-2. DOI:10.1016/S0002-9149(01)01611-3.
21. Nishida K, Qi XY, Wakili R, et al. Mechanisms of atrial tachyarrhythmias associated with coronary artery occlusion in a chronic canine model. *Circulation.* 2011;123(2):137-46. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972778.
22. Okshina EY, Loukianov MM, Martsevich SY, et al. Comparative Characteristics of Multimorbidity, Drug Treatment and Outcomes in Poststroke Patients with Atrial Fibrillation and With or Without History of Myocardial Infarction (Registry Region Data). *Atherothrombosis.* 2020;(2):56-67 (In Russ.) [Окшина Е.Ю., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю. и др. Сравнительная характеристика коморбидности, медикаментозного лечения и исходов у больных с сочетанием перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и фибрилляции предсердий при наличии или отсутствии анамнеза инфаркта миокарда (данные регистра РЕГИОН) Атеротромбоз. 2019;(2):56-67]. DOI:10.21518/2307-1109-2019-2-56-67.
23. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
24. Lee SR, Rhee TM, Kang DY, Choi EK, Oh S, Lip GYH. Meta-Analysis of Oral Anticoagulant Monotherapy as an Antithrombotic Strategy in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2019;124(6):879-85. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.05.072.
25. 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: OAC-ALONE Study. *Circulation.* 2019;139(5):604-16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036768.
26. Okshina EY, Loukianov MM, Martsevich SY, et al. Patients with history of myocardial infarction and acute cerebrovascular accident in clinical practice: Demographic, clinical characteristics, drug treatment and outcomes (Data of Outpatient and Hospital Registry REGION). *Ration Pharmacother Cardiol.* 2019;15(5):656-62 (In Russ.) [Окшина Е.Ю., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., и др. Больные с сочетанием перенесенных инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения в клинической практике: демографические и клинико-анамнестические характеристики, медикаментозное лечение и исходы (данные амбулаторных и госпитального регистров РЕГИОН). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):656-62. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-656-662.
27. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J.* 2017;194:132-40. DOI:10.1016/j.ahj.2017.08.011.
28. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1173-84. DOI:10.1093/eurjhf/hft134.
29. Erez A, Goldenberg I, Sabbag A, et al. Temporal trends and outcomes associated with atrial fibrillation observed during acute coronary syndrome: Real-world data from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS), 2000-2013. *Clin Cardiol.* 2017;40(5):275-80. DOI:10.1002/clc.22654.
30. Kozel M, Simovic S, Pavlovic N, et al. Impact of multimorbidity and polypharmacy on the management of patients with atrial fibrillation: insights from the BALKAN-AF survey. *Ann Med.* 2021;53(1):17-25. DOI:10.1080/07853890.2020.1799241.
31. Loukianov MM, Andreenko EY, Martsevich SY, et al. Patients with atrial fibrillation in clinical practice: Comorbidity, drug treatment and outcomes (Data from RECVASA registries). *Ration Pharmacother Cardiol.* 2021;16(6):888-98 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Андреевко Е.Ю., Марцевич С.Ю., и др. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(6):888-98]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-01.
32. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, et al. Causes of death and influencing factors in patients with Atrial fibrillation: A competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation.* 2013;128(20):2192-201. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491.
33. Rathore SS, Gersh BJ, Berger PB, et al. Acute myocardial infarction complicated by heart block in the elderly: Prevalence and outcomes. *Am Heart J.* 2001;141(1):47-54. DOI:10.1067/mhj.2001.111259.
34. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Coronary Ischemic Events after First Atrial Fibrillation: Risk and Survival. *Am J Med.* 2007;120(4):357-63. DOI:10.1016/j.amjmed.2006.06.042.
35. Kundu A, O'Day K, Shaikh AY, et al. Relation of Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction to In-Hospital Complications and Early Hospital Readmission. *Am J Cardiol.* 2016;117(8):1213-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.01.012.
36. Pilgrim T, Kalesan B, Zanchin T, et al. Impact of atrial fibrillation on clinical outcomes among patients with coronary artery disease undergoing revascularisation with drug-eluting stents. *Euro Intervention.* 2013;8(9):1061-71. DOI:10.4244/EIJV8I9A163.

About the Authors/Сведения об авторах:

Лукьянов Михаил Михайлович [Michail M. Loukianov]
ORCID 0000-0002-5784-4525

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]
ORCID 0000-0002-7717-4362

Андреевко Елена Юрьевна [Elena Yu. Andreenko]
ORCID 0000-0001-7167-3067

Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]
ORCID 0000-0001-7202-742X

Воробьев Александр Николаевич [Alexander N. Vorobyev]
ORCID 0000-0003-4140-8611

Переверзева Кристина Геннадьевна [Kristina G. Pereverzeva]
ORCID 0000-0001-6141-8994

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

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

Якусевич Владимир Валентинович [Vladimir Val. Yakusevich]
ORCID 0000-0001-6035-9187

Якусевич Владимир Владимирович [Vladimir Vl. Yakusevich]
ORCID 0000-0003-2667-5893

Позднякова Екатерина Михайловна [Ekaterina M. Pozdnyakova]
ORCID 0000-0003-2659-820X

Гомова Татьяна Александровна [Tatiana A. Gomova]
ORCID 0000-0002-5588-9316

Валиахметов Марат Нафизович [Marat N. Valiakhmetov]
ORCID 0000-0002-1877-1992

Михин Вадим Петрович [Vadim P. Mikhin]
ORCID 0000-0003-1071-1837

Масленникова Юлия Вениаминовна [Yulia V. Maslennikova]
ORCID 0000-0002-5398-9727

Белова Екатерина Николаевна [Ekaterina N. Belova]
ORCID 0000-0002-2916-4047

Кляшторный Владислав Георгиевич [Vladislav G. Klyashtorny]
ORCID 0000-0002-5501-5731

Кудряшов Егор Николаевич [Egor V. Kudryashov]
ORCID 0000-0002-2361-7172

Маковеева Анна Николаевна [Anna N. Makoveeva]
ORCID 0000-0002-9111-8738

Таций Юлия Евгеньевна [Julia E. Tatsii]
ORCID 0000-0002-5150-5952

Бойцов Сергей Анатольевич [Sergey A. Boytsov]
ORCID 0000-0001-6998-8406

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]
ORCID 0000-0002-4453-8430

Новые показатели миокардиальной работы у здоровых лиц

Олейников В.Э.*, Бабина А.В., Галимская В.А., Голубева А.В.,
Макарова К.Н., Донецкая Н.А.

Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

Цель. Изучить у здоровых лиц гендерные особенности показателей миокардиальной работы левого желудочка (ЛЖ), их корреляцию с глобальными деформационными показателями ЛЖ и эхокардиографическими параметрами, характеризующими систолическую и диастолическую функции ЛЖ.

Материалы и методы. В исследование включено 70 здоровых лиц в возрасте $39,3 \pm 8,9$ лет (34 мужчины и 36 женщин). При эхокардиографическом исследовании определяли стандартные параметры, показатели миокардиальной работы: глобальную эффективность работы (GWE), глобальную конструктивную работу (GCW), глобальную работу вхолостую (GWW), индекс глобальной работы миокарда (GWI), а также деформационные характеристики миокарда: глобальную продольную деформацию (GLS), глобальную радиальную деформацию (GRS), глобальную циркулярную деформацию (GCS). Для исследования взаимосвязи между параметрами применяли коэффициент корреляции Спирмена. При $r \leq 0,3$ корреляцию считали слабой, умеренной – при $0,3 < r < 0,7$ и сильной – при $r \geq 0,7$.

Результаты. Среднее значение глобальной эффективности работы (GWE) у мужчин составило 97% (96; 98), у женщин – 98% (97; 98). Глобальная конструктивная работа (GCW) у мужчин составила $2343,8 \pm 350,4$ мм рт.ст.%, у женщин – $2362,2 \pm 343,8$ мм рт.ст.%. Среднее значение глобальной работы вхолостую (GWW) у мужчин составило 46 мм рт.ст.% (27; 75), у женщин – 44 мм рт.ст.% (33; 55,5). Индекс глобальной работы миокарда (GWI) у мужчин составил $2069,9 \pm 356,4$ мм рт.ст.%, у женщин – $2055,7 \pm 339,9$ мм рт.ст.%. Значимых различий при сравнительном анализе показателей получено не было. Установлено, что показатели миокардиальной работы не имели значимых корреляций с возрастом. Фракция выброса умеренно коррелировала с GWI ($r=0,45$) и GCW ($r=0,49$). Глобальная продольная деформация имела сильную корреляцию с GWI ($r=0,77$) и GCW ($r=0,77$). Глобальная радиальная деформация умеренно прямо коррелировала с GWI ($r=0,4$) и GCW ($r=0,4$). Глобальная циркулярная деформация имела умеренную корреляцию с GCW ($r=0,35$). Сильная отрицательная корреляция была выявлена между показателем GWE и индексом постсистолического сокращения (PSI) ($r=-0,85$). При этом PSI и GWW имели сильную положительную корреляцию ($r=0,85$).

Заключение. Показатели миокардиальной работы ЛЖ у здоровых лиц не имеют гендерных различий. Эффективность работы миокарда в первую очередь зависит от деформации ЛЖ, тогда как конструктивная работа определяется объемными характеристиками. Показатель работы вхолостую зависит от количества сегментов, пик сокращения которых приходится на постсистолический период.

Ключевые слова: глобальная миокардиальная работа, спекл-трекинг эхокардиография, постсистолическое сокращение, кривая давление-деформация.

Для цитирования: Олейников В.Э., Бабина А.В., Галимская В.А., Голубева А.В., Макарова К.Н., Донецкая Н.А. Новые показатели миокардиальной работы у здоровых лиц. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(5):712-718. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-15.

New Indicators of Myocardial Work in Healthy Individuals

Oleynikov V.E.*, Babina A.V., Galimskaya V.A., Golubeva A.V., Makarova K.N., Donetskaya N.A.
Penza State University, Penza, Russia

Aim. To study in healthy individuals the gender and age characteristics of left ventricular (LV) myocardial work indicators, their correlations with global LV deformity indicators and echocardiographic parameters characterizing LV systolic and diastolic functions.

Materials and methods. 70 Healthy individuals ($n=70$; 34 men and 36 women; aged 39.3 ± 8.9 years) were included in the study. The echocardiographic examination determined the standard parameters and indicators of myocardial work: global work efficiency (GWE), global constructive work (GCW), global wasted work (GWW), global myocardial work index (GWI); as well as the myocardium deformation characteristics: global longitudinal deformation (GLS), global radial deformation (GRS) and global circular deformation (GCS). Spearman's correlation coefficient was used to investigate the relationship between parameters. A correlation was considered weak at $r \leq 0,3$, moderate at $0,3 < r < 0,7$, and strong at $r \geq 0,7$.

Results. The average value of global work efficiency (GWE) in men was 97% (96; 98), in women – 98% (97; 98). Global constructive work (GCW) in men was 2343.8 ± 350.4 mm Hg%, in women – 2362.2 ± 343.8 mm Hg%. The average value of global wasted work (GWW) in men was 46 mm Hg% (27; 75), in women – 44 mm Hg% (33; 55.5). The global myocardial work index (GWI) in men was 2069.9 ± 356.4 mm Hg%, in women – 2055.7 ± 339.9 mm Hg%. No significant differences were found in the comparative analysis of performance indicators. The analysis of correlations found that the myocardial work indicators didn't have significant correlations with age. Ejection fraction was moderately correlated with GWI ($r=0,45$) and GCW ($r=0,49$). Global longitudinal strain was strongly correlated with GWI ($r=0,77$) and GCW ($r=0,77$). Global radial strain correlated moderately directly with GWI ($r=0,4$) and GCW ($r=0,4$). Global circular strain was moderately correlated with GCW ($r=0,35$). A strong negative correlation was found between the GWE indicator and the post systolic contraction index (PSI) ($r=-0,85$). At the same time, PSI and GWW had a strong positive correlation ($r=0,85$).

Conclusion. Indicators of LV myocardial work in healthy individuals do not have gender differences. The efficiency of the work of the myocardium depends primarily on the deformation of the LV, while the constructive work is determined by the volume characteristics. The wasted work indicator depends on the number of segments that peak in the post-systolic period.

Key words: global myocardial work, speckle tracking echocardiography, postsystolic contraction, pressure-strain loop.

For citation: Oleynikov V.E., Babina A.V., Galimskaya V.A., Golubeva A.V., Makarova K.N., Donetskaya N.A. New Indicators of Myocardial Work in Healthy Individuals. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2021;17(5):712-718. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-15.

Received/Поступила: 11.06.2021

Accepted/Принята в печать: 22.07.2021

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

Введение

Достижения в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний обусловлены, в том числе, совершенствованием инструментальной диагностики.

Актуальность изучения кардиоваскулярной патологии мотивирует разработку новых показателей, позволяющих оценить риск развития жизнеугрожающих осложнений, сердечной недостаточности, снижения качества жизни. Успешно развивающиеся эхокардиографические методики позволяют сегодня более детально и информативно оценивать насосную функцию сердца.

В рекомендациях Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации имеется указание на то, что глобальная продольная деформация (GLS) левого желудочка (ЛЖ) является воспроизводимой и применимой в оценке систолической функции миокарда ЛЖ [1,2]. Однако метод спекл-трекинг эхокардиографии имеет свои ограничения, одно из которых состоит в зависимости от постнагрузки сердца во время исследования. При увеличении постнагрузки показатели деформации снижаются и не отражают истинной контрактильной функции миокарда [3].

Для преодоления данной зависимости предлагается новый подход, позволяющий оценить насосную функцию сердца путем расчета показателей глобальной работы миокарда ЛЖ. Вое Е. и соавт. предложили оценивать глобальную миокардиальную работу с помощью построения кривой «давление-деформация» с использованием метода спекл-трекинг эхокардиографии [4], а K. Russell и соавт. показали тесную корреляцию между общим соотношением потерянной работы и неинвазивным давлением в ЛЖ [5].

По мнению авторов данной концепции показатели, характеризующие работу миокарда, являются более информативными и чувствительными по сравнению с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и GLS [6]. Очевидно, однако, что новые показатели не найдут широкого применения в клинической практике, пока не появится достаточно данных об их диагностическом и прогностическом значении при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования состояла в изучении у здоровых лиц показателей миокардиальной работы ЛЖ, их гендерных особенностей и корреляции с глобальными деформационными показателями ЛЖ и эхокардиографическими параметрами, характеризующими систолическую и диастолическую функции ЛЖ.

Материал и методы

В исследование включено 70 здоровых добровольцев: 34 мужчины и 36 женщин, в возрасте от 21 до 61 года (средний возраст $39,3 \pm 8,9$ лет).

Критерии включения в исследование: отсутствие жалоб, анамнестических и физикальных данных, указывающих на наличие сердечно-сосудистых заболеваний и/или поражение других органов и систем; отсутствие отклонений при электрокардиографии покоя; отсутствие регулярного приема каких-либо лекарственных препаратов.

Критерии исключения: заболевания, требующие регулярного приема лекарственных средств; глюкоза плазмы крови $\geq 6,1$ ммоль/л; дислипидемия, общий холестерин $\geq 5,0$ ммоль/л; травмы грудной клетки; индекс массы тела > 30 кг/м²; плохая визуализация эхокардиограммы.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Пензенского государственного университета, все включенные в исследование лица подписали информированное согласие.

Всем включенным в исследование определяли липидный профиль, уровень глюкозы. Трансторакальную эхокардиографию проводили на ультразвуковом сканере Vivid 95 (GE Healthcare, США) с синхронизированной электрокардиографией от конечностей по стандартному протоколу [7]. Анализ изображений был выполнен с использованием программного обеспечения EchoPAC версии 202 (GE Healthcare, США). Оценивали стандартные эхокардиографические показатели [7].

С помощью тканевой доплерографии определяли общую скорость раннего диастолического движения (E' общ, см/с) и соотношение скорости раннего диастолического наполнения и общей скорости раннего диастолического движения (E/E' общ).

Также были определены параметры глобальной продольной (GLS, %), радиальной (GRS, %) и циркулярной (GCS, %) деформации с использованием методики спекл-трекинг эхокардиографии.

Показатели работы рассчитывались в автоматическом режиме: GWI (Global Work Index, мм рт.ст %) – индекс глобальной работы, определяемый как объем миокардиальной работы, выполняемый левым желудочком в систолу и равный площади под кривой давление-деформация; GCW (Global Constructive Work, мм рт.ст %) – глобальная конструктивная работа – непосредственно обеспечивает насосную функцию сердца, является суммой положительной работы, выполняемой в систолу, и отрицательной работы в диастолу; GWW (Global Wasted Work, мм рт.ст.%) – глобальный показатель работы вхолостую, который представляет собой сумму отрицательной работы во время систолы и положительной работы в диастолу; GWE (Global Work Efficiency, %) – эффективность глобальной работы, определяемая по формуле $GCW/(GCW+GWW)$ [5, 8].

Пиковое сокращение того или иного сегмента миокарда может приходиться как на период систолы, так и на постсистолический период (post systolic). Сегменты,

максимум сокращения которых приходится на период систолы, вносят максимальный вклад в эффективную работу миокарда. Однако всегда имеются единичные сегменты, максимальная деформация которых приходится на постсистолический период, вследствие чего они выпадают из эффективной работы миокарда. Для каждого исследуемого автоматически определяли индекс постсистолического сокращения сегмента (post systolic index, PSI). Для подсчета количества сегментов, пиковое сокращение которых приходилось на постсистолический период, выделяли сегменты с $PSI > 1$.

Для статистической обработки использовали пакет программ Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). При правильном распределении данные представлены в виде $M \pm SD$, для их анализа применяли параметрический критерий t-тест Стьюдента. При неправильном распределении значения представляли как Me (Q 25%; Q 75%). Сравнение проводилось с использованием рангового теста Манна-Уитни. При $p < 0,05$ различия

считали статистически значимыми. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками применяли коэффициент корреляции Спирмена. При $r \leq 0,3$ корреляцию считали слабой, умеренной – при $0,3 < r < 0,7$ и сильной – при $r \geq 0,7$. При определении корреляции GLS и GCS с показателями работы для удобства восприятия данных учитывали модули этих величин.

Результаты

Пациенты были разделены на 2 группы по гендерному признаку. В первую группу вошли 34 мужчины в возрасте $36 \pm 8,2$ лет, во вторую группу – 36 женщин в возрасте $42,5 \pm 8,5$ лет. При сравнении показателей систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления было установлено, что у женщин эти показатели были меньше, а индексированные значения конечных диастолического и систолического объемных параметров ЛЖ (иКДО и иКСО) имели

Table 1. Some parameters and ECHO-parameters in healthy individuals.

Таблица 1. Некоторые параметры и ЭХО-показатели у здоровых лиц.

Показатель	Всего (n=70)	Группа 1 (мужчины) (n=34)	Группа 2 (женщины) (n=36)	p
Возраст, лет	$39,3 \pm 8,9$	$36 \pm 8,2$	$42,5 \pm 8,5$	0,002
Рост, см	$172,5 (165; 180)$	$180 (178; 183)$	$165 (163,5; 168)$	$< 0,001$
Вес, кг	$72,3 \pm 13,4$	$83 (75; 88)$	$63 (58; 68)$	$< 0,001$
ИМТ, кг/м ²	$24 \pm 2,8$	$25,1 \pm 2,5$	$23,1 \pm 2,8$	0,003
САД, мм рт.ст.	$120 (115; 130)$	$123 (120; 130)$	$118,8 \pm 11,1$	0,03
ДАД, мм рт.ст.	$80 (72; 80)$	$80 (78; 80)$	$77 (70; 80)$	0,13
Глюкоза, ммоль/л	$4,8 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,6$	$4,8 \pm 0,4$	0,84
ОХ, ммоль/л	$4,7 \pm 0,5$	$4,8 \pm 0,7$	$4,6 \pm 0,4$	0,6
иКДО, мл/м ²	$55,6 (51,5; 63,8)$	$60 (51,9; 64,8)$	$54,1 (49,8; 58,8)$	0,046
иКСО, мл/м ²	$21,1 (16,8; 25,7)$	$24,1 \pm 6,1$	$19,7 \pm 4,7$	0,0012
ФВ, %	$60,8 \pm 4,6$	$61,1 \pm 5,2$	$60,6 \pm 4,1$	0,63
Ve/Va	$1,49 \pm 0,34$	$1,47 \pm 0,28$	$1,5 \pm 0,4$	0,83
DTE, мс	$124,2 \pm 37,3$	$125,4 \pm 37,5$	$123 \pm 38,5$	0,87
IVRT, мс	$56 (48; 67,5)$	$58,5 \pm 14,2$	$51,5 (48; 65)$	0,73
E'общ., см/с	$0,12 (0,1; 0,14)$	$0,11 (0,08; 0,14)$	$0,12 \pm 0,02$	0,03
E/E'общ	$5,6 \pm 1,3$	$5,9 \pm 1,4$	$5,1 (4,7; 6,1)$	0,18
GLS, %	$-20,9 \pm 1,8$	$-20,4 \pm 1,7$	$-21,3 \pm 1,9$	0,043
GCS, %	$-15,8 (-17,8; -13,4)$	$-15,5 \pm 3,1$	$-16,3 (20,6; 13,5)$	0,24
GRS, %	$29,8 (26,7; 36,2)$	$30,3 \pm 9,1$	$30 (27; 37,1)$	0,26
PSI, усл.ед.	$1,1 (0,65; 1,7)$	$0,94 (0,65; 1,53)$	$1,4 \pm 1$	0,43
Количество сегментов с $PSI > 1$	$4 (3; 6)$	$4 (3; 6)$	$4,1 \pm 2,5$	0,7

p – различия между группами мужчин и женщин

ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХ – общий холестерин, иКДО – индекс конечного диастолического объема, иКСО – индекс конечного систолического объема, ФВ – фракция выброса, Ve/Va – отношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков, DTE – время замедления раннего диастолического наполнения желудочка, IVRT – время изоволюметрического расслабления желудочка, E'общ – скорость раннего диастолического движения, GLS – глобальная продольная деформация, GCS – глобальная циркулярная деформация, GRS – глобальная радиальная деформация, PSI – индекс постсистолического сокращения.

Table 2. Gender differences of Indicators of myocardial work in healthy individuals

Таблица 2. Показатели миокардиальной работы у здоровых лиц в зависимости от пола.

Параметр	Всего (n=70)	Мужчины (n=34)	Женщины (n=36)	p
GWE, %	97,5 (97; 98)	97 (96; 98)	98 (97; 98)	0,48
GWI, мм рт.ст.%	2062,6±345,5	2069,9±356,4	2055,7±339,9	0,86
GCW, мм рт.ст.%	2353,3±344,6	2343,8±350,4	2362,2±343,8	0,83
GWW, мм рт.ст.%	45 (32; 68)	46 (27; 75)	44 (33; 55,5)	0,65

p – различия между группами мужчин и женщин
GWE – эффективность глобальной работы, GWI – индекс глобальной работы, GCW – глобальная конструктивная работа, GWW – глобальный показатель работы вхолостую.

Table 3. Correlations of myocardial work indicators

Таблица 3. Корреляции показателей работы миокарда

Показатель	GWE, %	GWI, мм рт.ст.%	GCW, мм рт.ст.%	GWW, мм рт.ст.%
GLS, %	r=0,3; p=0,0059	r=0,77; p<0,00006	r=0,77; p=0,00003	r=-0,15; p=0,19
GCS, %	r=0,12; p=0,3	r=0,2; p=0,068	r=0,35; p=0,033	r=-0,075; p=0,53
GRS, %	r=0,09; p=0,45	r=0,4; p=0,0002	r=0,4; p=0,0001	r=-0,023; p=0,84
ФВ, %	r=0,25; p=0,032	r=0,45; p=0,00007	r=0,49; p=0,00001	r=-0,19; p=0,1
иКДО, мл/м ²	r=0,095; p=0,42	r=-0,017; p=0,89	r=-0,0074; p=0,95	r=-0,09; p=0,45
иКСО, мл/м ²	r=-0,088; p=0,46	r=0,24; p=0,043	r=-0,26; p=0,023	r=0,09; p=0,45
ИМТ, кг/м ²	r=0,15; p=0,19	r=0,13; p=0,26	r=0,15; p=0,2	r=-0,2; p=0,067
ППТ, м ²	r=-0,06; p=0,6	r=0,12; p=0,3	r=0,1; p=0,36	r=0,06; p=0,62
Возраст, лет	r=0,05; p=0,68	r=0,008; p=0,94	r=0,06; p=0,6	r=-0,06; p=0,6
САД, мм рт.ст.	r=-0,18; p=0,13	r=0,37; p=0,0014	r=0,39; p=0,0007	r=0,2; p=0,066
ДАД, мм рт.ст.	r=-0,13; p=0,27	r=0,26; p=0,026	r=0,3; p=0,0074	r=0,13; p=0,29
Ve/Va	r=0,13; p=0,3	r=0,06; p=0,6	r=0,04; p=0,7	r=-0,1; p=0,37
DTE, мс	r=0,18; p=0,34	r=-0,07; p=0,7	r=-0,02; p=0,9	r=-0,17; p=0,38
IVRT, мс	r=-0,05; p=0,8	r=0,1; p=0,6	r=0,08; p=0,67	r=0,08; p=0,7
PSI, усл.ед.	r=-0,85; p=0,0007	r=0,07; p=0,5	r=-0,05; p=0,68	r=0,85; p=0,00004
Количество сегментов с PSI > 1	r=-0,46; p=0,0002	r=0,26; p=0,03	r=0,12; p=0,3	r=0,57; p=0,0003

ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХ – общий холестерин, иКДО – индекс конечного диастолического объема, иКСО – индекс конечного систолического объема, ФВ – фракция выброса, Ve/Va – отношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков, DTE – время замедления раннего диастолического наполнения желудочка, IVRT – время изоволюметрического расслабления желудочка, E'общ – скорость раннего диастолического движения, GLS – глобальная продольная деформация, GCS – глобальная циркулярная деформация, GRS – глобальная радиальная деформация, PSI – индекс постсистолического сокращения.

более высокие значения у мужчин. Показатель ФВ ЛЖ, как и параметры диастолической функции ЛЖ не имел значимых гендерных различий. Такие параметры деформации миокарда как GCS и GRS значимо не отличались, а GLS была выше у женщин (табл. 1). Гендерных различий по показателям миокардиальной работы, рассматриваемым в настоящем исследовании, не выявлено (табл. 2).

При анализе корреляций установлено, что показатели миокардиальной работы не имели значимых взаимосвязей с возрастом. Исследование взаимосвязи между ФВ и параметрами глобальной работы выявило прямую умеренную корреляцию с GWI и GCW (r=0,45; r=0,49 соответственно) и слабую – с GWE (r=0,25).

Аналогичная тенденция прослеживалась при анализе связей деформационных показателей и параметров миокардиальной работы. GLS имела умеренную прямую корреляцию с GWE (r=0,3), сильную – с GWI и GCW (r=0,77, r=0,77 соответственно) и не имела статистически значимых связей с GWW. GRS умеренно прямо коррелировал с показателями GWI и GCW (r=0,4, r=0,4 соответственно). Значимая прямая умеренная корреляция была выявлена между GCS и GCW (r=0,35). Наблюдались умеренная корреляция САД с GWI и GCW, ДАД с GCW.

Сильная отрицательная корреляция отмечена между PSI и GWE (r=-0,85), напротив, между PSI и GWW наблюдалась сильная положительная корреляция

($r=0,85$). При определении взаимосвязи между количеством сегментов, сокращающихся в диастолу, и параметрами миокардиальной работы установлено, что GWE и GWW имели отрицательную и положительную корреляции с количеством сегментов ($r=-0,46$, $r=0,57$ соответственно) (табл. 3).

Обсуждение

Изучение показателей миокардиальной работы для оценки систолической функции ЛЖ давно привлекает внимание кардиологов. Первые исследования работы миокарда были предприняты еще в 60-е годы прошлого века Е. Braunwald и соавт., описавшими зависимость работы миокарда от длины миокардиального волокна и активного напряжения [9], но из-за несовершенства аппаратуры того времени провести клиническое неинвазивное исследование миокардиальной работы не представлялось возможным.

В 2011 г. О.А. Smiseth и соавт. предложили использовать построение кривой «давление-деформация» в качестве средства для количественной оценки влияния диссинхронии на распределение работы миокарда у пациентов, которым проводилась сердечная ресинхронизирующая терапия [10].

Показатель миокардиальной работы, основанный на анализе зависимости «давление-деформация», характеризует взаимосвязь между сократительной и насосной функциями ЛЖ. Работа сердца включает работу по перемещению определенного объема крови против сопротивления, создаваемого за счет давления, и работу по сообщению ускорения этому объему крови. В программном обеспечении ультразвукового сканера, применявшегося в настоящем исследовании, заложен алгоритм вычисления работы, основанный на анализе площади «давление-деформация», предложенный К. Russell и соавт. с использованием показателя давления, полученного неинвазивным методом [5].

В проведенном в 2018 г. проспективном многоцентровом исследовании NORRE с участием 226 здоровых лиц, средний возраст которых составил 45 ± 13 лет, были определены референсные значения основных показателей работы [11]. Мужчины имели значительно более низкие значения GWE и более высокие значения GWW. GWI и GCW значительно увеличивались с возрастом у женщин.

В 2020 г. были опубликованы результаты оценки работы миокарда у 779 здоровых добровольцев (средний возраст 49 ± 10 лет, 59% женщин), включенных в исследование STAAB [12]. Было установлено, что у здоровых людей из общей популяции значения GCW, GWW и GWE, полученные с помощью эхокардиографии, не зависели от пола и индекса массы тела, но имели различную связь с возрастом. У женщин показатели GWI были значительно выше ($+66$ мм рт.ст.%)

по сравнению с мужчинами. GWE не отличался между мужчинами и женщинами, и в среднем составил 96,4% (96,3; 96,5).

В исследовании С.И. Иванова и соавт. у здоровых добровольцев ($n=40$) установлено, что индекс глобальной работы, конструктивная и потерянная работа ЛЖ значимо увеличивались в ответ на нагрузку [13].

Представленные в настоящем исследовании данные по оценке у здоровых лиц показателей глобальной работы не выявили гендерных различий.

Важной задачей являлось определение корреляционных взаимосвязей между показателями миокардиальной работы и эхокардиографическими параметрами, характеризующими как систолическую, так и диастолическую функцию ЛЖ.

В частности, было установлено, что миокардиальная работа не имеет статистически значимой корреляции с возрастом, что согласуется с данными других исследований [14]. Показатели миокардиальной работы не коррелировали с параметрами диастолической функции ЛЖ, при этом имели отчетливые связи с систолической функцией ЛЖ. Анализ взаимосвязей параметров миокардиальной работы с ФВ ЛЖ показал умеренную корреляцию с GCW и GWI, отсутствие связи с GWW ($r=-0,19$), что объясняется минимальным объемом работы вхолостую у здоровых лиц. Таким образом, в систолу миокардиальная работа у здоровых лиц определяется ее конструктивной составляющей.

Высокая взаимосвязь показателей миокардиальной работы с продольной, циркулярной и радиальной деформацией отразила роль каждого вида деформации в систолической функции ЛЖ. Глобальная конструктивная работа, отражающая укорочение миокардиальных волокон во время систолы и их удлинение в диастолу, способствует изгнанию крови из ЛЖ. Значимые корреляции этого показателя с ИКСО, САД, ДАД позволяют считать его одним из важных интегральных параметров насосной функции ЛЖ.

Очевидно, систолическая дисфункция ЛЖ может быть обусловлена как снижением абсолютного значения пиковых показателей деформации, так и несинхронным сокращением отдельных сегментов [15]. У здоровых лиц сокращение абсолютного большинства сегментов приходится на период систолы, что определяет максимально возможную эффективность работы ЛЖ, однако имеются единичные сегменты, пик деформации которых приходится на постсистолический период (рис. 1). Наибольшая отрицательная корреляция среднего значения PSI наблюдалась с показателем GWE ($r=-0,85$), что характеризует высокую информативность этого параметра с точки зрения синхронного сокращения сегментов ЛЖ.

Показатель GWE является расчетным, у здоровых лиц его значение стремится к единице в силу мини-

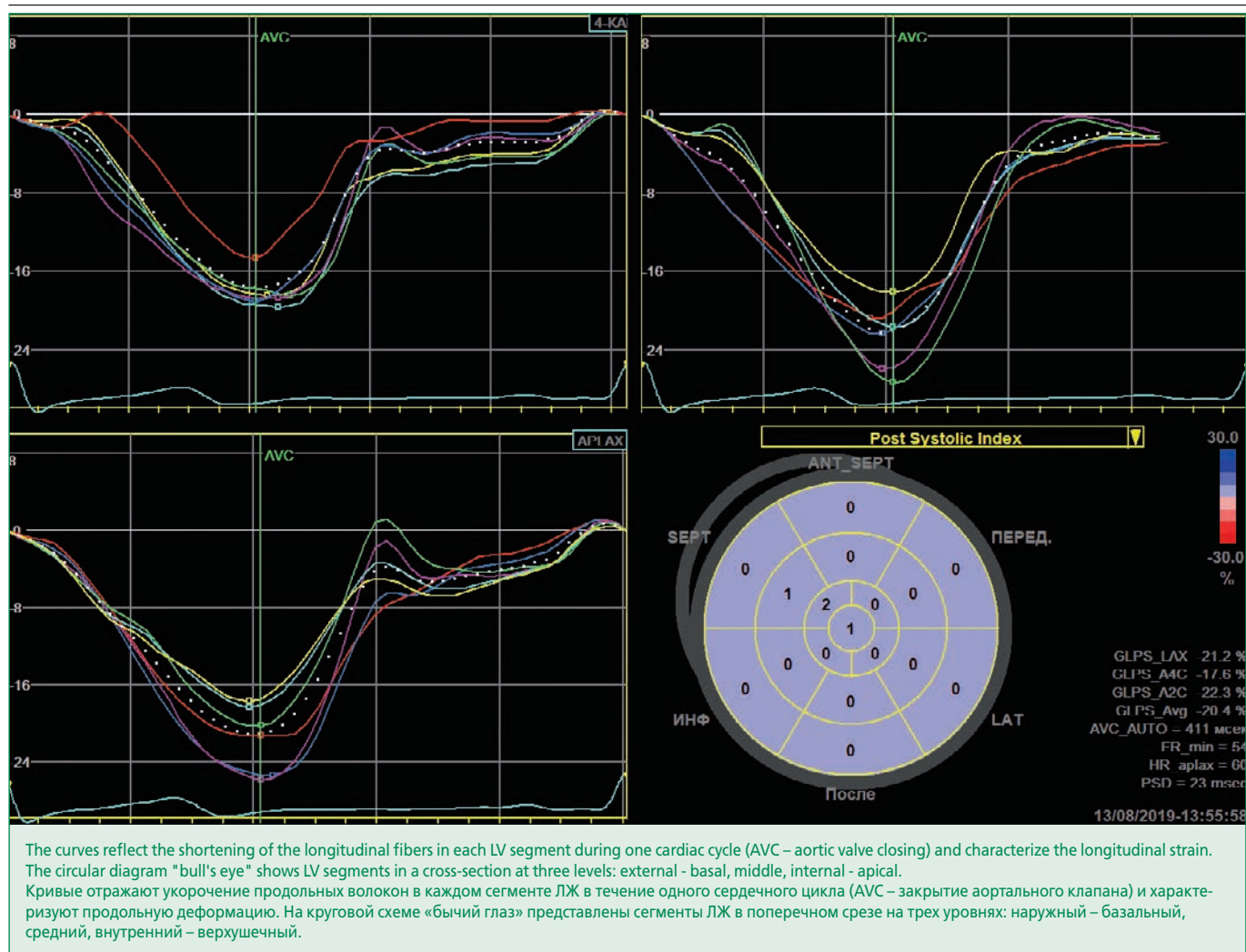


Figure 1. Global longitudinal strain curves recorded in four- (A), two- (B), and five (C) - chamber positions and the "bull's eye" diagram with PSI values in 18 LV segments (D).

Рисунок 1. Кривые глобального продольного стрейна, зарегистрированные в четырех- (A), двух- (B), пятикамерной (C) позициях, и схема «бычий глаз» со значениями PSI в 18 сегментах ЛЖ (D).

мального объема потерянной работы ЛЖ. Полученные в настоящем исследовании корреляционные связи указывают на то, что этот показатель в основном определяется деформационными характеристиками миокарда и не зависит от объемных параметров ЛЖ. Вероятно, GWE может иметь важное диагностическое значение у лиц с сердечной недостаточностью и явлениями диссинхронии ЛЖ, что заслуживает дальнейшего изучения.

Индекс глобальной работы, характеризующий всю работу, совершаемую ЛЖ за период времени от закрытия до открытия митрального клапана у здоровых лиц, определяется в основном конструктивной работой, что подтверждают сильные корреляции с основными эхокардиографическими параметрами. Этот показатель в большей мере определяется продольной деформацией миокарда ($r=0,77$), а в меньшей ($r=0,37$) – объемными параметрами ЛЖ.

Показатель работы вхолостую, отражающий удлинение кардиомиоцитов во время систолы и их укорочение в фазу изоволюметрического расслабления у здоровых лиц, имел низкие значения. Учитывая корреляции, GWW определяется, прежде всего, сегментами с постсистолическим сокращением, количество которых может изменяться в зависимости от степени поражения миокарда. В настоящей работе показатель GWW имел более низкое значение, чем в других исследованиях, вероятно потому, что с возрастом количество сегментов, пик сокращения которых приходится на постсистолический период, увеличивается [16, 17]. Более молодой возраст включенных лиц, очевидно, определил указанное различие.

Закключение

Показатели миокардиальной работы, являющиеся производными деформационных характеристик и ар-

териального давления, у здоровых лиц не имеют гендерных различий. Эффективность работы миокарда зависит в большей степени от деформации ЛЖ, тогда как конструктивная работа миокарда определяется его объемными характеристиками, что подтверждается наличием статистически значимых корреляций с ФВ, иКСО.

Показатель работы вхолостую зависит от количества сегментов, работа которых «выпадает» из эффективной работы миокарда, причем, их число, вероятно, увеличивается с возрастом.

References / Литература

1. Lang RM, Badano LP, Mor AVI, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-71. DOI:10.1016/j.echo.2014.10.003.
2. Nagueh S, Smiseth O, Appleton C, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. DOI:10.1016/j.echo.2016.01.011.
3. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(1):31-9. DOI:10.1093/ehjci/jej131.
4. Boe E, Skulstad H, Smiseth OA. Myocardial work by echocardiography: a novel method ready for clinical testing. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(1):18-20. DOI:10.1093/ehjci/jej156.
5. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(7):996-1003. DOI:10.1152/ajpheart.00191.2013.
6. Mansour MJ, Al Jaroudi W, Mansour L, et al. Value of myocardial work for assessment of myocardial adaptation to increased afterload in patients with high blood pressure at peak exercise. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020; 36(9):1647-1656. DOI:10.1007/s10554-020-01867-9.
7. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):183-93. DOI:10.1016/j.echo.2014.11.003.
8. Ivanov SI, Alekhin MN. Myocardial work in assessment of left ventricular systolic function. *Kardiologiia*. 2020;60(3):80-8 (In Russ.) [Иванов С.И., Алехин М.Н. Неинвазивные показатели работы миокарда в оценке систолической функции левого желудочка. *Кардиология*. 2020;60(3):80-8]. DOI:10.18087/cardio.2020.3.n925.
9. Braunwald E, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. *N Engl J Med*. 1967;277(19):1012-22. DOI:10.1056/NEJM196711092771907.
10. Smiseth O.A., Russell K., Skulstad H. The role of echocardiography in quantification of left ventricular dyssynchrony: state of the art and future directions. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(1):61-8. DOI:10.1093/ehjcard/erj243.
11. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(5):582-90. DOI:10.1093/ehjci/jej188.

About the Authors/Сведения об авторах:

Олейников Валентин Элиевич [Valentin E. Oleynikov]
ORCID 0000-0002-7463-9259

Бабина Анастасия Вячеславовна [Anastasia V. Babina]
ORCID 0000-0001-6280-6120

Галимская Вера Александровна [Vera A. Galimskaya]
ORCID 0000-0001-7545-8196

Отношения и деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке российского фонда фундаментальных исследований в рамках научных проектов №№ 20-315-90025, 19-315-90031.

Funding: The research was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific projects No. 20-315-90025, 19-315-90031.

12. Morbach C, Sahiti F, Tiffe T, et al. Myocardial work - correlation patterns and reference values from the population-based STAAB cohort study. *PLoS ONE*. 2020;15(10). DOI:10.1371/journal.pone.0239684.
13. Ivanov SI, Stepanova AI, Alekhin MN. Myocardial work indices of the left ventricle in healthy subjects during exercise stress echocardiography on a treadmill. *Kremlin Medicine Journal*. 2021;1:5-14 (In Russ.) [Иванов С.И., Степанова А.И., Алехин М.Н. Показатели миокардиальной работы левого желудочка у здоровых лиц при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на тредмиле. *Кремлевская медицина. Клинический Вестник*. 2021;1:5-14]. DOI:10.26269/n1m8-gp37.
14. Galli E, John-Matthews B, Rousseau C, et al. Echocardiographic reference ranges for myocardial work in healthy subjects: A preliminary study. *Echocardiography*. 2019;36(10):1814-24. DOI:10.1111/echo.14494.
15. Galimskaya VA, Donchenko IA, Romanovskaya EM, Olyenikov VE. The features of myocardial deformation of left ventricle in patients with ischemic heart disease defined by the two dimensional strain method. *Kardiologiia*. 2014;54(9):11-6 (In Russ.) [Галимская В.А., Донченко И.А., Романовская Е.М., Олейников В.Э. Особенности деформации миокарда левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца, определяемые технологией двухмерного стрейна. *Кардиология*. 2014;54(9):11-6]. DOI:10.18565/cardio.2014.9.11-16.
16. Oleynikov VE, Smirnov YuG, Galimskaya VA, Kupriyanaova SN. A new approach to evaluating the pumping function of the heart by the myocardial work. *Doklady Biological Sciences*. 2020;491(1):60-2 (In Russ.) [Олейников В.Э., Смирнов Ю.Г., Галимская В.А., Куприянова С.Н. Новый подход к определению насосной функции сердца с помощью миокардиальной работы. Доклады Российской Академии Наук. *Науки о Жизни*. 2020;491(1):60-2]. DOI:10.31857/S2686738920020195.
17. Oleynikov VE, Smirnov YuG, Galimskaya VA, et al. New capabilities in assessing the left ventricular contractility by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(3):79-85 (In Russ.) [Олейников В.Э., Смирнов Ю.Г., Галимская В.А., и др. Новые возможности оценки сократимости левого желудочка методом двухмерной speckle tracking эхокардиографии. *Сибирский Журнал Клинической и Экспериментальной Медицины*. 2020;35(3):79-85]. DOI:10.29001/2073-8552-2020-35-3-79-85.

Голубева Алёна Владимировна [Alena V. Golubeva]
ORCID 0000-0001-6640-6108

Макарова Карина Николаевна [Karina N. Makarova]
ORCID 0000-0001-7117-0937

Донецкая Наталия Александровна [Natalia A. Donetskaya]
ORCID 0000-0001-6423-6889

Фармакогенетические аспекты послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных кардиохирургического профиля

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, Шув 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. Оценка влияния полиморфизмов генов *CYP2D6*, *CYP2C8* на эффективность и безопасность послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных ИБС после кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы. В исследование было включено 90 больных с установленным диагнозом ишемической болезни сердца после кардиохирургических вмешательств. Послеоперационное обезболивание проводилось кетопрофеном в дозе 100 мг внутримышечно 2 р/сут в течение 5 дней. Интенсивность болевого синдрома оценивалась с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ). Выраженность диспепсии оценивали с помощью опросника «Шкала оценки гастроэнтерологических симптомов» (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). ДНК выделяли из венозной крови с помощью автоматизированной системы. Однонуклеотидные полиморфизмы *CYP2C8* (*C>T*) *rs11572080*, *CYP2D6*4* (*1846G>A*) *rs3892097* определялись с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. У пациентов с генотипами GA и GG по аллельному варианту *CYP2D6*4* выявлены статистически значимые различия по интенсивности болевого синдрома на фоне обезболивания кетопрофеном на 4-е и 5-е сут послеоперационного периода: $3,91 \pm 2,17$ и $4,95 \pm 1,8$ баллов ($p=0,04$), $3,52 \pm 1,95$ и $4,5 \pm 1,7$ баллов ($p=0,04$) у больных с генотипами GA и GG на 4-е и 5-е сут соответственно. У пациентов с генотипом CT по аллельному варианту *CYP2C8 rs11572080* выраженность диспепсии на фоне обезболивания кетопрофеном оказалась статистически значимо больше, чем у больных с генотипом CC: $22,67 \pm 7,64$ и $18,97 \pm 4,25$ баллов соответственно.

Заключение. У пациентов с генотипом GA по аллельному варианту *CYP2D6*4* отмечена более низкая интенсивность болевого синдрома, чем у носителей генотипа GG. У больных с генотипом CT по аллельному варианту *CYP2C8 rs11572080* выявлена более выраженная диспепсия, чем у носителей генотипа CC.

Ключевые слова: послеоперационное обезболивание, кардиохирургия, фармакогенетика, 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., Шув Г.Н., Денисенко Н.П., Гришина Е.А., Сычев Д.А. Фармакогенетические аспекты послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных кардиохирургического профиля. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):719-723. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-11.

Pharmacogenetic Aspects of Postoperative Anesthesia with Ketoprofen in Cardiac Surgery Patients

Morozova T.E.¹, Shatsky D.A.^{1*}, Shikh N.V.¹, Shikh E.V.¹, Andrushchyshina 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

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

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

Aim. Evaluation of the effect of polymorphisms of the *CYP2D6*, *CYP2C8* genes on the efficacy and safety of postoperative analgesia with ketoprofen in patients with coronary artery disease after cardiac surgery.

Material and methods. The study included 90 patients with an established diagnosis of coronary artery disease and postoperative period after cardiac surgery. Patients received ketoprofen 100 mg intramuscularly 2 times a day for 5 days. The intensity of pain was rated by Numeric Rating Scale. The severity of dyspepsia was assessed by the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) questionnaire. DNA was isolated from venous blood using an automated system. Single nucleotide polymorphisms *CYP2C8* (*C>T*) *rs11572080*, *CYP2D6*4* (*1846G>A*) *rs3892097* were determined by the real-time polymerase chain reaction method.

Results. In patients with genotypes GA and GG for the allelic variant *CYP2D6*4*, significant differences in the intensity of pain syndrome were found on days 4 and 5 of the postoperative period: $3,91 \pm 2,17$ and $4,95 \pm 1,8$ points ($p=0,04$), $3,52 \pm 1,95$ and $4,5 \pm 1,7$ points ($p=0,04$) in patients with GA and GG genotypes on days 4 and 5, respectively. In patients with the CT genotype for the *CYP2C8 rs11572080*, the severity of dyspepsia by GSRS was significantly higher than in patients with the CC genotype: $22,67 \pm 7,64$ and $18,97 \pm 4,25$ points, respectively.

Conclusion. Patients with the GA genotype for the *CYP2D6*4* allelic variant showed a lower intensity of pain syndrome than the GG genotype. In patients with the CT genotype for the *CYP2C8 rs11572080*, higher dyspepsia was revealed than in the CC genotype.

Key words: postoperative analgesia, cardiac surgery, pharmacogenetics, 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. Pharmacogenetic Aspects of Postoperative Anesthesia with Ketoprofen in Cardiac Surgery Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):719-723. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-11.

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

Received/Поступила: 30.03.2021

Accepted/Принята в печать: 12.05.2021

Введение

Различные методы фармакотерапии и появление новых подходов к лечению ишемической болезни сердца (ИБС) позволяют улучшить прогноз и качество жизни значительной части больных. Однако тяжелые формы ИБС с многососудистым поражением коронарного русла и выраженными стенозами коронарных артерий зачастую определяют необходимость кардиохирургических вмешательств. Послеоперационный болевой синдром после кардиохирургических операций сохраняется у 37% больных в течение 6 мес с момента оперативного вмешательства [1]. Согласно L. Guimarães-Pereira и соавт. 43% больных кардиохирургического профиля отмечают сохранение послеоперационной боли в течение 3 мес с момента оперативного вмешательства [2].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) наряду с другими методами анальгезии широко используются в кардиохирургии для послеоперационного обезболивания. Согласно зарубежным и отечественным клиническим рекомендациям по послеоперационному обезболиванию в кардиохирургии неселективные НПВП входят в перечень ведущих средств для анальгезии у пациентов с низким риском острого почечного повреждения и отсутствием противопоказаний к их применению [3,4]. Кетопрофен является неселективным НПВП, метаболизм которого осуществляется с вовлечением микросомальных ферментов печени [5,6]. Ключевую роль среди микросомальных ферментов печени занимает цитохром P-450 [7], но роль конкретных изоферментов цитохрома P-450 в метаболизме кетопрофена до конца не определена. Известно, что часть НПВП метаболизируются с вовлечением изофермента CYP2C9 [8], также установлено, что активность изоферментов цитохрома P-450 во многом зависит от однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих одноименные изоферменты, что может сопровождаться изменением эффективности и безопасности НПВП [9]. Согласно данным K.E. Lazarska и соавт. при фенотипическом анализе было выявлено снижение активности фермента CYP2C8 на 35% у пациентов с аллельным вариантом CYP2C8*4, что сопровождалось изменением соотношения метаболитов диклофенака в моче [10], а согласно X. Nou и соавт. метаболизм имрекоксиба протекает с вовлечением изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 в 38% и 61% соответственно [11]. Учитывая отсутствие в литературе и в инструкции по медицинскому применению кетопрофена данных о роли конкретных изоферментов цитохрома p-450, а также данных о роли генетических полиморфизмов, оказывающих влияние на активность изоферментов, представляется актуальной оценка влияния полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C8 на эффективность и безопасность обезболивания кето-

профеном, позволяющая также косвенно судить о путях метаболизма кетопрофена [5,12].

Цель исследования – оценить влияние полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C8 на эффективность и безопасность послеоперационной анальгезии кетопрофеном у больных ИБС после кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы

Изучение влияния полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C8 на эффективность и безопасность послеоперационной анальгезии кетопрофеном у больных ИБС после кардиохирургических вмешательств проводилось в рамках исследования, опубликованного ранее [13]. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, протокол заседания № 17-19 от 11.12.2019.

В исследование включались пациенты старше 18 лет, обоих полов, с установленным диагнозом ИБС и состоянием после кардиохирургических вмешательств. Все пациенты подписали форму информированного добровольного согласия. В исследование не включались беременные женщины и женщины в период лактации, пациенты с язвенной болезнью желудка в стадии обострения, НПВП-ассоциированной бронхиальной астмой, больные с язвенным колитом и пациенты, постоянно принимающие анальгетики, транквилизаторы по поводу коморбидных состояний.

В исследование включены 90 больных (76,7% мужчин и 23,3% женщин; средний возраст 63 ± 7 лет. Нозологическая структура и особенности коморбидности у больных ИБС представлены в рамках исследования, опубликованного ранее [13]. Среди включенных в исследование 51,1% ($n=46$) составляли больные стабильной стенокардией II-IV ФК, 33,3% ($n=30$) – с постинфарктным кардиосклерозом, 12,2% ($n=11$) – пациенты с безболевой ишемией миокарда и 3,33% ($n=3$) – больные с нестабильной стенокардией.

Все кардиохирургические операции были выполнены путем срединной стернотомии: аорто- и маммарокоронарное шунтирование (71,1%; $n=64$), протезирование клапанов (13,3%; $n=12$), протезирование аорты (2,3%; $n=2$), комбинированные операции (13,3%; $n=12$). Послеоперационное обезболивание кетопрофеном осуществлялось согласно рекомендациям по послеоперационному обезболиванию в кардиохирургии и в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата в дозе 100 мг внутримышечно 2 р/сут в течение 5 дней [3,6]. Интенсивность болевого синдрома оценивалась с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) [3,14]. Выраженность диспепсии оценивали с помощью опросника «Шкала оценки гастроэнтерологических симп-

томов» (Gastrointestinal Symptom Rating Scale; GSRS) на 7-е сут послеоперационного периода [15]. Дополнительным критерием безопасности служила оценка частоты эпизодов острого почечного повреждения (ОПП), которое регистрировали при увеличении суточного креатинина в 1,5 раза от исходного значения или увеличении на 0,3 мг/дл в течение 48 ч [16]. ДНК выделяли из венозной крови с помощью автоматизированной системы MagNa Pure Compact (Roche, Швейцария). Однонуклеотидные полиморфизмы *CYP2C8* (C>T) *rs11572080*, *CYP2D6*4* (1846G>A) *rs3892097* определялись с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США). Для определения соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга использовался онлайн калькулятор [17]. Для статистической обработки применялся пакет программного обеспечения Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова применялись для оценки нормальности распределения. Учитывая ненормальность распределения количественных данных, для выявления статистически значимых различий применялся критерий Манна-Уитни для двух независимых групп. Точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат Пирсона применялись для оценки факторных признаков. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По аллельному варианту *CYP2D6*4* были выявлены генотипы GG и GA у 67 (74,4%) и 23 (25,6%) пациентов соответственно. По полиморфизму *CYP2C8 rs11572080* генотипы CC и CT обнаружены у 78 (86,7%) и 12 (13,3%) больных соответственно. Отклонений от равновесия Харди-Вайнберга по

полиморфизмам *CYP2D6*4* и *CYP2C8 rs11572080* не обнаружено ($\chi^2=1,93$; $p=0,16$ и $\chi^2=0,45$; $p=0,49$ соответственно).

У пациентов с генотипами GA и GG по аллельному варианту *CYP2D6*4* выявлены статистически значимые различия по интенсивности болевого синдрома на фоне обезболивания кетопрофеном на 4 и 5 сут послеоперационного периода (табл. 1).

У больных с генотипом CT по аллельному варианту *CYP2C8 rs11572080* интенсивность болевого синдрома оказалась выше, чем у пациентов с генотипом CC на 3 сут послеоперационного периода. Статистически значимых различий на 1-е, 2-е, 4-е и 5-е сут послеоперационного периода обнаружено не было.

У пациентов с генотипом CT по аллельному варианту *CYP2C8 rs11572080* выраженность диспепсии на фоне обезболивания кетопрофеном оказалась статистически значимо больше, чем у больных с генотипом CC. Статистически значимых различий выраженности гастроэнтерологических симптомов в зависимости от полиморфизма *CYP2D6*4* обнаружено не было (табл. 2).

Также не было выявлено статистически значимых различий в частоте эпизодов ОПП в зависимости от полиморфизмов *CYP2D6*4* и *CYP2C8 rs11572080*.

Обсуждение

Особый интерес представляет оценка влияния однонуклеотидных генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность НПВП. Согласно данным зарубежной литературы, информация о влиянии полиморфизмов гена *CYP2C8* на эффективность и безопасность НПВП противоречива. По данным исследования S. C. Zajic и соавт., у носителей гаплотипа *CYP2C8 *1/*3*, *CYP2C9 *1/*2* доза диклофенака при возникновении потребности в обезболивании НПВП была статистически значимо более низкой ($p=0,00872$) [18]. В то же время по данным другого исследования

Table 1. Intensity of postoperative pain syndrome according to a digital rating scale depending on *CYP2D6*4* and *CYP2C8 rs11572080* polymorphism

Таблица 1. Интенсивность послеоперационного болевого синдрома по ЦРШ в зависимости от полиморфизма *CYP2D6*4* и *CYP2C8 rs11572080*

Сутки послеоперационного периода	<i>CYP2D6*4</i>			<i>CYP2C8 rs11572080</i>		
	GG	GA	p	CC	CT	p
1-е	7,02±2,08	6,26±2,07	0,09	7,37±1,5,	7,16±1,94	0,56
2-е	6,97±1,95	6,00±2,27	0,06	7,25±1,28	7,41±1,56	0,24
3-е	5,91±2,01	5,00±2,17	0,1	6,25±1,58	6,83±1,89	0,01
4-е	4,95±1,8	3,91±2,17	0,04	5,00±0,92	5,41±1,67	0,17
5-е	4,50±1,70	3,52±1,95	0,04	4,75±1,16	4,91±1,56	0,15
ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала						

Table 2. The severity of gastroenterological symptoms by GSRS and the frequency of acute renal injury depending on the *CYP2D6*4* and *CYP2C8 rs11572080* polymorphisms

Таблица 2. Выраженность гастроэнтерологических симптомов по GSRS и частота эпизодов ОПП в зависимости от полиморфизмов *CYP2D6*4* и *CYP2C8 rs11572080*

Параметр	CYP2D6*4			CYP2C8 rs11572080		
	GG	GA	p	CC	CT	p
GSRS, баллы	19,73±5,18	18,69±4,20	0,11	18,97±4,25	22,67±7,64	0,025
ОПП, n (%)	4 (5,97)	3 (13,04)	0,24	7 (8,97)	0	0,35

GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale, ОПП – острое почечное повреждение

не было обнаружено взаимосвязи наличия аллельного варианта *CYP2C8*3* и изменения противовоспалительного эффекта пироксикама у пациентов после стоматологических процедур [19].

В нашем исследовании не было обнаружено статистически значимых различий в интенсивности болевого синдрома на 1-е, 2-е, 4-е и 5-е сут послеоперационного периода и частоте ОПП на фоне обезболивания кетопрофеном в зависимости от различных генотипов по аллельному варианту *CYP2C8 rs11572080*, но статистически значимые различия были выявлены по выраженности гастроэнтерологических симптомов в зависимости от *CYP2C8 rs11572080*. Данный факт, вероятно, может быть обусловлен вовлечением изофермента цитохрома P-450 *CYP2C8* в метаболизм кетопрофена.

Роль изофермента *CYP2D6* и полиморфизма гена *CYP2D6* и его влияния на эффективность и безопасность НПВП также до конца не изучены. Согласно данным исследования Y.A. Siu и соавт. статистически значимая корреляция была обнаружена между активностью изофермента *CYP2D6* и образованием гидроксидцелекоксиба – метаболита целекоксиба ($r=0,97$; $p<0,0001$) [20]. В нашем исследовании выявлено, что интенсивность болевого синдрома у больных с генотипом GA по аллельному варианту *CYP2D6*4* в течение 5 сут послеоперационного периода оказалась ниже, чем у больных с генотипом GG, при этом статистическая значимость выявлена на 4-е и 5-е сут послеоперационного периода. Данный результат может косвенно свидетельствовать о наличии еще одного пути метаболизма кетопрофена, с вовлечением изофермента *CYP2D6*. Для более детальной оценки роли изоферментов *CYP2C8* и *CYP2D6* в первой фазе биотрансформации кетопрофена целесообразно проведение дальнейших исследований с применением методики фенотипирования.

Исходно низкий риск ОПП у большинства включенных пациентов, небольшая выборка текущего исследования, вероятно, определяют отсутствие статистически значимых различий влияния однонуклеотидных полиморфизмов *CYP2D6*4* и *CYP2C8*

rs11572080 на частоту ОПП у больных ИБС после кардиохирургических вмешательств.

Современные тенденции в медицине и здравоохранении диктуют необходимость персонализированного подхода к диагностике и лечению заболеваний. Ассоциации *CYP2D6*4* и *CYP2C8 rs11572080* с эффективностью и безопасностью послеоперационной анальгезией кетопрофеном могут служить основой для разработки протоколов персонализации алгоритма обезболивания после кардиохирургических вмешательств у больных ИБС.

Заключение

Выявленная взаимосвязь аллельных вариантов *CYP2D6*4* и *CYP2C8 rs11572080* с эффективностью и безопасностью послеоперационного обезболивания кетопрофеном может свидетельствовать о наличии путей первой фазы биотрансформации с участием изоферментов *CYP2D6* и *CYP2C8*. Представляется актуальным проведение дальнейших фармакокинетических исследований с применением методики фенотипирования для оценки роли изоферментов *CYP2D6* и *CYP2C8* в метаболизме кетопрофена.

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.

References / Литература

1. Guimarães-Pereira L, Reis P, Abella F, et al. Persistent postoperative pain after cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis regarding incidence and pain intensity. *Pain*. 2017;158(10):1869-85. DOI:10.1097/j.pain.000000000000097
2. Guimarães-Pereira L, Farinha F, Azevedo L, et al. Persistent Postoperative Pain after Cardiac Surgery: Incidence, Characterization, Associated Factors and its impact in Quality of Life. *Eur J Pain*. 2016;20(9):1433-42. DOI:10.1002/ejp.866.
3. 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.
4. 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.
5. Zafar F, Shoaib MH, Yousuf RI, et al. Pharmacokinetic and bioequivalence studies of fast dispersible ketoprofen tablets in healthy volunteers. *Pak J Pharm Sci*. 2017;30(4):1239-44.
6. 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=e14c6b69-8e1f-4b65-b0ae-bc5d6f9f09ba&t=].
7. Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets*. 2018;19(1):38-54. DOI:10.2174/1389450118666170125144557.
8. Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):191-200. DOI:10.1002/cpt.1830.
9. Tornio A, Backman JT. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Adv Pharmacol*. 2018;83:3-32. DOI:10.1016/bs.apha.2018.04.007.
10. Lazarska KE, Dekker SJ, Vermeulen NP, Commandeur JN. Effect of UGT2B7*2 and CYP2C8*4 polymorphisms on diclofenac metabolism. *Toxicol Lett*. 2018;284:70-8. DOI:10.1016/j.toxlet.2017.11.038.
11. Hou X, Zhou J, Yu S, et al. Differences in the In Vivo and In Vitro Metabolism of Imrecoxib in Humans: Formation of the Rate-Limiting Aldehyde Intermediate. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(9):1320-8. DOI:10.1124/dmd.118.081182.
12. Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2010;12(5):313-29. DOI:10.2165/11534910-000000000-00000.
13. Morozova TE, Shatsky DA, Shikh NV, et al. 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):570-75 (In Russ.). [Морозова Т. Е., Шацкий Д. А., Ших Н. В., и др. 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):570-75]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-08-12.
14. 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.
15. 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.
16. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):179-84. DOI:10.1159/000339789
17. Namipashaki A, Razaghi-Moghadam Z, Ansari-Pour N. The Essentiality of Reporting Hardy-Weinberg Equilibrium Calculations in Population-Based Genetic Association Studies. *Cell J*. 2015;17(2):187-92. DOI:10.22074/cellj.2016.3711
18. Zajic SC, Jarvis JP, Zhang P, et al. Individuals with CYP2C8 and CYP2C9 reduced metabolism haplotypes self-adjusted ibuprofen dose in the Coriell Personalized Medicine Collaborative. *Pharmacogenet Genomics*. 2019;29(3):49-57. DOI:10.1097/FPC.0000000000000364.
19. Calvo AM, Zupelari-Gonçalves P, Dionísio TJ, et al. Efficacy of piroxicam for postoperative pain after lower third molar surgery associated with CYP2C8*3 and CYP2C9. *J Pain Res*. 2017;10:1581-9. DOI:10.2147/JPR.S138147.
20. Siu YA, Hao MH, Dixit V, Lai WG. Celecoxib is a substrate of CYP2D6: Impact on celecoxib metabolism in individuals with CYP2C9*3 variants. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;33(5):219-27. DOI:10.1016/j.dmpk.2018.06.001.

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

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 [Grigori 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

Эффективность растворения тромбов в ушке левого предсердия у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий при лечении варфарином и прямыми оральными антикоагулянтами

Мазур Е.С.*, Мазур В.В., Баженов Н.Д., Ю.А. Орлов Ю.А.

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Цель. Сравнить частоту растворения тромбов в ушке левого предсердия (УЛП) у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих варфарин и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК).

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 68 пациентов с персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий (возраст $59,7 \pm 9,8$ года, 60,3% мужчин), у которых после выявления тромба было выполнено как минимум одно повторное чреспищеводное эхокардиографическое исследование. После выявления тромба в УЛП 37 (54,4%) пациентов начали или продолжили прием варфарина в дозах, обеспечивающих поддержание МНО на уровне 2-3, 14 (20,6%) – прием дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут, 14 (20,6%) – ривароксабана по 20 мг 1 р/сут и 3 (4,4%) – апиксабана по 5 мг 2 р/сут. Повторное чреспищеводное эхокардиографическое исследование выполнялось в среднем через $33,3 \pm 14,2$ дня после первого.

Результаты. Растворение ранее выявленного тромба было констатировано у 26 (83,9%) из 31 больного, получавшего ПОАК, и у 19 (51,4%) из 37 больных, получавших варфарин ($p=0,011$). Логистический регрессионный анализ показал, что шансы растворения тромба в УЛП на фоне приема ПОАК в 14,8 (95% доверительный интервал [ДИ] 2,469-88,72) раза выше, чем на фоне приема варфарина. Независимое влияние на шансы растворения тромба оказывают также его размер и скорость изгнания крови из УЛП. Увеличение размера тромба на 1 мм снижает шансы растворения тромба в 1,136 раза (95% ДИ 1,040-1,244), а увеличение скорости изгнания крови из УЛП на 1 см/с повышает эти шансы в 1,105 раза (95% ДИ 1,003-1,219).

Заключение. В настоящем исследовании частота растворения тромбов в УЛП у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий на фоне приема ПОАК была выше, чем на фоне приема варфарина.

Ключевые слова. Фибрилляция предсердий, чреспищеводная эхокардиография, тромбоз ушка левого предсердия, пероральные антикоагулянты, варфарин.

Для цитирования: Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Ю.А. Орлов Ю.А. Эффективность растворения тромбов в ушке левого предсердия у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий при лечении варфарином и прямыми оральными антикоагулянтами. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):724-728. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-08.

Efficiency of the Left Atrial Appendage Thrombus Dissolution in Patients with Persistent Nonvalvular Atrial Fibrillation with Warfarin or Direct Oral Anticoagulants Therapy

Mazur E.S.*, Mazur V.V., Bazhenov N.D., Yu.A. Orlov Yu.A.

Tver State Medical University, Tver, Russia

Aim. Compare the incidence of the left atrial appendage (LAA) thrombus dissolution in patients with persistent nonvalvular atrial fibrillation receiving warfarin and direct oral anticoagulants (DOAC).

Materials and methods. 68 patients with persistent nonvalvular atrial fibrillation were included in a retrospective study (age was 59.7 ± 9.8 years, 60.3% men), in whom at least one repeated transesophageal echocardiographic examination was performed after detecting a thrombus. After detecting a thrombus in the LAA, 37 (54.4%) patients started or continued taking warfarin in doses that ensure the INR maintenance at the level of 2-3, 14 (20.6%) started or continued taking dabigatran at a dose of 150 mg 2 times/day, 14 (20.6%) started or continued taking rivaroxaban 20 mg 1 time/day and 3 (4.4%) started or continued taking apixaban 5 mg 2 times/day. Repeated transesophageal echocardiographic examination was performed on average 33.3 ± 14.2 days after the first one.

Results. Dissolution of a previously identified thrombus was found in 26 (83.9%) of 31 patients receiving DOAC and in 19 (51.4%) of 37 patients receiving warfarin ($p=0.011$). The logistic regression analysis showed that the chances of a thrombus dissolution in LAA while taking DOAC are 14.8 times (95% confidence interval [CI] was 2.469-88.72) higher than while taking warfarin. The size and the rate at which blood is expelled from the LAA also have an independent influence on the chances of thrombus dissolution. An increase in the size of a thrombus by 1 mm reduces the chances of a thrombus dissolution by 1.136 (95% CI was 1.040-1.244) times, and an increase in the rate of blood expulsion from the LAA by 1 cm/sec increases these chances by 1.105 (95% CI was 1.003-1.219) times.

Conclusion. In the present study, the incidence of the LAA thrombus dissolution in patients with persistent nonvalvular atrial fibrillation while receiving DOAC was higher than while receiving warfarin.

Key words: atrial fibrillation, transesophageal echocardiography, left atrial appendage thrombosis, oral anticoagulants, warfarin.

For citation: Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D., Yu.A. Orlov Yu.A. Efficiency of the Left Atrial Appendage Thrombus Dissolution in Patients with Persistent Nonvalvular Atrial Fibrillation with Warfarin or Direct Oral Anticoagulants Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):724-728. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-08.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mazur-tver@mail.ru

Received/Поступила: 27.07.2021

Accepted/Принята в печать: 14.09.2021

Введение

Современные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (ФП) предлагают два варианта подготовки к кардиоверсии больных с сохраняющимся более 48 ч пароксизмом [1,2]. Первый предусматривает проведение антикоагулянтной терапии на протяжении как минимум 3 нед, второй – выполнение непосредственно перед кардиоверсией чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) для выявления противопоказаний к восстановлению синусового ритма. В случае выявления тромба в ушке левого предсердия (УЛП) рекомендуется отложить планируемую кардиоверсию как минимум на 3 нед, в течение которых пациент должен получать адекватную антикоагулянтную терапию. Вопрос о предпочтительном использовании тех или иных антикоагулянтов у больных с диагностированным тромбом в УЛП в рекомендациях не рассматривается [1,2].

Представленные в литературе данные об эффективности различных антикоагулянтов для лечения больных с выявленным в УЛП тромбом немногочисленны и достаточно противоречивы. Так, по данным исследования X-TRA и регистра CLOT-AF, через 6-8 нед приема ривароксабана полное растворение тромба отмечается в 41,5 % случаев, а через 3-12 нед лечения антагонистами витамина К – в 62,5 % случаев [3]. Однако в исследовании A. Hussain и соавт. [4] растворение тромба при повторной ЧПЭхоКГ, выполненной в среднем через 67 дней после первого исследования, было констатировано у 77% больных, получавших прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), и у 74% больных, получавших варфарин. Не было выявлено различий в эффективности ПОАК и варфарина и в исследовании A.D. Niki и соавт. [5], в котором при повторной ЧПЭхоКГ, выполненной через 96 ± 72 дня после первого исследования, растворение тромба отмечалось в 58,7% случаев. Начатое в 2016 г. исследование RE-LATED AF-AFNET 7, имевшее своей целью сравнение эффективности дабигатрана и варфарина в отношении растворения тромбов в УЛП, было досрочно прекращено из-за невозможности включить необходимое число пациентов [6,7]. Исследование по сравнению тромболитической терапии ривароксабаном и варфарином (NCT03792152) в настоящее время продолжается, но его результатов можно ожидать не ранее 2022 г. Обсуждая эффективность антикоагулянтной терапии у больных ФП, участники Дельфийской панельной дискуссии пришли к выводу, что информации для принятия детальных рекомендаций по ведению больных с выявленным предсердным тромбозом пока недостаточно [8]. Учитывая вышесказанное, мы сочли целесообразным проанализировать и представить собственные данные о частоте растворения тромбов в УЛП к моменту проведения повтор-

ной ЧПЭхоКГ у больных персистирующей ФП, получающих варфарин и ПОАК.

Цель работы – сравнить частоту растворения тромбов в УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП, получающих варфарин или ПОАК.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер, было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России и согласовано с администрацией лечебного учреждения, на базе которого проводилось. Все больные при поступлении в стационар давали письменное информированное согласие на использование результатов выполненных им исследований в научных целях.

Источником информации для настоящего исследования послужил регистр ЧПЭхоКГ, выполненной перед планируемой кардиоверсией больным персистирующей ФП в 2011-2018 гг. одним из авторов настоящей статьи. Исследования выполнялись на аппаратах Vivid E9 и Vivid S70 (GE, США) чреспищеводным матричным мультиплановым фазированным датчиком (2D/3D/4D) 6VT-D. Сканирование УЛП осуществлялось из среднепищеводного доступа в сечениях от 0 до 180° с пошаговым интервалом 10-30°. Тромбы в УЛП определялись как дискретные эхопозитивные массы, отличные по плотности от эндокарда и гребенчатых мышц. Внесение информации в регистр началось после выполнения оператором 50 чреспищеводных исследований, результаты которых формально можно было бы считать недостоверными.

На момент анализа регистр содержал информацию о 662 пациентах с персистирующей ФП, у 124 (16,5%) из которых при первой ЧПЭхоКГ, выполненной перед планируемой кардиоверсией, был выявлен тромб в УЛП. В исследование были включены 68 пациентов (возраст $59,7 \pm 9,8$ года, мужчин – 60,3%), у которых после выявления тромба была выполнена как минимум одна повторная ЧПЭхоКГ.

На момент выявления тромба антикоагулянтную терапию получали все пациенты, однако лишь у 30 (44,1%) из них ее продолжительность превышала 3 нед (подготовленные пациенты). После выявления тромба в УЛП 37 (54,4%) пациентов начали или продолжили прием варфарина в дозах, обеспечивающих поддержание МНО на уровне 2-3 единиц, 14 (20,6%) – прием дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут, 14 (20,6%) – ривароксабана по 20 мг 1 р/сут и 3 (4,4%) – апиксабана по 5 мг 2 р/сут. Повторная ЧПЭхоКГ выполнялась в среднем через $33,3 \pm 14,2$ дня после первой. Следует отметить, что у всех пациентов, получавших варфарин, МНО перед проведением как

первой, так и повторной ЧПЭхоКГ находилось в целевом диапазоне, однако общее время поддержания оптимальной антикоагуляции было неизвестно.

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS Statistics 22 (IBM, США). При межгрупповых сравнениях средних использовался t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения признака и критерий Манна-Уитни – в противном случае. При сравнении выборочных долей использовался критерий χ^2 . Для выявления факторов, влияющих на вероятность растворения тромбов в УЛП, использовался множественный логистический регрессионный анализ с применением метода пошагового включения по критерию Wald. Результаты признавались статистически значимыми при вероятности альфа-ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Как следует из представленных в табл. 1 данных, группы больных, получавших ПОАК и варфарин были

сопоставимы по всем учитываемым в настоящем исследовании признакам, за исключением полового состава: доля мужчин в первой из названных групп была существенно выше, чем во второй: 77,4% против 45,9% ($p = 0,017$). При этом число случаев растворения тромба к моменту проведения повторной ЧПЭхоКГ в группе больных, получавших ПОАК, было больше, чем в группе больных, получавших варфарин: 83,9% против 51,4% ($p = 0,011$).

Множественный логистический регрессионный анализ не подтвердил влияния пола пациента на вероятность растворения тромба в УЛП, но показал, что прием ПОАК повышает шансы его растворения почти в 15 раз (табл. 2). Кроме того, было показано, что увеличение размера тромба на 1 мм снижает шансы его растворения на 14%, а увеличение скорости кровотока в УЛП на 1 см/с повышает эти шансы на 11%. Близким к уровню статистической значимости оказалось и влияние АГ, наличие которой снижает шансы растворения тромба в 6,5 раза.

Table 1. Characteristics of patients with persistent nonvalvular AF and the LAA thrombus who received warfarin and POAC
Таблица 1. Характеристика больных персистирующей неклапанной ФП, получавших после выявления тромба в УЛП варфарин и ПОАК

Параметр	Группа ПОАК (n=31)	Группа варфарина (n=37)	p
Возраст, лет	60,9±10,2	58,7±9,5	0,363
Мужчины, n (%)	24 (77,4)	17 (45,9)	0,017
Идиопатическая ФП, n (%)	7 (22,6)	6 (16,2)	0,723
Артериальная гипертензия, n (%)	22 (71,0)	24 (64,9)	0,783
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	5 (16,1)	4 (10,8)	0,776
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (6,5)	3 (8,1)	0,837
ДКМП, n (%)	1 (3,2)	5 (13,5)	0,289
Сердечная недостаточность, n (%)	12 (38,7)	10 (27,0)	0,445
Сахарный диабет, n (%)	4 (12,9)	6 (16,2)	0,968
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (6,5)	3 (8,1)	0,837
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	2,26±1,53	2,19±1,31	0,841
Высокий риск инсульта, n (%)	19 (61,3)	19 (51,4)	0,564
Адекватная АКТ, n (%)	15 (48,4)	15 (40,5)	0,687
Трепетание предсердий, n (%)	4 (12,9)	6 (16,2)	0,968
Длительность пароксизма, дней	54,7±35,7	52,4±45,4	0,815
Длина тромба, мм	20,4±9,09	19,5±9,28	0,681
Тромб > 18 мм, n (%)	17 (54,8)	17 (45,9)	0,627
Кровоток в УЛП, см/с	13,1±6,32	12,9±7,39	0,918
Площадь УЛП, см ²	5,53±1,02	5,74±1,61	0,523
Интервал между исследованиями, дней	34,6±16,8	32,0±11,7	0,470
Лизис тромба, n (%)	26 (83,9)	19 (51,4)	0,011
Данные представлены в виде M±SD если не указано иное			
АКТ – антикоагулянтная терапия, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, УЛП – ушко левого предсердия, ФП – фибрилляция предсердий, CHA ₂ DS ₂ -VASc – клиническая шкала оценки риска инсульта			

Table 2. Results of multivariate logistic regression analysis

Таблица 2. Результаты множественного логистического регрессионного анализа

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
Прием ПОАК	14,800	2,469-88,72	0,003
Размер тромба, мм	0,880	0,804-0,962	0,005
Кровоток в УЛП, см/с	1,105	1,003-1,219	0,044
Артериальная гипертензия	0,153	0,023-1,017	0,052

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, УЛП – ушко левого предсердия

Обсуждение

Частота растворения тромбов к моменту проведения повторной ЧПЭхоКГ у вошедших в настоящее исследование больных (66,1%) существенно не отличалась от результатов других нерандомизированных исследований: 58,7% по данным исследования A.D. Niku и соавт. [5], 74-77% по данным исследования A. Hussain и соавт. [4]. Принципиальное различие заключается в том, что в настоящем исследовании частота растворения тромбов на фоне приема ПОАК была выше, чем на фоне приема варфарина (83,9 против 51,4%; $p=0,011$), в то время как в упомянутых исследованиях таких различий выявлено не было. Более того, по данным исследования X-TRA и регистра CLOT-AF [3] частота растворения тромбов на фоне приема ривароксабана была ниже, чем на фоне приема антагонистов витамина К (41,5% против 62,5%; $p=0,008$). Однако в ряде более поздних исследований ПОАК продемонстрировали значительно более высокую эффективность при лечении больных с выявленным в УЛП тромбом: так, в исследовании F.X. Xing и соавт. [9] растворение тромба на фоне приема дабигатрана было констатировано у 36 (62,1%) из 58 обследованных в динамике пациентов; по данным M. Narada и соавт. [10] тромб в УЛП растворился у 13 (81,3%) из 16 пациентов, получавших дабигатран в суточной дозе 300 мг, а в работе K.C. Yilmaz и соавт. [11] представлены данные о растворении тромба в УЛП у 10 (90,9%) из 11 обследованных в динамике пациентов, получавших ПОАК. Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные о частоте растворения тромбов на фоне приема ПОАК (83,9%) вполне сопоставимы с представленными в литературе данными. Скорее можно говорить о сравнительно низкой эффективности варфарина в нашем исследовании (51,4%), поскольку в двух последних из упомянутых выше исследований тромб растворился у всех пациентов, получавших варфарин. Возможно, относительно низкая частота растворения тромбов на фоне лечения варфарином связана с объективными трудностями тщательного контроля за уровнем МНО в реальной клинической практике [12,13].

Необходимость продолжения сравнительных исследований эффективности ПОАК и варфарина в отношении лизиса тромба в УЛП не вызывает сомнения, поскольку выбор антикоагулянта – это единственная возможность повлиять на результаты лечения таких больных. Однако на вероятность растворения тромба на фоне антикоагулянтной терапии влияет и ряд других факторов, в частности, тип ФП, диаметр левого предсердия и скорость кровотока в УЛП [9]. Настоящее исследование подтвердило наличие независимого влияния скорости кровотока в УЛП на шансы растворения тромба и показало, что исходный размер тромба также влияет на вероятность его растворения. Аналогичные данные ранее были получены в отношении тромбов левого желудочка [14,15]: показано, что увеличение размера апикального тромба на 1 мм снижает шансы его растворения на фоне антикоагулянтной терапии в 1,06 раза (95% доверительный интервал [ДИ] 0,99-1,14), то есть – на 6,2% ($p=0,053$). По данным настоящего исследования увеличение размера тромба в УЛП на 1 мм снижает шансы его растворения в 1,14 раза (95% ДИ 1,04-1,24), то есть, на 14% ($p=0,005$). Таким образом, полученные данные о влиянии размеров тромба УЛП на вероятность его растворения почти полностью согласуются с представленными в литературе данными о размерах и вероятности растворения левожелудочковых тромбов.

Можно полагать, что выраженные различия представленных выше данных об эффективности растворения тромбов в значительной мере связаны с разницей в исходном размере тромба и скорости изгнания крови из УЛП. Нельзя исключить, что такие особенности по-разному сказываются на эффективности растворения тромбов при использовании различных антикоагулянтов. Этот вопрос заслуживает отдельного изучения, как и вопрос о влиянии продолжительности приема антикоагулянтов на вероятность растворения тромба. В настоящем исследовании такого влияния выявлено не было, что может быть связано с относительно коротким периодом наблюдения.

Ограничения исследования

Настоящее исследование было нерандомизированным и включало относительно небольшое число пациентов, что необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов.

Заключение

При повторной ЧПЭхоКГ растворение ранее выявленного тромба было выявлено у 26 (83,9%) из 31 больного персистирующей неклапанной ФП, получавших ПОАК, и у 19 (51,4%) из 37 больных, получавших варфарин ($p=0,011$). Таким образом, на фоне приема ПОАК шансы растворения тромба в УЛП оказались выше, чем на фоне приема варфарина. Кроме

того, независимое влияние на шансы растворения тромба оказывают его размер и скорость изгнания крови из УЛП. Увеличение размера тромба снижает шансы его растворения, а увеличение скорости изгнания крови из УЛП — повышает эти шансы.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Тверского государственного медицинского университета.

Funding: The study was performed with the support of the Tver State Medical University.

References / Литература

1. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasileva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594 (In Russ.) [Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, et al.; X-TRA study and CLOT-AF registry investigators. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). Am Heart J. 2016;178:126-34. DOI:10.1016/j.ahj.2016.05.007.
4. Hussain A, Katz WE, Genuardi MV, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin for left atrial appendage thrombus resolution in nonvalvular atrial fibrillation or flutter. Pacing Clin Electrophysiol. 2019;42(9):1183-90. DOI:10.1111/pace.13765.
5. Niku AD, Shiota T, Siegel RJ, Rader F. Prevalence and Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Flutter with Oral Anticoagulation. Am J Cardiol. 2019;23(1):63-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.09.027.
6. Ferner M, Wachtlin D, Konrad T, et al. Rationale and design of the RE-LATED AF-AFNET 7 trial: REsolution of Leftatrial-Appendage Thrombus-Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation. Clin Res Cardiol. 2016;105(1):29-36. DOI:10.1007/s00392-015-0883-7.
7. Kropacheva ES. Intracardiac thrombosis: frequency, risk factors and place of oral anticoagulants in treatment. Atherothrombosis. 2020;(1):134-52 (In Russ.) [Кропачева Е.С. Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении. Атеротромбоз. 2020;(1):134-52]. DOI:10.21518/2307-1109-2020-1-134-152.
8. Mumoli N, Amellone C, Antonelli G, et al. Clinical discussions in antithrombotic therapy management in patients with atrial fibrillation: a Delphi consensus panel. CJC Open. 2020;2(6):641-51. DOI:10.1016/j.cjco.2020.07.016.
9. Xing FX, Liu NN, Han YL, et al. Anticoagulation efficacy of dabigatran etexilate for left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation by transthoracic and transesophageal echocardiography. Medicine (Baltimore). 2018;97(26):e11117. DOI:10.1097/MD.0000000000001117.
10. Harada M, Koshikawa M, Motoike Y, et al. Left Atrial Appendage Thrombus Prior to Atrial Fibrillation Ablation in the Era of Direct Oral Anticoagulants. Circ J. 2018;82(11):2715-21. DOI:10.1253/circj.CJ-18-0398.
11. Yilmaz KC, Ciftci O, Ozin B, Muderrisoglu H. Anticoagulants in left atrial thrombus resolution. Ann Med Res. 2020;27(7):1908-12. DOI:10.5455/annalsmedres.2020.03.284.
12. Farag SJ, Arafa OS, Hassan AAE, et al. Real-Life International Normalized Ratio Profile in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Prescribed Vitamin K Antagonist. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(4):522-7 (In Russ.) [Фараг Ш.И., Арафа У.С., Хасан А.А.Э., и др. Реальная оценка профиля международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих антагонисты витамина К. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(4):522-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-14.
13. Skirdenko YP, Nikolaev NA. Algorithm for the Choice of Anticoagulant for Patients with Atrial Fibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(2):199-205 (In Russ.) [Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Алгоритм выбора антикоагулянта для больных фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(2):199-205]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-16.
14. Lattuca B, Bouziri N, Kerneis M, et al. Antithrombotic Therapy for Patients With Left Ventricular Mural Thrombus. J Am Coll Cardiol. 2020;75(14):1676-85. DOI:10.1016/j.jacc.2020.01.057.
15. Oh JK, Park JH, Lee JH, et al. Shape and Mobility of a Left Ventricular Thrombus Are Predictors of Thrombus Resolution. Korean Circ J. 2019;49(9):829-37. DOI:10.4070/kcj.2018.0346.

Сведения об авторах / About the Authors:

Мазур Евгений Станиславович [Evgeniy S. Mazur]
eLibrary SPIN 3898-6719, ORCID 0000-0002-8879-3791

Мазур Вера Вячеславовна [Vera V. Mazur]
eLibrary SPIN 9798-0540, ORCID 0000-0003-4818-434X

Баженов Николай Дмитриевич [Nikolay D. Bazhenov]
eLibrary SPIN 1053-3892, ORCID 0000-0003-0511-7366

Орлов Юрий Александрович [Yuriy A. Orlov]
eLibrary SPIN 8518-2831, ORCID 0000-0001-9114-0436

Отдаленные результаты медикаментозного и интервенционного лечения у пациентов с морфологически верифицированной природой идиопатических аритмий

Благова О.В.*, Недоступ А.В., Коган Е.А.

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

Цель. Изучить отдаленные результаты медикаментозного и интервенционного лечения у больных с морфологически верифицированной природой идиопатических аритмий.

Материал и методы. В проспективное исследование включены 20 больных (средний возраст $43,1 \pm 11,3$ лет, 10 женщин) с фибрилляцией предсердий (ФП), наджелудочковой и желудочковой экстрасистолой, наджелудочковой и желудочковой тахикардией, нарушениями проводимости без структурных изменений сердца. Дополнительно к стандартному обследованию исходно проведены определение уровня антикардиальных антител, эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) правого желудочка с исследованием на вирусный геном методом полимеразной цепной реакции; по показаниям выполнены ДНК-диагностика ($n=4$), коронарография ($n=6$), биопсия кожи ($n=1$). С учетом верифицированной природы аритмий назначена дифференцированная терапия, эффективность комплексного лечения оценена в отдаленные сроки. Медиана длительности наблюдения составила 134 [128; 138] мес.

Результаты: При ЭМБ в рамках исходного обследования были диагностированы: активный ($n=8$)/пограничный ($n=3$) инфекционно-иммунный миокардит; парвовирус-позитивный эндомикардит ($n=1$); недифференцированный васкулит ($n=2$); миокардиальный васкулит ($n=1$); болезнь Фабри ($n=1$); аритмогенная дисплазия правого желудочка ($n=1$); неуточненная кардиомиопатия ($n=2$). Наибольшей значимостью в диагностике миокардита обладали антикардиальные антитела, динамика которых отслеживалась в процессе терапии. Всем больным с миокардитом/васкулитом ($n=15$) проводилась базисная терапия: ацикловир ($n=10$), внутривенный иммуноглобулин 10-12,5 г ($n=2$), гидроксихлорохин 200 мг/сут ($n=15$), глюкокортикоиды ($n=14$), азатиоприн 150 мг/сут ($n=2$). Отдаленные результаты прослежены у всех больных с миокардитом. Исходно у 62,5% отмечалась резистентность ФП к антиаритмическим средствам, на фоне лечения средняя частота пароксизмов ФП снизилась с 8 [5; 8] до 3 [1,25; 7,75] баллов. К окончанию срока наблюдения радиочастотная абляция (РЧА) по поводу ФП выполнена 6 больным, полный эффект достигнут однократно. У всех больных без РЧА сохраняется ФП, частично или полностью устойчивая к антиаритмическим средствам. Два пациента (без РЧА) умерли от ишемического инсульта/тромбоэмболии легочной артерии.

Заключение. С помощью ЭМБ в качестве причины идиопатических аритмий (преимущественно, ФП) диагностированы иммунно-воспалительные заболевания у 75% и генетические – у 25% пациентов. В целом бремя аритмии в результате комплексного лечения уменьшилось, однако наличие миокардита и первичных кардиомиопатий, не приводя к снижению сократимости и дилатации полостей сердца, не позволило достичь стойкого аритмического эффекта. Летальность за 11 лет составила 10%, и была обусловлена тромбоэмболическими осложнениями.

Ключевые слова: идиопатические аритмии, фибрилляция предсердий, экстрасистолия, эндомикардиальная биопсия, миокардит, иммуносупрессивная терапия, радиочастотная абляция.

Для цитирования: Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. Отдаленные результаты медикаментозного и интервенционного лечения у пациентов с морфологически верифицированной природой идиопатических аритмий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):729-737. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-18.

Long-term Results of Drug and Interventional Treatment in Patients with Morphologically Verified Idiopathic Arrhythmias

Blagova O.V.*, Nedostup A.V., Kogan E.A.

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

Aim. To study the late results of medical and interventional treatment in patients with morphologically verified nature of idiopathic arrhythmias.

Methods. The prospective study included 20 patients (mean age 43.1 ± 11.3 years, 10 female) with atrial fibrillation (AF), supraventricular and ventricular extrasystole, supraventricular and ventricular tachycardia, conduction disturbance without structural heart changes. In addition to the standard examination, the level of anti-heart antibodies was initially determined; endomyocardial biopsy (EMB) of the right ventricle with PCR study for the viral genome; DNA diagnostics ($n=4$), coronary angiography ($n=6$), skin biopsy ($n=1$) were performed. The median follow-up was 134 [128; 138] months.

Results. By EMB in the initial examination were diagnosed: active ($n=8$)/borderline ($n=3$) infectious immune myocarditis; parvovirus-positive endomyocarditis ($n=1$); undifferentiated vasculitis ($n=2$); myocardial vasculitis ($n=1$); Fabry disease ($n=1$); arrhythmogenic right ventricular dysplasia ($n=1$); unspecified cardiomyopathy ($n=2$). Anti-heart antibodies were the most important in myocarditis diagnosis and monitoring. All patients with myocarditis/vasculitis ($n=15$) received its basic therapy: acyclovir ($n=10$); immunoglobulin G 10-12.5 g ($n=2$); hydroxychloroquine 200 mg/day ($n=15$); glucocorticoids ($n=14$); azathioprine 150 mg/day ($n=2$). The late results were evaluated in all patients with myocarditis. Initially, in 62.5% of patients a resistance of AF to all antiarrhythmic drugs was noted. After treatment the average frequency of AF paroxysms decreased (from 8 [5; 8] to 3 [1,25; 7,75] points). By the end of the follow-up, six patients underwent radiofrequency ablation (RFA) for AF; the full effect was achieved once. All patients without RFA have AF partially or completely resistant to drugs. Two patients (without RFA) died from ischemic stroke/ pulmonary embolism.

Conclusion. Using EMB the causes of idiopathic arrhythmias (mainly AF) were diagnosed: immune inflammatory diseases in 75% and genetic in 25% of patients. As a result of complex treatment, the general burden of arrhythmias has decreased. But the presence of myocarditis and primary cardiomyopathy, without reducing the cardiac contractility and dilatation, does not allow achieving a stable antiarrhythmic effect. Lethality for 11 years was 10%. The causes of death were thromboembolic complications.

Key words: idiopathic arrhythmias, atrial fibrillation, extrasystole, endomyocardial biopsy, myocarditis, immunosuppressive therapy, radiofrequency ablation.

For citation: Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan E.A. Long-term Results of Drug and Interventional Treatment in Patients with Morphologically Verified Idiopathic Arrhythmias. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):729-737. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-18.

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

Received/Поступила: 08.02.2020

Accepted/Принята в печать: 28.10.2020

Введение

Нарушения ритма и проводимости сердца являются одним из самых частых проявлений любых заболеваний сердца и многих внесердечных патологических процессов. Однако особое внимание клиницистов привлекают так называемые идиопатические аритмии (ИА), при которых очевидные причины найти не удается. Рутинные методы обследования (электрокардиография [ЭКГ], эхокардиография [ЭхоКГ]) не выявляют значимых изменений, а выявленные минимальные изменения (например, пролапс митрального клапана) не могут рассматриваться как ведущая причина нарушений ритма. Об ИА чаще всего говорят у молодых (до 60 лет) пациентов, поскольку в более старшем возрасте нередко имеются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), дегенеративные пороки и пр., однако и они не всегда являются главной причиной аритмии, которая может оставаться нераспознанной.

Проблема ИА особенно актуальна для интервенционной аритмологии, поскольку именно у молодых пациентов со «здоровым сердцем» ожидают наилучшего эффекта от радиочастотной аблации (РЧА). Однако на практике результаты далеко не всегда соответствуют ожиданиям, и в этом случае встает вопрос о причине резистентной аритмии. Такая же задача нередко возникает при безуспешном медикаментозном лечении «идиопатических» аритмий. Считается, что бессимптомные ИА можно не лечить, поскольку они не влияют на качество жизни и прогноз. Так, в лечении фибрилляции предсердий (ФП) при отсутствии симптомов достаточно контроля частоты сердечных сокращений [1]. Главной задачей ведения больных желудочковыми аритмиями является профилактика внезапной смерти. Пациентам с низким риском внезапной смерти антиаритмические препараты (ААП) рекомендуются лишь в качестве дополнительной терапии [2]. В недавнем обзоре, посвященном ведению больных с желудочковой экстрасистолей (ЖЭ), бессимптомные аритмии с благоприятным прогнозом также предлагается не лечить [3], однако оценка прогноза без знания этиологии аритмии может оказаться неверной.

Прогноз при ИА оценить сложно, во многом в связи с их неоднородностью, в основе которой могут быть нераспознанные причины. Кроме того, многие

ИА, несмотря на доброкачественный характер, тяжело переносятся, в таких случаях особенно актуально выявление возможных причин аритмии и проведение этиотропного и патогенетического лечения. Наряду с магнитно-резонансной томографией (МРТ) сердца с этой целью может быть использована эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ), в первую очередь это касается больных с подозрением на миокардит (аритмический вариант), у которых, по мнению европейских экспертов, ЭМБ является обязательным методом исследования, определяющим лечение [4].

В 2007-2010 гг. нами была выполнена серия ЭМБ правого желудочка, позволившая в 100% случаев установить этиологию ИА (преимущественно, ФП) и начать их комплексную терапию [5,6]. Опубликовано немного исследований подобного рода как в Европе [7], так и в России [8]), показана высокая диагностическая значимость ЭМБ, однако почти отсутствуют сообщения о результатах этиотропной и патогенетической терапии, а также о ее влиянии на эффективность медикаментозного и интервенционного антиаритмического лечения.

Цель настоящего исследования – изучить отдаленные результаты медикаментозного и интервенционного лечения у больных с морфологически верифицированной природой ИА.

Материал и методы

В исследование включены 20 больных от 24 до 64 лет (средний возраст на момент включения 43,1±11,3 лет; 10 женщин и 10 мужчин) без очевидных структурных изменений сердца.

Критерии исключения: дилатация левого желудочка (ЛЖ) и снижение его сократимости (конечно-диастолический размер $\geq 5,5$ см, фракция выбора $\leq 50\%$), гипертрофия миокарда ЛЖ > 14 мм, инфаркт миокарда, инфекционный эндокардит, операции на открытом сердце и химиотерапия препаратами антрациклинового ряда, пороки сердца, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии, верифицированные диффузные болезни соединительной ткани, системные васкулиты, миело- и лимфопролиферативные заболевания, тиреотоксическое и гипертоническое сердце.

У части больных имелись АГ и ожирение, которые не рассматривались как ведущая причина аритмии с учетом анамнеза (развитие аритмии до появления

значимой АГ), несоответствия степени АГ и характера аритмии, отсутствие признаков гипертонического сердца – гипертрофии, диастолической дисфункции, значимой митральной регургитации).

Методы обследования включали физикальное и лабораторное обследования, определение уровня гормонов щитовидной железы, серологических маркеров кардиотропных вирусных инфекций, спектра антикардиальных антител (АКА: к миокардиальной ткани, антигенам ядер кардиомиоцитов, эндотелия и волокон проводящей системы) методом непрямой иммунофлуоресценции, консультацию генетика и ДНК-диагностику (n=4), тредмил-тест (n=5), чреспищеводное (n=5) и внутрисердечное электро-физиологическое исследование (n=4), скintiграфию миокарда с ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрилом (n=10), МРТ сердца (n=3), мультиспиральную компьютерную томографию сердца (n=3), коронарографию (n=7). Всем больным выполнена ЭМБ правого желудочка с исследованием биоптата на вирусный геном методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Непосредственными показаниями к проведению ЭМБ послужили: 1) частые (> 1 р/нед), устойчивые к ААП, плохо переносимые пароксизмы ФП при наличии повышенных в 3-4 раза титров АКА (высокая вероятность миокардита); 2) рецидивирующая устойчивая (в том числе, к электроимпульсной терапии) плохо переносимая ФП, либо первый ее эпизод в молодом возрасте в сочетании с повышенными в 2-4 раза титрами АКА (невозможность провести дифференциальный диагноз между миокардитом и генетически детерминированным заболеванием); 3) частая ЖЭ у больной с ранее выполненной РЧА по поводу устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) (дифференциальный диагноз миокардита и аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ)); 4) фибрилляция желудочков неясной природы, повышение титров АКА; 5) преходящая полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) (необходимость выбора базисного лечения, оценки медицинского и трудового прогноза, в т.ч. у космонавта-испытателя). Таким образом, основным показанием к проведению ЭМБ стало подозрение на миокардит.

Исследование одобрено межвузовским этическим комитетом (протокол №05-12), подписывались информированные согласия на ЭМБ и иммуносупрессивную терапию (ИСТ) (протоколы №03-08, 01-09, 04-12).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 23.0. Количественные признаки представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), либо в виде медианы с межквартильным диапазоном ($Me [25\%; 75\%]$). Нормальность распределения оценивалась с помощью

теста Колмогорова-Смирнова, статистическая значимость различий – с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Наиболее частым видом нарушения ритма была пароксизмальная форма ФП (табл. 1), однако у большинства больных она сочеталась с другими аритмиями и/или нарушениями проводимости. Блокада ЛНПГ была ведущим нарушением у 2 больных; еще у двоих пациентов отмечены жизнеугрожающие желудочковые аритмии, в т.ч. идиопатическая фибрилляция желудочков.

Основные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Согласно результатам ЭМБ в 100% был поставлен нозологический диагноз и назначено дифференцированное лечение. Медиана длительности наблюдения составила 134 [128; 138] мес.

Результаты исходной нозологической диагностики с применением ЭМБ подробно представлены в табл. 3 и предшествующих публикациях [5,6]. Вирусный геном в миокарде методом ПЦР выявлен у 3 больных (2 – парвовирус В19, 1 – вирус герпеса 6 типа). У 15 больных (75%) диагностированы различные формы эндомиокардита и недифференцированного васкулита. Если диагноз болезни Фабри мог быть подтвержден и без проведения ЭМБ (однако подозрение на него возникло только по результатам биопсии), то у больной с АДПЖ не было достоверных критериев данного заболевания после проведения ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ сердца, и одновременно имелись веские основания подозревать аритмический вариант миокардита.

Медикаментозное лечение включало подбор максимально эффективного ААП, антикоагулянты (n=9), при необходимости антигипертензивные препараты, диуретики, статины, ацетилсалициловую кислоту и базисную терапию миокардита (противовирусную и/или иммуносупрессивную). Наибольшим эффектом обладали ААП IC класса и их комбинации: 6 пациентов получали этацин, 3 – аллапинин (в т.ч. двое в комбинации с соталолом), 1 больная АДПЖ – пропафенон, у 4 больных максимальный эффект получен от терапии амиодароном. Только бета-адреноблокатор был назначен 3 пациентам с устойчивой к лечению ФП, пациенты с преходящей блокадой ЛНПГ в ААП не нуждались.

Лечение миокардита проводилось с учетом консенсуса европейских экспертов от 2013 г. [4], российские рекомендации по миокардитам отсутствовали. Тем не менее, имелись одноцентровые, в том числе, плацебо-контролируемые исследования, включавшие больных с миокардитом; накоплен и обобщен опре-

Table 1. Distribution of patients with endomyocardial biopsy of the right ventricle by type of arrhythmias (n=20)

Таблица 1. Распределение больных с выполненной эндомикардиальной биопсией правого желудочка по виду аритмий (n=20)

Вид нарушений ритма и проводимости	n	Результаты ЭМБ*
Пароксизмальная/персистирующая ФП	4	2 ИВЗ, 2 ГЗ
Пароксизмальная ФП+ПНТ+НЖЭ	3	3 ИВЗ
Пароксизмальная ФП+НЖЭ (+блокада ПНПГ)	4	4 ИВЗ
Персистирующая ФП+АВ блокада (+блокада ПНПГ)	2	2 ИВЗ
Пароксизмальная ФП+НЖЭ+ЖЭ+АВ блокада 1 ст.	1	1 ИВЗ
Пароксизмальная ФП+НЖЭ+ЖЭ+пробежки ЖТ	2	2 ИВЗ
ЖЭ+желудочковая тахикардия	1	1 ГЗ
Фибрилляция желудочков	1	1 ГЗ
Преходящая блокада левой ножки пучка Гиса (+ПНТ)	2	1 ИВЗ, 1 ГЗ

* распределение больных с соответствующими аритмиями по результатам биопсии
ИВЗ – иммунно-воспалительные заболевания, ГЗ – генетические заболевания,
ФП – фибрилляция предсердий, ПНТ – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия,
НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия, ПНПГ – правая ножка пучка Гиса, АВ – атрио-вентрикулярная, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ЖТ – желудочковая тахикардия

Table 2. Clinical characteristics of patients with idiopathic arrhythmias (n=20)

Таблица 2. Клиническая характеристика больных с идиопатическими аритмиями (n=20)

Параметр	Значение
Боль в грудной клетке (в т.ч. стенокардия), n (%)	6 (30)
Артериальная гипертония, n (%)	10 (50)
Ожирение, n (%)	5 (25)
ИМТ, кг/м ²	27,4
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (10)
Аритмия – первый симптом заболевания, n (%)	14 (70)
Давность появления симптомов <1 года, n (%)	3 (15)
Острое начало заболевания, n (%)	10 (50)
Связь дебюта/обострений аритмии с инфекцией, n (%)	7 (35)
Минимальное повышение острофазовых показателей, n (%)	4 (20)
Эозинофилия, n (%)	3 (15)
ЛП: диаметр >4,0 см и/или объем >64 мл, n (%)	10 (50)
ПП>60 мл, n (%)	2 (10)
Увеличение обоих предсердий, n (%)	2 (10)
Минимальный выпот в полости перикарда, n (%)	2 (10)
Пролапс митрального клапана, n (%)	4 (20)
Дополнительные хорды ЛЖ, n (%)	4 (20)
Синдром ранней реполяризации желудочков, n (%)	5 (25)
Различные изменения зубца Т на ЭКГ, n (%)	14 (70)

ИМТ – индекс массы тела, СРБ – С-реактивный белок, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, РПГА – реакция прямой геммагглютинации, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ЛЖ – левый желудочек

деленный опыт по лечению миокардитов, который принимался нами во внимание при индивидуальном подборе терапии.

Противовирусная терапия включала ацикловир перорально 2,0 г/сут в течение 21 дня при наличии вируса Эпштейна-Барр в крови или вируса герпеса 6 типа в миокарде (2 больных), или внутривенное введение иммуноглобулина суммарно 10-12,5 г двум пациентам с выявленной в миокарде парвовирусной инфекцией. Все больные с верифицированным миокардитом получали гидроксихлорохин 200 мг/сут на протяжении 15,0 [7,0; 24,0] мес, обычно в сочетании с глюкокортикоидами (ГК), в одном случае – в виде монотерапии. Терапия ГК (метилпреднизолон) была назначена 14 больным в исходной дозе 24 [16; 32] мг/сут с ее снижением через мес на 2,5 мг в 7-14 дней до 4-8 мг/сут; длительность терапии составила 18,0 [4,0; 25,5] мес. Комбинацию метилпреднизолона с азатиоприном 150 мг/сут получали 2 больных с люпус-миокардитом и недифференцированным васкулитом с поражением сердца и кожи, не отвечающим критериям системных заболеваний; последнему проведена пульс-терапия метилпреднизолоном суммарно 3000 мг. В одном случае ИСТ метилпреднизолоном и азатиоприном не прекращалась все время наблюдения.

Промежуточная оценка результатов медикаментозной терапии, включая базисную терапию миокардита

Через 48,0 [31,0; 62,0] мес от начала лечения оценивались непосредственная эффективность базисной терапии, а также антиаритмический эффект комплексного лечения. Уровень АКА снизился через полгода (рис. 1); через год и два года от начала лечения эффект сохранялся, но ослабевал. У 4 женщин причиной досрочного снижения дозы ГК стали миопатия (n=2), повышенная потливость и ощущение жара.

У 16 пациентов с ФП исходно отмечалась ее резистентность к ААП: более чем у 60% пароксизмы ФП возникали ежедневно (рис. 2). После добавления к ААП базисной терапии у 14 больных с миокардитом удалось снизить среднюю частоту пароксизмов ФП (с 8 [5; 8] до 3 [1,25; 7,75] баллов по шкале): более чем у 40% больных ФП возникала не чаще 1 р/мес (вплоть до полного отсутствия у 1 пациента).

У больного с изолированным миокардиальным васкулитом достигнуто полное исчезновение тахизависимой блокады ЛНПГ, однако в связи с потерей мотивации (отчислением из отряда космонавтов) пациент прекратил лечение, блокада возобновилась. Больной с АДПЖ имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, пациенту с болезнью Фабри – кардиостимулятор, проводилась фермент-заместительная терапия агалсидазой бета. Больным с неуточненным видом пер-

Table 3. Distribution of patients with idiopathic arrhythmias by diagnosis and treatment

Таблица 3. Распределение больных с идиопатическими аритмиями по нозологическому диагнозу и лечению

Диагноз	Предполагаемый (до ЭМБ)	По данным ЭМБ	Частота выявления (%)		Лечение по результатам ЭМБ
			Миокардит	Вирусный геном	
Миокардит (n=13)		<ul style="list-style-type: none"> • Миокардит лимфоцитарный (n=13) • Активный миокардит (n=8) • Пограничный миокардит (n=3) • Люпус-миокардит (n=2) • Эндомиокардит (n=1) • Системный гиперсенситивный миоэндокардит (n=1) 	100	15,4	Иммуноглобулин (в/в), ацикловир, ГК, ГХ (n=13)
Миокардиальный васкулит (n=2)		<ul style="list-style-type: none"> Системный васкулит (n=1) Миокардит с преобладанием васкулита (n=1) 	100	0	ГК, азатиоприн (n=2)
Миокардит (n=3)		Неуточненная генетическая кардиомиопатия (n=3)	0	25,0	Ацикловир (n=1)
Генетическая кардиомиопатия (n=1)		Болезнь Фабри (n=1)			Агалсидаза бета (n=1)
Миокардит, АДПЖ (n=1)		АДПЖ (n=1)	0	0	Имплантация КД (n=1)

ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия, АДПЖ – аритмогенная дисплазия правого желудочка, ГК – глюкокортикоиды, ГХ – гидроксихлорохин, КД – кардиовертер-дефибриллятор

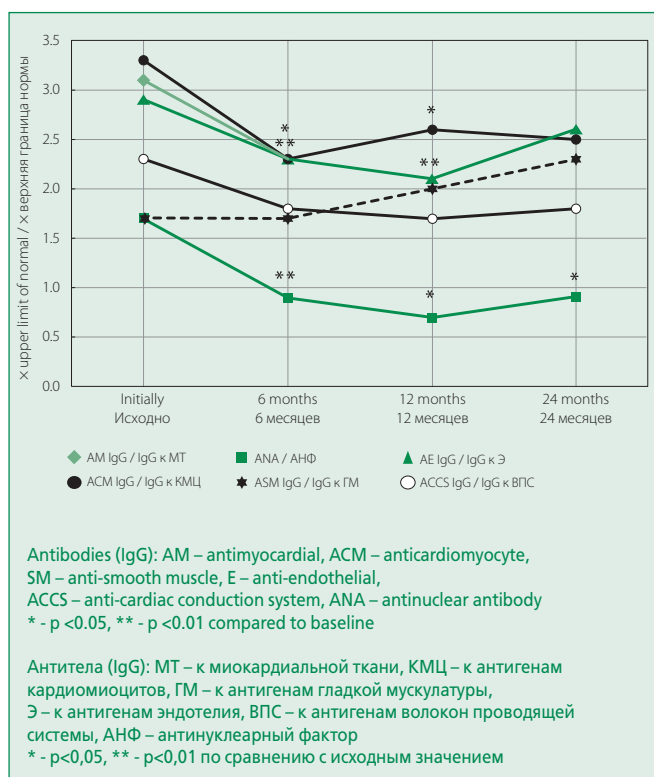


Figure 1. Changes in the titer of anticardiac antibodies in patients included in the study (n = 20)

Рисунок 1. Динамика титра антикардиальных антител у пациентов, включенных в исследование (n=20)

вичной кардиомиопатии специальное лечение не назначалось, однако одному из них (с выявленным при ПЦР вирусом герпеса 6 типа) назначен ацикловир, после чего регистрировались единичные эпизоды ФП на фоне отмены ААП.

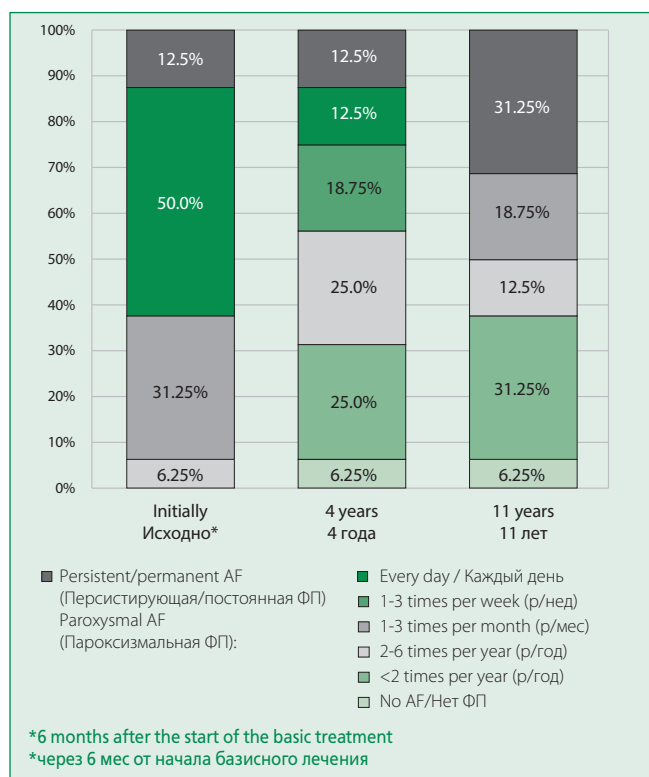


Figure 2. Changes in the prevalence of atrial fibrillation episodes during follow-up (n=16)

Рисунок 2. Динамика частоты эпизодов фибрилляции предсердий за время наблюдения (n=16)

Отдаленные результаты комплексного лечения после отмены базисной терапии миокардита

Через 134 [128; 138] мес состоялся непосредственный контакт с больными, включенными в исследование, не удалось связаться лишь с двумя больными,

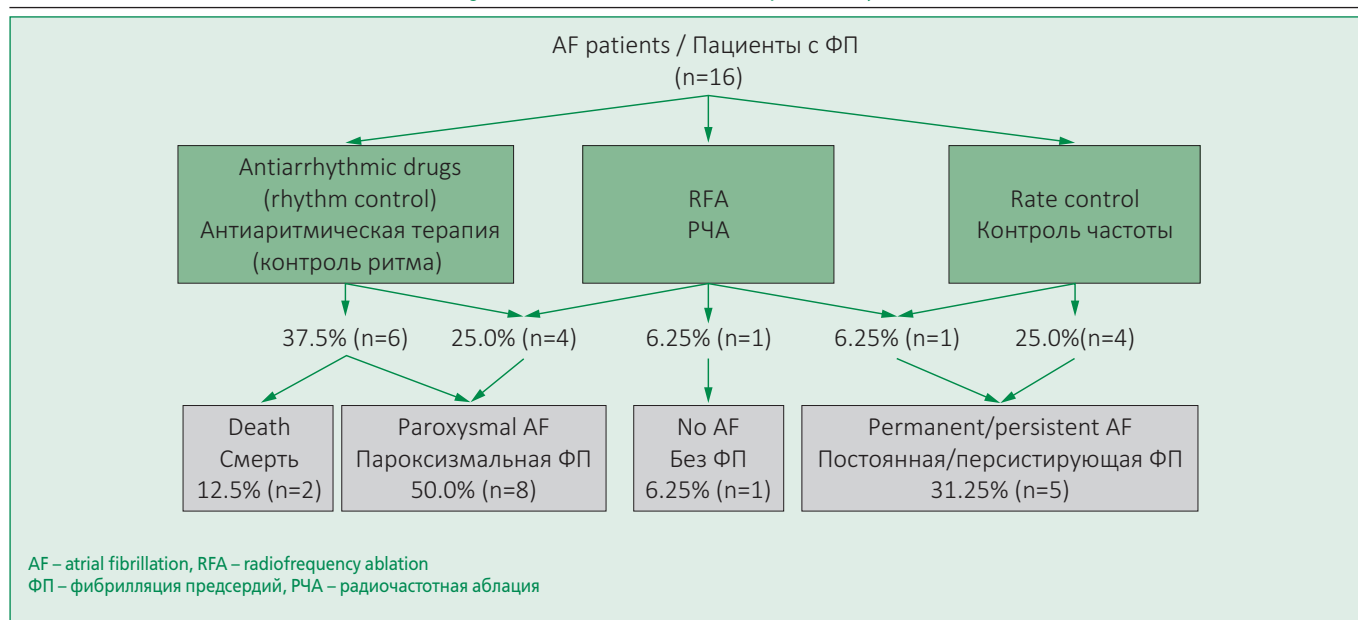


Figure 3. Distribution of AF patients by type of treatment and outcomes after 11 years of follow-up
Рисунок 3. Распределение пациентов с ФП в зависимости от типа лечения и исходов через 11 лет наблюдения

страдавшими первичной кардиомиопатией неуточненного генеза.

После стойкого подавления активности воспалительного процесса (если судить об этом по уровню АКА) 6 больным выполнена РЧА по поводу ФП: от 1 до 5 попыток РЧА на пациента. Полный антиаритмический эффект достигнут лишь у одного больного, которому потребовалось повторное вмешательство по поводу левопредсердного трепетания, и в последующем на фоне приема бета-адреноблокаторов достоверных сведений о рецидиве аритмии не было (антикоагулянтную терапию с учетом факторов риска решено продолжить).

В остальных случаях повторные попытки РЧА не давали стойкого эффекта; на разных этапах либо хирургии, либо пациенты отказывались от продолжения интервенционных воздействий. У 3 пациентов на фоне неэффективности ААП и отказа от РЧА отмечена трансформация пароксизмов в персистирующую ФП. Еще у двоих сохранялась постоянная ФП (у больного с миокардитом попытка кардиоверсии была неэффективна, у пациента с болезнью Фабри она не предпринималась). К концу срока наблюдения персистирующая ФП сохранялась у 5 (31,25%) больных с ФП против 12,5% (n=2) исходно (рис. 3).

У 5 из 6 оперированных больных, а также у 5 неоперированных сохранялись пароксизмы ФП с частотой от нескольких раз в год (n=6) и в несколько лет (n=1) до нескольких раз в мес (n=3, включая больного с перманентной активностью миокардита), у 9 из этих 10 больных сохранялась необходимость в приеме различных ААП (аллапинина, этацизина, соталола,

амиодарона). Пациентка с выявленным при биопсии недифференцированным васкулитом и редкими пароксизмами ФП на фоне обострений основного заболевания принимала этацизин короткими курсами (по 2-3 нед) раз в несколько лет.

Ни у одного больного с аритмическим вариантом миокардита не отмечено развития симптомов сердечной недостаточности, дилатации камер сердца и случаев внезапной смерти вследствие желудочковых нарушений ритма. Лишь у пациента с миокардиальным васкулитом и рецидивом блокады ЛНПГ отмечается прогрессирующее снижение фракции выброса (до 40%), несмотря на которое он успешно проходит все функциональные тесты с высокими физическими нагрузками (включая центрифугу). Пациент с болезнью Фабри находится в стабильном состоянии на фоне постоянной фермент-заместительной терапии. Больная с АДПЖ (диагноз был подтвержден генетическим исследованием – выявлены патогенные мутации в генах *DES* и *DSP*) родила сына, после чего число ЖЭ резко уменьшилось, принимает лишь бисопролол.

За время наблюдения зарегистрировано два летальных исхода у неоперированных больных. Причиной смерти больного 60 лет послужило третье острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (последние два развились на фоне постоянной терапии варфарином с оптимальными значениями международного нормализованного отношения и присоединением аспирина). Несмотря на постоянную ИСТ (метилпреднизолон и азатиоприн) и максимально возможную антиаритмическую терапию, у него сохранялись пароксизмы ФП, была запланирована РЧА.

Вторая пациентка без дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений, страдавшая затяжными эпизодами ФП, скончалась, предположительно, от тромбоэмболии легочной артерии.

Обсуждение

За 11 лет, прошедших после выполнения нами серии ЭМБ у больных с аритмиями, существенно возрос интерес к установлению этиологии ИА.

За понятием ИА могут стоять самые разные латентно протекающие заболевания: миокардит (в т.ч., миокардит предсердий, верифицировать который позволяет МРТ [11]), постмиокардитический кардиосклероз, каналопатии, семейная ФП (дефекты генов калиевых каналов *KCNQ1*, коннексина 40), предсердная кардиомиопатия с нарушением проводимости, болезни Лева и Ленегра, первичные миодистрофии, некомпактный миокард, миокардиодистрофии (дисгормональная, токсическая, тонзилгенная и др.), синдром обструктивного апноэ во сне, липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки и другие [12].

Однако в случае ФП наибольшее значение приобретает миокардит, верификация которого дает основание для базисной терапии и позволяет рассчитывать на изменение течения аритмии. Если при желудочковых аритмиях, предсердной тахикардии, различных нарушениях проводимости, внезапной сердечной смерти морфологические данные об этиологической роли миокардита накапливались давно и появляются до сих пор [9,13-16], то при ФП, безусловно, «пионерскими» следует считать работы А. Frustaci и соавт. В 1991 г. они провели биопсию левого желудочка у 14 больных [17], а в 1997 г. – биопсию межпредсердной перегородки и обоих желудочков у 12 пациентов с первичной ФП [7]. В биоптатах желудочка признаки воспаления миокарда выявлены в 21,4%, некроз/фиброз – еще в 57,2%, в дополнение к ААП были назначены ГК 50 мг/м², что через 1 мес привело к устранению ФП у больных миокардитом [17]. В предсердных биоптатах миокардит выявлен в 66% (активный – в 25%); за год наблюдения рецидивов ФП на фоне приема ААП и ГК не отмечено, чему способствовало отсутствие фиброза [7]. Теми же авторами описано излечение пациента от частой ЖЭ и ЖТ, вызванной миокардитом, в результате высокодозной ИСТ [18].

Применение более доступной МРТ у пациентов с аритмиями в «нормальном» сердце дает сходные результаты: среди 946 больных с частой (более 1000/сут) ЖЭ, ЖТ и клинической смертью признаки миокардита по данным МРТ выявлены в 9,6% случаев, и это был самый частый нозологический диагноз [19]. В американском регистре MAVERIC, включающем 107 больных

с >5000 ЖЭ/сут, диагноз миокардита поставлен с помощью позитронно-эмиссионной томографии у 51% больных [20]. Однако при сопоставлении результатов исследования с ЭМБ миокардит не подтвержден у 21,4% больных, не отмечено полной корреляции и с результатами МРТ.

В результате все более широкого применения МРТ нам представляется правильным введение понятия «предсердная кардиомиопатия» [21]. Речь идет не о новом заболевании: сделана попытка собрать все сведения о поражении предсердий, приводящем к развитию аритмии, и предложена стадийная классификация их структурных изменений (воспаление, фиброз и пр.). Эта концепция удобна интервенционным аритмологам, которые имеют дело с субстратом, но она уводит врача от нозологического принципа терапии.

Наиболее интригующим является вопрос о том, могут ли результаты ЭМБ повлиять на тактику ведения и прогноз больных. Упомянутые выше результаты А. Frustaci и соавт. получены на единичных больных, с применением высоких доз ГК, и прослежены в сроки до года. В более масштабном исследовании аритмологов из Томска, проводивших ЭМБ одновременно с РЧА «идиопатической» ФП, признаки воспаления выявлены у 47,8% из 67 больных (диагноз миокардита поставлен 34,3% больным, в 78,3% – вирусного генеза). У остальных пациентов число лимфоцитов в инфильтратах оказалось <14 [8]. При среднем сроке наблюдения 19,3±3,7 мес эффективность РЧА при миокардите составила лишь 34,4%, при наличии фиброза – 46,2%, у больных с интактным миокардом – 88,9%. При наличии воспаления чаще выявлялись поздние рецидивы (53,1%) и реже – ранние (37,5%), при фиброзе зависимость была обратной. Однако попытки противовоспалительного лечения в работе не предпринимались.

В работе аритмологов из Санкт-Петербурга миокардит диагностирован при ЭМБ у 39% из 87 больных с ЖЭ/ЖТ, эффективность РЧА составила 90%, базисная терапия не проводилась [9]. Уже сопоставление этих двух исследований говорит о том, что влияние миокардита на эффективность РЧА при ФП и ЖЭ/ЖТ существенно различается: в принципе, менее эффективная при ФП процедура РЧА становится вдвое менее эффективной, тогда как при желудочковых аритмиях эффект процедуры остается достаточно высоким.

В американском регистре желудочковых аритмий ИСТ в изолированном виде проводилась 32 больным с выявленным миокардитом, оптимальный ответ получен в 68,7% (подавление желудочковой эктопии и разрешение воспалительных изменений) [20]. ИСТ включала в себя назначение 40 мг преднизолона на 3 мес, при наличии эффекта – снижение дозы на 10

мг/нед с добавлением цитостатического препарата или гидроксихлорохина, т.е. почти не отличалась от ИСТ, применяемой нами.

В нашем исследовании также сделана попытка активного лечения выявленного у больных с ИА (преимущественно, ФП) миокардита. Избранное нами лечение в целом не противоречило европейским представлениям: при выявлении парвовируса В19 терапия начиналась с внутривенного введения иммуноглобулина, дозы ГК зависели от активности миокардита. В период активного лечения был получен несомненный, но не полный антиаритмический эффект. Однако к концу наблюдения (11 лет) у 5 больных ФП стала устойчивой, в двух случаях прошла практически полностью (с РЧА и без нее), у остальных пациентов сохраняются пароксизмы раз в 1-6 мес и реже, не носящие уже того упорного и изнуряющего характера, который был характерен для них исходно. Можно говорить, что все оставшиеся в живых пациенты адаптировались к своей аритмии и уже не настроены на более агрессивное лечение.

Потребность в РЧА у больных с ФП составила 37,5% в сравнении с 30,6% в американском регистре желудочковых аритмий (что вполне сопоставимо) и с 0% по данным А. Frustaci и соавт. [17]. Эффективность РЧА (в среднем двух на пациента) оказалась ниже, чем в исследовании авторов из Томска (16,7%) при существенно большем сроке наблюдения. Работы со столь длительным наблюдением после ЭМБ и РЧА нам неизвестны, поэтому трудно судить о том, насколько лечение миокардита повлияло на отдаленный прогноз в сравнении с отказом от него. Однако подчеркнем, что все процедуры РЧА выполнялись на фоне максимально возможного подавления иммунной активности болезни, при сохранении которой результат мог быть и хуже.

Очевидно лишь, что весьма агрессивное и длительное лечение миокардита даже в сочетании с РЧА очень редко полностью избавляло больных от ФП, и причин этому видится несколько. Во-первых, сама ФП, даже у больных без грубых структурно-функциональных изменений сердца, склонна к рецидивированию и самоподдержанию. Она является своего рода универсальным ответом сердца на старение, изнашивание, на все те патологические процессы, которые объединяются сегодня в понятие предсердной кардиомиопатии; противостоять этому постепенному пути к хаосу очень сложно и даже самонадеянно.

Во-вторых, все наши больные к моменту включения в исследование имели многолетний «стаж» аритмии и, соответственно, миокардита, что подтверждается выявленными необратимыми изменениями (фиброз, субэндокардиальный липоматоз [5,6]), и невыгодно отличает наших больных от пациентов А. Frustaci и

соавт. [17]. Возможно, при остром/подостром миокардите результат лечения был бы иным. В-третьих, можно обсуждать недостаточно высокие стартовые дозы ГК, однако и они переносились не всегда хорошо. Оба фатальных осложнения (острое нарушение мозгового кровообращения и тромбоэмболия легочной артерии) развились уже на фоне минимальной поддерживающей дозы метилпреднизолона (4 мг/сут) и лишний раз доказывают, что даже «идиопатическую» ФП нельзя считать доброкачественной. Пациентка с тромбоэмболией легочной артерии не получала антикоагулянты ввиду отсутствия факторов риска, однако ей был имплантирован кардиостимулятор, который (наряду с активным миоэндокардитом) мог стать источником тромба. Наконец, оптимальная длительность лечения неизвестна – по всей видимости, она могла оказаться у нас недостаточной.

Таким образом, в основе абсолютного большинства так называемых ИА, в том числе ФП, лежит то или иное заболевание миокарда, которое нередко не распознается при рутинном кардиологическом обследовании. В ряде случаев целесообразно выполнение ЭМБ, поскольку выявление иммунно-воспалительной этиологии ИА имеет несомненное значение для определения тактики лечения. Миокардит как причина аритмий требует проведения базисной терапии, объем которой должен определяться индивидуально, и которая позволяет снизить бремя аритмии, оптимально подготовить пациента к РЧА. В то же время воспалительная природа ФП снижает эффективность РЧА даже при длительном базисном лечении миокардита с подавлением его активности, что связано с развитием необратимых структурных изменений в миокарде (фиброза и липоматоза).

Ограничения исследования. Основным ограничением является небольшое количество больных, что обусловлено инвазивным характером их обследования и жесткими критериями отбора. По этическим соображениям невозможен был также набор контрольной группы.

Заключение

В исследовании представлены отдаленные результаты (средняя длительность наблюдения 11 лет) комплексной терапии (антиаритмической, противовоспалительной, интервенционной), проводившейся по результатам ЭМБ у 20 больных с различными идиопатическими аритмиями, преимущественно, ФП. Биопсия в ходе первичного исследования была информативна у всех больных, выявив различные иммунно-воспалительные заболевания миокарда. В целом на фоне комплексного лечения бремя аритмии уменьшилось, однако наличие миокардита и первичных кардиомиопатий, не приводящих к снижению сокра-

тимости и дилатации полостей сердца, тем не менее, не позволяет тем не менее достичь стойкого антиаритмического эффекта.

Описанный подход к диагностике и лечению аритмий является мнением авторов и не может быть предложен для использования в широкой клинической практике. Необходимо расширять знания практических врачей о редких болезнях, их ранних проявлениях и диагностических методах для их выявления. Также следует отметить, что необходимо совершенствовать

критерии отбора пациентов на катетерные методы лечения.

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. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015;36(41):2793-867. DOI:10.1093/eurheartj/ehv316.
3. Gorennek B, Fisher JD, Kudaiberdieva G, et al. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice: A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. J Interv Card Electrophysiol. 2020;57(1):5-26. DOI:10.1007/s10840-019-00655-3.
4. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013;34(33):2636-48. DOI:10.1093/eurheartj/ehd210.
5. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. «Idiopathic» arrhythmias as a symptom of latent cardiac disease: nosologic diagnostics using endomyocardial biopsy. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Hirurgiya. 2010;3(1):56-63 (In Russ.) [Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. и др. «Идиопатические» аритмии как симптоматической болезни сердца: опыт постановки нозологического диагноза с помощью эндомикардиальной биопсии. Кардиология и Сердечно-Сосудистая Хирургия. 2010;3(1):56-63].
6. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. [Possibilities myocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis verification in patients with idiopathic arrhythmias]. Kardiologiya. 2013;53(11):21-30 (In Russ.) [Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., и др. Возможности биопсии миокарда в верификации диагноза миокардита у больных с «идиопатическими» аритмиями. Кардиология. 2013;53(11):21-30].
7. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation. 1997;96(4):1180-4. DOI:10.1161/01.cir.96.4.1180.
8. Batalov RE, Rogovskaya YV, Ryabov VV, et al. Idiopathic form of atrial fibrillation, inflammation and clinical results of radiofrequency ablation. Russian Journal of Cardiology. 2014;12(7):7-12 (In Russ.) [Баталов Р.Е., Роговская Ю.В., Рябов В.В., и др. Идиопатическая форма фибрилляции предсердий, воспаление и клинические результаты радиочастотной абляции. Российский Кардиологический Журнал. 2014;12(7):7-12]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-12-7-12.
9. Grohotova VV, Tatarskij RB, Lebedev DS, et al. Catheter ablation of non-coronarygenic ventricular tachyarrhythmias: an early and long-term effectiveness of the procedure depending on the etiology of rhythm disturbances. Serdce. 2014;13(1):3-10 (In Russ.) [Грохотова В.В., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С., и др. Катетерная абляция некоронарогенных желудочковых тахикардий – ранняя и отдаленная эффективность процедуры в зависимости от этиологии нарушений ритма. Сердце. 2014;13(1):3-10].
10. Nedostup AV, Blagova OV, Kogan EA, et al. Myocardial vasculitis: nosological affiliation, clinical presentation, diagnosis, treatment. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Hirurgiya. 2011;4(3):85-92 (In Russ.) [Недоступ А.В., Благова О.В., Коган Е.А., и др. Миокардиальный васкулит: нозологическая принадлежность, клиническая картина, диагностика, лечение. Кардиология и Сердечно-Сосудистая Хирургия. 2011;4(3):85-92].
11. Safullina AA, Uskach TM, Zhirov IV, et al. Atrial myocarditis in a patient with Takayasu arteritis. Ter Arkhiv. 2019;91(6):103-9 (In Russ.) [Сафуллина А.А., Ускач Т.М., Жиров И.В., и др. Миокардит предсердий у пациентки с артериитом Такаясу. Терапевтический Архив. 2019;91(6):103-9]. DOI:10.26442/00403660.2019.06.000047.
12. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA. Chapter 3. Syndrome of rhythm and heart conductivity disorders («Idiopathic» arrhythmias). V. B: Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA. Myocardial and pericardial diseases: from syndromes to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. p. 83-202 (In Russ.) [Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. Глава 3. Синдром нарушений ритма и проводимости сердца («идиопатические» аритмии). В: Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2019. с. 83-202].
13. Killu AM, Mehta N, Zheng Q, et al. Endomyocardial biopsy at the time of ablation or device implantation. J Interv Card Electrophysiol. 2018;52(2):163-9. DOI:10.1007/s10840-018-0358-7.
14. Pavlicek V, Kindermann I, Wintrich J, et al. Ventricular arrhythmias and myocardial inflammation: Long-term follow-up of patients with suspected myocarditis. Int J Cardiol. 2019;274:132-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.07.142.
15. Vasichkina E, Poghosyan H, Mitrofanova L, et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in children and adolescents with drug-refractory arrhythmia. Cardiol Young. 2017;27(3):435-42. DOI:10.1017/S1047951116000688.
16. Vassalini M, Verzeletti A, Restori M, De Ferrari F. An autopsy study of sudden cardiac death in persons aged 1-40 years in Brescia (Italy). J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016;17(6):446-53. DOI:10.2459/JCM.0000000000000234.
17. Frustaci A, Caldarulo M, Buffon A, et al. Cardiac biopsy in patients with «primary» atrial fibrillation. Histologic evidence of occult myocardial diseases. Chest. 1991;100(2):303-6. DOI:10.1378/chest.100.2.303.
18. Frustaci A, Verardo R, Grande C, et al. Arrhythmic Phenotype of Myocarditis Sustained by a Prominent Infiltration of Conduction Tissue. Circ Cardiovasc Imaging. 2019;12(8):e009448. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.119.009448.
19. Andreini D, Dello Russo A, Pontone G, et al. CMR for Identifying the Substrate of Ventricular Arrhythmia in Patients With Normal Echocardiography. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(2 Pt 1):410-21. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.04.023.
20. Lakkireddy D, Turagam MK, Yargagadda B, et al. Myocarditis Causing Premature Ventricular Contractions: Insights From the MAVERIC Registry. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019;12(12):e007520. DOI:10.1161/CIRCEP.119.007520.
21. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. Heart Rhythm. 2017;14(1):e3-e40. DOI:10.1016/j.hrthm.2016.05.028.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Благова Ольга Владимировна [Olga V. Blagova]
ORCID 0000-0002-5253-793X

Недоступ Александр Викторович [Alexander V. Nedostup]
ORCID 0000-0001-9587-6707

Коган Евгения Александровна [Evgeniya A. Kogan]
ORCID 0000-0002-1107-3753

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Изучение качества медикаментозной терапии и приверженности к ней у больных хронической сердечной недостаточностью (по данным исследования COMPLIANCE)

Гусейнова Э.Т.*, Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П.,
Благодатских С.В., Драпкина О.М., Марцевич С.Ю.

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

Цель. Оценить качество медикаментозной терапии больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и приверженность пациентов к лечению в зависимости от предшествующего наблюдения в специализированном медицинском центре в рамках амбулаторного регистра.

Материал и методы. Проведен анализ качества медикаментозной терапии пациентов с ХСН в рамках проспективного наблюдательного исследования COMPLIANCE (NCT04262583). В исследование включены 72 пациента с ХСН, верифицированной согласно протоколу. Средний возраст больных составил $69,1 \pm 9,5$ лет. (женщин 31%, мужчин 69%). Пациенты были разделены на группы: первично обратившиеся в специализированный подразделение в период включения в исследование, и ранее наблюдавшихся в специализированном подразделении и обратившиеся туда в период с 01.12.2019 г. по 31.01.2020 г. Оценка общей приверженности к медикаментозной терапии проводилась с помощью оригинального опросника «Шкала приверженности Национального общества доказательной фармако-терапии», который был дополнен вопросами по оценке фактической приверженности к конкретным препаратам, рекомендованным пациентам с ХСН.

Результаты. По результатам исследования бета-адреноблокаторы были назначены 70 (97,2 %) пациентам. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) были рекомендованы 68 больным (94%). Антагонисты минералокортикоидных рецепторов входили в состав терапии у 6 пациентов из 9, которым было показано такое лечение (66,6%). Выбор препарата внутри группы был не всегда адекватен: так, ингибиторы АПФ/БРА с доказанной эффективностью у пациентов с ХСН были назначены только 72% пациентов. Сравнительный анализ приверженности к медикаментозной терапии между пациентами выделенных групп продемонстрировал более высокую приверженность к рекомендованной терапии больных, ранее наблюдавшихся в специализированном центре.

Заключение. Качество медикаментозной терапии пациентов с ХСН не всегда соответствует действующим клиническим рекомендациям. Выбор препарата внутри группы не всегда адекватен. Регулярное наблюдение в специализированном центре способствует более высокой приверженности к рекомендованной терапии.

Ключевые слова: качество лекарственной терапии, хроническая сердечная недостаточность, клинические рекомендации, приверженность к лечению, регистр.

Для цитирования: Гусейнова Э.Т., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Благодатских С.В., Драпкина О.М., Марцевич С.Ю. Изучение качества медикаментозной терапии и приверженности к ней у больных хронической сердечной недостаточностью (по данным исследования COMPLIANCE). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):738-742. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-10.

Study of the Quality of Medical Therapy and Adherence in Patients with Chronic Heart Failure (According to the COMPLIANCE Study)

Guseynova E.T.*, Kutishenko N.P., Lukina Yu.V., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Blagodatских S.V., Drapkina O.M., Martsevich S.Yu.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. Assess the medical therapy quality in patients with chronic heart failure (CHF) and patients' adherence to the treatment depending on the previous observation in a specialized medical center as part of an outpatient registry.

Materials and methods. An analysis of the medical therapy quality in patients with CHF was carried out as part of the COMPLIANCE prospective observational study (NCT04262583). 72 patients with CHF verified according to the protocol were included in the study. The average age of the patients was 69.1 ± 9.5 years (31% of women and 69% of men). Patients were divided into groups: those who first applied to a specialized department during the period of the study inclusion, or those who were previously observed in a specialized department. The general adherence assessment to medical therapy was carried out using the original questionnaire «The adherence scale of the National Society for Evidence-Based Pharmacotherapy» which was supplemented with questions to assess the actual adherence to specific medical drugs recommended for patients with CHF.

Results. According to the results of the study, beta-blockers were prescribed to 70 (97.2%) patients. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi)/angiotensin receptor blockers (ARBs) were recommended in 68 (94%) patients. Mineralocorticoid receptor antagonists were included in therapy in 6 out of 9 patients who were shown to be prescribed (66.6%). The choice of medical drugs within the group was not always adequate. For example, ACEi/ARBs with proven efficacy in patients with CHF were prescribed only in 72% of patients. Comparative analysis of adherence to medical therapy between patients of the selected groups demonstrated a higher adherence to the recommended therapy in patients who were previously observed in a specialized center.

Conclusion. The medical therapy quality for patients with CHF doesn't always comply with current clinical guidelines. The choice of a medical drug within a group is not always adequate. Regular observation in a specialized center contributes to a higher adherence to the recommended therapy.

Key words: quality of drug therapy, chronic heart failure, clinical guidelines, adherence to treatment, registry.

For citation: Guseynova E.T., Kutishenko N.P., Lukina Yu.V., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Blagodatskih S.V., Drapkina O.M., Martsevich S.Yu. Study of the Quality of Medical Therapy and Adherence in Patients with Chronic Heart Failure (According to the COMPLIANCE Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):738-742. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-10.

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

Received/Поступила: 26.09.2021

Accepted/Принята в печать: 07.10.2021

Введение

Несмотря на разработку все большего числа клинических рекомендаций и схем лечения различных заболеваний, вопросы качества медикаментозной терапии по-прежнему не теряют своей актуальности. Это относится и к лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Коморбидность таких пациентов заставляет учитывать множество нозологий и обусловленных ими особенностей при выборе препарата внутри класса, в связи с чем задача качественного лечения больных ХСН становится еще более трудной.

Сразу в нескольких крупных зарубежных регистрах пациентов с ХСН было показано, что такие пациенты не получают всех необходимых лекарственных препаратов (ЛП) согласно клиническим рекомендациям (КР), в том числе – конкретных ЛП внутри класса в рекомендованных целевых дозах.

Так, в регистре CHAMP-HF (США), включающем 2588 амбулаторных пациентов с ХСН с промежуточной и сниженной фракцией выброса (ФВ), было показано, что в течение 12 мес наблюдения менее 1 % пациентов одновременно получали целевые дозы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА)/ингибиторов рецепторов ангиотензина и неприлизина, бета-адреноблокаторов (ББ) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [1].

В регистре OPTIMIZE-HF с участием 20441 пациента с ХСН проводился анализ смертности через год после последней госпитализации. Назначение на госпитальном этапе ББ, АМКР или имплантация кардиовертера-дефибриллятора были связаны с лучшим клиническим исходом и использовались для определения качества помощи на госпитальном этапе [2].

Цель данной работы – оценить качество медикаментозной терапии и приверженность лечению больных ХСН в зависимости от предшествующего наблюдения в специализированном медицинском центре в рамках амбулаторного регистра.

Материал и методы

Оценка качества медикаментозной терапии у пациентов с ХСН выполнялась в рамках исследования COMPLIANCE (Assessment of adherence to Medical therapy and its influence on long-term outcomes in patients with Chronic heart failure in the outpatient registry; NCT04262583). Исследование COMPLIANCE проводилось на базе регистра ПРОФИЛЬ – регистра специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра [3]. В исследование включались больные с верифицированной ХСН, обратившиеся в специализированное кардиологическое подразделение в период с 01 декабря 2019 г. по 31 декабря 2020 г. Протокол и первые результаты исследования описаны ранее [4].

Был проведен анализ качества лечения 72 пациентов с ХСН, верифицированной согласно протоколу. За основу были взяты КР Европейского общества кардиологов 2016 г. по лечению пациентов с ХСН [5].

Оценка общей приверженности к медикаментозной терапии проводилась с помощью оригинального опросника «Шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии» (НОДФ), который был дополнен вопросами по оценке фактической приверженности к конкретным препаратам, рекомендованным пациентам с ХСН [6].

Пациенты были разделены на группы: первично обратившиеся в специализированное подразделение в период включения в исследование (первичные пациенты), и ранее наблюдавшиеся в данном отделе и обратившиеся к врачу в указанный период (повторные пациенты).

Основными критериями качественной медикаментозной терапии были: назначение рекомендованных ЛП, отсутствие назначения не рекомендованных ЛП согласно КР; правильный выбор препаратов внутри класса; отсутствие полипрагмазии.

Статистический анализ результатов выполнялся с использованием стандартных методов описательной статистики при помощи статистического пакета SPSS Statistics 20 (IBM, США). Данные представлены в виде средних значений (М) и среднеквадратичных откло-

нений (SD), или в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%;75%] (количественные показатели), а также в виде процентных долей (качественные показатели). Сравнительный анализ качественных переменных выполнялся с помощью известных критериев значимости [парный t-критерий Стьюдента, Манна-Уитни, χ^2 критерий и другие]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика групп больных представлена в табл. 1.

При оценке качества назначенной терапии было выявлено, что ББ были назначены 70 (97,2%) пациентам с ХСН (30 первичных и 37 повторных; табл. 2), однако ББ с доказанной согласно КР эффективностью были назначены только в 85,7% случаев ($n=60$). Целевая доза не была достигнута ни в одной из групп пациентов. При сравнении частоты достижения целевой дозы между группами первичных и повторных пациентов (3,3% против 4,8%) статистически значимой разницы в достижении целевой дозы между первичными и повторными пациентами не выявлено.

Ингибиторы АПФ/БРА были назначены 94% ($n=68$) пациентов, при этом препараты с доказанной при ХСН эффективностью – 72% пациентов ($n=49$). 18 пациентам (11 первичным и 7 повторных) были назначены ЛП, не входящие в КР (табл. 3). Только 12% ($n=8$) пациентов из всех, кому были назначены ингибиторы АПФ/БРА, получали их в целевых дозах. Из ингибиторов АПФ только для эналаприла отмечено статистически значимо более частое достижение целевой дозы в группе повторных пациентов по сравнению с обратившимися впервые ($p=0,004$).

Результаты сравнительного анализа приверженности к рекомендованному лечению ХСН у пациентов, впервые обратившихся в центр и наблюдавшихся там

Table 1. Clinical characteristics of patients with CHF ($n = 72$)
Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ХСН ($n=72$)

Характеристики	Первичные пациенты ($n=32$)	Повторные пациенты ($n=40$)
Мужчины, n (%)	18 (56,3)	33 (82,5)
Курение, n (%)	7 (21,9)	7 (17,5)
АГ, n (%)	29 (90,6)	35 (87,5)
ИМТ, n (%)		
• Норма (<25 кг/м ²)	6 (18,8)	5 (12,5)
• Избыточная масса тела (25-29,9 кг/м ²)	11 (34,4)	15 (37,5)
• Ожирение 1 степени (30-34,9 кг/м ²)	11 (34,4)	18 (45,0)
• Ожирение 2 степени (35-39,9 кг/м ²)	3 (9,4)	2 (5,0)
СД, n (%)	8 (25,0)	11 (27,5)
ФП, n (%)	17 (53,1)	15 (37,5)
ИМ в анамнезе, n (%)	14 (43,8)	26 (65,0)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	8 (25,0)	17 (42,5)
АКШ в анамнезе, n (%)	4 (12,5)	3 (7,5)
Аневризма ЛЖ, n (%)	2 (6,3)	6 (15,0)
ХОБЛ, n (%)	10 (31,3)	9 (22,5)
ЖЭ и/или НЖЭ (>10000 /сут), n (%)	2 (6,3)	3 (7,5)
Заболевания щитовидной железы, требующие медикаментозной терапии, n (%)	6 (18,8)	3 (7,5)

ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЛЖ – левый желудочек, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия

ранее, приведены в табл. 4. Пациенты, наблюдавшиеся в специализированном центре длительное время, оказались более привержены терапии в целом, чем первично обратившиеся. Приверженность к приему ББ не отличалась у пациентов исследуемых групп.

Table 2. Prescribed therapy with beta-blockers in the studied groups

Таблица 2. Назначенная терапия бета-адреноблокаторами в изучаемых группах

Препарат	Первичные пациенты ($n=32$)		Повторные пациенты ($n=40$)		Целевая доза [6]
	мг/сут	n	мг/сут	n	
Бисопролол	5 [2,5;5]	15	2,5 [5;5]	22	10 мг 1 р/сут
Карведилол	25 [19;25]	3	25 [25;25]	5	25 мг 2р/сут
Метопролол	21,9 [38;50]	6	37,5 [50; 125]	7	200 мг 1 р/сут
Небиволол	-	0	5 [5; 5]	2	10 мг 1 р/сут
Соталол	40 [40;100]	3	160	1	Нет в КР

Данные представлены в виде Me [25% ;75%]
n – количество пациентов, которым назначались препараты, КР – клинические рекомендации
 $p < 0,05$ для всех бета-адреноблокаторов при межгрупповом сравнении

Table 3. Prescribed therapy with RAAS blockers in the studied groups

Таблица 3. Назначенная терапия блокаторами РААС в изучаемых группах

Препарат	Первичные пациенты (n=32)		Повторные пациенты (n=40)		Целевая доза [6]
	мг/сут	n	мг/сут	n	
Ингибиторы АПФ					
Эналаприл	5 [5;7,5]	3	20 [20;20]*	11	20 мг 2 р/сут
Лизиноприл	10 [3,75;20]	5	10	1	20-35 мг 1 р/сут
Рамиприл	6,25 [7,5; 8,75]	2	7,5 [5;10]	6	10 мг 1 р/сут
Периндоприл	5 [5;6,5]	7	5 [5;5]	6	Нет в КР
Фозиноприл	n=0	0	20 (n=1)	1	Нет в КР
Блокаторы рецепторов ангиотензина					
Лозартан	50 [50;100]	6	25 [25;81,3]	6	150 мг 1 р/сут
Валсартан	90 [60;130]	4	40 [40;80]	5	160 мг 2 р/сут
Кандесартан	16 [12;20]	3	n=0	0	32 мг 1 р/сут
Азилсартан	40	1	n=0	0	Нет в КР
АМКР					
Спиронолактон	25 [25;25]	12	25 [25;25]	15	50 мг 1 р/сут
Эплеренон	25	1	50 [25;50]	3	50 мг 1 р/сут
Данные представлены в виде Ме [25% ;75]					
n – количество пациентов, которым назначались препараты, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов					
* - p<0,05 по сравнению с группой первичных пациентов					

Table 4. Adherence to treatment in the studied groups

Таблица 4. Приверженность лечению в изучаемых группах

Группа препаратов	Первичные пациенты	Повторные пациенты	p
ББ	70,0% (21 из 30)	83,8% (31 из 37)	0,395
Ингибиторы АПФ	32,3% (10 из 31)	76,9% (30 из 39)	0,001
АМКР (Спиронолактон)	38,5% (5 из 13)	100% (18 из 18)	0,001
Общая приверженность к терапии	15,6% (5 из 32)	72,5% (29 из 40)	0,001
Расчет проводился на количество пациентов, которые получали назначенную терапию			
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ББ – бета-адреноблокаторы			

Обсуждение

Результаты, полученные в исследовании, в целом продемонстрировали, что основными проблемами снижения качества лекарственного лечения ХСН являются неверный выбор ЛП и недостижение рекомендованных целевых доз ЛП.

Это согласуется с результатами крупных регистров SHARP-HF и QUALIFY [1, 7]. В регистре QUALIFY качество терапии также определяли по назначению ЛП согласно КР и по достижению рекомендованной дозы ЛП. Пациенты с ХСН рекомендованную дозу ингибиторов АПФ получали только в 27,3% случаев, БРА – в 49,9%, ББ – в 48,5% [7]. По данным регистра SHARP-HF большинство пациентов с ХСН также не получали по-

казанные согласно КР препараты в целевых дозах [1].

В исследование CIBIS-ELD целевые дозы бисопролола и карведилола после 12 нед лечения были достигнуты только у 25% больных ХСН [8]. Следует подчеркнуть, что недостижение целевых доз и связанная с этим недостаточная эффективность терапии ХСН отрицательно сказывается на прогнозе пациентов с данной нозологией. Так, в регистре BIOSTAT-CHF было показано, что достижение <50% от целевой дозы ЛП при лечении пациентов с ХСН связано с высоким риском госпитализаций и сердечно-сосудистой смертности [9].

Кроме того, снижение эффективности терапии ХСН возможно в результате недостаточной приверженности пациентов к рекомендованному лечению. По результатам нашего исследования наиболее уязвимы в отношении приверженности к лечению оказались пациенты, впервые обратившиеся в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра по сравнению с ранее наблюдавшимися.

Заключение

Качество медикаментозной терапии пациентов с ХСН не всегда соответствует действующим КР, а выбор препарата внутри группы не всегда адекватен. Регулярное наблюдение в специализированном центре способствует более высокой приверженности к рекомендованной терапии.

Отношения и Деятельность: нет.

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

Relationships and Activities: none.

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

References / Литература

1. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2365-83. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.015.
2. Hernandez AF, Hammill BG, Peterson ED, et al. Relationships between emerging measures of heart failure processes of care and clinical outcomes. *Am Heart J*. 2010;159(3):406-13. DOI:10.1016/j.ahj.2009.12.024.
3. Martsevich SYu, Gaysenok OV, Tripkosh SG, et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFILE register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):133-7 (In Russ.). [Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г., и др. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013; 9(2):133-38]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-2-133-137.
4. Martsevich SYu, Guseynova ET, Kutishenko NP, et al. Evaluating Adherence to Medical Therapy in Patients with Chronic Heart Failure: Design and First Results of the COMPLIANCE Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):571-8. [Марцевич С.Ю., Гусейнова Э.Т., Кутишенко Н.П., и др. Оценка приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: дизайн и первые результаты исследования COMPLIANCE. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):571-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-11.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. DOI:10.1002/ehf.592.
6. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Drapkina OM. The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):576-83. (In Russ.). [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):576-83]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-02.
7. Komajda M, Schöpe J, Wagenpfeil S, et al.; QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with long-term heart failure mortality in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):921-9. DOI:10.1002/ehf.1459.
8. Dünge HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. CIBIS-ELD investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(6):670-80. DOI:10.1093/eurhf/hfr020.
9. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1883-90. DOI:10.1093/eurheartj/ehx026.

About the Authors / Сведения об авторах:

Гусейнова Эльмира Тамерлановна [Elmira T. Guseynova]

eLibrary SPIN 9267-0234, ORCID 0000-0003-3908-5497

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]

eLibrary SPIN 7893-9865, ORCID 0000-0001-6395-2584

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]

eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099

Толпыгина Светлана Николаевна [Svetlana N. Tolpygina]

eLibrary SPIN 6870-4735 ORCID 0000-0003-0160-0158

Воронина Виктория Петровна [Victoria P. Voronina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0001-5603-7038

Благодатских Светлана Владимировна

[Svetlana V. Blagodatskikh]

eLibrary SPIN 1628-3443, ORCID 0000-0001-8445-0153

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]

eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362

Влияние кишечной микробиоты на риск развития кардиометаболических заболеваний

Васильева Л.Э.*, Драпкина О.М.

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

Ожирение является многофакторным заболеванием, приводящим к избыточному накоплению жировой ткани, главным образом, висцерального жира. Значение и распространенность ожирения существенно возросли за последние десятилетия во всем мире. До настоящего времени пандемия ожирения была связана в большей степени с изменением образа жизни: избыточным потреблением пищи и снижением физической активности. В последние годы особое внимание уделяется изучению состава и функций кишечной микробиоты в качестве основного фактора развития ожирения и связанных с ним сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и другие. Уже доказано, что микробиота кишечника влияет на извлечение, накопление и расход энергии, получаемый из пищи, липидный обмен и иммунный ответ. Также выявлено, что состав микробиоты отличается у худых и страдающих ожирением людей. Таким образом, изучение связи состава кишечной микробиоты и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ожирения, является актуальной задачей. Целью настоящего обзора является анализ литературы по оценке связи состава и функций кишечной микробиоты в диагностике и профилактике ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: кишечная микробиота, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, триметиламин-N-оксид, короткоцепочечные жирные кислоты.

Для цитирования: Драпкина О.М., Васильева Л.Э. Влияние кишечной микробиоты на риск развития кардиометаболических заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):743-751. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-14.

Impact of Gut Microbiota on the Risk of Cardiometabolic Diseases Development

Vasilyeva L.E.*, Drapkina O.M.

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

Obesity is a multifactorial disease that leads to excessive adipose tissue accumulation, mainly visceral fat. Importance and prevalence of obesity has increased significantly in recent decades all over the world. Until now, the pandemic of obesity has been associated more to lifestyle changes: excessive eating and low physical activity. In recent years, special attention has been paid to studying of composition and functions of intestinal microbiota as major factor in development of obesity and related comorbidities, such as hypertension, cardiac ischemia, heart failure and others. It is proved that gut microbiota affects extraction, accumulation and consumption of energy derived from food, lipid metabolism and immune response. It is also revealed that composition of the microbiota is different in thin and obese people. Thus, study of the relationship between intestinal microbiota composition and risk factors for cardiovascular diseases, in particular obesity, is an actual task. The purpose of this review is analyzing of literature about assessment of relationship between composition and functions of intestinal microbiota in the diagnostics, prevention and treatment of obesity and cardiovascular diseases.

Key words: gut microbiota, cardiovascular diseases, obesity, trimethylamine-N-oxide, short-chain fatty acids.

For citation: Drapkina O.M., Vasilyeva L.E. Impact of Gut Microbiota on the Risk of Cardiometabolic Diseases Development. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):743-751. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-14.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): lubasavina1996@gmail.com

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующие места в мировой структуре заболеваемости и смертности, и ежегодно приводят к 20 млн. смертей во всем мире [1]. В значительной степени высокая смертность от ССЗ связана с ожирением. Эпидемия ожирения характеризуется высоким кардиометаболическим риском, специфическими осложнениями и ассоциированными с ним сопутствующими заболеваниями, угрожающими здоро-

вью [2,3]. Риск развития артериальной гипертензии (АГ) у страдающих ожирением в три раза выше по сравнению с людьми с нормальной массой тела. По данным исследования INTERSALT выявлено, что на каждые 4,5 кг прибавки веса систолическое артериальное давление (АД) увеличивается на 4,5 мм рт.ст. [4]. Однако, несмотря на наличие рекомендаций населению по снижению веса, за последние 20 лет количество случаев ожирения увеличилось в 2-3 раза [5,6]. Ожирение является одной из основных проблем здравоохранения, распространенность которой резко возрастает как в развитых, так и в развивающихся странах [7].

Received/Поступила: 02.12.2019

Accepted/Принята в печать: 20.01.2020

Известно, что у людей с одинаковым режимом физической активности, схожим режиме и качестве питания отмечаются разные показатели увеличения или снижения массы тела [6, 8]. В контексте глобальной эпидемии ожирения в исследованиях выявлено взаимодействие человека с кишечной микробиотой (КМБ) [9]. Доказана ее роль в поддержании гомеостаза организма, пищеварительном процессе, производстве энергии из неперевариваемых веществ пищи, производстве короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), синтезе витаминов, защите от патогенных микроорганизмов и модуляции иммунной системы макроорганизма [10]. Взаимосвязь кишечной микробиоты и ССЗ объясняется многими патогенетическими звеньями, среди которых также обсуждается влияние характера употребляемой пищи, приводящей к снижению количества бифидо- и лактобактерий, хронической эндотоксемии и воспалительному процессу, синтезу кишечной микробиотой регуляторных молекул и другие. В этом обзоре мы обсуждаем литературные данные о роли КМБ в развитии ожирения и ССЗ, а также описываем методы коррекции кишечной флоры, такие как изменение рациона питания, использование про-, пре- и метабитотиков и трансплантация фекальной микробиоты.

Ожирение

Ожирение – это сложное мультифакторное гетерогенное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани, возникающим вследствие дисбаланса между потреблением энергии и ее расходом [11]. Показателями ожирения в России являются расчет индекса массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отношение веса к площади поверхности тела, и окружности талии, измеряемой сантиметровой лентой на половине расстояния от нижнего края последнего ребра до переднего верхнего гребня подвздошной кости в положении стоя [12]. Нормальное значение ИМТ соответствует 18,5–24,9 кг/м², избыточная масса тела – 25,0–29,9 кг/м². Выделяют три степени ожирения (1 степень – 30,0–34,9 кг/м², 2 степень – 35,0–39,9 кг/м², 3 степень > 40,0 кг/м²). Также определяют тип распределения жировой массы: интраабдоминальное распределение жира (висцеральное ожирение) или подкожное распределение (периферическое ожирение) [12].

Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Ожирение принимает непосредственное участие в развитии хронического воспаления, увеличивает риск коронарной кальцификации, ассоциируется с повышенным артериальным давлением и в целом имеет важные экономические последствия.

Ожирение связано с высоким кардиометаболическим риском, специфическими осложнениями и ассоциированными с ним сопутствующими заболеваниями, угрожающими здоровью, в частности, сахарный диабет 2 типа (СД2; избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44–57% всех случаев СД2), ишемическая болезнь сердца (17–23% всех случаев), АГ (17% всех случаев), дислипидемия [3, 11].

Вышеописанные заболевания объединяет процесс системного вялотекущего воспаления, при котором происходит снижение уровня адипонектина [13]. Адипонектин синтезируется адипоцитами и выступает в качестве защитного фактора при сердечно-сосудистых заболеваниях, воздействуя на ключевые механизмы, участвующие в атерогенезе – стимуляцию выработки оксида азота, стабилизацию коронарных бляшек, артериальную вазодилатацию [13, 14].

Ожирение также ассоциируется с высоким уровнем лептина, который также вырабатывается адипоцитами, отражая суммарный энергетический резерв жировой ткани [15]. Лептин посредством влияния на сигнальные пути активизирует симпатическую систему, вызывает системную вазоконстрикцию и повышает АД [16].

Метаболический гомеостаз во многом регулируется инкретинами, в частности, глюкагоноподобным пептидом-1 (ГПП-1), который вырабатывается L-клетками подвздошной и толстой кишок в ответ на прием пищи. ГПП-1 стимулирует выработку инсулина бета-клетками и подавляет выработку глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы, вызывает замедление опорожнения желудка, снижает аппетит, напрямую воздействуя на центры голода и насыщения в гипоталамусе. ГПП-1 разрушается ферментом дипептидилпептидазой-4, высокая экспрессия и концентрация которой наблюдается при висцеральном ожирении, тем самым способствуя инсулинорезистентности [17].

Наконец, ожирение ассоциируется с нарушением нормального состава КМБ, который приводит к активации связанных с высоким риском ССЗ ключевых метаболитов, таких как триметиламиноксид, [18].

Кроме того, проблема ожирения имеет важные экономические последствия: увеличение медицинских расходов на лечение связанных с ним состояний, нетрудоспособность населения, инвалидность и преждевременная смертность [19].

Актуальной задачей является снижение роста заболеваемости ожирением. К общепринятым способствующим ожирению факторам в настоящее время относятся: чрезмерное потребление калорий наряду с сидячим образом жизни, нарушение качества рациона питания, нарушения сна, эндокринные заболевания, лекарственная ятрогения и генетическая предрасположенность [20]. Однако рост заболеваемости ожи-

рением продолжается, несмотря на попытки коррекции вышеуказанных факторов.

Совсем недавно начали усиленно изучать роль микроорганизмов, обитающих в кишечнике человека, в патогенезе ожирения. Микробиота кишечника играет важную роль в пищеварении и метаболизме, поскольку она способна извлекать дополнительную энергию из пищи, регулирует состав жирных кислот и участвует в регуляции аппетита [3].

Кишечная микробиота и ожирение **Состав микробиоты кишечника в норме и при ожирении**

Совокупность микроорганизмов, живущих в сосуществовании со своим макроорганизмом, называется микробиотой. Микробиота человека состоит из более чем 10^{14} бактерий и архей, а также вирусов, грибов и простейших [21]. Представители микробиоты находятся практически во всем теле: на коже, в мочеполовой и дыхательной системах, в желудочно-кишечном тракте [22]. Микробиота колонизирует, главным образом, кишечник (КМБ), в частности, толстую кишку, где концентрация микробов составляет около 10^{12} клеток на грамм кала, так как среда в ней преимущественно анаэробная и благоприятна для роста [21].

Помимо большой распространенности в организме, в норме КМБ активно взаимодействует с человеком, участвуя в поддержании гомеостаза и энергетического баланса, в ферментации неперевариваемых пищевых волокон, в синтезе КЦЖК и витаминов (группы В, витамин К), защите от патогенных микроорганизмов и модуляции иммунной системы макроорганизма, выполняет барьерную функцию, участвуя в иммунной защите и стимулируя продукцию эпителиальной слизи [10]. Таким образом, КМБ во взаимодействии с человеком стала его неотъемлемой частью, так называемым «скрытым органом» [23].

В прошлом в медицинской диагностике не было возможности культивировать большую часть кишечных бактерий в связи с ограничением методик, однако развитие методов молекулярно-генетического анализа существенно расширило представление о филогенетическом составе и функциях микробиоты кишечника. В 1980-х гг. N.R. Pace и его коллеги внедрили новый культурально-независимый метод идентификации бактерий, основанный на секвенировании гена 16S rRNA [24]. 16S rRNA – универсальный ген, который представлен у всех бактерий, его определенная последовательность позволяет идентифицировать микроорганизмы, входящие в состав микробиоты [25].

Микробы в разных отделах желудочно-кишечного тракта находятся под влиянием различных условий: оксигенация, реакция среды и наличие питательных веществ. Так, высокая концентрация бактерий пред-

ставлена в толстом кишечнике, который преимущественно заселен анаэробными бактериями, в то время как аэробные бактерии доминируют в проксимальном отделе. Тем не менее, молекулярный анализ показал, что одни и те же виды бактерий присутствуют в разных отделах кишечника, и варьируется лишь их количественное отношение [26].

В конце 2000-х гг. были сформированы крупные научные консорциумы, такие как MetaHIT (Метагеномика пищеварительного тракта человека, Евросоюз), созданный для изучения кишечной микробиоты человека, HMP (Проект человеческого микробиома, США), целью которого стало изучение всего микробного сообщества, населяющего организм человека. По результатам их исследований было отмечено, что в человеческой популяции могут быть выделены 3 энтеротипа или «фекотипа» на основании состава КМБ, причем, они отличаются доминированием в составе 1) *Bacteroides*, 2) *Prevotella* и 3) *Ruminococcus* [25]. Хотя впервые было обнаружено, что различия в энтеротипах не зависят от географии, возраста, пола или ИМТ, тип питания все же был связан с наличием определенного энтеротипа [27]. Однако данное утверждение обсуждается до сих пор, ведь оно может быть важно для выявления причинной связи между здоровьем и тем, что составляет здоровый и патологический состав бактерий.

Количественное и качественное нарушение состава микробиоты кишечника является основой многих расстройств, в том числе, и ожирения [28]. Ожирение связано с уменьшением бактериального разнообразия и изменением экспрессии бактериальных генов и, соответственно, путей метаболических реакций у определенных видов [22, 29]. Так, в когортном исследовании близнецов выявлено отличие по филогенетическому составу КМБ и экспрессии генов у здоровых и страдающих ожирением пар близнецов [29].

В исследованиях на животных были получены следующие результаты: в фекалиях мышей с ожирением, независимо от принадлежности к семейной линии, была повышена доля *Firmicutes* и снижена доля *Bacteroidetes* [30]. Стерильные мыши независимо от типа питания имели меньшую массу тела и меньшую жировую прослойку по сравнению с обычными мышами [31]. Пересадка кала от обычных мышей стерильным мышам восстанавливала нормальную массу тела последних [19], таким образом, при отсутствии КМБ значительно снижается восполнение энергетических запасов. В то же время пересадка кала от мышей, страдающих ожирением, стерильным мышам ведет к стремительному избыточному набору массы тела у мышей-реципиентов [32].

При сравнении микробиоты кишечника людей с нормальной массой тела и с ожирением также было

выявлено, что содержание Bacteroidetes у людей с ожирением существенно ниже, в то время как Firmicutes повышено [33], однако есть исследования, в которых значимых различий в составе микробиоты кишечника у здоровых и людей, страдающих ожирением не обнаружено [34,35]. В метаанализе [34] не подтверждено снижение Bacteroidetes у лиц с избыточным весом, что позволяет предположить, что различия в составе КМБ в зависимости от веса или ИМТ могут быть не совсем верными. В другом исследовании модификация питания изменяла состав КМБ у людей с нормальной массой, увеличивая содержание Firmicutes и снижая Bacteroidetes, в то время как у лиц с ожирением состав КМБ остался прежним [35].

Тем не менее, в исследованиях [33,36] стерильные мыши, получавшие кишечные бактерии от женщин с ожирением, набирали вес, и у них развивались метаболические осложнения, связанные с ожирением. Таким образом, нельзя полностью опровергать данные суждения, в настоящее время актуальное дальнейшее изучение связи состава КМБ и различных состояний у людей.

Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения

КМБ, эволюционировав вместе с человеком, выполняет незаменимые функции в человеческом организме, в результате чего между ней и человеком возникают симбиотические отношения.

КМБ выполняет метаболическую функцию. Сложные углеводы, которые организм не может переварить, метаболизируются сахаролитическими и протеолитическими путями кишечной микробиотой в КЦЖК, такие как бутират, ацетат и пропионат [37]. Их взаимодействие с G-белковыми рецепторами (GPCRs) влияет на чувствительность адипоцитов и внутренних органов к инсулину, регулируя таким образом энергетический обмен [19].

Микробиота кишечника регулирует состав желчных кислот, участвуя в процессах деконъюгации их до вторичных желчных кислот, которые, в свою очередь, метаболизируют жиры и жирорастворимые витамины, а также влияют на процессы обмена глюкозы [38]. Кроме того, КМБ имеет важное значение в модуляции кишечной ассоциированной лимфоидной ткани и в моторике кишечника, что способствует нормальному ангиогенезу эпителиальной стенки кишечника [21].

Таким образом, КМБ играет важную роль в поддержании нормальной работы желудочно-кишечного тракта и иммунитета, а также участвует в эффективном переваривании питательных веществ. КМБ синтезирует витамины и другие необходимые микроэлементы, нейтрализует пищевые токсины и канцерогены, преобразует холестерин и желчные кислоты, обеспечивает

нормальное функционирование иммунной системы, влияет на рост и дифференцировку энтероцитов, регулирует ангиогенез кишечника и защищает от кишечных патогенов [39].

Преходящие изменения во внутрикишечной среде происходят на протяжении всей жизни, и в некоторых случаях могут привести к нарушению симбиоза между бактериями и человеком [40]. Ее изменение вызывает широкий спектр физиологических нарушений, включая развитие воспаления, избыточное накопление липидов и нарушение чувствительности к инсулину, что увеличивает риск развития метаболических заболеваний [3].

В настоящее время известны определенные механизмы, которые объясняют роль микробиоты кишечника в развитии ожирения. Первый механизм связан с энергетической регуляцией и способностью микроорганизмов ферментировать пищевые полисахариды, неперевариваемые человеком [23]. Ферментация неперевариваемых пищевых волокон приводит к образованию КЦЖК. Далее, адсорбировавшись в кровоток, КЦЖК усиливают липогенез, тем самым увеличивая запасы триглицеридов. Показано, что КЦЖК активируют белок, связывающий углевод-чувствительный элемент (ChREBP) и фактор транскрипции-1, связывающий стирол-регулируемый элемент (SREBP1), оба вовлеченные в липогенез. Кроме того, КЦЖК индуцируют накопление триглицеридов в адипоцитах, подавляя фактор адипоцитов индуцированный голоданием (FIAF), который ингибирует липопротеиновую липазу (ЛПЛ) [41].

Известно, что КЦЖК связываются с рецепторами, сопряженными с G-белком (GPCRs) – GPR41 (рецептор свободных жирных кислот-3; FFAR3) и GPR43 (FFAR2) [42]. КЦЖК способствуют усилению усвоения питательных веществ путем стимулирования секреции пептидных гормонов – пептидов YY и ГПП-1, которые замедляют моторику кишечника и увеличивают высвобождение инсулина соответственно [43]. Бутират и пропионат активируют кишечный глюконеогенез через ось «кишечник-мозг» [44].

Второй механизм связан со способностью КМБ подавлять фермент аденозинмонофосфатпротеинкиназу [45], находящийся в печени и в мышечных волокнах. Этот фермент регулирует энергетический обмен, а его ингибирование приводит к снижению окисления жирных кислот и, как следствие, к увеличению накопления жира [46].

Таким образом, исследования показывают, что у людей с ожирением, в отличие от здоровых лиц, определяются высокие уровни КЦЖК и низкое содержание питательных веществ в кале, поскольку у лиц с ожирением КМБ, по-видимому, более эффективно расщепляет вещества, тем самым способствуя большему накоплению жиров в адипоцитах.

Наконец, третий механизм связан со способностью КМБ вызывать системное воспаление [47]. Липополисахариды (ЛПС), входящие в состав клеточной мембраны грамотрицательных бактерий, проходят сквозь кишечную стенку с помощью двух основных механизмов: «пассивный» хиломикрон-ассоциированный транспорт и прохождение через дефекты кишечной стенки (проницаемый кишечник) [48]. ЛПС связывают толл-подобные рецепторы (TLRs), в основном, толл-подобный рецептор-4 (TLR4) [49]. TLRs – это иммунные трансмембранные белки, активирующие клеточный иммунный ответ [49]. ЛПС, связываясь с TLRs, приводит к инсулинорезистентности, макрофагальной инфильтрации жировой ткани, синтезу провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 β , 6, 8, фактора некроза опухоли- α , интерферона 1-го типа и хемокинов) [50]. Так, TLR-дефицитные мыши характеризуются низкой степенью ожирения и нормальной гликемией, а подавление специфического гена TLR5 у мышей, вызывая гиперфагию, приводит к развитию метаболического синдрома [51]. Данное утверждение подтверждает исследование, в ходе которого ожирение и инсулинорезистентность проявлялись у стерильных мышей после трансплантации микробиоты от TLR5-дефицитных мышей [51]. Данные наблюдения подтверждают предположение о связи между модуляцией иммунной системы и развитием метаболического синдрома посредством модификации микробиоты кишечника.

Влияние состава кишечной микробиоты на развитие сердечно-сосудистых заболеваний

Как было сказано ранее, поскольку микробиота кишечника является основным источником ЛПС (в частности, при увеличении грамотрицательных бактерий), она непосредственно влияет на развитие метаболического синдрома у человека и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие развития инсулинорезистентности и синтеза провоспалительных цитокинов [52]. Далее рассмотрим механизмы взаимосвязей микробиоты кишечника и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний.

Кишечная микробиота и артериальная гипертензия

В последние годы опубликованы исследования, изучающие связь между КМБ и уровнем АД [53,54]. В исследовании T. Yang и соавт. сравнивались изменения в КМБ у крыс со спонтанной гипертензией и гипертензией, вызванной длительным введением ангиотензина-II [53]. У крыс со спонтанной гипертензией наблюдались значительное уменьшение количества и разнообразия микробов и высокое соотношение Firmicutes/Bacteroidetes [53]. Другое исследование показало эффект снижения АД у пациента с устойчивой

к лечению АД при лечении комбинацией антибиотиков [54]. Учитывая вышеописанные исследования, вероятно, что КМБ участвует в развитии АД.

Хотя взаимосвязь и механизмы, лежащие в основе КМБ и АД, еще не полностью доказаны, имеющиеся данные указывают на важную роль КЦЖК в развитии гипертензии. КЦЖК (ацетат, пропионат и бутират), образуемые КМБ, стимулируют сигнальные пути, опосредованные GPCRs, которые влияют на секрецию ренина и регулируют АД [55]. Серия исследований по изучению GPR41 и обонятельного рецептора подтверждает их участие в контроле АД [55,56]. Так, стимуляция обонятельного рецептора индуцировала повышение АД, тогда как стимуляция GPR41 его снижала [56]. Также сообщается о полезной роли пробиотиков *Lactobacillus* в лечении АД [57], поскольку метаанализ показал значительное снижение АД у таких пациентов [58]. Таким образом, выявлено функциональное влияние КМБ на уровень АД, и нарушение состава микробиоты связано с развитием АД.

Связь кишечной микробиоты с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца

Широко известно, что существует тесная взаимосвязь между воспалительными и метаболическими процессами в этиологии атеросклероза и ожирения [59].

Метагеномное секвенирование КМБ показало, что микробный состав у пациентов с нестабильными и стабильными бляшками различен: наличие нестабильной бляшки ассоциируется с низким содержанием бактерий рода *Roseburia* и повышенной способностью КМБ продуцировать провоспалительные пептидогликаны и снижать продукцию противовоспалительных цитокинов [60]. Исследования показывают, что повышение уровня триметиламинооксида в сыворотке крови связано с наличием системного воспаления, эндотелиальной дисфункцией и повышенным риском развития атеросклероза и других ССЗ, а также инсульта [61]. Таким образом, КМБ у пациентов с ССЗ, способствуя большему производству провоспалительных молекул, индуцирует воспаление атеросклеротической бляшки.

Связь между разными уровнями триметиламинооксида и неблагоприятными клиническими последствиями была показана в многочисленных независимых когортных исследованиях [18,62]. В исследовании на мышцах была подтверждена связь между уровнем триметиламинооксида и развитием ССЗ, в частности, образованием атеросклеротических бляшек [61]. Кроме того, исследования с приемом пероральных трудно всасываемых антибиотиков в сочетании с меченым изотопом фосфатидилхолина показали прямую роль кишечных микробов в образовании триметиламиноок-

сида у человека [62]. Также именно различные уровни триметиламинооксида коррелировали с размером атеросклеротической бляшки, в то время как связи с уровнями триглицеридов, липопротеинов, глюкозы натошак и печеночных триглицеридов не выявлено [18]. Эти наблюдения позволяют предположить, что триметиламинооксид является маркером прогрессирования коронарных бляшек и повышенного риска развития инфаркта миокарда (ИМ).

Недавно была выявлена связь между состоянием микробиоты кишечника и тяжестью ИМ у грызунов. Выявлено, что применение антибиотиков широкого спектра действия вызвало изменение уровней лептина и других метаболитов, образующихся при катаболизме ароматических аминокислот, что приводило к уменьшению размеров зоны ИМ [67]. Кроме того, в другом исследовании показано, что прием *Lactobacillus plantarum* также ассоциировался со значительным уменьшением размеров зоны инфаркта и улучшением гемодинамической функции левого желудочка после перенесенного ИМ [63]. Еще одно исследование на животных показало, что прием штамма *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 способствовало снижению выраженности гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности (СН) после ИМ [64]. Данные наблюдения свидетельствуют о том, что использование пробиотиков в сочетании со стандартными лекарственными препаратами при лечении СН после ИМ, возможно, даст дополнительные преимущества.

Кишечная микробиота и сердечная недостаточность

Все больше литературных источников подтверждают роль кишечника в патогенезе СН – так называемая «кишечная гипотеза сердечной недостаточности». Данная гипотеза предполагает, что ишемия и отек кишечной стенки приводят к бактериальной транслокации и увеличению уровня воспалительных эндотоксинов в крови у пациентов с СН [65]. В исследовании J. Niebauer и соавт. у пациентов с СН и периферическим отеком по сравнению с пациентами без них обнаружили высокие концентрации эндотоксинов и воспалительных цитокинов в плазме [66]. После лечения диуретиками концентрация эндотоксина в сыворотке снизилась, а уровень цитокинов не изменился [66]. В другом исследовании было показано, что при ишемии кишечной стенки выявилось увеличение сывороточной концентрации иммуноглобулина А, коррелирующее с повышенным ростом бактерий из биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, но не из кала [67]. Недавно E. Pasini и соавт. сообщили об увеличении количества фекальных кишечных бактерий и грибов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с повышенной кишечной проницаемостью по сравнению со

здоровой контрольной группой [68]. Эти данные говорят о роли оценки барьерной функции кишечника в терапии СН.

Помимо четкой связи между уровнем триметиламинооксида и риском атеросклероза, его уровень связан и с неблагоприятным прогнозом сердечной недостаточности [18]. Исследования на животных выявили, что триметиламинооксид может непосредственно способствовать развитию аритмии и нарушению ремоделирования миокарда. Так, мыши с аортальным стенозом и СН, получавшие диету с высоким содержанием холина, имели высокие уровни триметиламинооксида и неблагоприятное ремоделирование желудочков по сравнению с больными мышами на диете с низким содержанием холина [69]. У мышей на диете с высоким содержанием холина наблюдались расширение камер сердца, истончение сердечной стенки, снижение фракции укорочения, а также заметное увеличение фиброза [69]. Тем не менее, возможность манипулирования уровнями триметиламинооксида у пациентов с СН, например, путем ингибирования его продукции микробами еще предстоит определить.

Нормализация кишечной микробиоты **Диета**

В настоящее время соблюдение диеты является эффективной стратегией по предупреждению развития ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний [70]. Хотя состав КМБ является достаточно устойчивым в течение всей жизни человека, диетические вмешательства, вызывая быстрые изменения набора питательных веществ, могут повлечь некоторые изменения микробиоты [71]. Богатая клетчаткой диета способствует росту полезных бактерий, ограничивает рост условно-патогенной флоры, увеличивает производство микробиотой ацетата, снижает АД и уменьшает степень гипертрофии и фиброза миокарда [72].

Терапия пробиотиками, пребиотиками и метабиотиками

Дополнительным перспективным, но еще не реализованным подходом к управлению КМБ для лечения кардиометаболических нарушений является использование пребиотиков, пробиотиков и метабиотиков.

Пробиотики – это живые бактерии, вводимые внутрь для восстановления баланса КМБ. Пробиотики потенциально влияют на реакцию среды, обеспечивают образование антибактериальных соединений и конкуренцию с патогенной флорой [73].

Введение *Lactobacillus reuteri* увеличивает секрецию инсулина, способствуя высвобождению инкретина у тучных, толерантных к глюкозе особей [74]. Аналогично введение *Lactobacillus* sp. связано со значительным снижением содержания токсинов, а также с изменением

уровня некоторых КЦЖК в толстой кишке у пациентов с атеросклерозом сонных артерий [75].

Другой стратегией модуляции КМБ является использование пребиотиков – неперевариваемых компонентов пищи, стимулирующих рост и жизнедеятельность микроорганизмов. В некоторых исследованиях введение пребиотиков связано с улучшением контроля гликемии и липидным профилем плазмы [76]. Три месяца приема олигофруктозы у пациентов с ожирением привели к потере веса и улучшению толерантности к глюкозе [77]. В доклиническом исследовании на мышах выявлено, что применение пребиотиков изменяет состав микробиоты, улучшает проницаемость кишечника, снижает метаболическую эндотоксемию, оказывает противовоспалительное действие [78].

Метабиотики относятся к новому виду препаратов, влияющих на состав КМБ, и основаны на КЦЖК. Препараты данной группы используются, в частности, для лечения синдрома раздраженной кишки, поскольку при ожирении наблюдается дефицит КЦЖК. При данной патологии используется пребиотик инулин в комбинации с метабиотиком масляной кислотой. Метабиотики купируют воспаление, восстанавливают слизистую оболочку кишечника, нормализуют обмен веществ колоноцита, восстанавливают запасы бутирата и предотвращают атерогенез [6].

Трансплантация фекальной микробиоты

Модификация КМБ с помощью трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) предназначена для вытеснения патогенных микробов путем введения фекального содержимого от здоровых организмов в кишечник пациентам [79]. Недавно трансплантация фекальной микробиоты была испытана в качестве новой терапии для модификации метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [80]. 6-недельная аллогенная пересадка кала индуцировала улучшение чувствительности к инсулину. Данный метод также инду-

цировал увеличение разнообразия микробного состава кишечника и увеличивал количество бутират-продуцирующих бактерий, таких как *Roseburia* [80].

Однако использование трансплантации фекальной микробиоты в настоящее время ограничено по причине возможного переноса эндотоксинов или инфекционных агентов, которые могут вызвать новые осложнения [81].

Заключение

Учитывая масштаб распространенности ожирения и ССЗ, существует большая необходимость в поиске новых факторов, связанных с развитием этих заболеваний, а также в разработке методов их профилактики. Доказано, что ведущие роли в их патогенезе принадлежат развитию и прогрессированию хронического воспалительного процесса и инсулинорезистентности. В свою очередь, в становлении вышеуказанных нарушений выявлена роль изменения состава КМБ, приводящего к повышению концентрации ее метаболитов и нарушению барьерной функции кишечника с дальнейшим поступлением микробных эндотоксинов в системный кровоток, вызывающих системное воспаление.

Таким образом, научные исследования на животных и людях позволили установить участие КМБ в развитии как болезней обмена веществ, так и ССЗ. Также выявлено положительное влияние диеты и применения про-, пре- и метабиотиков на изменение состава микробиоты и улучшения состояния пациентов, страдающих кардиометаболическими нарушениями.

Следовательно, перспективным является проведение хорошо спланированных крупномасштабных клинических исследований по изучению данной связи для нахождения в будущем новых подходов к лечению метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American heart association. *Circulation*. 2014;129(3):399-410. DOI:10.1161/01.cir.0000442015.53336.12.
2. Segnfredo FB, Blume CA, Moehlecke M, et al. Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review. *Obes Rev*. 2017;18(8):832-51. DOI:10.1111/obr.12541.
3. Boulange CL, Neves AL, Chilloux J, et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*. 2016;8(2):42. DOI:10.1186/s13073-016-0303-2.
4. Stamler J, Rose G, Stamler R, et al. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension*. 1989;14(5):570-7. DOI:10.1161/01.hyp.14.5.570.
5. Muromtseva GA, Kontsevaia AV, Konstantinov VV, et al. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012-2013. ESSE-RF research results. *Cardio-vascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11 (In Russ.) [Муromтцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):4-11]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
6. Drapkina OM, Korneeva ON. Gut microbiota and obesity. Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora. *Ter Arkhiv*. 2016;88(9):135-42 (In Russ.) [Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры. Терапевтический Архив. 2016;88(9):135-42]. DOI:10.17116/terarkh2016889135-142.
7. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
8. Tappy L. Metabolic consequences of overfeeding in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(6):623-8. DOI:10.1097/00075197-200411000-00006.
9. Cani PD, Ostro M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes*. 2012;3(4):279-88. DOI:10.4161/gmic.19625.
10. Zhi C, Huang J, Wang J, et al. Connection between gut microbiome and the development of obesity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;36(11):1987-98. DOI:10.1007/s10096-019-03623-x.

11. Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases. National Clinical Guide-lines (2017). [cited by Nov 10, 2019]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (In Russ.) [Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации (2017). [цитировано 10.11.2019]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf].
12. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122 (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2018;(6):7-122] DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
13. Aprahamian TR, Sam F. Adiponectin in cardiovascular inflammation and obesity. Int J Inflam. 2011;376909. DOI:10.4061/2011/376909.
14. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. Int J Mol Sci. 2017;18(6):1321. DOI:10.3390/ijms18061321.
15. Farr OM, Gavriel A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015;22(5):353-9. DOI:10.1097/MED.000000000000184.
16. Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. Curr Obes Rep. 2016;5(4):397-404. DOI:10.1007/s13679-016-0231-x.
17. Joao AL, Reis F, Fernandes R. The incretin system ABCs in obesity and diabetes—novel therapeutic strategies for weight loss and beyond. Obes Rev. 2016;17(7):553-72. DOI:10.1111/obr.12421.
18. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. 2011;472(7341):57-63. DOI:10.1038/nature09922.
19. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(44):15718-23. DOI:10.1073/pnas.0407076101.
20. Kindleydes S, Kruger R, Douwes J, et al. Predictors Linking Obesity and the Gut Microbiome (the PROMISE Study): Protocol and Recruitment Strategy for a Cross-Sectional Study on Pathways That Affect the Gut Microbiome and Its Impact on Obesity. JMIR Res Protoc. 2019; 8(8):e14529. DOI:10.2196/14529.
21. Miele L, Giorgio V, Alberelli MA, et al. Impact of Gut Microbiota on Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease Risk. Curr Cardiol Rep. 2015;17(12):120. DOI:10.1007/s11886-015-0671-z.
22. Cavalcante-Silva LHA, Galvão JGFM, Silva JSF, et al. Obesity-Driven Gut Microbiota Inflammatory Pathways to Metabolic Syndrome. Front. Physiol. 2015;6:341. DOI:10.3389/fphys.2015.00341.
23. Al-Assal K, Martinez AC, Torrinhas RS, et al. Gut microbiota and obesity. Clinical Nutrition Experimental. 2018;20:60-4. DOI:10.1016/j.clnex.2018.03.001.
24. Olsen GJ, Lane DJ, Giovannoni SJ, et al. Microbial ecology and evolution: a ribosomal RNA approach. Annu Rev Microbiol. 1986;40:337-65. DOI:10.1146/annurev.mi.40.100186.002005.
25. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011;473(7346):174-80. DOI:10.1038/nature09944.
26. Hsiao WW, Fraser-Liggett CM. Human Microbiome Project-paving the way to a better understanding of ourselves and our microbes. Drug Discov Today. 2009;14(7-8):331-3. DOI:10.1016/j.drudis.2009.03.001.
27. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science. 2011;334(6052):105-8. DOI:10.1126/science.1208344.
28. Mitev K, Taleski V. Association between the Gut Microbiota and Obesity. Open Access Maced J Med Sci. 2019;7(12):2050-6. DOI:10.3889/oamjms.2019.586.
29. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature. 2009;457(7228):480-4. DOI:10.1038/nature07540.
30. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh PJ, et al. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Nat Acad Sci. USA. 2005;102(31):11070-5. DOI:10.1073/pnas.0504978102.
31. Ding S, Chi M, M, Scull BP, et al. High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. PLoS One. 2010;5(8):e12191. DOI:10.1371/journal.pone.0012191.
32. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006;444(7122):1027-31. DOI:10.1038/nature05414.
33. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006; 444(7122):1022-3. DOI:10.1038/4441022a.
34. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. Future Microbiol. 2012;7(1):91-109. DOI:10.2217/fmb.11.142.
35. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature. 2013;500(7464):541-6. DOI:10.1038/nature12506.
36. Karlsson F, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. Nature 2013;498(7452):99-103. DOI:10.1038/nature12198.
37. Schwirtz A, Taras D, Schafer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. Obesity (Silver Spring). 2010;18(1):190-5. DOI:10.1038/oby.2009.167.
38. Gérard P. Gut microbiota and obesity. Cell Mol Life Sci. 2016;73(1):147-62. DOI:10.1007/s00018-015-2061-5.
39. Gérard P, Bernalier-Donadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2007;42:S28-36. DOI:10.1016/S0007-9960(07)91318-8.
40. Nazli A, Yang PC, Jury J, et al. Epithelia under metabolic stress perceive commensal bacteria as a threat. Am J Pathol. 2004;164(3):947-57. DOI:10.1016/S0002-9440(10)63182-3.
41. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of gut microbiota in aetiology of obesity: proposed mechanisms and review of literature. J Obes. 2016;2016:7353642. DOI:10.1155/2016/7353642.
42. Kim MH, Kang SG, Park JH, et al. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice. Gastroenterology. 2013;145(2):396-406.e1-10. DOI:10.1053/j.gastro.2013.04.056.
43. Yang BG, Hur KY, Lee MS. Alterations in Gut Microbiota and Immunity by Dietary Fat. Yonsei Med J. 2017;58(6):1083. DOI:10.3349/ymj.2017.58.6.1083.
44. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. Cell. 2014;156(1-2):84-96. DOI:10.1016/j.cell.2013.12.016.
45. López M. EJE PRIZE 2017: hypothalamic AMPK: a golden target against obesity? Eur J Endocrinol. 2017;176(5):R235-46. DOI:10.1530/EJE-16-0927.
46. Hardie DG. AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism. Int J Obes (Lond). 2008;32 suppl 4:S7-S12. DOI:10.1038/ijo.2008.116.
47. Pindjakova J, Sartini C, Lo Re O, et al. Gut Dysbiosis and Adaptive Immune Response in Diet-induced Obesity vs. Systemic Inflammation. Front Microbiol. 2017;8:1157. DOI:10.3389/fmicb.2017.01157.
48. Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. Trends Microbiol. 1996;4(11):430-5. DOI:10.1016/0966-842x(96)10057-3.
49. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007;56(7):1761-72. DOI:10.2337/db06-1491.
50. Kashtanova DA, Popenko AS, Tkacheva ON, et al. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. Nutrition. 2016;32(6):620-7. DOI:10.1016/j.nut.2015.12.037.
51. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. Science. 2010;328(5975):228-31. DOI:10.1126/science.1179721.
52. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. Nat Rev Immunol. 2008;8(12):923-34. DOI:10.1038/nri2449.
53. Yang T, Santisteban M, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. Hypertension. 2015;65(6):1331-40. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
54. Qi Y, Aranda JM, Rodriguez V, et al. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension - A case report. Int J Cardiol. 2015;201:157-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.07.078.
55. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(11):4410-15. DOI:10.1073/pnas.1215927110.
56. Pluznick JL. Renal and cardiovascular sensory receptors and blood pressure regulation. Am J Physiol Renal Physiol. 2013;305(4):F439-44. DOI:10.1152/ajprenal.00252.2013.
57. Gomez-Guzman M, Toral M, Romero M, et al. Antihypertensive effects of probiotics lactobacillus strains in spontaneously hypertensive rats. Mol Nutr Food Res. 2015;59(11):2326-36. DOI:10.1002/mnfr.201500290.
58. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Hypertension. 2014;64(4):897-903. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469.
59. Caesar R, Fak F, Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. J Intern Med. 2010;268(4):320-8. DOI:10.1111/j.1365-2796.2010.02270.x.
60. Karlsson FH, Fak F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. Nat Commun. 2012;3:1245. DOI:10.1038/ncomms2266.
61. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med. 2013;19(5):576-85. DOI:10.1038/nm.3145.
62. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2013;368(17):1575-84. DOI:10.1056/NEJMoa1109400.
63. Lam V, Su J, Koprowski S, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. FASEB J. 2012;26(4):1727-35. DOI:10.1096/fj.11-197921.
64. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. Circ Heart Fail. 2014;7(3):491-9. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978.
65. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;50(16):1561-9. DOI:10.1016/j.jacc.2007.07.016.
66. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: A prospective cohort study. Lancet. 1999;353(9167):1838-42. DOI:10.1016/S0140-6736(98)09286-1.
67. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: A link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. J Am Coll Cardiol. 2014;64(11):1092-102. DOI:10.1016/j.jacc.2014.06.1179.
68. Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. JACC Heart Fail. 2016;4(3):220-7. DOI:10.1016/j.jchf.2015.10.009.
69. Organ CL, Otsuka H, Bhushan S, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure. Circ Heart Fail. 2016;9(1):e002314. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002314.
70. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013;368(14):1279-90. DOI:10.1056/NEJMoa1200303.
71. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014;505(7484):559-63. DOI:10.1038/nature12820.
72. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. Circulation. 2017;135(10):964-77. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545.
73. Resta SC. Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling. J Physiol. 2009;587(pt 17):4169-74. DOI:10.1113/jphysiol.2009.176370.

74. Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, et al. Intake of lactobacillus reuteri improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: A proof of concept. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1827-34. DOI:10.2337/dc14-2690.
75. Karlsson C, Ahrne S, Molin G, et al. Probiotic therapy to men with incipient arteriosclerosis initiates increased bacterial diversity in colon: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis*. 2010;208(1):228-33. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.019.
76. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 2007;50(11):2374-83. DOI: 10.1007/s00125-007-0791-0.
77. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1751-9. DOI:10.3945/ajcn.2009.27465.
78. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes*. 2011;60(11):2775-86. DOI:10.2337/db11-0227.
79. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1569-81. DOI:10.1016/j.crohns.2014.08.006.
80. Gregory JC, Buffa JA, Org E, et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation. *J Biol Chem*. 2015;290(9):5647-60. DOI:10.1074/jbc.M114.618249.
81. De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent clostridium difficile infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(8):1036-8. DOI:10.1016/j.cgh.2013.04.045.

About the Authors / Сведения об авторах:

Васильева Любовь Эдуардовна [Lyubov E. Vasilyeva]
ORCID 0000-0002-5294-4930

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

Генетический полиморфизм бета₁-адренорецепторов и влияние на клиническую эффективность бета-адреноблокаторов

Ларина В.Н.¹, Леонова М.В.²

¹ Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», Волгоград, Россия

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

Бета-адреноблокаторы (БАБ) представляют собой ценный класс кардиоваскулярных препаратов и широко применяются в лечении артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН), аритмий сердца, значимо улучшая прогноз пациентов. Вместе с тем клиническая эффективность БАБ во многом зависит от генетического полиморфизма бета₁-адренорецепторов (*ADRB1*). Целью обзора явился систематический анализ научных данных фармакогенетических исследований о роли полиморфизма бета₁-адренорецепторов в клинической эффективности БАБ при лечении АГ, ХСН, фибрилляции предсердий. Использованы результаты клинических исследований и мета-анализов. Наибольшее значение имеет генетический полиморфизм *ADRB1* по двум локусам – Arg389Gly и Ser49Gly; встречаемость вариантных и менее функционально активных аллелей Gly389 и Gly49 у европейцев достигает 27% и 15% соответственно. У носителей вариантных аллелей Gly389 и Gly49 наблюдался сниженный гипотензивный эффект применения БАБ, а в исследованиях отдаленной эффективности носительство вариантных аллелей сопровождалось повышением частоты и риска неблагоприятных исходов АГ. Носительство дикого генотипа Arg389Arg определено как предиктор хорошего ответа на БАБ при АГ. В фармакогенетических исследованиях получил подтверждение сниженный эффект влияния БАБ на ремоделирование миокарда у пациентов с ХСН с носительством вариантного аллеля Gly389. По данным двух мета-анализов клинических исследований с применением БАБ у пациентов с ХСН частота увеличения фракции выброса левого желудочка была статистически значимо выше у носителей дикого генотипа Arg389Arg (отношение рисков 1,83, $p=0,001$). Напротив, при фибрилляции предсердий контроль частоты ритма на фоне приема БАБ достигался лучше в присутствии вариантного аллеля Gly389 с «потерей функции». Значение полиморфного аллеля Gly49 в эффективности БАБ оказалось менее очевидным и противоречивым. Тем не менее, в исследованиях более выраженный клинический эффект БАБ наблюдался у носителей дикого генотипа Ser49Ser, а также у носителей гаплотипа Ser49Ser/Arg389Arg. Таким образом, генетический полиморфизм *ADRB1* может быть еще одним важным предиктором эффективности БАБ в клинической практике, что необходимо учитывать при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, бета₁-адренорецепторы, бета-адреноблокаторы, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Ларина В.Н., Леонова М.В. Генетический полиморфизм бета₁-адренорецепторов и влияние на клиническую эффективность бета-адреноблокаторов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):752-760. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-13.

Genetic Polymorphism of beta₁-adrenergic Receptors and the Effect on the Clinical Efficacy of beta-adrenoblockers

Larina V.N.¹, Leonova M.V.²

¹ Interregional Public Organization «Association of Clinical Pharmacologists», Volgograd, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Beta-adrenergic blockers are a valuable class of cardiovascular drugs and are widely used in the treatment of arterial hypertension (AH), coronary heart disease, chronic heart failure (CHF), cardiac arrhythmias, significantly improving the prognosis of patients. However, the clinical efficacy of beta-blockers is largely dependent on the genetic polymorphism of beta₁-adrenergic receptors (*ADRB1*). The aim of the review was a systematic analysis of scientific data from pharmacogenetic studies on the role of beta₁-adrenergic receptor polymorphism in the clinical efficacy of beta-blockers in the treatment of hypertension, chronic heart failure, and atrial fibrillation. The results of clinical trials and meta-analyses were used. Of greatest importance is the genetic polymorphism of beta₁-adrenergic receptors of two loci – Arg389Gly and Ser49Gly; the frequency of occurrence of variant and less functionally active alleles Gly389 and Gly49 in Europeans reaches 27% and 15%. The variant Gly389 allele has reduced functional activity and carriers have a weak response to the use of beta-blockers. In carriers of variant alleles Gly389 and Gly49 a reduced hypotensive effect on the use of beta-blockers was observed, and in studies of long-term efficacy, carriage of variant alleles was accompanied by an increase in the frequency and risk of unfavorable outcomes of hypertension. In pharmacogenetic studies, a reduced effect of the effect on myocardial remodeling in patients with CHF for beta-blockers in carriers of the variant Gly389 allele were confirmed. According to two meta-analyses of trials on use of beta-blockers in patients with CHF, the frequency of increased left ventricle ejection fraction was significantly higher in carriers of the wild Arg389Arg gene type (risk ratio=1.83, $p=0,001$). In contrast, in atrial fibrillation, the frequency of rhythm control with beta-blockers was achieved better in the presence of the variant allele Gly389 with “loss of function”. Another polymorphic Gly49 allele plays a role in desensitization and down-regulation of beta₁-receptor activity, although clinically this effect has been less obvious and contradictory. However, in studies, a more pronounced clinical effect of beta-blockers was observed in carriers of the wild genotype Ser49Ser, as well as in carriers of the haplotype Ser49Ser/Arg389Arg. Thus, genetic polymorphism *ADRB1* may be another important predictor of the effectiveness of beta-blockers in clinical practice, which must be taken into account in the treatment of cardiovascular diseases.

Key words: genetic polymorphism, beta₁-adrenergic receptors, beta-blockers, arterial hypertension, heart failure, atrial fibrillation.

For citation: Larina V.N., Leonova M.V. Genetic Polymorphism of beta₁-adrenergic Receptors and the Effect on the Clinical Efficacy of beta-adrenoblockers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):752-760. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-13.

Received/Поступила: 01.04.2020

Accepted/Принята в печать: 06.10.2020

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

Введение

Бета-адреноблокаторы (БАБ) представляют собой ценный класс кардиоваскулярных препаратов. На протяжении многих десятилетий они широко применяются в лечении артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), аритмий сердца, и значительно улучшают прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1].

Бета₁-адренорецептор, экспрессируемый на кардиомиоцитах, действует как рецептор для катехоламинов. Локализованные в других органах и системах бета₁-адренорецепторы участвуют в реализации многих других функций организма и, прежде всего, сердечно-сосудистой системы, являясь главной фармакологической мишенью для действия БАБ. Вместе с тем, фармакологический ответ на применение БАБ характеризуется высокой межиндивидуальной вариабельностью среди больных, что может быть причиной снижения их клинической эффективности.

В последние два десятилетия большой научный интерес вызывают фармакогенетические исследования с позиции оценки влияния генетического полиморфизма различных мишеней лекарственных препаратов на их эффективность, что особенно значимо для назначения лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Фармакогенетика БАБ является одной из наиболее важных областей ввиду их роли в регуляции сердечно-сосудистой системы, а фармакогенетические исследования бета-адренорецепторов создают основу для развития персонализированного подхода в терапии БАБ при АГ и ХСН [2].

Генетический полиморфизм бета₁-адренорецепторов

Известны два наиболее частых полиморфизма гена бета₁-адренорецепторов (ADRB1) – Arg389Gly и Ser49Gly. Полиморфизм локуса 1165G>C сопровождается заменой аргинина (Arg) (аллель С) на глутамин (Gly) (аллель G) в аминокислоте 389, полиморфизм локуса 145A>G сопровождается заменой серина (Ser) на Gly в аминокислоте 49 [3]. Локус Arg389Gly локализован на карбокситерминальном участке пептидной цепи с внутриклеточной поверхности мембраны клетки. При носительстве вариантного аллеля Gly389 наблюдается снижение активности влияния аденилатциклазы бета₁-адренорецептора на действие агониста по сравнению с диким вариантом Arg389Arg в 3-4 раза, и, соответственно, возможен менее выраженный эффект на применение БАБ [4]. В дополнение локус Arg389Gly является детерминантой не только гемодинамических эффектов, но и активности ренина плазмы: при носительстве Gly389 наблюдается менее выраженная активность [5].

В противоположность функциональной роли вариантного гена Gly389 в локусе Arg389Gly локус Ser49Gly локализован на аминотерминальном участке с наружной стороны мембраны клеток. Носительство вариантного аллеля Gly49 (аллель G) имеет почти в 5 раз более высокую активность β₁-адренорецептора при стимуляции агониста в сравнении с Ser49 (аллель A), но и более выраженную десенситизацию (down-регуляцию) бета₁-адренорецепторов при длительной активации агонистом [6].

Таким образом, полиморфизм бета₁-адренорецепторов может быть предиктором клинической эффективности, увеличивая число пациентов, ответивших на терапию (респондеров) БАБ.

Распространенность Gly389 у европейцев составляет около 27% и до 47% у афроамериканцев; частота Gly49 в популяции не имеет расовой зависимости и составляет около 15% (табл. 1) [3].

Генетический полиморфизм бета₁-адренорецепторов и эффективность бета-адреноблокаторов при АГ

Известно, что существует широкая вариабельность гипотензивного эффекта (от 30% до 60%) в применении БАБ для лечения АГ в клинической практике. Помимо активности ренина плазмы, влияющей на межиндивидуальную вариабельность эффекта, имеют значение этнические факторы: отмечено, что среди африканцев гипотензивная эффективность БАБ существенно меньшая, чем среди европейской популяции. Таким образом, гипотензивная эффективность БАБ может быть обусловлена генетическим полиморфизмом бета₁-адренорецепторов.

В клинических исследованиях (КИ) последних 20 лет проводилось изучение роли генетического полиморфизма бета₁-адренорецепторов в гипотензивном эффекте различных БАБ, в частности, различающихся степенью селективности к адренорецепторам (табл. 2).

Одно из первых исследований по изучению роли полиморфизма Arg389Gly в гипотензивном эффекте

Table 1. Prevalence of beta₁-adrenergic receptor polymorphism in different ethnic populations

Таблица 1. Распространенность полиморфизма бета₁-адренорецепторов в разных этнических популяциях

Популяция	Вариантные аллели	
	Gly389	Gly49
Европейцы, %	24-34	12-16
Афроамериканцы, %	39-46	23-28
Испанцы, %	31-33	20-21
Азиаты, %	20-30	14

Table 2. Results of pharmacogenetic studies of beta₁-adrenergic receptors to assess the hypotensive effect of beta-blockers
Таблица 2. Результаты фармакогенетических исследований бета₁-адренорецепторов по оценке гипотензивного эффекта бета-адреноблокаторов

Характеристика КИ	n	Препарат, длительность приема	Исходы	Влияние полиморфизмов
Ретроспективное (пациенты с АГ) [7]	92	Атенолол, бисопролол, 4 нед	ΔСАД, ΔДАД	Arg389=Gly389
Проспективное (здоровые лица) [8]	34	Атенолол 1 доза	ΔСАД, ΔсрАД, ΔЧСС	Arg389>Gly389*
Проспективное (здоровые лица) [9]	16	Метопролол, 1 день	ΔСАД, ΔДАД, ΔЧСС	Arg389>Gly389*
Проспективное (пациенты с АГ) [10]	40	Метопролол, 4 нед	ΔДАД, ΔСАД, респондеры	Arg389>Gly389* Ser49>Gly49*
Проспективное (пациенты с АГ) [11]	61	Метопролол, 4 нед	ΔДАД, ΔСАД, ΔсрАД	Arg389>Gly389* Ser49>Gly49*
Проспективное (здоровые лица) [12]	110	Карведилол, 1 доза	ΔСАД, ΔДАД, ΔЧСС	Arg389=Gly389 Gly49>Ser49*
Проспективное (пациенты с АГ) [13]	87	Карведилол, 10 дней	ΔДАД, ΔСАД	Arg389>Gly389* Gly49>Ser49
Проспективное (пациенты с АГ) [14]	233	Бисопролол, 4 нед	ΔДАД, ΔСАД	Arg389<Gly389* Ser49>Gly49*

*наличие статистической значимой разницы между группами
 КИ – клиническое исследование, ΔСАД – изменение систолического артериального давления, ΔДАД – изменение диастолического артериального давления,
 ΔЧСС – изменение частоты сердечных сокращений

бета₁-селективных препаратов атенолола и бисопролола было проведено у 147 нелеченных пациентов с АГ европейской популяции [7]. Несмотря на данные *in vitro* по значительной разнице в реактивности бета₁-адренорецепторов между аллелями Arg389 и Gly389, различий в гипотензивном эффекте между носителями разных генотипов среди пациентов с АГ выявлено не было, что авторы связывали с недостаточной мощностью исследования. Различия в степени снижения АД зависели только от активности ренина плазмы, хотя эта активность также имеет генетическую опосредованность [7].

В другом исследовании изучали гемодинамические реакции после приема 25 мг атенолола у 21 здоровых пациентов, гомозиготных по Arg389, и у 13 здоровых пациентов, гомозиготных по Gly389 гена бета₁-адренорецепторов [8]. Результаты показали, что атенолол вызывал значительно большее снижение систолического и среднего АД в покое у носителей Arg389Arg, чем у носителей Gly389Gly. Однако влияние на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и систолическое артериальное давление (САД) во время физической нагрузки на фоне атенолола не различалось между двумя группами генотипов [8].

В исследовании у 16 здоровых пациентов китайской популяции с АГ изучали влияние полиморфизма Arg389Gly на действие метопролола на уровень АД и ЧСС в покое и при нагрузке [9]. Метопролол применяли в дозах 75, 150, 225 мг/сут. Влияние метопролола на ЧСС и уровень САД отмечалось в покое и при нагрузке, и было дозозависимым; более значимый эффект от-

мечался у гомозиготных носителей Arg389Arg в сравнении с носителями Gly389Gly. При этом плазменные концентрации метопролола через 3 ч после приема препарата статистически значимо не различались у носителей Arg389Arg и Gly389Gly, что может свидетельствовать о генетически обусловленных изменениях фармакодинамики метопролола [9].

В ряде исследований изучали роль полиморфизмов обоих локусов (гаплотипов) Arg389Gly и Ser49Gly гена бета₁-адренорецепторов в гипотензивной эффективности БАБ.

В работе J.A. Johnson и соавт. у 40 пациентов с АГ изучали влияние полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly на степень снижения АД по данным суточного мониторингирования АД (СМАД) после применения метопролола в дозах от 50 мг с титрованием до 200 мг в течение 4 нед [10]. На фоне лечения метопрололом показано в 2 раза большее снижение среднесуточного диастолического АД (ДАД) (12% против 5,1%, $p=0,012$) и в 3 раза большее снижение среднедневного ДАД (13,3% против 4,5%, $p=0,0018$) у гомозиготных носителей Arg389Arg, чем у носителей Gly389Gly – абсолютная разница составила 6,5 мм рт.ст. и 8,6 мм рт.ст. соответственно. Аналогичная тенденция отмечена и по степени снижения среднедневного САД у гомозиготных носителей Arg389Arg. В результате респондеров к терапии метопрололом среди носителей Arg389 было 89% и 11% – среди носителей Gly389 ($p<0,01$); среди пациентов, не ответивших на терапию (non-респондеров) было статистически значимо больше афроамериканцев. Анализ гипотензивного эффекта

по полиморфизму Ser49Gly показал более высокую степень снижения АД по параметрам СМАД у гомозиготных носителей Ser49 по сравнению с носителями Gly49, с тенденцией к значимости для 24-часового и дневного снижения ДАД ($p=0,08$). Оценка выраженности гипотензивного эффекта для гаплотипов выявила, что у носителей вариантного аллеля Gly в обоих локусах (Gly49Arg389/Ser49Gly389) не было ответа на метопролол, в то время как у гомозиготных носителей по аллелю дикого типа в обоих локусах (Ser49Arg389/Ser49Arg389) наблюдалось выраженное снижение ДАД на 14,7 мм рт.ст. Важно отметить, что в данном исследовании проводили определение плазменной концентрации метопролола, и не было обнаружено никаких различий в площади под кривой концентрация-время для S-метопролола между носителями Arg389Arg и Gly389, что позволяет предположить, что выявленные изменения в гипотензивном эффекте не связаны с различиями в фармакокинетике, а обусловлены именно различиями в фармакодинамике [10].

Еще в одном КИ также проводили оценку влияния двух полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly на гипотензивный эффект метопролола у 61 пациента с АГ [11]. Метопролол применяли в дозе 50 мг/сут в течение 4 нед. Результаты показали значимое влияние полиморфизма локуса Arg389Gly на выраженность гипотензивного эффекта метопролола. Так, у гомозиготных носителей Arg389Arg был более выраженное гипотензивное влияние на САД (10,4% против 1,1%, $p<0,001$), на ДАД (6,1% против 0,9%, $p<0,001$) и среднее АД (8,1% и 1%; $p<0,001$) в сравнении с носителями Gly389Gly. Полиморфизм другого локуса Ser49Gly показал меньший вклад в гипотензивный эффект метопролола: у носителей вариантного аллеля Gly49 показано меньшее влияние на САД, чем у носителей дикого Ser49Ser (5,3% и 8,4% соответственно; $p=0,047$); влияние на уровень ДАД и среднее АД также было менее выражено, но различия не получили статистической значимости. При этом был отмечен эффект влияния гаплотипов: наибольшее снижение САД, ДАД и среднего АД наблюдалось у гомозиготных и гетерозиготных носителями диких аллелей 49Ser389Arg/49Ser389Arg и 49Ser389Arg/49Gly389Arg, тогда как у носителей вариантного аллеля Gly в обоих локусах достоверного эффекта не было [11].

В двух фармакогенетических исследованиях изучали роль полиморфизма бета₁-адренорецепторов в гипотензивном эффекте карведилола. В первом исследовании у 110 здоровых пациентов оценивали эффект приема 25 мг карведилола в покое и при нагрузке [12]. Статистически значимое снижение АД отмечалось у пациентов с разными генотипами Ser49Gly ($p=0,01$): со средним снижением на 14,1, 10,8 и 8,1 мм рт.ст.

у носителей генотипов Gly49Gly, Ser49Gly и Ser49Ser соответственно. Влияния полиморфизма другого локуса Arg389Gly на гипотензивный эффект карведилола не было. В другом исследовании у 87 пациентов китайской популяции с АГ изучали влияние полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly на уровень АД после приема 10 мг карведилола в течение 10 дней [13]. Было выявлено более выраженное снижение ДАД у гомозиготных носителей дикого генотипа Arg389Arg по сравнению с носителями Gly389Gly (10,61 против 2,62 мм рт.ст., $p=0,013$). Кроме того, носители гаплотипов Gly49Arg389/Ser49Arg389 отличались в 5,7 раз по степени снижения ДАД в сравнении с гомозиготными носителями Ser49Gly389 (16,11 против 2,83 мм рт.ст., $p=0,0055$), что также подтверждает роль полиморфизма Gly49 в ответе на БАБ.

В рамках рандомизированного двойного слепого КИ GENRES (GENetics of drug RESponsiveness in essential hypertension) изучалась роль полиморфизма обоих локусов Ser49Gly и Arg389Gly бета₁-адренорецепторов в гипотензивном эффекте бисопролола у 233 пациентов с АГ [14]. Бисопролол применялся в дозе 5 мг в течение 4 нед, оценивали офисное АД и данные СМАД. Результаты исследования показали, что полиморфизм локуса Ser49Gly оказывает влияние на выраженность снижения АД: у носителей гомозиготы дикого типа Ser49Ser отмечена лучшая динамика АД при приеме бисопролола, чем у носителей гетерозиготы Ser49Gly, с разницей САД и ДАД 1,6 и 1,4 мм рт.ст. ($p=0,04$ и $p=0,06$, соответственно). Однако результаты по оценке роли полиморфизма другого локуса были неожиданные: лучшее снижение САД и ДАД получено у носителей вариантного генотипа Gly389Gly в сравнении с носителями дикого генотипа Arg389Arg ($p=0,02$ и $p=0,01$), что входит в противоречие с предшествующими клиническими данными.

В одном исследовании было проведено изучение роли фармакогенетики ADRB1 в отдаленной эффективности лечения АГ, в частности в рамках субисследования INVEST-GENES ($n=5895$) [15]. Была выявлена значимая негативная роль гаплотипа Ser49-Arg389 в повышении риска смертности пациентов с осложненной АГ (отношение рисков [OR]=3,66, $p=0,001$), однако этот риск имел отношение к группе пациентов, получавших верапамил SR (OR=8,58, $p=0,003$), но не к группе, получавшей атенолол (OR=2,31, $p=0,11$), что показало протективный эффект бета₁-адреноблокатора. Этот результат объясняется тем, что гаплотип Ser49-Arg389 показывает большую чувствительность бета₁-адренорецепторов к активации катехоламинами, что проявляется более высокой ответной реакцией на блокаду бета-адренорецепторов и согласуется с данными по более выраженному гипотензивному эффекту [10].

Magvanjav O. и соавт. изучалась роль генетического полиморфизма ADRB1 по обоим локусам (Ser49Gly и Arg389Gly) в отдаленной эффективности БАБ в сердечно-сосудистых исходах у пациентов с осложненной АГ и инсультом в анамнезе в рамках исследования SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) [16]. В субисследовании SPS3-GENES у 96 пациентов были проведены генетические тесты. Изучали основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (инсульт, инфаркт миокарда и общая смертность) с/без стратификации при лечении бета-адреноблокаторами. Оценивалась гипотеза, что менее функционально активные аллели 49Gly и 389Gly способствуют повышению риска неблагоприятных исходов АГ и снижают эффективность бета-адреноблокаторов. Было выявлено, что у носителей аллеля Gly49 частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов была вдвое выше, чем у носителей генотипа Ser49Ser (10,5% против 5,4%, $p=0,004$). Носители аллеля Gly49 по сравнению с пациентами, его не имеющие, имели значимые ассоциации с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (ОР 1,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00-2,68) и ишемическим инсультом (ОР 1,81; 95% ДИ 1,01-3,23). Фармакогенетический анализ эффективности бета-адреноблокаторов у носителей аллеля Gly49 показал большую частоту исходов по сравнению с не получавшими БАБ и не носителями аллеля (15,7% против 5,8%; $p=0,0004$) и по сравнению с носителями генотипа Ser49Ser (15,7% против 7,6%; $p=0,018$). По влиянию на риск развития инсульта генетический полиморфизм локуса Ser49Gly показал особую значимость: так, носители аллеля Gly49, принимавшие БАБ, имели статистически значимо повышенный риск инсульта в сравнении с не получавшими эти препараты и не носителями аллеля (ОР=2,92, $p=0,01$). Кроме того, у носителей аллеля Gly49, принимавших БАБ, оказался более высокий средний уровень САД по сравнению с носителями Gly49, получавшими другие антигипертензивные препараты (132,4 против 128,4 мм рт.ст.; $p=0,023$). Эти данные предполагают, что связь между аллелем Gly49 и неблагоприятным риском сердечно-сосудистых исходов АГ может быть усилена лечением БАБ. Не было обнаружено ассоциаций эффективности БАБ с полиморфизмом Arg389Gly [16].

Таким образом, получены данные о роли полиморфизма бета₁-адренорецепторов в гипотензивной эффективности БАБ. Наибольшую значимость имеет полиморфизм локуса Arg389Gly, показавшего более выраженный гипотензивный эффект БАБ у носителей дикого варианта генотипа Arg389Arg. Генотип Arg389Arg определен как предиктор хорошего ответа на БАБ, данные о связи между полиморфизмом Arg389Gly и реакцией АД на БАБ помогают объяснить

механизм различий в гипотензивном эффекте между европейцами и афроамериканцами. По сравнению с афроамериканцами европейцы имеют более высокую частоту генотипа Arg389Arg (53% против 34% у афроамериканцев) в гене бета₁-адренорецепторов. Следовательно, разница в частоте генотипа между двумя расами может играть роль в возникновении различий в ответах на терапию БАБ. Роль другого локуса Ser49Gly в гене бета₁-адренорецепторов более противоречива, хотя показана большая частота и риск развития неблагоприятных исходов АГ у носителей вариантного аллеля Gly49, а в исследованиях гаплотипов удается проследить более выраженный гипотензивный эффект при наличии дикого аллеля Ser49.

Полиморфизм бета₁-рецепторов и эффективность бета-адреноблокаторов при ХСН

Доказана эффективность БАБ в лечении пациентов с ХСН в улучшении выживаемости, что достигается воздействием на активацию симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензиновой систем. Тем не менее, прогноз пациентов с сердечной недостаточностью значимо варьирует, что свидетельствует о межиндивидуальной вариабельности ответа на фармакотерапию БАБ среди пациентов. Кроме того, имеются убедительные доказательства того, что дозы БАБ часто не титрованы до целевых, частично из-за опасений декомпенсации ХСН во время титрования. Результаты фармакогенетических исследований по поиску ассоциаций между полиморфизмом бета₁-адренорецепторов и эффективностью применения БАБ у пациентов с ХСН суммированы в табл. 3.

Первое сообщение о роли полиморфизма бета₁-адренорецепторов по локусу Ser49Gly в выживаемости пациентов с ХСН на фоне терапии бета-адреноблокаторами было показано в рамках эпидемиологического исследования в Швеции [17]. 184 пациентам с ХСН было проведено фармакогенетическое тестирование. Среди 92 пациентов, получавших бета-адреноблокаторы, частота исходов (смертность, госпитализации в связи с ХСН) у носителей дикого генотипа Ser49Ser была статистически значимо больше в сравнении с носителями вариантного генотипа Ser49Gly – 62% против 39% соответственно ($p=0,005$). Пациенты без мутации (носители дикого генотипа Ser49Ser) имели значительно более низкую выживаемость по сравнению с пациентами с генотипом Ser49Gly (ОР 2,34; 95% ДИ 1,30-4,20, $p=0,003$); при многофакторном анализе ОР 2,03 (95% ДИ 0,99-4,16; $p=0,05$) [17].

Роль полиморфизма по локусу Ser49Gly в выживаемости пациентов с ХСН на фоне терапии бета-адреноблокаторами была подтверждена еще в одном исследовании у 375 пациентов с ХСН с дилатационной

Table 3. Results of pharmacogenetic studies of beta₁-adrenergic receptors to assess the effectiveness of beta-blockers in chronic heart failure

Таблица 3. Результаты фармакогенетических исследований бета₁-адренорецепторов по оценке эффективности бета-адреноблокаторов при ХСН

Характеристика КИ	n	Препарат, длительность приема	Основной оцениваемый параметр в КИ	Влияние полиморфизмов
Проспективное (пациенты с ХСН) [24]	54	Метопролол CR/XL, 5 мес	ФВ ЛЖ	Arg389>Gly389*
Ретроспективное (пациенты с ХСН) [26]	224	Карведилол, 6 мес	ФВ ЛЖ	Arg389>Gly389*
Проспективное (пациенты с ХСН) [27]	135	Карведилол, 1 год	ФВ ЛЖ	Arg389>Gly389*
Проспективное (пациенты с ХСН) [28]	135	Карведилол, 1,5 года	ФВ ЛЖ	Arg389>Gly389*
Проспективное (пациенты с ХСН) [29]	183	Карведилол, 1 год	ФВ ЛЖ	Arg389>Gly389*
Ретроспективное (пациенты с ХСН) [30]	199	Бисопролол, карведилол, 3 мес	ФВ ЛЖ	Arg389=Gly389 Ser49=Gly49
Проспективное (пациенты с ХСН) [17]	184	Разные, 5 лет	Выживаемость	Ser49<Gly49**
Проспективное (пациенты с ХСН) [18]	375	Разные, 5 лет	Смертность	Ser49>Gly49* Arg389=Gly389
Проспективное РКИ BEST [20]	1040	Буциндолол, 2 года	Выживаемость	Arg389>Gly389*
Проспективное РКИ HF-ACTION [21]	957	Разные, 2,5 года	Смертность	Arg389>Gly389*

*наличие статистической значимой разницы между группами
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

кардиомиопатией [18]. Так, для лечения средняя дозировка БАБ (метопролола, бисопролола, карведилола) у носителей вариантного генотипа Ser49Gly была статистически значимо меньше (меньше 50% целевой дозы), чем у носителей дикого генотипа Ser49Ser ($p=0,065$), а 5-летняя смертность статистически значимо меньше у носителей вариантного аллеля 49Gly ($OR=0,31$, $p=0,014$). Ассоциация полиморфизма по локусу Arg389Gly со смертностью пациентов с ХСН на фоне терапии БАБ была менее очевидной, и риск 5-летней смертности был повышен у носителей Gly389Arg ($OR=1,79$, $p=0,08$) [18].

При изучении взаимосвязи между полиморфизмом по локусу Arg389Gly бета₁-адренорецепторов и главными исходами (смерть и госпитализация) в крупном рандомизированном КИ MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure, $n=3991$) не было обнаружено статистически значимой связи [19], однако этот анализ имел существенные недостатки, поскольку он объединил группы лечения (метопролола сукцинат CR/XR) и плацебо в одну группу и проверил связь между результатами и генотипом.

Уточнение связи между полиморфизмом по локусу Gly389Arg и отдаленным эффектом БАБ в исходах ХСН было проведено ретроспективно по результатам двух крупных исследований BEST (β -Blocker Evaluation of Survival Trial) и HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training), в которых были когорты пациентов, прошедших фармакогенетическое тестирование. В фармакогенетиче-

ском субисследовании BEST ($n=1040$) применение буциндолола у носителей Arg389 имело статистически значимое снижение смертности на 38% ($OR\ 0,62$, $p=0,03$) и снижение комбинированного исхода (смерть/госпитализация в связи с ХСН) на 34% ($OR\ 0,66$, $p=0,004$) в сравнении с группой плацебо, тогда как у носителей Gly389 значимого улучшения выживаемости пациентов с ХСН не было отмечено ($OR=0,90$, $p=0,57$) [20]. В фармакогенетическом субисследовании HF-ACTION ($n=957$), наоборот, частота общей смертности у носителей гомозиготного генотипа Arg389Arg на фоне применения низких доз БАБ значительно выше в сравнении с носителями вариантного аллеля Gly389 ($OR=2,03$, $p=0,015$); для повышения частоты благоприятного исхода у носителей Arg389Arg требовалось применение высоких доз БАБ [21]. Позднее, учитывая единую методологию этих исследований, был проведен ретроспективный анализ дозозависимого влияния БАБ на выживаемость пациентов с ХСН в зависимости от полиморфизма гена адренергических рецепторов [22]. Выделяли низкую дозу или высокую дозу БАБ в соответствии с суточной дозой, стандартизированной в эквиваленте карведилолу. В когорте BEST было показано, что только применение высокой дозы БАБ буциндолола у гомозиготных носителей генотипа Arg389Arg приводило к значимому снижению риска общей смертности ($OR=0,40$, $p=0,0002$) и сердечно-сосудистой смертности/госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН ($OR=0,49$, $p<0,001$), тогда как у носителей аллеля Gly389 даже при использовании высокой дозы БАБ не улучшалась выживаемость. Таким

образом, генотип ADRB1 предсказал терапевтический эффект только при использовании высоких доз буциндолола – снижение риска общей смертности у носителей генотипа Arg389Arg на 46% против носителей аллеля Gly389 (OR=0,54, $p=0,018$), тогда как в низкой дозе лечения риск смертности не зависел от генотипа (OR=1,06). В когорте HF-ACTION при высокой дозе БАБ по сравнению с низкой дозой у носителей генотипа Arg389Arg также отмечалось значительное снижение риска общей смертности (OR=0,45, $p=0,005$) и сердечно-сосудистой смертности/госпитализации по поводу ХСН (OR=0,63, $p=0,018$), что не наблюдалось у пациентов-носителей Gly389 (OR=1,05 и OR=1,08 соответственно). Однако в отличие от результатов BEST дифференцированный по генотипу риск смертности для высокой дозы БАБ не показал благоприятного фармакогенетического эффекта для генотипа Arg389Arg по сравнению с носителями аллеля Gly389 (OR=0,84) [22]. Результаты данного анализа в целом подтверждают современные рекомендации по лечению ХСН о том, что БАБ следует использовать в целевых (более высоких) дозах, особенно у носителей генотипа Arg389Arg.

Изучалась также возможная роль применения БАБ в заболеваемости у пациентов с ХСН. В Китае было проведено когортное исследование, включавшее 1794 пациентов с ХСН (фракция выброса левого желудочка [ФВ ЛЖ] < 50%) или без него, которым было проведено секвенирование с определением полиморфизма гена ADRB1 [23]. Среди 260 пациентов с ХСН 66,5% не получали лечения БАБ, 20,4% получали метопролол, 10% – бисопролол, 3,1% – карведилол. Оказалось, что у пациентов с вариантным генотипом Gly389Gly не снижался риск развития ХСН после терапии БАБ (OR=0,48; $p=0,415$), тогда как у носителей других генотипов заболеваемость статистически значимо снижалась на фоне терапии БАБ – у носителей Arg389Arg (OR=0,13) и у носителей Arg389Gly (OR=0,15).

Суррогатным маркером выживаемости пациентов с ХСН является ФВ ЛЖ. Фармакотерапия с применением БАБ позволяет достигать значимого увеличения ФВ. Роль полиморфизма бета₁-адренорецепторов в ремоделировании миокарда ЛЖ на фоне БАБ широко изучалась в фармакогенетических исследованиях.

В исследовании у 61 пациента с ХСН изучали влияние полиморфизма бета₁-адренорецепторов на динамику ФВ ЛЖ на фоне лечения метопрололом CR/XL [24]. Было выявлено статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ с 23 до 29% ($p=0,008$) у носителей гомозиготного генотипа Arg389Arg, тогда как значимого изменения ФВ ЛЖ у носителей вариантного аллеля Gly389 не было. У носителей Gly49 отмечено значимое увеличение конечного диастолического объема ЛЖ в сравнении отсутствием динамики у носителей Ser49. При этом толерантность к БАБ была выше среди но-

сителей гомозигот Arg389Arg, тогда как пациентам с вариантным аллелем Gly389 ввиду худшей толерантности чаще требовалась коррекция фармакотерапии (диуретиками) по сравнению с гомозиготами Arg389Arg (48% против 14% соответственно; $p=0,006$). Наоборот, среди носителей Gly49 толерантность к БАБ была выше, тогда как пациентам с гомозиготным генотипом Ser49Ser значительно чаще требовалась коррекция фармакотерапии по сравнению с носителями Gly49 (41% против 11% соответственно; $p=0,03$) [25].

В ряде фармакогенетических исследований изучали влияние полиморфизма по локусу Arg389Gly гена бета₁-адренорецепторов на динамику ФВ ЛЖ на фоне лечения карведилолом.

В исследование было включено 224 пациента с ХСН с исходными показателями ФВ ЛЖ у носителей Arg389 и Gly389 25-26% [26]. Прирост ФВ ЛЖ у носителей гомозиготы Arg389Arg составил 8,7%, тогда как у носителей гомозиготы Gly389Gly прироста этого показателя не было (+0,9%).

В исследовании P. Molenaar и соавт. было включено 135 пациентов с ХСН с исходными значениями ФВ ЛЖ 22-24% для разных генотипов [27], у которых в течение 1 года применялся карведилол. Наибольшая динамика ФВ отмечена для носителей гомозиготы Arg389Arg и наименьшая – для вариантной гомозиготы Gly389Gly (40,8% и 30,3% соответственно; $p=0,002$).

В исследовании L. Chen и соавт. у 135 пациентов с ХСН на фоне применения карведилола в дозах 50-100 мг в течение 1,5 года выявлено более выраженное увеличение ФВ ЛЖ у носителей дикого аллеля Arg389: на 18% при генотипе Arg389Arg, на 9,4% при генотипе Arg389Gly и только на 6% при генотипе Gly389Gly ($p<0,001$) [28].

В исследовании у 183 пациентов европейской популяции с ХСН с ФВ ЛЖ < 35% впервые была назначена терапия карведилолом в средней поддерживающей дозе 36 мг/сут; лечение продолжалось в течении 12 мес; оценивалось влияние на ремоделирование ЛЖ в зависимости от полиморфизма по локусу Arg389Gly [29]. Статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ через 12 мес отмечалось у носителей дикого генотипа Arg389Arg по сравнению с вариантным генотипом Gly389Gly (7,8% против 4,1% соответственно; $p=0,08$) и сопровождалось значимым уменьшением конечного систолического объема ЛЖ ($p=0,002$). Также у носителей дикого генотипа Arg389Arg по сравнению с вариантным генотипом Gly389Gly статистически значимо чаще наблюдалось клиническое повышение функционального класса ХСН по классификации New York Heart Association ($p<0,001$).

В небольшом исследовании у 199 пациентов с ХСН, из которых 130 получали бисопролол (средняя доза $8,7\pm 2,5$ мг/сут) и 69 – карведилол (средняя

доза 55 ± 27 мг/сут), проводилось фармакогенетическое тестирование по обоим локусам гена β_1 -адренорецепторов, и ассоциации между полиморфизмом и влиянием БАБ на ФВ ЛЖ выявлено не было [30].

В мета-анализе, включавшем 8 КИ с применением БАБ у 1602 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, проводилась оценка ассоциации сократимости и ремоделирования миокарда с полиморфизмом гена β_1 -адренорецепторов [31]. Несмотря на отсутствие полиморфного влияния на уровень снижения ЧСС у пациентов с ХСН, было выявлено статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ и других параметров ремоделирования ЛЖ. Так, частота увеличения ФВ ЛЖ на фоне терапии БАБ была статистически значимо выше у гомозиготных носителей дикого генотипа Arg389Arg (OR=1,83, $p=0,001$). Также отмечалось статистически значимое уменьшение конечного систолического и диастолического объемов ЛЖ у гомозиготных носителей Arg389Arg в сравнении с носителями вариантного аллеля Gly389 (на -0,20 и -0,16, $p=0,01$) [31]. В другом мета-анализе 3 КИ также было выявлено преимущество в повышении ФВ ЛЖ на 5% у гомозиготных носителей Arg389Arg в сравнении с носителями вариантного аллеля Gly389 [32]. Не получено убедительных данных по роли полиморфизма гена β_1 -адренорецепторов по локусу Ser49Gly гена в динамике ФВ ЛЖ при лечении БАБ [32].

Генетический полиморфизм β_1 -адренорецепторов и эффективность β -адреноблокаторов при фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, а БАБ считаются препаратами первого ряда для контроля желудочкового ритма у пациентов с ФП. Вместе с тем влияние полиморфизма β_1 -адренорецепторов может быть причиной недостаточной эффективности БАБ.

Первое фармакогенетическое исследование в рамках регистра 543 пациентов с ФП (средний возраст 61,8 лет) выполнено для изучения роли полиморфизма в контроле сердечного ритма на фоне терапии БАБ [33]. Пациентов считали ответившими на терапию, если достигалась средняя ЧСС в покое ≤ 80 уд/мин; максимальная ЧСС во время 6-минутной ходьбы ≤ 110 уд/мин или средняя ЧСС в течение 24-часового холтеровского мониторирования ≤ 100 уд/мин. В соответствии с критериями только 295 пациентов (54,3%) достигли эффективности. Было выявлено, что носители вариантного аллеля Gly389 более часто благоприятно отвечали контролем ритма на терапию БАБ в сравнении с гомозиготным диким генотипом Arg389Arg (60% против 51%, $p=0,04$), и ОР составил 1,42 ($p<0,05$). Кроме того, среди ответивших на терапию носители

вариантного аллеля Gly389 нуждались в самых низких дозах БАБ для контроля ритма: 68 мг против 92 мг атиенолола, 20 мг против 44 мг карведилола, 72 мг против 80 мг метопролола ($p=0,01$ для всех сравнений). Полиморфизм по локусу Ser49Gly не показал статистически значимой связи с контролем ритма.

Таким образом, получены первые данные о том, что полиморфизм β_1 -адренорецепторов может быть предиктором эффективности БАБ в контроле ритма. Это находит объяснение в полученных данных о сниженной активности рецептора в присутствии вариантного аллеля Gly389 с «потерей функции», что при адренергической стимуляции вызывает снижение уровня аденилициклазы и, следовательно, ослабляет активацию β -адренорецепторов. Эффект генотипа Arg389Gly может заключаться в замедлении проводимости и увеличении рефрактерности в атриовентрикулярном узле, что тем самым уменьшает желудочковую частоту при ФП.

Заключение

Накоплены данные по изучению ассоциации между генетическим полиморфизмом β_1 -адренорецепторов и клинической эффективностью широко применяющихся БАБ. По двум хорошо известным полиморфным локусам Arg389Gly и Ser49Gly гена β_1 -адренорецепторов наиболее очевидная связь установлена с вариантным аллелем Gly389, который характеризуется как аллель со сниженной функциональной активностью, и носители имеют слабый ответ на применение БАБ. В фармакогенетических исследованиях с участием пациентов с АГ были подтверждены снижение гипотензивного эффекта БАБ и риск развития неблагоприятных исходов у носителей вариантного аллеля Gly389. У пациентов с ХСН носители вариантного аллеля Gly389 также имели сниженный эффект влияния БАБ на ремоделирование миокарда и ФВ ЛЖ. Лишь при ФП наличие вариантного аллеля Gly389 способствовало достижению лучшего контроля ритма на фоне терапии БАБ.

Большая распространенность вариантного аллеля Gly389 в европейской популяции может означать, что у каждого четвертого пациента с АГ и ХСН возможно развитие недостаточной клинической эффективности БАБ, что оказывает неблагоприятное влияние на прогноз.

Значение другого полиморфного аллеля Gly49 в активности β_1 -адренорецепторов связано с десенситизацией рецепторов и сокращению числа функционально активных рецепторов (down-регуляцией), хотя клинически этот эффект оказался менее очевидным и противоречивым. Тем не менее, в исследованиях более выраженный клинический эффект БАБ наблюдался у носителей дикого генотипа Ser49Ser, а также у

носителей гаплотипа Ser49Ser/Arg389Arg. Вероятно, в этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, генетический полиморфизм бета₁-адренорецепторов может быть еще одним важным предиктором эффективности БАБ в клинической практике, что необходимо учитывать при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В случае с АГ применение БАБ на фоне полиморфных генотипов может быть заменено другим классом антигипертензивных препаратов, но для фармакотерапии ХСН БАБ относятся к основным препаратам, способствующим снижению заболеваемости и смертности, и альтернативы им нет.

References / Литература

- Hollenberg NK. The role of beta-blockers as a cornerstone of cardiovascular therapy. Am J Hypertens. 2005;18(12 Pt 2):1655-1685. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.09.010.
- Nonen S, Azuma J, Fujio Y. Pharmacogenomics of adrenergic receptors; from hypertension to heart failure. Open Hypertens J. 2010;3:14-20. DOI:10.2174/1876526201003010014.
- Moore JD, Mason DA, Green SA, et al. Racial differences in the frequencies of cardiac β_1 -adrenergic receptor polymorphisms: analysis of c145A>G and c1165G>C. Hum Mut. 1999;14(3):271. DOI:10.1002/(SICI)1098-1004(1999)14:3<271::AID-HUMU14>3.0.CO;2-Q.
- Mason DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human β_1 -adrenergic receptor. J Biol Chem. 1999;274(18):12670-4. DOI:10.1074/jbc.274.18.12670.
- Bruck H, Leineweber K, Temme T, et al. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity. JACC. 2005;46(11):2111-5. DOI:10.1016/j.jacc.2005.08.041.
- Levin MC, Marullo S, Muntaner O, et al. The myocardium-protective Gly-49 variant of the beta 1-adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down-regulation. J Biol Chem. 2002;277(34):30429-35. DOI:10.1074/jbc.M200681200.
- O'Shaughnessy KM, Fu B, Dickerson C, et al. The gain-of-function G389R variant of the beta1-adrenoceptor does not influence blood pressure or heart rate response to beta-blockade in hypertensive subjects. Clin Sci (Lond). 2000;99(3):233-8. DOI:10.1042/cs0990233.
- Sofowora GG, Dishy V, Muszkat M, et al. A common β_1 -adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to β -blockade. Clin Pharmacol Ther. 2003;73(4):366-71. DOI:10.1016/s0009-9236(02)17734-4.
- Liu J, Liu ZQ, Tan ZR, et al. Gly389Arg polymorphism of β_1 -adrenergic receptor is associated with the cardiovascular response to metoprolol. Clin Pharmacol Ther. 2003;74(4):372-9. DOI:10.1067/S0009-9236(03)00224-8.
- Johnson JA, Zineh I, Puckett BJ, et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. Clin Pharmacol Ther. 2003;74(1):44-52. DOI:10.1016/S0009-9236(03)00068-7.
- Liu J, Liu ZQ, Yu BN, et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension. Clin Pharmacol Ther. 2006;80(1):23-32. DOI:10.1016/j.clpt.2006.03.004.
- Sehrt D, Meineke I, Tzvetkov M, et al. Carvedilol pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to CYP2D6 and ADRB pharmacogenetics. Pharmacogenomics. 2011;12(6):783-95. DOI:10.2217/pgs.11.20.
- Si D, Wang J, Xu Y, et al. Association of common polymorphisms in β_1 -adrenergic receptor with antihypertensive response to carvedilol. J Cardiovasc Pharmacol. 2014;64(4):306-9. DOI:10.1097/FJC.0000000000000119.
- Suonsyrjä T, Donner K, Hannila-Handelberg T, et al. Common genetic variation of beta1- and beta2-adrenergic receptor and response to four classes of antihypertensive treatment. Pharmacogenet Genomics. 2010;20(5):342-5. DOI:10.1097/FPC.0b013e328338e1b8.
- Pacanowski MA, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, et al., on behalf of For the INVEST Investigators. β -adrenergic receptor gene polymorphisms and β -blocker treatment outcomes in hypertension. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(6):715-21. DOI:10.1038/clpt.2008.139.
- Magvanjav O, McDonough CW, Gong Y, et al., NINDS SIGN (Stroke Genetics Network). Pharmacogenetic associations of β_1 -adrenergic receptor polymorphisms with cardiovascular outcomes in the SPSS3 Trial (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes). Stroke. 2017;48(5):1337-43. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.015936.
- Borjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, Andersson B. A novel polymorphism in the gene coding for the beta(1)-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. Eur Heart J. 2000;21(22):1853-8. DOI:10.1053/eurh.1999.

Учитывая растущую распространенность ХСН во всем мире и связанных с ней затрат системы здравоохранения, более персонализированное использование БАБ может принести дополнительную пользу пациентам. Вместе с тем необходимы дальнейшие фармакогенетические исследования по оценке взаимосвязи полиморфизма бета₁-адренорецепторов с выживаемостью пациентов с ХСН, которые помогут в принятии решений о необходимости фармакогенетического тестирования.

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

- Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R, et al. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective beta-blocker dose in dilated cardiomyopathy. Clin Pharmacol Ther. 2005;78(3):221-31. DOI:10.1016/j.clpt.2005.06.004.
- White HL, de Boer RA, Maqbool A, et al. An evaluation of the beta1-adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. Eur J Heart Fail. 2003;5(4):463-8. DOI:10.1016/s1388-9842(03)00044-8.
- Liggett SB, Miale-Perez J, Thaneemit-Chen S, et al. A polymorphism within a conserved beta(1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(30):11288-93. DOI:10.1073/pnas.0509937103.
- Fuzat M, Neely ML, Starr AZ, et al. Association between adrenergic receptor genotypes and beta-blocker dose in heart failure patients: analysis from the HF-ACTION DNA substudy. Eur J Heart Fail. 2013;15(3):258-66. DOI:10.1093/eurjhf/hfs175.
- Parikh KS, Fuzat M, Davis G, et al. Dose-Response of Beta-Blockers in Adrenergic Receptor Polymorphism Genotypes. Circ Genom Precis Med. 2018;11(8):e002210. DOI:10.1161/CIRCGEN.117.002210.
- Kang S, Hong X, Ruan CW, et al. Effects of GRK5 and ADRB1 polymorphisms influence on systolic heart failure. J Transl Med. 2015;13:44. DOI:10.1186/s12967-015-0402-7.
- Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF, et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy. Pharmacogenet Genomics. 2005;15(4):227-34. DOI:10.1097/01213011-200504000-00006.
- Terra SG, Pauly DF, Lee CR, et al. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. Clin Pharmacol Ther. 2005;77(3):127-37. DOI:10.1016/j.clpt.2004.10.006.
- Miale PJ, Rathz DA, Petrashevskaya NN, et al. β_1 -adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. Nat Med. 2003;9(10):1300-5. DOI:10.1038/nm930.
- Molenaar P, Chen L, Semmler AB, et al. Human heart beta-adrenoceptors: beta1-adrenoceptor diversification through 'affinity states' and polymorphism. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007;34(10):1020-8. DOI:10.1111/j.1440-1681.2007.04730.x.
- Chen L, Meyers D, Javorsky G, et al. Arg389Gly-beta1-adrenergic receptors determine improvement in left ventricular systolic function in nonischemic cardiomyopathy patients with heart failure after chronic treatment with carvedilol. Pharmacogenet Genomics. 2007;17(11):941-9. DOI:10.1097/FPC.0b013e3282ef7354.
- Metra M, Covolo L, Pezzali N, et al. Role of beta-adrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of beta-blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. Cardiovasc Drugs Ther. 2010;24(1):9-60. DOI:10.1007/s10557-010-6220-5.
- de Groote P, Helbecque N, Lamblin N, et al. Association between beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in patients with stable congestive heart failure. Pharmacogenet Genomics. 2005;15(3):137-42. DOI:10.1097/01213011-200503000-00001.
- Liu WN, Fu KL, Gao HY, et al. β_1 adrenergic receptor polymorphisms and heart failure: a meta-analysis on susceptibility, response to β -blocker therapy and prognosis. PLoS One. 2012;7(7):e37659. DOI:10.1371/journal.pone.0037659.
- Muthumala A, Drenos F, Elliott PM, Humphries SE. Role of β adrenergic receptor polymorphisms in heart failure: Systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2008;10(1):3-13. DOI:10.1016/j.ejheart.2007.11.008.
- Parvez B, Chopra N, Rowan S, et al. A common β_1 -adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2012;59(1):49-56. DOI:10.1016/j.jacc.2011.08.061.

About the Authors / Сведения об авторах:
Ларина Вера Николаевна [Vera N. Larina]
ORCID 0000-0001-7825-5597

Леонова Марина Васильевна [Marina V. Leonova]
ORCID 0000-0001-8228-1114

Оптимальная стратегия лечения хронического коронарного синдрома – данные новых исследований в сравнении с действующими рекомендациями

Берштейн Л.Л.*, Збышевская Е.В., Гумерова В.Е.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Коронарная реваскуляризация является одним из наиболее изученных видов вмешательств в кардиологии, однако между специалистами нет единого мнения о показаниях к ее проведению у лиц с хроническим коронарным синдромом (ХКС). Данные недавно завершенных исследований, касающиеся роли реваскуляризации при ХКС, входят в явное противоречие с действующими рекомендациями, подчеркивая высокую эффективность современной медикаментозной терапии. В настоящей статье рассматриваются основные положения наиболее значимых американских и европейских рекомендаций по реваскуляризации миокарда, а также анализируется целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза и симптомов при ХКС в свете данных новых исследований, в первую очередь – исследования ISCHEMIA (NCT01471522). Подробно рассматриваются его сильные стороны и ограничения, обсуждаются данные по целесообразности реваскуляризации при ХКС, полученные уже после завершения ISCHEMIA, и их потенциальное значение, также подгрупповые анализы ISCHEMIA, в т.ч. в важнейших «проблемных» подгруппах (поражение 3 сосудов, проксимальное поражение передней межжелудочковой артерии, резко положительный стресс-тест и пр.). В статье также обсуждаются важные достижения современной медикаментозной терапии хронических коронарных синдромов, в первую очередь, антитромботической терапии. Рассматриваются данные исследования COMPASS (NCT01776424), на основании которого пациентам с ХКС без фибрилляции предсердий, имеющим характеристики повышенного риска, рекомендовано добавление второго антитромботического препарата – ривароксана в малой дозе (2,5 мг 2 р/сут). Приводятся показания к назначению двойной антитромботической терапии пациентам с ХКС, сравнительные результаты различных ее режимов в отношении предотвращения сердечно-сосудистых осложнений, риска кровотечения и суммарного клинического эффекта.

Ключевые слова: хронический коронарный синдром, реваскуляризация, антитромботическая терапия, рандомизированные исследования, сердечно-сосудистые осложнения.

Для цитирования: Берштейн Л.Л., Збышевская Е.В., Гумерова В.Е. Оптимальная стратегия лечения хронического коронарного синдрома – данные новых исследований в сравнении с действующими рекомендациями. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5): 761-770. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-02.

Optimum Treatment Strategy in Chronic Coronary Syndromes: the New Trials vs the Current Guidelines

Bershtein L.L.*, Zbyshetskaya E.V., Gumerova V.E.

Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Coronary revascularization is one of the most studied types of interventions in cardiology, but there is no consensus among specialists about the indications for its implementation in patients with chronic coronary syndromes (CCS). The data of recently completed clinical trials on the role of revascularization in CCS clearly contradict the current Guidelines, emphasizing the high effectiveness of modern conservative therapy. This paper discusses the main recommendations of the most significant American and European Guidelines on myocardial revascularization, and also analyzes the appropriateness of revascularization to improve the prognosis and symptoms in chronic coronary syndromes in view of the new research data, primarily the ISCHEMIA study (NCT01471522). Its strengths and limitations are discussed in detail. The data on the expediency of revascularization in CCS, obtained after the completion of ISCHEMIA and its potential significance, as well as subgroup analyses of ISCHEMIA, including in the most important 'problem' subgroups (3-vessel disease, proximal LAD disease, severe ischemia on stress test, etc.) are discussed. The paper also discusses the important achievements in modern drug therapy of chronic coronary syndromes, primarily antithrombotic therapy. The data of the COMPASS study (NCT01776424) are discussed, based on which the addition of a second antithrombotic drug – rivaroxaban in a small dose (2.5 mg BID) – is recommended for patients with CCS without atrial fibrillation who have high-risk characteristics. Indications the administration of dual antithrombotic therapy to patients with CCS, comparative results of its various regimens in relation to the prevention of cardiovascular complications, the risk of bleeding and the net clinical effect are given.

Keywords: chronic coronary syndromes, revascularization, antithrombotic therapy.

For citation: Bershtein L.L.*, Zbyshetskaya E.V., Gumerova V.E. Optimum Treatment Strategy in Chronic Coronary Syndromes: the New Trials vs the Current Guidelines. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):761-770. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-02.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): leonid.bershtein@szgmu.ru

Received/Поступила: 23.06.2021

Accepted/Принята в печать: 12.07.2021

Введение

Реваскуляризации миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС) посвящено рекордное количество исследований [1], но, несмотря на это, выбор между консервативной и инвазивной стратегией у конкретного пациента остается сложным и неоднозначным вопросом. Действующие Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК), содержащие разделы по реваскуляризации миокарда при стабильной ИБС (по терминологии ЕОК – хронических коронарных синдромах [ХКС]), вышедшие с интервалом в один год [2,3], существенно различаются. Недавно завершённые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) дали новые доказательные данные, касающиеся выбора стратегии при ХКС, причем, они входят в явное противоречие с существующими рекомендациями и подчеркивают возрастающее значение медикаментозной стратегии лечения ХКС. В настоящей статье мы проанализируем целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза и симптомов при ХКС, сравнив положения действующих рекомендаций и данные новых исследований, а также обсудим роль современной медикаментозной, в первую очередь, антитромботической терапии в их лечении.

Основные положения действующих рекомендаций по реваскуляризации миокарда

Наиболее значимые международные рекомендации, на которых базируется принятие клинических решений в практике – американские рекомендации по стабильной ИБС [4], Рекомендации ЕОК по реваскуляризации миокарда [3] и по ХКС [4]. Реваскуляризация проводится с целью устранения симптомов ишемии или для улучшения прогноза.

Показания к реваскуляризации по рекомендациям ACC/ANA (2012) представлены в табл. 1. Показаниями к реваскуляризации миокарда I и IIa классов по рекомендациям ЕОК [2] для улучшения прогноза являются:

- поражение ствола левой коронарной артерии;
- проксимальный стеноз передней межжелудочковой артерии;
- поражение двух или трех сосудов в сочетании с нарушением систолической функции левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса [ФВ] <35%);
- большая площадь провоцируемой ишемии, выявленная с помощью функционального теста (>10% ЛЖ), или стеноз с фракционным резервом кровотока (ФРК) <0,75;
- последняя проходимость коронарная артерия со стенозом.

Для улучшения симптомов реваскуляризацию рекомендовано выполнять при наличии гемодинамически значимого стеноза коронарной артерии, если у пациента имеется лимитирующая стенокардия или эквиваленты стенокардии, с недостаточным ответом на оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) с учетом предпочтений пациента. Реваскуляризация стеноза требуется, если он >90% по данным ангиографии, или его степень 50-90%, когда (1) в этом бассейне кровоснабжения с помощью стресс-теста с визуализацией спровоцирована ишемия площадью >10% ЛЖ или (2) измерение ФРК/моментального резерва кровотока (МРК) дает результат ≤0,80 или ≤0,89 соответственно.

В то же время, из Рекомендаций ЕОК по ХКС [3] следует, что инвазивная стратегия способна улучшить прогноз при гемодинамически значимом стенозе любой локализации. Вместе с тем принятая здесь формулировка («Возможные показания...») звучит неопре-

Table 1. Indications for myocardial revascularization (class I and IIa) according to the ACC/ANA Guidelines [4].

Таблица 1. Показания к реваскуляризации миокарда I и IIa классов по рекомендациям ACC/ANA (2012) [4].

Показание	Описание
Для улучшения прогноза	Анатомические варианты «высокого риска»:
	• незащищенное поражение ствола ЛКА
	• трехсосудистое поражение
	• одно- или двухсосудистое поражение с вовлечением проксимальной части ПМЖА
	Двухсосудистое поражение без вовлечения проксимальной части ПМЖА при наличии провоцируемой ишемии большой площади
	Снижение ФВ ЛЖ (35-50%)
	Анамнез внезапной сердечной смерти при наличии желудочковой тахикардии, опосредованной ишемией
Для улучшения симптомов	≥1 стеноза коронарной артерии (или шунта у пациента после КШ) и «неприемлемая» выраженность стенокардии, несмотря на ОМТ, или если ОМТ не может проводиться (противопоказания, побочные эффекты, предпочтения пациента)
ЛКА – левая коронарная артерия, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КШ – коронарное шунтирование, ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия	
Классы рекомендаций указаны в соответствии с обычной кодировкой. Подразумеваются гемодинамически значимые поражения (≥50% для общего ствола ЛКА и ≥70% для других локализаций). Прогностическое преимущество реваскуляризации показано в большинстве случаев только для КШ; большинство клинических сценариев реваскуляризация методом ЧКВ для улучшения прогноза имеет класс рекомендаций IIb.	

деленно. Согласно этому документу реваскуляризация требуется пациенту, имеющему симптомы ишемии, если: 1) ишемия подтверждена по стресс-тесту или 2) при отрицательном стресс-тесте или в его отсутствие при наличии стеноза $>90\%$; ФРК $\leq 0,80$ или МРК $\leq 0,89$; ФВ $< 35\%$ в результате ИБС. Реваскуляризацию следует также выполнять в отсутствие симптомов ишемии, когда (1) ишемия подтверждена по стресс-тесту и площадь провоцируемой ишемии $> 10\%$ ЛЖ или (2) при отрицательном стресс-тесте или в его отсутствие при наличии стеноза $>90\%$; ФРК $\leq 0,80$ или МРК $\leq 0,89$; ФВ $< 35\%$ в результате ИБС.

Хотя приведенные рекомендации в настоящее время актуальны, и на их основе принимают решения клиницисты, их обоснованно считают спорными. Рекомендации, связанные с прогностическим преимуществом коронарного шунтирования (КШ) у лиц с коронарными поражениями высокого риска и снижением ФВ, основаны на данных наблюдательных исследований 1980-1990-х гг., проводившихся до эпохи современной ОМТ [5]. Прогностическое преимущество чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) над ОМТ фактически удалось показать только в исследовании FAME 2 (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation), где реваскуляризация выполнялась только после подтверждения гемодинамической значимости стеноза с помощью измерения ФРК [6]. На этих данных и основана последняя версия рекомендаций [3]. Тем не менее, в FAME 2 не удалось показать различий по «твердым» конечным точкам – сердечной смерти/острому инфаркту миокарда (ОИМ)/подтвержденной нестабильной стенокардии. Единственный параметр, по которому инвазивная стратегия показала превосходство – это острый коронарный синдром, не подтвержденный ЭКГ/биомаркерами. Объяснение тому – повышенная настороженность пациентов «консервативной» группы исследования FAME 2 (и их лечащих врачей) в отношении любых подозрительных симптомов в ситуации, когда наличие значимого стеноза было доказано по ФРК, а реваскуляризация, которая в таком случае «должна» выполняться, не выполнялась по условиям исследования [7].

С другой стороны, в продленном (5-летнем) наблюдении за когортой FAME 2 [8] удалось показать преимущество ЧКВ в отношении срочной реваскуляризации и спонтанного ОИМ. Очевидно, если ЧКВ в зоне значимого стеноза действительно предотвращает развитие ОИМ, это вступает в противоречие с существующим представлением о преимущественном развитии атеротромбоза в месте незначимой «уязвимой» атеросклеротической бляшки [9].

Реваскуляризация: данные новых исследований

Исследование ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches; NCT01471522) стало крупнейшим на сегодняшний день ($n=5179$) РКИ инвазивной и консервативной стратегии у пациентов с ХКС в условиях современной медикаментозной терапии и современных методов ЧКВ и КШ [10, 11]. В исследование включались пациенты с положительным стресс-тестом с умеренным или высоким риском. В 75 % случаев это были визуализирующие нагрузочные тесты. Для подтверждения наличия обструктивного ($>50\%$) поражения коронарных артерий выполнялась компьютерная коронарная томографическая ангиография (ККТА), причем, вовлечение ствола левой коронарной артерии являлось критерием исключения. Данные ККТА анализировались центральной лабораторией и не раскрывались лечащему врачу. Другие важнейшие критерии исключения: отсутствие значимых стенозов коронарных артерий; коронарная анатомия, исключающая проведение ЧКВ или КШ; ФВ $< 35\%$. Пациентов рандомизировали в группы консервативной или инвазивной терапии, последним выполнялась инвазивная коронарография и реваскуляризация. Тип реваскуляризации определялся по стандартным критериям – с учетом балла SYNTAX, операционного риска, коморбидности, предпочтений врача и пациента [1,3]. Несмотря на благоприятные условия РКИ, по окончании наблюдения, длившегося более 3 лет, истинную ОМТ (достижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности [ХС ЛПНП] $< 1,8$ ммоль/л, прием любого статина, систолическое артериальное давление < 140 мм рт.ст., прием антитромботического препарата и отсутствие курения) получал лишь 41 % пациентов, а доля участников с целевым уровнем ХС ЛПНП составила 59 %. В качестве метода реваскуляризации ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием была выполнена 74 %, КШ – с использованием преимущественно маммарных шунтов – 26 % участников.

Для оценки симптомов использовался, в первую очередь, Сиэттлский опросник стенокардии (SAQ) в сокращенной версии [12,13].

Важнейшим результатом исследования ISCHEMIA стало отсутствие статистически значимых различий между группами инвазивной и консервативной стратегий в суммарной частоте сердечно-сосудистых событий: скорректированное отношение рисков (ОР) для инвазивной стратегии 0,93 (95 % доверительный интервал [ДИ] 0,80-1,08; $p=0,34$) [11,12]. Необходимо отметить, что через 2 года от начала наблюдения имело место пересечение кривых событий, так что на момент окончания наблюдения их стало больше в группе консервативной стратегии (рис. 1).

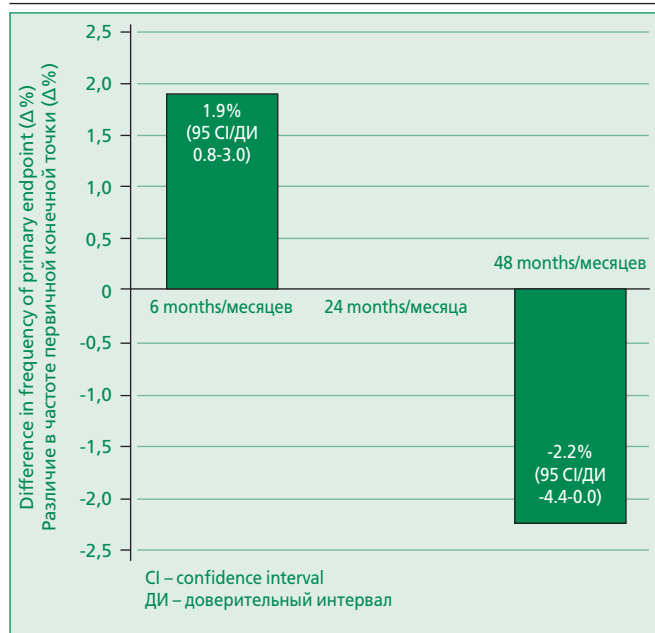


Figure 1. Absolute difference in the incidence of primary endpoint events between the invasive and conservative strategies groups in the ISCHEMIA study at 6, 24 and 48 months of follow-up

Рисунок 1. Абсолютное различие в частоте событий первичной конечной точки между группами инвазивной и консервативной стратегий в исследовании ISCHEMIA через 6, 24 и 48 мес наблюдения

Частота смерти от всех причин в обеих группах была невысокой: 145 (5,6%) в группе инвазивной и 144 (5,6%) в группе консервативной стратегии (скорректированное ОР 1,05; 95% ДИ 0,83-1,32; $p=0,67$). Перипроцедурных инфарктов миокарда было больше в группе инвазивной стратегии (скорректированное ОР 2,98; 95% ДИ 1,87-4,74; $p<0,01$), при этом спонтанных инфарктов миокарда в этой группе было на 33% меньше (скорректированное ОР 0,67; 95% ДИ 0,53-0,87; $p<0,01$).

Кроме того, при анализе в предварительно выделенных важных подгруппах (рис. 2) выявлено отсутствие преимущества инвазивной стратегии у пациентов с тяжелой ишемией по стресс-тесту, поражением трех сосудов, поражением проксимальной части передней межжелудочковой артерии.

Тем не менее, было показано влияние стратегии лечения на симптомы [12]. Субъективное улучшение состояния пациентов после рандомизации было более выражено в группе инвазивной стратегии, причем, различие сохранялось в течение всего периода наблюдения (так, средние суммарные баллы SAQ по сравнению с группой консервативной стратегии составили $84,7 \pm 16,0$ против $81,8 \pm 17,0$ через 3 мес; $87,2 \pm 15,0$ против $84,2 \pm 16,0$ через 12 мес; $88,6 \pm 14,0$ против $86,3 \pm 16,0$ через 36 мес).

Медикаментозная терапия ХКС: роль современной антитромботической терапии по данным новых исследований

В последние годы достигнуто значительное повышение эффективности медикаментозной терапии ХКС. Даже по сравнению с периодом планирования исследования ISCHEMIA ОМТ у пациентов с ХКС была дополнительно усилена, преимущественно, за счет гиполипидемического и антитромботического компонентов.

Так, в стандартах ЕОК рекомендовано очередное снижение целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов очень высокого и экстремального риска, к которым относятся лица с ХКС (до 1,4 ммоль/л и 1,0 ммоль/л соответственно) [3]. В ряде случаев с этой целью используется трех компонентная гиполипидемическая терапия (статины в максимальной дозе, эзетимиб, PCSK-9 ингибитор) [14]. В рамках исследования ISCHEMIA целевой ХС ЛПНП составлял еще 1,8 ммоль/л.

Кроме того, активно изучается потенциал усиления антитромботической терапии в разных подгруппах пациентов с ХКС, в т.ч. добавление к монотерапии ацетилсалициловой кислоты (АСК), антикоагулянтов и антиагрегантов. Так, на основании исследования COMPASS (NCT01776424) у пациентов с ХКС без фибрилляции предсердий, имеющих характеристики повышенного риска, было рекомендовано добавление второго антитромботического препарата – ривароксана в малой дозе (2,5 мг 2 р/сут) [3].

Обе эти модификации ОМТ уже показали дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с терапией, которая была стандартной для исследования ISCHEMIA. Оно было наиболее выражено среди пациентов с ИБС, имеющих экстремальный риск [15,16].

В РКИ COMPASS (Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease) было включено 27395 пациентов с ИБС (91%) или заболеванием периферических артерий (27%), а также их комбинацией (в результате чего сумма участников с этими диагнозами была $>100\%$) [15,17]. Пациенты с ИБС могли быть включены, если имели факторы высокого риска сердечно-сосудистых осложнений: возраст >65 лет, или доказанное поражение ≥ 2 сосудистых бассейнов, или ≥ 2 дополнительных факторов риска: статус курильщика, сахарный диабет (СД), нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин), сердечная недостаточность, нелакунарный ишемический инсульт ≥ 1 мес назад. Высокий риск кровотечения являлся важнейшим критерием исключения. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы (1) ривароксан 2,5 мг 2 р/сут+АСК 100 мг 1 р/сут; (2) ривароксан 5 мг 2 р/сут; (3) АСК 100 мг 1 р/сут.

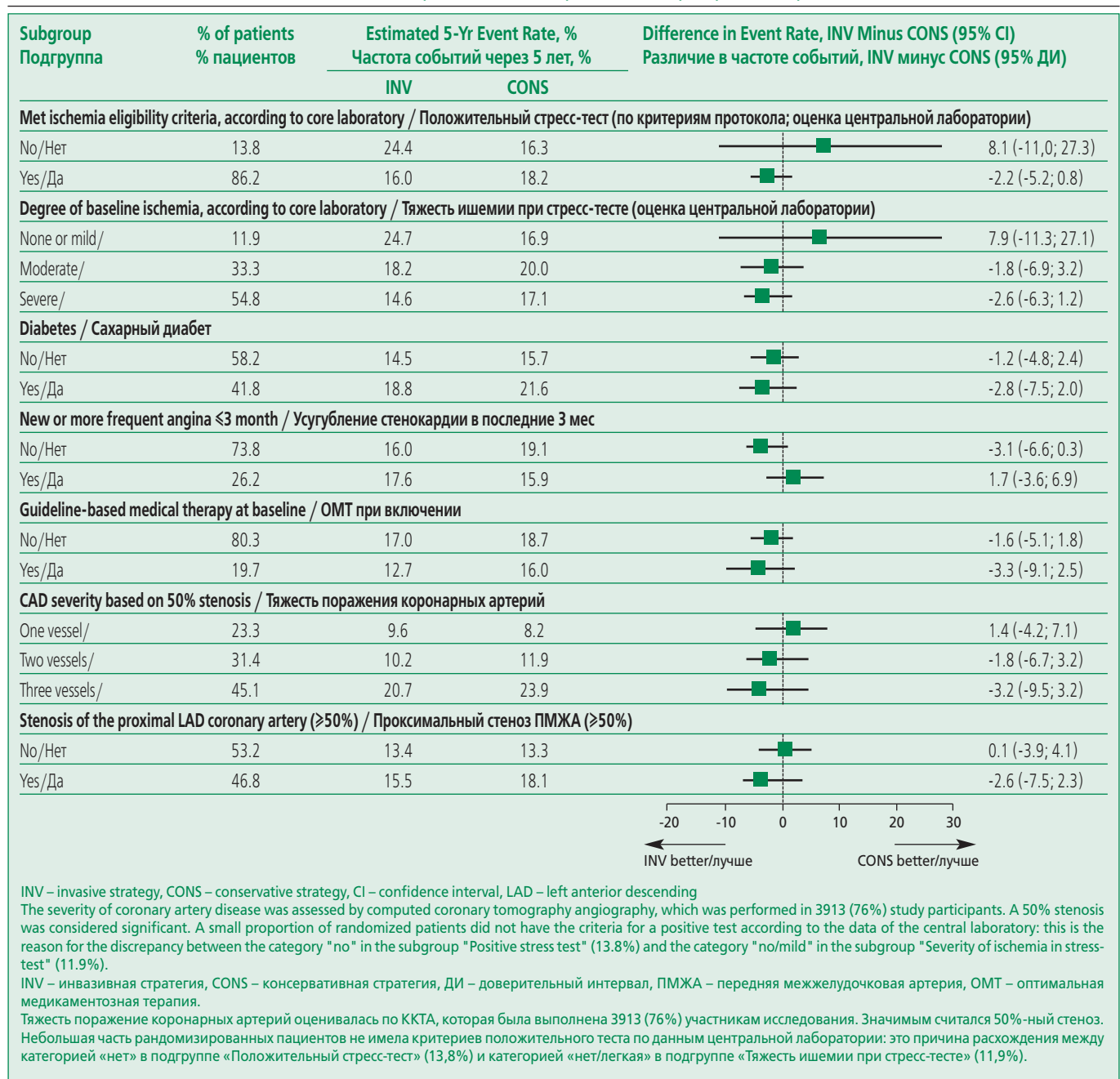


Figure 2. Analyses of Heterogeneity of Treatment Effect for the Primary Outcome [11] (published with permission from the Massachusetts Medical Society).

Рисунок 2. Влияние стратегии терапии на частоту событий первичной конечной точки у пациентов, имеющих показания к реваскуляризации согласно действующим рекомендациям [11] (опубликовано с разрешения Massachusetts Medical Society).

По окончании наблюдения (в среднем 23 мес) были получены следующие основные результаты: среди пациентов, получавших малую дозу ривароксабана (2,5 мг 2 р/сут) в сочетании с АСК частота первичной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда или инсульт) составила 4,1% против 5,4% в группе монотерапии АСК (ОР 0,76; 95% ДИ 0,66-0,86, $p < 0,001$). На фоне комбинированной терапии статистически значимо меньше было также число инсультов (0,9% против 1,6%; ОР 0,58, 95% ДИ 0,44-0,76; $p < 0,001$; случаев

сердечно-сосудистой смерти (1,7% против 2,2%, ОР 0,78, 95% ДИ 0,64-0,96; $p = 0,02$; а также смерти от всех причин (3,4% против 4,1%; ОР 0,82, 95% ДИ 0,71-0,96; $p = 0,01$). Этот результат был достигнут за счет увеличения числа больших кровотечений по модифицированным критериям ISTH [18]: 3,1% против 1,9% (ОР 1,70, 95% ДИ 1,40-2,05; $p < 0,001$). При этом суммарный риск значимых событий (наиболее тяжелых кровотечений и значимых сердечно-сосудистых событий) был статистически значимо ниже в

группе комбинированной терапии АСК+ривароксабан по сравнению со стандартной монотерапией АСК (4,7% против 5,9%, $p < 0,001$).

В действующих европейских рекомендациях изложенные результаты отражены следующим образом. Пациентам с ХКС, имеющим состояния с высоким и умеренным дополнительным риском ишемических событий и не имеющим высокого риска кровотечения, показано добавление второго антитромботического препарата к монотерапии АСК.

К состояниям с высоким дополнительным риском ишемических событий относится диффузная ИБС в сочетании по меньшей мере с одним из следующих состояний:

- СД, требующий медикаментозного лечения;
- повторный ОИМ;
- заболевание периферических артерий;
- хроническая болезнь почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин/1,73 м².

Состоянием с умеренным дополнительным риском ишемических событий является наличие у пациента хотя бы одного из следующего:

- многососудистая ИБС с диффузным поражением коронарного русла;
- СД, требующий медикаментозного лечения;
- повторный ОИМ;
- заболевание периферических артерий;
- ХБП со скоростью клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин/1,73 м²;
- сердечная недостаточность.

Состояниями с высоким риском кровотечения считаются анамнез геморрагического или ишемического инсульта, а также другой внутричерепной патологии; недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия из-за возможной желудочно-кишечной кровопотери; другая желудочно-кишечная патология, связанная с повышенным риском кровотечения; печеночная недостаточность и тяжелая почечная недостаточность; геморрагический диатез или коагулопатия; хрупкость (пожилой возраст+саркопения).

На основании этих данных оптимальным представляется назначение в качестве второго антитромботического препарата ингибитора фактора Ха ривароксабана в малой дозе (2,5 мг 2 р/сут) – в сравнении с двойной антитромбоцитарной терапией он показал большую эффективность при сходной безопасности, и, в отличие от исследований с добавлением второго антитромбоцитарного препарата (ингибитор тромбоцитарных рецепторов P2Y₁₂ клопидогрел, прасугрел, тикагрелор), приводил к снижению общей смертности [17,19,20].

Например, в исследовании THEMIS (Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes) у пациентов с ХКС в сочетании с СД без анамнеза ОИМ

было показано снижение риска суммарной сердечно-сосудистой конечной точки при добавлении к монотерапии АСК тикагрелора 60 мг 2 р/сут. Тем не менее, этот результат был достигнут за счет существенного увеличения числа больших кровотечений, и в результате суммарный клинический эффект (эффективность+безопасность) комбинации АСК и тикагрелора в сравнении с АСК оказался нейтральным [21,22]. Следует отметить, однако, что в большом заранее запланированном субанализе подгруппы с ЧКВ в анамнезе (THEMIS-PCI) сочетание АСК и тикагрелора приводило к значимому улучшению суммарного клинического эффекта [23].

Аналогично недавний субанализ исследования COMPASS показал, что комбинированная антитромботическая терапия имеет преимущество над монотерапией независимо от стратегии лечения ХКС [24]. В субанализе пациентов с анамнезом ЧКВ срок после вмешательства до рандомизации составлял $5,4 \pm 4,5$ лет (95% ДИ 0,04-33,7). Перенесли ЧКВ менее чем за год до рандомизации 4,9% пациентов, 20% пациентов – в период от 1 до 2 лет. Оказалось, что суммарный ОР сердечно-сосудистых осложнений у лиц после ЧКВ и лечившихся консервативно снижался в одинаковой мере (рис. 3). Аналогично смертность от всех причин снижалась как среди пациентов с ЧКВ в анамнезе (ОР 0,73; 95% ДИ 0,58-0,92), так и без ЧКВ в анамнезе (ОР 0,80; 95% ДИ 0,64-1,00; p для взаимодействия 0,59). Снижение риска значимых сердечно-сосудистых событий и смерти в группе комбинированной антитромботической терапии не зависело от давности последнего ЧКВ.

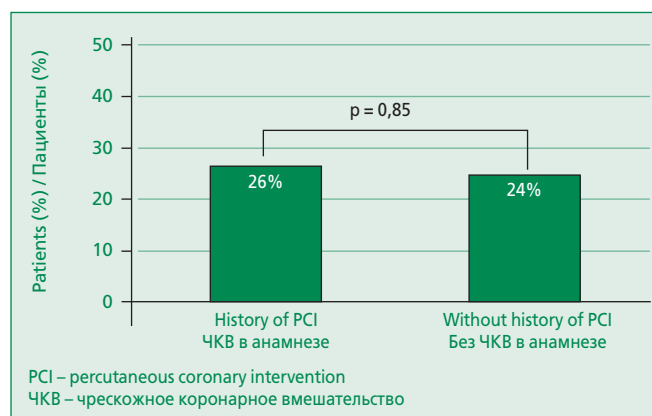


Figure 3. Total incidence of cardiovascular complications with standard and dual antithrombotic therapy in COMPASS study participants depending on PCI performance after 3 years of follow-up [24].

Рисунок 3. Суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений при стандартной и двойной антитромботической терапии у участников исследования COMPASS в зависимости от выполнения ЧКВ через 3 года наблюдения [24].

В другом субанализе COMPASS были отдельно изучены исходы у участников, которым в течение 4-14 дней до рандомизации выполняли КШ [25]. Это были преимущественно пациенты с тяжелым поражением коронарного русла (трех сосудистое поражение – 78,1%, поражение ствола левой коронарной артерии – 24,3%). Было показано отсутствие различий в проходимости шунтов (независимо от их типа) между группами лечения (21,7% против 20,7%; ОР 1,06, 95% ДИ 0,75-1,50; $p=0,74$). Не было отмечено различий в частоте больших кровотечений (0,4% против 1,1%; ОР 0,37, 95% ДИ 0,07-1,88; $p=0,21$). Частота кровотечений в раннем послеоперационном периоде была низкой и не отличалась в группах лечения, анализировался период ≤ 30 дней после КШ.

Как и у пациентов исследования в целом, среди перенесших КШ комбинированная терапия сопровождалась абсолютным снижением числа сердечно-сосудистых осложнений, но из-за малого числа участников в подгруппах оно не достигало статистической значимости (2,4% в группе ривароксабан+АСК против 3,3% в группе АСК (ОР 0,69; 95% ДИ 0,33-1,47; $p=0,34$)).

Выбор стратегии лечения ХКС

Проблема выбора стратегии лечения ХКС остается одним из крупных спорных вопросов клинической практики. Роль реваскуляризации в современных условиях была глубоко изучена в исследовании ISCHEMIA – крупнейшем на сегодня РКИ пациентов со стабильной ИБС, дизайн которого имел ряд важных преимуществ:

- рандомизация происходила в отсутствие информации о результатах КАГ, в результате чего было включено значительное число пациентов с поражениями высокого риска.
- критерием включения был умеренно или резко положительный стресс-тест. В результате пациенты ISCHEMIA были достаточно «тяжелыми» по результатам стресс-теста (в отличие от участников исследования COURAGE [26]). Теоретически, именно у таких пациентов инвазивная стратегия должна иметь наибольшее преимущество над консервативной [3].
- использовались только стенты с лекарственным покрытием 2-го поколения и проводилась оценка ФРК при пограничных поражениях. В результате во многих случаях выполнялась реваскуляризация заведомо физиологически значимых поражений, аналогично исследованию FAME 2, которое показало прогностическое преимущество инвазивной стратегии именно при таком подходе [8].
- в качестве метода реваскуляризации применялись как ЧКВ, так и КШ преимущественно с использованием маммарных шунтов (в COURAGE и FAME 2 – только ЧКВ).

- для диагностики нестабильной стенокардии требовалось объективное подтверждение, отсутствие которого считается причиной искажения результатов исследования FAME 2 [7].

В результате было обеспечено включение пациентов высокого риска как по функциональным, так и по анатомическим критериям, а инвазивное лечение проводилось на оптимальном современном уровне. При этом к концу наблюдения лишь 41% пациентов получал «истинную» ОМТ, а целевые значения ХС ЛПНП были более либеральны, чем в настоящее время.

Именно в этих условиях были получены важные результаты исследования:

- 1) Инвазивная стратегия по сравнению с консервативной не приводила в течение периода наблюдения к снижению суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений.
- 2) Обе стратегии, в т. ч. консервативная, сопровождались низкой смертностью в популяции пациентов с тяжелой ИБС – около 5,5% за 3,2 года наблюдения, т. е. около 1,7% в год – это примерно вдвое ниже, чем расчетный для пациентов с таким уровнем ишемии по стресс-тесту [4].
- 3) В заранее выделенных важных подгруппах (резко положительный стресс-тест; поражение трех сосудов; поражение проксимальной части передней межжелудочковой артерии) показано отсутствие прогностического преимущества инвазивной стратегии.
- 4) Показано преимущество инвазивной стратегии в предотвращении спонтанных ОИМ.
- 5) Показано преимущество инвазивной стратегии в уменьшении симптомов ишемии.

Основным ограничением исследования ISCHEMIA является «пересечение» кривых событий для всех основных конечных точек через 2 года после рандомизации, после чего появилась тенденция к увеличению числа событий в консервативной группе. Кроме того, анализ исходов в важнейших «проблемных» подгруппах (поражение трех сосудов, проксимальное поражение передней межжелудочковой артерии, резко положительный стресс-тест и пр.) носил вторичный характер, а анализ по исходам отдельно для типов реваскуляризации (ЧКВ и КШ) пока не опубликован. Наконец, в исследование не включались пациенты с поражением ствола левой коронарной артерии и ФВ < 35%, а также лица с терминальной ХБП. При этом, согласно анализу американского регистра сердечно-сосудистых данных (National Cardiovascular Data Registry), среди пациентов с ХКС, которым выполняется ЧКВ, 18,5% имеют снижение ФВ, поражение ствола или ХБП 5 стадии [27].

Следует отметить, что в уже опубликованном подгрупповом анализе [28], где изучались исходы паци-

Table 2. Indications for revascularization in patients with chronic coronary syndrome: guidelines versus new research findings

Таблица 2. Показания к реваскуляризации у пациентов с ХКС: рекомендации в сопоставлении с данными новых исследований

Рекомендации	Новые исследования
Улучшение прогноза	
Поражение ствола ЛКА	Не изучалось
Проксимальный стеноз ПМЖА	Не подтверждено
Поражение двух или трех сосудов	Не подтверждено
Большая площадь провоцируемой ишемии, выявленная с помощью функционального теста (>10% ЛЖ)	Не подтверждено
ФВ <35%	Не изучалось
Улучшение симптомов	
Гемодинамически значимый стеноз коронарной артерии при наличии лимитирующей стенокардии или эквивалента стенокардии, с недостаточным ответом на ОМТ	Подтверждено
ЛКА – левая коронарная артерия, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия	

ентов, прошедших полную реваскуляризацию, и пациентов консервативной группы, подобранные по 24-м клиничко-ангиографическим параметрам в группу сравнения, было показано преимущество инвазивной стратегии в отношении первичной конечной точки (11,9% событий в подгруппе инвазивного лечения против 15,4% в консервативной подгруппе). Такой результат, полученный во вторичном анализе, безусловно, не опровергает общие выводы, приведенные выше, однако демонстрирует большой потенциал дальнейших исследований обсуждаемого вопроса.

Результаты ISCHEMIA согласуются с данными других новых исследований и метаанализов. Так, продленное (в течение 15 лет) наблюдение за участниками исследования COURAGE показало отсутствие снижения смертности после ЧКВ при 3-сосудистом поражении коронарных артерий – она составила 50% и 53% для ОМТ и ЧКВ соответственно [29]. Аналогично у пациентов со стресс-тестом высокого риска через 15 лет эти показатели были 44% и 50% соответственно (все различия статистически незначимы).

В крупном метаанализе (14 РКИ с общим числом участников 14877, средний срок наблюдения 4,5 г.) реваскуляризация (ЧКВ или КШ) по сравнению только с консервативной терапией не снижала риск смерти (ОР 0,99, 95% ДИ 0,90-1,09) [30]. Реваскуляризация снижала риск спонтанного ОИМ (ОР 0,76, 95% ДИ 0,67-0,85), но повышала частоту перипроцедурального ОИМ (ОР 2,48, 95% ДИ 1,86-3,31). Наконец, реваскуляризация на 10% увеличивала вероятность прекращения симптомов стенокардии (ОР 1,10, 95% ДИ 1,05-1,15).

В табл. 2 сопоставлены положения действующих рекомендаций по реваскуляризации миокарда и результатов новых исследований.

Приведенные данные подчеркивают значение медикаментозной терапии при ХКС, которая, по-види-

мому, должна рассматриваться как стратегия первого ряда в большинстве случаев. Основой медикаментозной терапии ХКС являются препараты, влияющие на прогноз. Это, в первую очередь, гиполипидемические и антитромботические препараты, к которым, вероятно, в обозримом будущем будут добавлены те или иные противовоспалительные препараты [17].

Исследование COMPASS показало, что у пациентов с ХКС, имеющих факторы высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, усиление антитромботической терапии и добавление ривароксабана в малой дозе сопровождается снижением частоты всех важнейших сердечно-сосудистых осложнений и смерти от всех причин, что перевешивает возрастающий риск кровотечений. Несмотря на непрямой характер сравнения данных самостоятельных РКИ с антикоагулянтот и антитромбоцитарными препаратами в дополнение к АСК, и определенные различия исследованных популяций пациентов в них, предположительные выводы возможны. Комбинация АСК и ривароксабана показала большую эффективность при сходной безопасности, а также снижала смертность от всех причин, что не достигалось при добавлении к АСК второго антитромбоцитарного препарата.

Эти результаты нашли отражение не только в рекомендациях ЕОК, но и в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества. «Стабильная ишемическая болезнь сердца» 2020 г., где в качестве второго антитромботического препарата рекомендуется ривароксабан [31].

В то же время на основании данных THEMIS и THEMIS-PCI комбинация АСК и тикагрелора для пациентов с ХКС высокого риска без анамнеза ОИМ (не обязательно имеющих СД) была одобрена FDA [32], а продленная терапия комбинацией АСК+тикагрелор у пациентов с анамнезом ОИМ и стентирования на основании исследования PEGASUS вошла в Российские

национальные рекомендации по стабильной ИБС [20,31].

Следует отметить, что доля пациентов, имеющих дополнительные параметры риска, велика – порядка 55% среди амбулаторных пациентов с ХКС, а их риск значительно выше, чем у лиц с ХКС без этих коморбидных состояний, поэтому обсуждаемая схема антитромботической терапии может применяться довольно широко [33,34]. Было показано, что чаще всего «дополнительным» фактором риска служит СД [35-37]. Интересно, что в анализе подгрупп COMPASS у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД двойная терапия АСК и ривароксбаном сопровождалась примерно равным снижением ОР, однако приводила к значительно более выраженному абсолютному снижению риска. В частности, наблюдалось втрое большее снижение смертности от всех причин [37]. Такой результат представляется закономерным с учетом исходно повышенного риска событий при сочетании ИБС и СД.

Хотя суммарный клинический эффект назначения комбинированной антитромботической терапии положительный, необходимо оценить геморрагический риск пациента и учитывать возможные противопоказания. Стоит отметить, что риск кровотечений в исследовании COMPASS увеличивался только в течение первого года приема терапии ривароксбан+АСК, и как показал дальнейший анализ, это в значительной мере было обусловлено невыявленным на этапе включения в исследование онкопроцессом в желудочно-кишечном или урогенитальном тракте [15].

В свете обсуждавшейся переоценки роли реваскуляризации при ХКС отдельный интерес представляют субанализы исследования COMPASS у пациентов, которым выполнялось ЧКВ или КШ [24,25]. В них удалось показать, что (1) у пациентов с анамнезом ЧКВ снижение суммарного ОР сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин на фоне двойной антитромботической терапии были такими же, как у лиц, лечившихся консервативно; (2) у пациентов после КШ также отмечена тенденция к улучшению прогноза при добавлении ривароксбана к АСК, но в силу малого размера подгрупп статистически незначимая. Эти выводы применимы, по крайней мере, для лиц с давностью реваскуляризации как в соответствующих субанализах исследования COMPASS.

Таким образом, двойная антитромботическая терапия по схеме АСК+ривароксбан в дозе 2,5 мг 2 р/сут – уже отраженный в действующих европейских и российских рекомендациях стандарт терапии пациентов с ХКС, имеющих дополнительные факторы риска,

с доказанным влиянием на жесткие сердечно-сосудистые конечные точки.

В совокупности приведенные данные позволяют охарактеризовать текущий период как период пересмотра показаний к реваскуляризации и повышения значения ОМТ в лечении пациентов с ХКС.

Заключение

Исследование ISCHEMIA продемонстрировало отсутствие преимущества первичной инвазивной стратегии для лиц с ХКС на фоне проведения современной ОМТ по большинству сердечно-сосудистых конечных точек. Этот вывод вступает в противоречие с действующими рекомендациями, а с учетом масштаба проведенного исследования и высокого качества данных, коррекция рекомендаций представляется неизбежной. Параллельно происходит возрастание роли медикаментозного лечения ХКС, в первую очередь, его компонентов, показавших положительное влияние на прогноз – гиполипидемической и антитромботической терапии. На фоне оптимальной медикаментозной терапии, включающей продленную двойную антитромботическую терапию АСК и ривароксбаном, у пациентов с ХКС можно ожидать дальнейшего снижения риска сердечно-сосудистых событий.

Отношения и Деятельность: публикация подготовлена при поддержке АО «Байер».

Relationships and Activities: The publication was prepared with the support of Bayer.

Финансирование: Субгрант по гранту U01HL105907 Министерства здравоохранения и социальных служб, службы здравоохранения, национальных институтов здравоохранения/Национального института заболеваний сердца, легких и крови США от 22.07.2011 на проведение многоцентрового, многонационального клинического исследования «Международное исследование сравнительной эффективности для здоровья при медикаментозном и инвазивном подходах» ISCHEMIA.

Funding: Sub-grant under the grant U01HL105907 of the Department of Health and Human Services, Health Service, National Institutes of Health / National Heart, Lung and Blood Institute of the United States of 07/22/2011 to conduct a multicenter, multinational clinical study “International Study of Comparative Health Effectiveness of Drug and Invasive Approaches” ISCHEMIA.

PP-XAR-RU-0848-1

References / Литература

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2014;35(37):2541-619. DOI:10.1093/eurheartj/ehu278.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2012;60(24):e44-e164. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.013.
5. Bershtein LL, Zbyshevskaya EV, Katamadze NO, et al. ISCHEMIA is the largest ever randomized study on stable coronary heart disease. Baseline characteristics of included patients on the example of a Russian center. Kardiologiya. 2017;57(10):12-9 (In Russ.) [Берштейн Л.Л., Збышевская Е.В., Катамадзе Н.О., и др. ISCHEMIA - крупнейшее в истории рандомизированное исследование по стабильной ишемической болезни сердца. Исходные характеристики включенных пациентов на примере российского центра. Кардиология. 2017;57(10):12-9]. DOI:10.18087/cardio.2017.10.10038.
6. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. JAMA Intern Med. 2014;174:232-40. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.12855.
7. Rajkumar CA, Nijjer SS, Cole GD, et al. 'Faith Healing' and 'Subtraction Anxiety' in Unblinded Trials of Procedures: Lessons from DEFER and FAME-2 for End Points in the ISCHEMIA Trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2018;11:e004665. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004665.
8. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. N Engl J Med. 2018;379(3):250-259. DOI:10.1056/NEJMoa1803538.
9. Little WC. Angiographic assessment of the culprit coronary artery lesion before acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1990 Nov 6;66(16):44G-47G. DOI:10.1016/0002-9149(90)90395-h. PMID: 2239714.
10. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al.; ISCHEMIA Research Group. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2019;4(3):273-86. DOI:10.1001/jamacardio.2019.0014.
11. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al.; ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. N Engl J Med. 2020;382(15):1395-407. DOI:10.1056/NEJMoa1915922.
12. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al.; ISCHEMIA Research Group. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. N Engl J Med. 2020;382(15):1408-19. DOI:10.1056/NEJMoa1916370.
13. Chan PS, Jones PG, Arnold SA, Spertus JA. Development and validation of a short version of the Seattle angina questionnaire. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2014;7(5):640-7. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.000967.
14. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664.
15. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. Can J Cardiol. 2017;33(8):1027-35. DOI:10.1016/j.cjca.2017.06.001.
16. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, et al. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-66. DOI:10.1001/jamacardio.2017.2289.
17. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;377(14):1319-30. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
18. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011;123(23):2736-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
19. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996;348(9038):1329-39. DOI:10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
20. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015;372(19):1791-800. DOI:10.1056/NEJMoa1500857.
21. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. N Engl J Med. 2019;381(14):1309-20. DOI:10.1056/NEJMoa1908077.
22. Steg PG, Bhatt DL. Is There Really a Benefit to Net Clinical Benefit in Testing Antithrombotics? Circulation. 2018;137(14):1429-31. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033442.
23. Leiter LA, Bhatt DL, McGuire DK, et al.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Diabetes-Related Factors and the Effects of Ticagrelor Plus Aspirin in the THEMIS and THEMIS-PCI Trials. J Am Coll Cardiol. 2021;77(19):2366-77. DOI:10.1016/j.jacc.2021.03.298.
24. Bainey KR, Welsh RC, Connolly SJ, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients with Prior Percutaneous Coronary Intervention (COMPASS-PCI). Circulation. 2020;141(14):1141-1151. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044598.
25. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, et al. Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion: The COMPASS-CABG Study. J Am Coll Cardiol. 2019;73(2):121-30. DOI:10.1016/j.jacc.2018.10.048.
26. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007;356(15):1503-16. DOI:10.1056/NEJMoa070829.
27. Chatterjee S. Comparison of the ISCHEMIA Trial Population to Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention in US Practice: A CathPCI National Cardiovascular Data Registry (NCDR) Research to Practice (R2P) Initiative [cited by Jun 15, 2021]. Available from: <https://scai.confex.com/scai/2021/meetingapp.cgi/Paper/14413>.
28. Stone G. Impact of Completeness of Revascularization on Clinical Outcomes in Patients With Stable Ischemic Heart Disease Treated With an Invasive Versus Conservative Strategy: The ISCHEMIA Trial [cited by Jun 15, 2021]. Available from: <https://www.acc.org/-/media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2021/05/11/ACC21/17May-Mon/1230pmET-ISCHMIA-SIHD-acc-2021.pdf>.
29. Weintraub WS, Hartigan PM, Mancini GBJ, et al. Effect of Coronary Anatomy and Myocardial Ischemia on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2019;12(2):e005079. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005079.
30. Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, Hochman JS. Routine Revascularization Versus Initial Medical Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Circulation. 2020;142(9):841-57. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048194.
31. Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076 (In Russ.) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):4076]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076.
32. Brilinta approved in the US to reduce the risk of a first heart attack or stroke in high-risk patients with coronary artery disease [cited by Jun 15, 2021]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/brilinta-approved-in-the-us-to-reduce-the-risk-of-a-first-heart-attack-or-stroke-in-high-risk-patients-with-coronary-artery-disease.html>.
33. Darmon A, Bhatt DL, Elbez Y, et al. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. Eur Heart J. 2018;39(9):750-757a. DOI:10.1093/eurheartj/ehx658.
34. Rallidis LS, Kiouri E, Katsimardos A, Kotakos C. Extreme-risk category: High prevalence among stable coronary patients and an emerging widening treatment gap in achieving LDL-cholesterol less than 55 mg/dL. Atherosclerosis. 2018;275:262-4. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.821.
35. Liu H, Yu J, Chen F, Li J, Hu D. Inpatients with coronary heart disease have a high prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) in China. Heart Vessels. 2007;22(4):223-8. DOI:10.1007/s00380-006-0964-7.
36. Kownator S, Cambou JP, Cacoub P, et al. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: data in primary care from the IPSILON study. Arch Cardiovasc Dis. 2009;102(8-9):625-31. DOI:10.1016/j.acvd.2009.05.004.
37. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes mellitus and cardiovascular disease: Insights from the COMPASS Trial. Circulation. 2020;141(23):1841-54. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448.

Сведения об авторах/About the Authors:

Берштейн Леонид Львович [Leonid L. Bershtein]

ORCID 0000-0002-9444-159X

Збышевская Елизавета Владимировна [Elizaveta V. Zbyshevskaya]

ORCID 0000-0002-2565-3548

Гумерова Виктория Евгеньевна [Viktoria E. Gumerova]

ORCID 0000-0003-2805-3748

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Желудочно-кишечные кровотечения с точки зрения кардиолога

Аверков О.В.*, Мищенко Л.Н.

Городская Клиническая Больница № 15 им. О.М. Филатова, Москва, Россия

Пероральная антикоагулянтная терапия широко используется у различных пациентов для профилактики и лечения тромбозмембральных состояний: при фибрилляции предсердий, тромбозе глубоких вен/тромбозмембральной легочной артерии, остром коронарном синдроме, в послеоперационном периоде у больных, перенесших ортопедические хирургические вмешательства. В настоящее время с целью длительной антикоагуляции возможно применение как антагонистов витамина К (варфарина), так и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): дабигатрана, ривароксана, апиксабана и эдоксана. Основным осложнением любой антикоагулянтной терапии являются кровотечения (желудочно-кишечные, внутричерепные и др.), что серьезно ограничивает её применение. В настоящем обзоре на основе результатов как крупных рандомизированных, так и пострегистрационных исследований проведен анализ встречаемости желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) на фоне приема различных пероральных антикоагулянтов. Кроме этого, обсуждается влияние возраста на риск развития ЖКК, а также рассматриваются аспекты патофизиологии поражения слизистой желудочно-кишечного тракта при приеме ПОАК.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, желудочно-кишечные кровотечения, варфарин, прямые селективные антикоагулянты, нежелательные явления.

Для цитирования: Аверков О.В., Мищенко Л.Н. Желудочно-кишечные кровотечения с точки зрения кардиолога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):771-778. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-01.

Gastrointestinal Bleeding: a Cardiologist's Point of View

Averkov O.V.*, Mishchenko L.N.

Moscow City Clinical Hospital №15 n.a. O. M. Filatova, Moscow, Russia

Oral anticoagulant therapy is widely used in different patients for the prevention and treatment of thromboembolic events: in atrial fibrillation, deep vein thrombosis/pulmonary embolism, acute coronary syndrome, in the early postoperative period after orthopedic surgery. Nowadays it is possible to use vitamin K antagonists (warfarin) as well as direct oral anticoagulants (DOAC): dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban. The main complication of any anticoagulant therapy is bleeding (gastrointestinal, intracranial, etc.), which seriously limits its usage. In this review the incidence of gastrointestinal bleeding (GIB) associated with oral anticoagulants intake was analyzed according to the results of both large randomized and post-registration trials. Furthermore, the effect of age on the risk of GIB development is discussed, and also aspects of the pathophysiology of gastrointestinal mucosa lesions in patients taking DOAC are considered.

Key words: anticoagulant therapy, gastrointestinal bleeding, warfarin, direct selective anticoagulants, adverse events.

For citation: Averkov O.V., Mishchenko L.N. Gastrointestinal Bleeding: a Cardiologist's Point of View. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):771-778. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-01.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oleg.averkov@gmail.com

Введение

В настоящее время антикоагулянтная терапия, в том числе, длительная (как правило, пероральная) является обязательной частью лечения многих заболеваний. В кардиологической практике подобная терапия, прежде всего, используется для снижения риска развития тромбозмембральных осложнений (ТЭО) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), а также для лечения пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозмембральной легочной артерии (ТЭЛА). До недавнего времени единственным вариантом пероральной антикоагулянтной терапии

были антагонисты витамина К (АВК) и, в первую очередь, варфарин. Однако в настоящее время альтернативой АВК являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), также рекомендованные к использованию у больных с неклапанной ФП и ТГВ/ТЭЛА. К ним относятся ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха фактора ривароксан, апиксабан и эдоксан (последний не зарегистрирован в Российской Федерации). Данные антикоагулянты также используются для профилактики ТЭО у пациентов после ортопедических операций (кроме эдоксана), являясь альтернативой низкомолекулярным (НМГ) и нефракционированному гепарину, а ривароксан – и у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) при отсутствии ФП. Показания к применению ПОАК стре-

Received/Поступила: 04.08.2021

Accepted/Принята в печать: 04.10.2021

мительно расширяются, в настоящий момент ведутся или уже завершены исследования по применению данных препаратов у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), заболеваниями периферических артерий, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ишемическим инсультом и другими заболеваниями.

Основным осложнением любой антикоагулянтной терапии являются кровотечения, что серьезно ограничивает ее применение. Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) занимают лидирующее место в структуре кровотечений, ассоциированных с приемом всех пероральных антикоагулянтов.

Целью настоящего обзора является сравнительный анализ встречаемости ЖКК на фоне приема различных пероральных антикоагулянтов, как на основании данных крупных рандомизированных, так и пострегистрационных исследований.

Риск кровотечений на фоне приема варфарина

По мнению ряда авторов назначение варфарина увеличивает риск развития кровотечений по сравнению с основной популяцией в 1,5-3 раза [1]. По данным мета-анализа ряда плацебо-контролируемых исследований, опубликованного в 1999 г., у больных с ФП, принимающих варфарин, частота крупных внечерепных кровотечений составила 0,9% в год против 0,6% у получающих плацебо, внутричерепных кровотечений (ВЧК) – 0,3% и 0,1% соответственно [1]. Что касается ЖКК, согласно более позднему анализу двух крупных баз данных США, опубликованному в 2012 г., на-

значение АВК увеличивало риск развития крупных ЖКК примерно в 3 раза (отношение шансов [ОШ] 3,21, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,32-7,82) [2]. По данным наблюдения нескольких миллионов пациентов в течение 2008-2013 гг. с использованием крупной медицинской базы данных Великобритании, стандартизированная по возрасту частота кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне приема варфарина составляла 5,83 (95% ДИ 4,33-7,33) случаев на 1000 человек в год, в то время как у пациентов, не получающих антикоагулянтную терапию, данный показатель оказался равным 1,34 (95% ДИ 1,21-1,36) случаев на 1000 человек в год. [3].

Риск ЖКК на фоне приема ПОАК по сравнению с АВК: данные рандомизированных клинических исследований

Назначение ПОАК вместо варфарина не всегда позволяет снизить риск геморрагических осложнений. Так, согласно результатам крупных международных исследований ПОАК для профилактики инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП неклапанной этиологии некоторые ПОАК вызывают большее количество серьезных ЖКК по сравнению с варфарином (рис. 1), хотя обладают лучшим или схожим профилем безопасности в отношении других источников кровотечений, в том числе – внутричерепных [4-6]. Это касается дабигатрана в дозе 150 мг (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,19-1,89; $p < 0,001$), ривароксабана (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,30-1,99; $p < 0,001$) и эдоксабана в дозе 60 мг (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,02-1,50; $p = 0,03$). При приме-

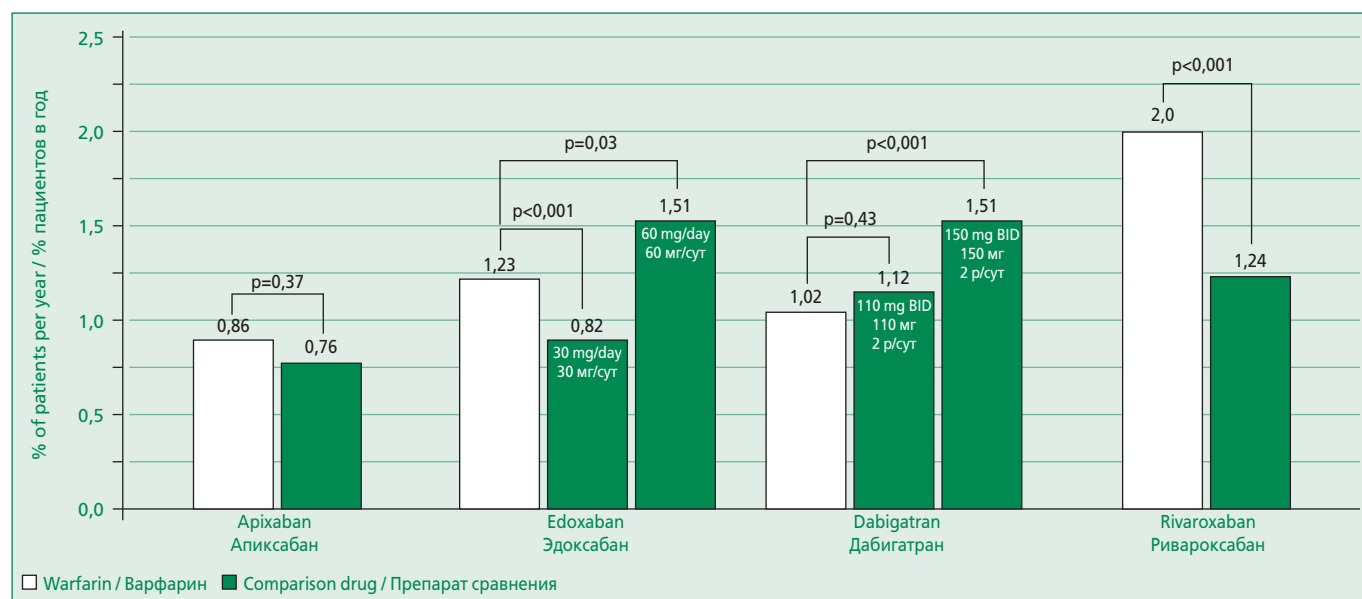


Figure 1. The incidence of serious gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants versus warfarin in randomized controlled trials [4-7]

Рисунок 1. Частота серьезных ЖКК на фоне ПОАК по сравнению с варфарином по данным РКИ [4-7]

нении низкой дозы дабигатрана 110 мг и апиксабана в полной дозе 5 мг 2 р/сут различий в относительном риске развития ЖКК по сравнению с варфарином выявлено не было [4,7].

ЖКК – основное осложнение антикоагулянтной терапии

ЖКК являются самым распространенным осложнением любой антикоагулянтной терапии. Так, согласно результатам уже упомянутого наблюдения большой когорты пациентов стандартизированная по возрасту частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ на фоне приема варфарина составляла 5,83 (95% ДИ 4,33-7,33) случаев на 1000 человек в год, при этом частота ВЧК – только 1,89 (95% ДИ 1,46-2,32) [3]. В крупных международных исследованиях ПОАК для профилактики инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП неклапанной этиологии частота ЖКК, выраженная в процентах событий в год, составила для дабигатрана в дозах по 150 и 110 мг 2 р/сут – 1,51 и 1,12, для ривароксабана – 2,00, для апиксабана – 0,76, для эдоксабана в дозах 60 и 30 мг в сут – 1,51 и 0,82 соответственно. Для сравнения, риск ВЧК оказался равным соответственно 0,30, 0,23, 0,49, 0,33, 0,39 и 0,26% в год [4-7].

Патофизиология поражения слизистой желудочно-кишечного тракта при приеме ПОАК

Причины повышенного риска ЖКК на фоне приема ряда ПОАК в настоящий момент не ясны. В качестве возможных предпосылок для более частого поражения именно слизистой желудочно-кишечного тракта с последующим развитием кровотечений при приеме ПОАК некоторые авторы рассматривают ряд механизмов, не связанных с системным антикоагулянтным эффектом препаратов, которые закономерно определяют любые геморрагические осложнения. Предположительно, эти механизмы связаны с локальным действием ПОАК. Одна из гипотез заключается в неполной абсорбции препаратов из ЖКТ [8], в то время как абсорбция варфарина составляет более 95%, биодоступность дабигатрана составляет только 6%, ривароксабана – 60-80%, а апиксабана – 50%, то есть, некоторое количество всех трех веществ выводится через ЖКТ и обнаруживается в кале. Это может быть объяснением более частого повреждения нижних отделов ЖКТ при приеме дабигатрана по сравнению с другими антикоагулянтами, о чем пойдет речь ниже. Другой гипотезой в случае приема дабигатрана является повреждающее действие вспомогательного вещества, винной кислоты [8]. Различный риск ЖКК на фоне приема апиксабана и ривароксабана (более высокий при приеме последнего) по сравнению с варфарином может быть объясним разницей в кратности приема

препаратов и, следовательно, в достижении пика концентрации [9].

Риск ЖКК на фоне приема ПОАК по сравнению с АВК: результаты мета-анализов и не прямых сравнений на основе данных рандомизированных исследований

Мета-анализ исследований RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE, проведенный учеными из различных стран и опубликованный в 2014 г., также продемонстрировал, что в объединенной популяции пациентов, принимающих ПОАК, при статистически значимо меньшем риске инсульта и системных эмболий, ВЧК и общей смертности, а также при сопоставимом с варфарином риске крупных кровотечений риск развития ЖКК оказывается статистически значимо выше (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,01-1,55; $p=0,043$) [10].

В 2013 г. были опубликованы результаты крупного мета-анализа РКИ по изучению ПОАК при различных показаниях (ФП, ОКС, ТГВ/ТЭЛА, профилактика ТЭО после ортопедических операций), проведенного в Голландии с участием более 150 тыс пациентов. Анализ показал, что общий риск развития ЖКК при приеме ПОАК оказывается выше, чем при назначении стандартной терапии (НМГ, варфарина или ацетилсалициловой кислоты в зависимости от показаний) (ОШ 1,45; 95% ДИ 1,07-1,97). Однако среди включенных исследований наблюдалась статистическая неоднородность, и последующий анализ подгрупп показал, что данные различия были существенны только у пациентов с ТГВ/ТЭЛА (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,03-2,44) и ОКС (ОШ 5,21; 95% ДИ 2,58-10,53) и только для двух ПОАК: дабигатрана (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,29-1,93) и ривароксабана (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,21-1,82). Для остальных показаний, а также для апиксабана и эдоксабана различия оказались статистически незначимыми [11].

Учитывая невозможность проведения крупных исследований с прямым сравнением ПОАК, в поисках ответа на вопрос, какой из них является наиболее безопасным в отношении кровотечений, проведен ряд не прямых сравнений препаратов (на основании данных РКИ). При всех очевидных недостатках подобных сравнений (в первую очередь, различные популяции больных и отличия в определении конечных точек наблюдения) такой подход дает хотя бы приблизительное представление относительно сопоставимости антикоагулянтов в отношении эффективности и безопасности. Согласно одному из анализов исследований RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE, проведенному учеными Великобритании и Дании, опубликованному в 2012 г., доля крупных кровотечений оказалась статистически значимо меньше при приеме апиксабана по сравнению с дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут (на 26% – ОШ

0,7; 95% ДИ 0,61-0,91; $p=0,003$) и ривароксабаном (на 34% – ОШ 0,66; 95% ДИ 0,54-0,81; $p<0,001$), а также при приеме дабигатрана в дозе 110 мг по сравнению с ривароксабаном (на 23% – ОШ 0,77; 95% ДИ 0,63-0,94; $p=0,011$). Доля ЖКК, ассоциированных с приемом апиксабана, была статистически значимо меньше таковой на фоне приема максимальной дозы дабигатрана (на 41% – ОШ 0,59; 95% ДИ 0,42-0,83; $p=0,003$) [12]. Учитывая тот факт, что популяция пациентов, включенная в исследование ROCK-ET-AF, имела больший риск инсульта по сравнению с больными в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE при проведении анализа подгрупп пациентов, имеющих одинаковое количество баллов по шкале CHADS2 (больше трех), статистически значимо реже крупные кровотечения случались при приеме апиксабана по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,55-0,87) [13].

Таким образом, на основании информации, полученной в РКИ, и использующих эти данные последующих не прямых сравнениях и мета-анализах, можно предположить, что риск развития ЖКК при приеме, в первую очередь, дабигатрана и ривароксабана, оказывается выше, чем при приеме варфарина и, по всей вероятности, апиксабана.

Данные пострегистрационных исследований.
Появление данных, опровергающих предположение о повышенном риске ЖКК на фоне ПОАК
Результаты проекта по фармаконадзору в США и проспективных обсервационных исследований дабигатрана и ривароксабана

Принимая во внимание очевидное несовершенство не прямых сравнений, а также ожидаемо большее число геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтов, прежде всего, варфарина в условиях реальной клинической практики (учитывая неизбежно менее жесткий отбор больных и контроль лечения, а также сопутствующую диету в случае приема варфарина), особенно важными представляются результаты пострегистрационных исследований.

Так, вскоре после одобрения дабигатрана у больных с ФП в США американская организация по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) получила большое количество сообщений о кровотечениях, возникших на фоне приема препарата, что послужило поводом для проведения проекта по фармаконадзору в 2010-2011 гг., в процессе которого регистрировались ВЧК и ЖКК у пациентов, получающих дабигатран и варфарин по поводу ФП. В процессе наблюдения выяснилось, что риски как ЖКК, так и ВЧК при приеме дабигатрана были ниже таковых при приеме варфарина (1,6 против 3,5 событий/100000 дней для ЖКК) [14].

Большое количество кровотечений, зарегистрированных на начальных этапах применения дабигатрана, авторы объясняли различными причинами, например, эффектом Вебера, заключающимся в том, что врачи сообщают о нежелательных явлениях на фоне приема новых препаратов гораздо чаще, чем при приеме давно используемых лекарственных средств с ожидаемыми побочными эффектами.

Данные ретроспективных исследований. Влияние возраста больных на риск ЖКК. Прицельный пересмотр результатов рандомизированных исследований

В последующие годы по всему миру было проведено большое количество ретроспективных исследований, задачей которых было изучение эффективности и безопасности ПОАК, в т.ч. риска ЖКК на фоне приема препаратов в реальной практике. В большинстве исследований оценивалось применение пероральных антикоагулянтов у больных с ФП, однако в некоторых работах учитывались и другие показания к приему препаратов. Анализ проведенных исследований также позволяет предположить, что возраст пациентов может быть предиктором более высокого риска ЖКК у больных, принимающих ПОАК, и кровотечения на фоне приема данных препаратов случаются чаще по сравнению с варфарином лишь у больных старческого возраста.

Одним из исследований, результаты которого подтверждают гипотезу о более высоком риске ЖКК на фоне приема дабигатрана, является анализ базы данных, проведенный в США в 2010-2012 гг., включающий почти 65 тыс больных с ФП. Как и в исследовании RE-LY, при сопоставимых или лучших показателях эффективности и других конечных точках безопасности риск ЖКК в группе дабигатрана оказался незначительно, но выше, чем в группе варфарина (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,02-1,22) [15].

В данных работах не проводился поиск возможной взаимосвязи возраста пациентов с риском ЖКК. Однако в ряде пострегистрационных исследований проводился анализ клинических баз данных, а также пересмотр данных, полученных в РКИ, были выделены отдельные подгруппы больных в зависимости от возраста и проведен анализ интересующих исходов в каждой из подгрупп.

Так, в исследовании, проведенном в США в 2010-2012 гг., представляющем собой анализ крупной базы данных с вовлечением более 130 тыс пациентов с ФП, принимающих варфарин и дабигатран (в дозах 150 мг и 75 мг), был продемонстрирован более высокий риск ЖКК при приеме дабигатрана по сравнению с варфарином (у части больных, принимающих дозировку 150 мг и в объединенной популяции, принимающих обе дозы): ОШ 1,28 (95% ДИ 1,14-1,44;

$p < 0,001$) для объединенной популяции и ОШ 1,51 (95% ДИ 1,32-1,73) для дабигатрана в дозе 150 мг. Однако при проведении анализа подгрупп, выделенных с учетом возраста, а также пола оказалось, что повышенный риск ЖКК имел место лишь у мужчин старше 85 лет (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,04-2,32) и у женщин старше 75 лет (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,20-1,88 при возрасте 75-84 года и ОШ 2,18, 95% ДИ 1,61-2,97 у женщин старше 85 лет). У лиц моложе указанного возраста риск ЖКК на фоне приема дабигатрана и варфарина был схожим [16].

К похожим выводам пришли исследователи в процессе анализа другой большой базы данных в США: в исследование было включено более 90 тыс пациентов с ФП и другими показаниями к приему дабигатрана в дозе 150 мг, ривароксабана и варфарина в 2010-2013 гг. Риск ЖКК при приеме обоих ПОАК оказался такой же, как и при приеме варфарина (как для больных с ФП, так и без нее), однако после 65 лет вероятность развития ЖКК возрастала, и после 76 лет риск развития данного осложнения на фоне приема ПОАК превышал таковой на фоне варфарина: при приеме дабигатрана для пациентов с ФП (ОШ 2,49; 95% ДИ 1,61-3,83), при приеме ривароксабана – для больных с ФП (ОШ 2,91; 95% ДИ 1,65-4,81) и без нее (ОШ 4,58; 95% ДИ 2,40-8,72) [17].

Группа канадских ученых, проанализировав различные базы данных с 1999 по 2013 г., пришла к выводу, что риск ЖКК у пациентов с ФП, принимающих дабигатран, выше, чем у больных на фоне приема варфарина в случае, если их возраст старше 75 лет (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,14-1,50), среди пациентов моложе 75 лет разницы по обсуждаемому признаку выявлено не было [18].

Лишь при проведении ретроспективного анализа базы данных США, включающего более 9 тыс пациентов с ФП, принимающих варфарин или дабигатран в 2010-2011 гг., было продемонстрировано, что риск ЖКК в группе дабигатрана был выше, чем в группе варфарина независимо от возраста (ОШ 1,95, 95% ДИ 1,60-2,38 у больных до 75 лет и ОШ 1,85, 95% ДИ 1,60-2,14 – после 75 лет) [19].

В исследовании ARISTOTLE разделение больных на подгруппы в зависимости от возраста не влияло на конечные точки эффективности и безопасности, однако число крупных кровотечений ожидаемо повышалось с возрастом как в группе апиксабана, так и в группе варфарина [7]. При последующем анализе данных этого исследования, прицельно оценивающего исходы, касающиеся эффективности и безопасности апиксабана в зависимости от возраста, было показано, что риск крупных кровотечений возрастает с возрастом больных (влияние возраста на риск именно ЖКК не рассматривалось). Так, крупные кровотечения случались у

1,34, 2,40 и 4,24% больных в год в группах пациентов <65, 65-75 и >75 лет соответственно (для пациентов старше 75 лет по сравнению с больными моложе 65 лет ОШ 2,18; 95% ДИ 1,69-2,81; $p < 0,001$) [20]. При другом анализе крупных кровотечений в исследовании ARISTOTLE было также отмечено, что возраст пациентов является независимым фактором, повышающим риск развития любых крупных кровотечений на фоне терапии апиксабаном (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,23-1,51; $p < 0,001$) [21].

В 2019 г. был опубликован еще один большой ретроспективный анализ базы данных US Medicare, включивший наблюдения 448 944 пациентов с ФП и проведенный при поддержке FDA. Были включены пожилые пациенты (старше 65 лет) получавшие в рамках лекарственного страхования варфарин ($n=1\,883\,318$), стандартную дозу дабигатрана 150 мг 2 р/сут ($n=86\,198$), ривароксабан 20 мг/сут ($n=106\,389$) или апиксабан 5 мг 2 р/сут ($n=73\,039$) в период 2011-2015 гг. По сравнению с варфарином каждый из ПОАК характеризовался снижением относительного риска тромбозмболического инсульта, ВЧК и смертности. Частота большого экстракраниального кровотечения была выше при применении ривароксабана, ниже – апиксабана и сопоставимая – дабигатрана. Большое ЖКК, составившее до 82% всех экстракраниальных кровотечений было статистически значимо чаще в когортах дабигатрана (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,06-1,27) и ривароксабана (ОШ 1,48, 95% ДИ 1,36-1,60) и ниже при применении апиксабана (ОШ 0,52, 95% ДИ 0,45-0,60). В парах ПОАК было отмечено увеличение риска больших ЖКК у ривароксабана по сравнению с дабигатраном (ОШ 1,27, 95% ДИ 1,16-1,40), у апиксабана же по сравнению и с ривароксабаном и с дабигатраном наблюдалось снижение этого риска (соответственно для пары ривароксабан-апиксабан ОШ 2,83, 95% ДИ 2,47-3,25; для пары дабигатран-апиксабан ОШ 2,23, 95% ДИ 1,93-2,58) [22].

Следует отметить, что в данную работу вошли исходы лечения только пациентов старшей возрастной группы, и не учитывались аспекты эффективности и безопасности у более молодых пациентов.

Прицельного анализа, выделяющего возрастные когорты больных и отдельно оценивающего исходы в этих группах, в исследованиях ROCKET AF и ENGAGE первично не проводилось, однако при последующих анализах ЖКК в данных исследованиях было также продемонстрировано, что возраст пациентов является независимым фактором, повышающим риск развития ЖКК (ОШ 1,11, 95% ДИ 1,06-1,17, $p < 0,0001$ при приеме ривароксабана и ОШ 1,02, $p=0,0345$ при приеме эдоксабана) [23,24].

Среди исследований, демонстрирующих одинаковый риск ЖКК на фоне приема различных антикоагу-

лянтов, представляет интерес анализ большой базы данных, проведенный в США в 2010-2012 гг., включающий более 45 тыс пациентов, принимающих варфарин, дабигатран и ривароксабан. В ходе работы не было выявлено значимых различий в отношении риска развития ЖКК при сравнении дабигатрана с варфарином, ривароксабана с варфарином [25]. В исследовании было также оценено влияние возраста на риск ЖКК, но различий в отношении риска крупных ЖКК при приеме всех изучаемых антикоагулянтов как в возрастной группе до, так и после 65 лет, выявлено не было.

При проведенном в США в 2010-2012 гг. анализе базы данных, в которую было включено более 25 тыс пациентов с ФП, принимающих варфарин или дабигатран, выявлено, что риск крупных ЖКК, так же, как и любых крупных кровотечений, был сходным у больных, принимающих дабигатран и варфарин [26].

Исследователи из Канады и США, проанализировав одну из баз данных США, включавшей более 18 тыс пациентов, принимающих ривароксабан и варфарин, в 2011-2012 гг. также пришли к выводу об отсутствии статистически значимых различий в отношении риска ЖКК на фоне приема обоих препаратов [27].

Данные прямых сравнений ПОАК и исследований апиксабана

Исследования с прямым сравнением ПОАК между собой практически отсутствуют. В небольшом ретроспективном анализе медицинской документации из двух госпиталей США, при котором непосредственно сравнивалась безопасность дабигатрана и ривароксабана, суммарно включающем 374 пациентов, различий в риске развития ЖКК на фоне приема двух ПОАК выявлено не было: доли больных, перенесших ЖКК, составили 5,3% и 4,8% соответственно [28].

В связи с более поздним появлением апиксабана и эдоксабана пострегистрационных исследований по изучению их эффективности и безопасности значительно меньше. Суммарные результаты по риску крупных ЖКК на основании данных обсервационных исследований представлены в табл. 1. Обсуждение результатов наиболее крупных из них с изучением безопасности в т.ч. апиксабана приведено ниже.

В 2017 г. были опубликованы результаты большой работы, проведенной в США, также представляющей из себя ретроспективный анализ крупной базы данных, включающей более 180 тыс пациентов с ФП, получающих с 2013 по 2014 гг. один из трех ПОАК: дабигатран, ривароксабан или апиксабан и варфарин, выступающий препаратом сравнения. При анализе ЖКК оказалось, что риск их развития на фоне дабигатрана и варфарина не отличается, выше на фоне приема ривароксабана (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,23-1,48;

Table 1. Risk of major gastrointestinal bleeding with oral anticoagulants: results of observational studies

Таблица 1. Риск больших ЖКК на фоне приема оральных антикоагулянтов: результаты обсервационных исследований

Источник	ОШ (95% ДИ)
Дабигатран 150/110 мг против АВК	
Abraham N.S., 2015 [17]	0,79 (0,61-1,03)
Graham D.J., 2015 [16]	1,28 (1,14-1,44)
Lauffenburger J.C., 2015 [15]	1,11 (1,01-1,22)
Seeger J.D., 2015 [29]	0,97 (0,79-1,19)
Villines T.C., 2015 [26]	1,13 (0,94-1,37)
Yao X., 2016 [30]	1,03 (0,84-1,26)
Adeboyeje G., 2017 [31]	1,17 (1,04-1,32)
Amin A., 2017 [32]	1,02 (0,85-1,23)
Bengtson L.G.C., 2017 [33]	1,04 (0,88-1,22)
Forslund T., 2017 [34]	1,43 (1,07-1,90)
Go A.S., 2017 [35]	1,04 (0,83-1,30)
Hohnloser S.H., 2017 [36]	1,06 (0,77-1,46)
Hohnloser S.H., 2018 [37]	0,93 (0,73-1,19)
Graham D.J. 2019 [22]	1,16 (1,06-1,27)
Апиксабан против АВК	
Yao X., 2016 [30]	0,51 (0,37-0,70)
Adeboyeje G., 2017 [31]	0,82 (0,63-1,06)
Amin A., 2017 [32]	0,63 (0,52-0,76)
Forslund T., 2017 [34]	1,13 (0,79-1,63)
Hohloser S.H., 2017 [36]	0,54 (0,38-0,77)
Hohloser S.H., 2018 [37]	0,71 (0,59-0,85)
Li X., 2018 [38]	0,62 (0,54-0,72)
Graham D.J. 2019 [22]	0,52 (0,45-0,60)
Ривароксабан против АВК	
Abraham N.S., 2015 [17]	0,93 (0,69-1,25)
Yao X., 2016 [29]	1,21 (1,02-1,43)
Adeboyeje G., 2017 [31]	1,00 (0,87-1,16)
Amin A., 2017 [32]	1,35 (1,23-1,48)
Bengtson L.G.C., 2017 [33]	1,10 (0,62-1,96)
Forslund T., 2017 [34]	1,28 (0,91-1,80)
Hohloser S.H., 2017 [36]	1,46 (1,25-1,70)
Norby F.L., 2017 [39]	1,07 (0,95-1,20)
Chrischilles E.A., 2018 [40]	1,47 (1,29-1,67)
Hohloser S.H., 2018 [37]	1,35 (1,20-1,51)
Graham D.J. 2019 [22]	1,48 (1,36-1,60)
Апиксабан против дабигатрана	
Abraham N.S., 2017 [41]	0,39 (0,27-0,58)
Adeboyeje G., 2017 [31]	0,70 (0,53-0,92)
Ривароксабан против дабигатрана	
Abraham N.S., 2017 [41]	1,20 (1,00-1,45)
Adeboyeje G., 2017 [31]	0,85 (0,72-1,01)
Norby F.L., 2017 [39]	1,28 (1,06-1,54)
Graham D.J. 2019 [22]	1,27 (1,16-1,40)
ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, АВК – антагонисты витамина К	
Представленные данные, приведенные авторами анализа, не дают возможности сделать заключение по сравнению препаратов.	

$p < 0,001$) и ниже у пациентов, принимающих апиксабан, по сравнению с больными, принимающими варфарин (ОШ 0,63; 95% ДИ 0,52-0,76; $p < 0,001$) [32].

Другое заслуживающее внимания исследование по изучению риска развития ЖКК на фоне антикоагулянтной терапии опубликовано британскими учеными в 2016 г. Проведен анализ большого количества баз данных по всему миру, включено более 50 тыс. пациентов, получающих антикоагулянтную терапию по различным показаниям. Целью работы было изучение безопасности всех четырех ПОАК, а также варфарина и НМГ. Отдельно был оценен риск всех ЖКК и крупных ЖКК. Важной особенностью исследования является проведенный сравнительный анализ различных ПОАК между собой, а не только сравнение со стандартной терапией (варфарином или НМГ). В результате анализа различий по числу крупных ЖКК между изучаемыми антикоагулянтами выявлено не было, а риск развития всех ЖКК при использовании ингибиторов X фактора (в объединенной популяции больных) оказался существенно ниже, чем при использовании варфарина (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,07-0,76) и дабигатрана (ОШ 0,24; 95% ДИ 0,07-0,77) [42].

В 2017 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования безопасности различных антикоагулянтов (варфарина, дабигатрана, ривароксабана и апиксабана), в которое было включено более 44 тыс. пациентов с неклапанной ФП в период с 2009 по 2016 г.г., на основе крупной медицинской базы данных США. Как и в описанной выше работе британских ученых, в данном исследовании ПОАК сравнивались не только с варфарином, но и между собой. При сравнении ПОАК с варфарином было выявлено несколько большее число ЖКК на фоне приема дабигатрана (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,04-1,32), различий по уровню ЖКК между другими ПОАК и варфарином обнаружено не было. При прямом сравнении ПОАК между собой было выявлено большее число ЖКК, ассоциированных с дабигатраном, по сравнению с апиксабаном (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,09-1,88) [31].

Другим ретроспективным исследованием с прямым сравнением ПОАК между собой является анализ большой базы данных США, включающий более 55 тысяч

больных с ФП, принимающих дабигатран, ривароксабан и апиксабан с 2010 по 2015 гг., однако в данной работе ЖКК, отнесенные к крупным кровотечениям, не рассматривались в качестве отдельной конечной точки. Риск крупных кровотечений оказался значимо выше при приеме ривароксабана по сравнению с дабигатраном (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,10-1,53; $p < 0,01$) и ниже при приеме апиксабана по сравнению как с дабигатраном (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,36-0,70; $p < 0,001$), так и ривароксабаном (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,28-0,54; $p < 0,001$) [43].

Заключение

В крупных РКИ продемонстрирован более высокий риск развития ЖКК для ряда ПОАК (дабигатрана в дозе 150 мг, ривароксабана, эдоксабана в дозе 60 мг). Однако анализ большинства постмаркетинговых исследований, включающих большое количество пациентов по всему миру, позволяет сделать вывод об относительно сопоставимой безопасности ПОАК и АВК в отношении встречаемости ЖКК в клинической практике, хотя результаты ряда подобных работ и свидетельствуют о более частом развитии ЖКК на фоне приема ривароксабана и дабигатрана, по крайней мере, у пациентов старческого возраста. В обсуждаемой ситуации апиксабан представляется самым безопасным из ПОАК. Информация об использовании эдоксабана в клинической практике на настоящий момент слишком скудна и не позволяет делать каких-либо предположений о его геморрагической безопасности. Таким образом, для всесторонней оценки встречаемости ЖКК на фоне приема антикоагулянтов необходимо проведение более масштабных наблюдений с включением большего количества пациентов, принимающих различные пероральные антикоагулянты.

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

Relationships and Activities: the publication was supported by Pfizer, which did not affect the authors' own opinions.

References / Литература

1. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):492-501. DOI:10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00003.
2. Coleman CI, Sobieraj DM, Winkler S, et al. Effect of pharmacological therapies for stroke prevention on major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2012;66(1):53-63. DOI:10.1111/j.1742-1241.2011.02809.x.
3. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of upper gastrointestinal bleed and intracranial bleed with anticoagulants: cohort study to derive and validate the Qbleed scores. *BMJ.* 2014;349:g4606. DOI:10.1136/bmj.g4606.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
8. Baglin T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban. *Br J Haematol.* 2013;163(2):160-7. DOI:10.1111/bjh.12502.
9. Desai J, Kolb JM, Weitz JJ, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants--defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost.* 2013;110(2):205-12. DOI:10.1160/TH13-02-0150.
10. 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.
11. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;145(1):105-112.e15. DOI:10.1053/j.gastro.2013.02.041.
12. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(8):738-46. DOI:10.1016/j.jacc.2012.03.019.
13. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(4):480-6. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965988.
14. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1272-4. DOI:10.1056/NEJMp1302834.
15. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, et al. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(4):e001798. DOI:10.1161/JAHA.115.001798.
16. Graham DJ, Reichman ME, Werneck M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131(2):157-64. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
17. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1857-66. DOI:10.1136/bmj.h1857.
18. Avgil-Tsodik M, Jackevicius CA, Essebag V, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2015;115(1):152-60. DOI:10.1160/TH15-03-0247.
19. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2015;175(1):18-24. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.5398.
20. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1864-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehu046.
21. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(20):2141-7. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.549.
22. Graham DJ, Baro E, Zhang R, et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019;132(5):596-604.e11. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.12.023.
23. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(21):2271-81. DOI:10.1016/j.jacc.2015.09.024.
24. Aisenberg J, Prapatti Chatterjee-Murphy P, Flack KF, et al. Gastrointestinal Bleeding With Edoxaban Versus Warfarin: Results From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018;11(5):e003998. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003998.
25. Chang HY, Zhou M, Tang W, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1585-91. DOI:10.1136/bmj.h1585.
26. Villines TC, Schnee J, Fraeman K, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost.* 2015;114(6):1290-8. DOI:10.1160/TH15-06-0453.
27. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(7):1317-25. DOI:10.1185/03007995.2014.907140.
28. Sherid M, Sifuentes H, Sulaiman S, et al. Risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran: a head-to-head comparative study with rivaroxaban. *Digestion.* 2014;90(2):137-46. DOI:10.1159/000365967.
29. Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, et al. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2015;114(6):1277-89. DOI:10.1160/TH15-06-0497.
30. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e003725. DOI:10.1161/JAHA.116.003725.
31. Adebeye G, Sylwestrak G, Barron JJ, et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(9):968-78. DOI:10.18553/jmcp.2017.23.9.968.
32. Amin A, Keshishian A, Trocio J, et al. Risk of stroke/systemic embolism, major bleeding and associated costs in non-valvular atrial fibrillation patients who initiated apixaban, dabigatran or rivaroxaban compared with warfarin in the United States Medicare population. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(9):1595-604. DOI:10.1080/03007995.2017.1345729.
33. Bengtson LGS, Lutsey PL, Chen LY, et al. Comparative effectiveness of dabigatran and rivaroxaban versus warfarin for the treatment of non-valvular atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2017;69(6):868-76. DOI:10.1016/j.jicc.2016.08.010.
34. Forslund T, Wettermark B, Andersen M, et al. Stroke and bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Europace.* 2018;20(3):420-8. DOI:10.1093/europace/euw416.
35. Go AS, Singer DE, Toh S, et al. Outcomes of Dabigatran and Warfarin for Atrial Fibrillation in Contemporary Practice: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2017;167(12):845-54. DOI:10.7326/m16-1157.
36. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(8):618-28. DOI:10.1007/s00392-017-1098-x.
37. Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison to Phenprocoumon: Data from 61,000 Patients with Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):526-38. DOI:10.1160/TH17-10-0733.
38. Li X, Keshishian A, Hamilton M, et al. Apixaban 5 and 2.5 mg twice-daily versus warfarin for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation patients: Comparative effectiveness and safety evaluated using a propensity-score-matched approach. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191722. DOI:10.1371/journal.pone.0191722.
39. Norby FL, Bengtson LGS, Lutsey PL, et al. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus warfarin or dabigatran for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):238. DOI:10.1186/s12872-017-0672-5.
40. Chrischilles EA, Gagne JJ, Fireman B, et al. Prospective surveillance pilot of rivaroxaban safety within the US Food and Drug Administration Sentinel System. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(3):263-71. DOI:10.1002/pds.4375.
41. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, et al. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1014-1022.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2016.12.018.
42. Burr N, Lummis K, Sood R, et al. Risk of gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(2):85-93. DOI:10.1016/S2468-1253(16)30162-5.
43. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, et al. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in nonvalvular atrial fibrillation. *Chest.* 2016;150(6):1302-12. DOI:10.1016/j.chest.2016.07.013.

About the Authors / Сведения об авторах:

Аверков Олег Валерьевич [Oleg V. Averkov]

eLibrary SPIN 9284-7173, ORCID 0000-0002-3010-755X

Мищенко Лидия Никитична [Lydia N. Mishchenko]

ORCID 0000-0002-4189-1116

Особенности нежелательных явлений, проявляющихся поражением кожных покровов и придатков, обусловленные применением бета-адреноблокаторов

Матвеев А.В.^{1,2}, Егорова Е.А.^{1*}, Коняева Е.И.¹, Дормидор А.Г.³, Бекирова Э.Ю.¹

¹ Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Центр патологии органов кровообращения, Москва, Россия

Спустя более 50 лет после того, как пропранолол был представлен на фармацевтическом рынке в качестве препарата, способного снижать частоту сердечных сокращений, бета-адреноблокаторы (БАБ) по-прежнему широко применяются в фармакотерапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако использование данной группы препаратов имеет ряд ограничений, обусловленных, в первую очередь, нежелательными явлениями (НЯ), развивающимися при их применении. Цель нашего обзора – изучение особенностей развития НЯ со стороны кожных покровов и придатков при применении БАБ. Клинические проявления таких нежелательных явлений представляют собой развитие или усугубление протекания псориаза, красного плоского лишая, контактного дерматита, акроцианоза, болезни Рейно, алопеции, гипергидроза, витилиго, анафилаксии и кожных аллергических реакций. Истинный лекарственный псориаз возникает у пациентов, принимающих БАБ, без семейного или предшествующего анамнеза и чаще всего имитирует эритродермический псориаз и ладонно-подошвенный пустулезный псориаз. Системное применение БАБ может также сопровождаться обострением витилиго. У пациентов с сегментарным витилиго результаты доплерографической флоуметрии и ионтофореза показали усиление кровотока в очагах витилиго по сравнению с нормальной кожей. Развитие анафилактических реакций на фоне терапии БАБ может быть обусловлено модуляцией аденилатциклазы, которая может влиять на высвобождение анафилактогенных медиаторов, а также уменьшением выраженности сердечно-сосудистых компенсаторных изменений. Особенности развития подобных реакций может являться устойчивость пациентов к традиционному лечению, что обусловлено развитием парадоксальных рефлекторных ваготонических эффектов при использовании адреналина. Большинство из представленных НЯ могут представлять собой потенциальную угрозу для жизни и здоровья пациента, в связи с чем требуют дополнительного обсуждения.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, нежелательные реакции, псориаз, синдром Рейно, витилиго.

Для цитирования: Матвеев А.В., Егорова Е.А., Коняева Е.И., Дормидор А.Г., Бекирова Э.Ю. Особенности нежелательных явлений, проявляющихся поражением кожных покровов и придатков, обусловленные применением бета-адреноблокаторов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;17(5):779-784. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-12.

Peculiarities of Adverse Events Manifested by Injury of Skin and Skin Derivatives and Associated with Beta-blockers Use

Matveev A.V.^{1,2}, Egorova E.A.^{1*}, Konyayeva E.I.¹, Dormidor A.G.³, Bekirova E.Yu.¹

¹ Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

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

³ Center of the Blood Circulation Pathology, Moscow, Russia

More than 50 years after Propranolol was introduced to the pharmaceutical market as a drug that can lower the heart rate, beta-blockers (BAB) are still widely used in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases. However, the use of BAB has a number of limitations, first of all, due to adverse drug events (AE) that develop during their use. The purpose of our review was to study the features of the BAB AE manifested by injuries of the skin and its appendages. The clinical manifestations of them are the development or exacerbation of psoriasis, lichen planus, contact dermatitis, acrocyanosis, Raynaud's disease, alopecia, hyperhidrosis, vitiligo, anaphylaxis, and allergic skin reactions. True medicinal psoriasis occurs in patients taking BAB with no family or previous history and most often mimics erythrodermic psoriasis and palmar-plantar pustular psoriasis. Systemic use of BAB can also be accompanied by exacerbation of vitiligo. In patients with segmental vitiligo, the results of Doppler flowmetry and iontophoresis showed increased blood flow in vitiligo foci compared with normal skin. The development of anaphylactic reactions against the background of BAB therapy may be due to the modulation of adenylate cyclase, which can affect the release of anaphylactogenic mediators, as well as a decrease in the severity of cardiovascular compensatory changes. The peculiarities of the development of such reactions may be the resistance of patients to traditional treatment, which is due to the development of paradoxical reflex vagotonic effects when using adrenaline. Some of the mentioned AE may pose a potential threat to the life and health of the patient and therefore require additional discussion.

Keywords: beta-blockers, adverse event, psoriasis, Raynaud's syndrome, vitiligo.

For citation: Matveev A.V., Egorova E.A., Konyayeva E.I., Dormidor A.G., Bekirova E.Yu. Peculiarities of Adverse Events Manifested by Injury of Skin and Skin Derivatives and Associated with Beta-blockers Use. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;17(5):779-784. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-12.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): elena212007@rambler.ru

Received/Поступила: 25.01.2021

Accepted/Принята в печать: 29.01.2021

Введение

Возможность применения бета-адреноблокаторов (БАБ) в качестве антигипертензивных средств впервые была описана B.N. Prichard и P.M. Gillam более 50 лет назад [1]. Первые сообщения о терапевтическом применении пропранолола для лечения артериальной гипертензии (АГ) были опубликованы в 1964 г. [2,3]. На сегодняшний день 13 представителей группы БАБ могут быть использованы для перорального применения у пациентов с АГ [4].

Кроме того, представленная группа лекарственных средств может быть назначена пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, расслоение аорты, аритмии). Известно, что БАБ при ишемической болезни сердца приводят к неоспоримому увеличению выживаемости, кардиопротективному механизму в значительной степени за счет снижения частоты сердечных сокращений. Также эта группа лекарственных препаратов может быть полезна пациентам с АГ с гиперкинетическим типом кровообращения, при сопутствующей мигренозной головной боли и эссенциальном треморе [5,6].

Однако применение БАБ имеет ряд ограничений, обусловленных, в первую очередь, нежелательными явлениями (НЯ), развивающимися при их применении [7,8]. Развитие НЯ может быть обусловлено наличием бета-адренорецепторов в различных органах и тканях, что сопровождается неблагоприятными фармакологическими эффектами, возникающими при их блокаде [9]. К таким НЯ можно отнести развитие бронхоспазма, брадикардии, блокад сердца [10], длительную гипогликемию, перемежающуюся хромоту и синдром Рейно, а также нарушения со стороны центральной нервной системы, включающие бессонницу, ночные кошмарные сновидения и усталость [11]. Среди описанных в литературе НЯ, не ассоциированных с блокадой бета-адренорецепторов, можно выделить повышение титра антинуклеарных антител при применении ацебутолола, а также единичные случаи развития склерозирующего перитонита и кожно-глазного синдрома при назначении окспренолола и пропранолола [11].

Особого внимания заслуживает изучение НЯ при применении БАБ со стороны кожных покровов и придатков. Клинические проявления таких НЯ представляют собой развитие или усугубление протекания псориаза, красного плоского лишая, контактного дерматита, акроцианоза, болезни Рейно, алопеции, гипергидроза, витилиго, анафилаксии и кожных аллергических реакций. Некоторые из представленных НЯ могут представлять собой потенциальную угрозу для жизни и здоровья пациента, в связи с чем требуют дополнительного обсуждения.

Цель нашего обзора – изучение особенностей развития НЯ со стороны кожных покровов и придатков при применении БАБ.

Псориаз

В литературе достаточно часто встречаются данные о развитии псориазических высыпаний, возникающих при назначении определенных групп лекарственных препаратов, одной из которых является БАБ [12-14]. Лекарственные препараты могут привести к обострению раннее существующего псориаза, ускорению развития заболевания у предрасположенных лиц или к индукции псориазических поражений на клинически не пораженных участках кожи больных псориазом [15,16]. Истинный лекарственный псориаз возникает у пациентов, принимающих БАБ, без семейного или предшествующего анамнеза, и чаще всего имитирует эритродермический псориаз и ладонно-подошвенный пустулезный псориаз [17]. Отличием пустулезной формы заболевания является отсутствие поражений суставов и ногтей и изнурительное хроническое течение заболевания. В настоящее время не существует стандарта терапии ладонно-подошвенного пустулезного псориаза, однако в случае лекарственно-индуцированного псориаза одним из вариантов лечения может являться применение низких доз метотрексата [17].

Псориазические изменения ногтей могут быть обусловлены применением местных лекарственных форм БАБ (тимолол) для лечения глаукомы [19].

Проведение биопсии кожи в очагах поражения у пациентов, принимающих метопролол или атенолол, характеризовалось выявлением чрезмерной дегрануляции нейтрофилов в дерме, а применение неселективных БАБ (пропранолол, надолол, соталол) сопровождалось избыточным высвобождением протеолитических ферментов макрофагов [20]. Отмечено, что латентный период между приемом БАБ и развитием клинических симптомов псориаза может составлять до 12 мес [21].

Когортное проспективное исследование (1996-2008 гг.), проведенное в S. Wu и соавт. с участием 77728 медсестер женского пола, позволило выявить связь между применением БАБ и развитием псориаза. Отношение рисков развития псориаза для женщин, которые регулярно принимали исследуемую группу препаратов по сравнению с женщинами, которые никогда не применяли БАБ, составило 1,11 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,82-1,51) для 1-2 лет использования, 1,06 (95% ДИ 0,79-1,40) для 3-5 лет использования и 1,39 (95% ДИ 1,11-1,73) в течение 6 и более лет применения (p для тренда 0,009). Полученные результаты позволили исследователям предположить, что высокие риски развития псориаза могут

быть обусловлены длительным и регулярным применением БАБ [22].

Многочисленные исследования, посвященные изучению механизмов развития псориаза при применении БАБ, дали возможность выделить несколько основных из них:

- 1) снижение уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и внутриклеточного кальция при блокаде бета-адренорецепторов приводит к нарушению регуляции дифференцировки и одновременному стимулированию пролиферации кератиноцитов [23];
- 2) снижение уровня цАМФ может влиять на подвижность гранулоцитов, что может привести к индукции синтеза ДНК и митогенеза и, как следствие, способствовать образованию микроворсинок в гранулоцитах [24];
- 3) БАБ влияют на макрофагальные клетки кожи, стимулируя образование интерлейкина (ИЛ) 26, Т-хелперов 17, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-21 и фактора некроза опухоли-альфа [25,26].

Понимание специалистами здравоохранения основных механизмов развития псориаза при применении БАБ позволит своевременно выявлять причину развития данного НЯ, а также осуществлять рациональный подбор терапии для лечения псориаза [27].

Синдром Рейно

Основными клиническими проявлениями синдрома Рейно является бледность пальцев верхних конечностей, обусловленная спазмом сосудов и снижением кровотока в них, цианоз, развивающийся вследствие деоксигенации статической венозной крови, а также образование рубцов, сопровождающееся выраженными болевыми ощущениями [28]. Известно, что БАБ являются одной из групп лекарственных средств, способной вызывать или усугублять протекание синдрома Рейно за счет их влияния на тонус периферических сосудов [29]. Исследование, проведенное в Соединенных Штатах Америки, сообщило о том, что у 11% женщин и у 8% мужчин при применении БАБ наблюдается развитие синдрома Рейно [30]. В метаанализе, проведенном в 2012 г. на основании 13 исследований с участием 1012 пациентов, частота встречаемости синдрома Рейно в качестве нежелательной реакции БАБ составила 14,7% [31].

Метаанализ 38 проспективных рандомизированных клинических исследований, позже проведенный С. Khouri и соавт., был направлен на проведение сравнительной оценки рисков развития периферической вазоконстрикции при применении различных представителей группы БАБ [32]. Продолжительность включенных в анализ многоцентровых рандомизированных клинических исследований составляла от

4 до 468 нед, в большинстве из них присутствовала группа активного контроля (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, тиазидные диуретики, альфа-адреноблокаторы). Распространенность периферической вазоконстрикции среди пациентов, получающих БАБ, составила 7% (1966 из 28072). Важно отметить, что в группах плацебо и активного контроля соответствующие показатели составили 4,6% (555 из 12060) и 1,7% (305 из 17492) ($p < 0,001$). Результаты метаанализа, проведенного С. Khouri и соавт. с целью изучения особенностей влияния дополнительных свойств БАБ на их способность вызывать периферическую вазоконстрикцию, позволили выявить, что наличие внутренней симпатомиметической активности и сосудорасширяющих свойств БАБ снижает риски развития синдрома Рейно, однако высокое сродство препаратов к бета₁-адренорецепторам не является защитным фактором в развитии представленного синдрома [32].

Дальнейшее изучение особенностей развития синдрома Рейно в зависимости от вторичных свойств препаратов группы БАБ (неселективные, бета₁-адреноблокаторы, БАБ с внутренней симпатомиметической активностью [ВСМА]) дало возможность получить следующие показатели отношения шансов периферической вазоконстрикции в каждой группе соответственно: 2,53 (95% ДИ 1,39-4,61), 1,67 (95% ДИ 1,29-2,17), 1,24 (95% ДИ 0,7-2,19) [33]. Таким образом, повышенный риск вазоконстрикции по сравнению с плацебо наблюдался при применении неселективных и бета₁-селективных представителей группы. Наличие у препаратов ВСМА или способности к вазодилатации является факторами снижения риска развития синдрома Рейно. Это обусловлено, вероятнее всего, тем, что БАБ с ВСМА вызывают меньшее падение сердечного выброса и не приводят к рефлекторной вазоконстрикции [33]. Пиндолол является БАБ с самым высоким уровнем ВСМА, более низкими показателями ВСМА обладают ацебуталол, целипролол, окспренолол.

Исследование, проведенное в Великобритании с участием 7659 пациентов с АГ в общей практике, подтверждает эту информацию. Симптомы, связанные с периферической вазоконстрикцией, были более выражены у пациентов, принимавших БАБ, по сравнению с группами пациентов, применяющих другие виды лечения АГ (4,1% против 0,2%). Однако пациенты, принимавшие БАБ с ВСМА, значительно реже жаловались на похолодание конечностей, чем пациенты, принимающие другие БАБ (3,1% против 5,2%) [34].

Интерес может представлять развитие синдрома Рейно сосков при применении лабеталола у беременных женщин. Три подобных случая были зарегистри-

рованы в Нидерландском центре фармаконадзора на основании данных, полученных в виде добровольной отчетности о НР на лекарственные средства. Важно отметить, что во всех представленных случаях возникновение похолодания сосков совпало по времени с максимальной концентрацией лабеталола в плазме крови беременных женщин [35]. Единичные случаи развития синдрома Рейно сосков при применении лабеталола были официально зарегистрированы в Соединенном Королевстве и США [36,37].

Высокая распространенность синдрома Рейно при применении БАБ свидетельствуют о необходимости тщательного мониторинга и подбора альтернативных методов фармакотерапии пациентов, имеющих в анамнезе синдром Рейно [32].

Витилиго

Системное применение БАБ может сопровождаться обострением витилиго [38]. У пациентов с сегментарным витилиго результаты доплеровской флоуметрии и ионтофореза показали усиление кровотока в очагах витилиго по сравнению с нормальной кожей. У представленных пациентов также наблюдалась повышенная плотность альфа- и бета-адренорецепторов [39]. Эти исследования подтверждают необходимость контроля пациентов с витилиго при применении БАБ [40].

Заслуживает внимания исследование М.Е. Choi и соавт., направленное на изучение потенциального антимеланогенетического эффекта карведилола (неселективного БАБ со слабой альфа₁-адреноблокирующей активностью) [41]. Авторами исследования оценивалась цитотоксичность карведилола в отношении нормальных меланоцитов кожи с помощью анализа пролиферации клеток. Нормальные меланоциты кожи обрабатывали карведилолом в концентрации 2-10 мкМ в течение 4 сут. Результаты исследования позволили определить, что лечение карведилолом дозозависимо снижало содержание меланина, при этом не оказывая влияния на жизнеспособность нормальных меланоцитов кожи. Обработка кожи 8 мкМ карведилола в течение 96 ч способствовала снижению уровня меланина на 28,36%. Дальнейшее изучение влияния карведилола на нормальные меланоциты кожи позволило выявить сопутствующее снижение уровня тирозиназы на 28,48% через аналогичный период времени, а также снижение (через 72 ч) уровня белка ассоциированного с микрофальмией фактора транскрипции, являющегося центральным фактором транскрипции меланогенеза. Дальнейшее изучение позволило авторам исследования предположить, что карведилол эффективно подавляет меланогенез в меланоцитах путем ингибирования передачи сигналов цАМФ/протеинкиназы A/ CREB (cAMP response element-binding protein), что дает возможность допустить

использование представленного препарата в качестве отбеливающего компонента [41].

Анафилактические реакции

Терапию БАБ возможно ассоциировать с увеличением степени тяжести и частоты развития анафилактических реакций, что может быть обусловлено модуляцией аденилатциклазы, которая способна влиять на высвобождение анафилактогенных медиаторов [42], а также уменьшением выраженности сердечно-сосудистых компенсаторных изменений [43]. Особенности развития подобных реакций может являться устойчивость пациентов к традиционному лечению, что обусловлено развитием парадоксальных рефлекторных ваготонических эффектов при использовании адреналина [44,45].

Изучение предикторов тяжелой анафилаксии, включая влияние применения препаратов группы ингибиторов АПФ и БАБ, было проведено S.G. Brown [46]. В ретроспективном исследовании изучены 1149 системных реакций гиперчувствительности у пациентов, находившихся в отделениях неотложной помощи, включая пациентов детского возраста и взрослых. При проведении простой логистической регрессии применение БАБ было ассоциировано с увеличением тяжести анафилактической реакции [46].

Lee S. и соавт. было проведено исследование, посвященное изучению влияния антигипертензивных препаратов на риски поражения органов и систем и увеличения вероятности госпитализации пациентов с анафилаксией (302 случая) [47]. Отношение шансов между применением антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ, БАБ, диуретики) и поражением трех или более систем органов при развитии анафилаксии составило 2,8 (95% ДИ 1,5-5,2; $p=0,0008$), отношение рисков, связанных с госпитализацией пациента, составило 4,0 (95% ДИ 1,9-8,4; $p=0,0001$). Результаты исследования подтвердили, что использование антигипертензивных препаратов, в т.ч. БАБ, у пациентов с анафилаксией связано со значительным вовлечением систем органов и высокими шансами госпитализации, независимо от возраста, пола, предполагаемого триггера или ранее существовавшего заболевания легких. Авторы исследования предполагают, что тяжесть анафилаксии у пациентов, принимающих БАБ, могла быть связана с обострением бронхоспазма, снижением сократимости сердца или ослабленной реакцией на адреналин, используемый для лечения [47].

Обзор большого количества исследований, посвященных влиянию антигипертензивных препаратов группы БАБ и ингибиторов АПФ на риски развития анафилаксии, проведенный С.А. Соор и соавт., позволил авторам исследования прийти к выводу, что

пациентам с риском анафилаксии и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе рекомендуется избегать применения БАБ [48]. Однако стоит учитывать, что у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией применение БАБ и ингибиторов АПФ увеличивает продолжительность жизни [48].

В исследовании W. Francuzik и соавт. изучены случаи рефрактерной анафилаксии (n=42), выявленных в Европейском реестре анафилаксии (11596 случаев), с дальнейшим сравнительным анализом представленных случаев с контрольной группой случаев тяжелой анафилаксии (n=4820) [49]. Полученные результаты свидетельствуют, что лекарственные препараты чаще вызывают рефрактерную анафилаксию (50% случаев, $p < 0,0001$) по сравнению с другими случаями тяжелой анафилаксии (19,7%). В 6 из представленных случаев (14,3%) рефрактерная анафилаксия была ассоциирована с сопутствующим применением пациентами препаратов группы БАБ, что подтверждает представленные выше результаты [49].

Новые данные о возможном влиянии БАБ на тяжесть развития анафилаксии были представлены W. Francuzik и соавт. в исследовании Европейского реестра анафилаксии, направленном на изучение особенностей развития анафилаксии, вызванной ядом насекомых [50]. Использование пациентами лекарственных препаратов группы БАБ на момент возникновения анафилактической реакции на укус насекомых ассоциировалось с более тяжелыми клиническими проявлениями анафилаксии и появлением выраженных сер-

дечно-сосудистых симптомов (остановка сердца, боль в груди). Важно отметить, что полученные данные были сопоставимы между пациентами с анафилаксией, обусловленной ядом насекомых, и без нее ($p=0,144$) [50].

Анализ исследований, посвященных вопросу развития рефрактерной анафилаксии на фоне применения БАБ, позволил определить, что большинство из них представлены изучением серии случаев или ретроспективными данными. По нашему мнению широкое применение БАБ в клинической практике свидетельствует о необходимости проведения проспективных рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению особенностей развития анафилактических реакций при применении БАБ у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы и без нее.

Закключение

Совокупность НЯ БАБ ограничивает их применение у некоторых категорий пациентов, несмотря на имеющиеся благоприятные эффекты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [51].

В нашем обзоре представлены особенности развития редких НЯ группы БАБ со стороны кожных покровов и придатков, требующих особого внимания клиницистов вследствие их тяжести (анафилактоидные реакции) и отсроченности возникновения (псориаз, витилиго).

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

References / Литература

1. Prichard BN, Gillam PM. Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. *Br Med J*. 1964;2(5411):725-27. DOI:10.1136/bmj.2.5411.725.
2. Ogorodowczyk M, Dettlaff K, Jelinska A. Beta-Blockers: Current State of Knowledge and Perspectives. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(1):40-54. DOI:10.2174/1389557515666151016125948.
3. Wysong CS, Opie LH. β -Blockers as initial therapy for hypertension. *JAMA*. 2013;310(17):1851-2. DOI:10.1001/jama.2013.277510.
4. do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, et al. Three Generations of β -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2019;15(1):22-31. DOI:10.2174/1573402114666180918102735.
5. Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res*. 2017;124:116-25. DOI:10.1016/j.phrs.2017.07.026.
6. Wong GW, Boyda HN, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD007451. DOI:10.1002/14651858.CD007451.pub2.
7. Mann SJ. Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(1):54-65. DOI:10.1016/j.jash.2016.11.007.
8. Kendall MJ, Beeley L. Beta-adrenoceptor blocking drugs: adverse reactions and drug interactions. *Pharmacol Ther*. 1983;21(3):351-69. DOI:10.1016/0163-7258(83)90060-8.
9. Martimyanova LA, Makienko NV, Usan NYu. Beta-adrenoblockers in a therapeutic clinic. *Bulletin of KhNU im. V.N. Karazin. Medicine series*. 2008;16(831):95-103. (In Russ.) [Мартимьянова Л.А., Макиенко Н.В., Усан Н.Ю. Блокаторы бета-адренорецепторов в терапевтической клинике. Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. Серия Медицина. 2008;16(831):95-103].
10. Lama PJ. Systemic adverse effects of beta-adrenergic blockers: an evidence-based assessment. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(5):749-60. DOI:10.1016/S0002-9394(02)01699-9.
11. Frishman WH. Beta-adrenergic receptor blockers. Adverse effects and drug interactions. *Hypertension*. 1988;11(3):II21-II29. DOI:10.1161/01.hyp.11.3.pt_2.ii21.
12. O'Brien M, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(5):426-32.
13. Yilmaz MB, Turhan H, Akin Y, et al. Beta-blocker-induced psoriasis: a rare side effect--a case report. *Angiology*. 2002;53(6):737-9. DOI:10.1177/000331970205300617.
14. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2017;7:87-94. DOI:10.2147/PTT.S126727.
15. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(3):159-65. DOI:10.2165/00128071-200001030-00003.
16. Dika E, Varotti C, Bardazzi F, et al. Drug-induced psoriasis: an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score. *Cutan Ocul Toxicol*. 2006;25(1):1-11. DOI:10.1080/15569520500536568.
17. Stanford CW, Kollipara R, Melookaran AM, et al. Palmoplantar pustular psoriasis following initiation of a beta-blocker: disease control with low-dose methotrexate. *Cutis*. 2014;94(3):153-5.
18. Sehgal VN, Dogra S, Srivastava G, et al. Psoriasisform dermatoses. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74(2):94-9. DOI:10.4103/0378-6323.39688.
19. Glass LR, Nguyen M, Winn BJ, et al. Timolol drops causing reversible psoriatic fingernail changes. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(9):1134. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.1579.
20. Heng MC, Heng MK. Beta-adrenoceptor antagonist-induced psoriasiform eruption. Clinical and pathogenetic aspects. *Int J Dermatol*. 1988 ;27(9):619-27. DOI:10.1111/j.1365-4362.1988.tb02419.x.
21. Armstrong AW. Psoriasis Provoked or Exacerbated by Medications: Identifying Culprit Drugs. *JAMA Dermatol*. 2014;150(9):963. DOI:10.1001/jamadermatol.2014.1019.
22. Wu S, Han J, Li WQ, et al. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(9):957-63. DOI:10.1001/jamadermatol.2013.9957.
23. Halevy S, Livni E. Psoriasis and psoriasiform eruptions associated with propranolol—the role of an immunological mechanism. *Arch Dermatol Res*. 1991;283(7):472-3. DOI:10.1007/BF00371785.
24. Wu S, Han J, Li WQ, et al. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(9):957-63. DOI:10.1001/jamadermatol.2013.9957.
25. Levin A, Gottlieb AB. Specific targeting of interleukin-23p19 as effective treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):555-61. DOI:10.1016/j.jaad.2013.10.043.

26. McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nat Immunol*. 2009;10(3):314-24. DOI:10.1038/ni.1698.
27. Awad VM, Sakhamuru S, Kambampati S, et al. Mechanisms of Beta-Blocker Induced Psoriasis, and Psoriasis De Novo at the Cellular Level. *Cureus*. 2020;12(7):e8964. DOI:10.7759/cureus.8964.
28. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatol (Oxford)*. 2005;44(5):587-96. DOI:10.1093/rheumatology/keh552.
29. Roustit M, Khouri C, Blaise S, et al. Pharmacology of Raynaud's phenomenon. (in French). [Pharmacologie du phenomene de Raunald]. *Therapie*. 2014;69(2):115-28. DOI:10.2515/therapie/2013068.
30. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, et al. The incidence and natural history of Raynaud's phenomenon in the community. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1259-63. DOI:10.1002/art.20988.
31. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Raynaud's phenomenon: prevalence in an Italian population sample. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):506-10. DOI:10.1007/s10067-005-0077-1.
32. Khouri C, Jouve T, Blaise S, Carpentier P, et al. Peripheral vasoconstriction induced by β -adrenoceptor blockers: a systematic review and a network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(2):549-60. DOI:10.1111/bcp.12980.
33. Heintzen MP, Strauer BE. Peripheral vascular effects of beta-blockers. *Eur Heart J*. 1994;15(C):2-7. DOI:10.1093/eurheartj/15.suppl_c.2.
34. VandenBurg MJ, Evans SJW, Cooper WD, et al. Is the feeling of cold extremities experienced by hypertensive patients due to their disease or their treatment? *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;27(1):47-9.
35. Rolfes L, de Swart-Ruijter I, van Hunsel F. Labetalol for hypertension during pregnancy and nipple pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:254-5. DOI:10.1016/j.ejogrb.2014.09.041.
36. Avila-Vega J, Urrea-Mendoza E, Lee C. Raynaud's phenomenon of the nipple as a side-effect of labetalol: Case report and literature review. *Case Rep Womens Health*. 2019;23:e00135. DOI:10.1016/j.crw.2019.e00135.
37. McGuinness N, Cording V. Raynaud's phenomenon of the nipple associated with labetalol use. *J Hum Lact*. 2012;29(1):17-9. DOI:10.1177/0890334412467509.
38. Schallreuter KU. Beta-adrenergic blocking drugs may exacerbate vitiligo. *Br J Dermatol*. 1995;132:168-9. DOI:10.1111/j.1365-2133.1995.tb08660.x.
39. Wu CS, Yu HS, Chang HR, et al. Cutaneous blood flow and adrenoceptor response increase in segmental-type vitiligo lesions. *J Dermatol Sci*. 2000;23(1):53-62. DOI:10.1016/S0923-1811(99)00090-0.
40. Tatu AL, Elisei AM, Chioncel V, et al. Immunologic adverse reactions of β -blockers and the skin. *Exp Ther Med*. 2019;18(2):955-9. DOI:10.3892/etm.2019.7504.
41. Choi ME, Yoo H, Lee HR, et al. Carvedilol, an Adrenergic Blocker, Suppresses Melanin Synthesis by Inhibiting the cAMP/CREB Signaling Pathway in Human Melanocytes and Ex Vivo Human Skin Culture. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8796. DOI:10.3390/ijms21228796.
42. Lang DM. Anaphylactoid and Anaphylactic Reactions. *Hazards of beta-blockers. Drug-Safety*. 1995;12(5):299-304. DOI:10.2165/00002018-199512050-00002.
43. Goddet NS, Descatha A, Liberge O, et al. Paradoxical reaction to epinephrine induced by beta-blockers in an anaphylactic shock induced by penicillin. *Eur J Emerg Med*. 2006;13(6):358-60. DOI:10.1097/01.mej.0000217993.09364.35.
44. Toogood JH. Beta-blocker therapy and the risk of anaphylaxis. *CMAJ*. 1987;137(7):587-8.
45. Jacobs RL, Rake GW, Fournier DC, et al. Potentiated anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockade. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68(2):125-7. DOI:10.1016/0091-6749(81)90170-6.
46. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):371-6. DOI:10.1016/j.jaci.2004.04.029.
47. Lee S, Hess EP, Nestler DM, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1103-8. DOI:10.1016/j.jaci.2013.01.011.
48. Coop CA, Schapira RS, Freeman TM. Are ACE Inhibitors and Beta-blockers Dangerous in Patients at Risk for Anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1207-11. DOI:10.1016/j.jaip.2017.04.033.
49. Francuzik W, Dölle-Bierke S, Knop M, et al. Refractory Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry. *Front Immunol*. 2019;10:2482. DOI:10.3389/fimmu.2019.02482.
50. Francuzik W, Ruëff F, Bauer A, et al. Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: A case-control study of the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):653-62. DOI:10.1016/j.jaci.2020.06.008.
51. Pathak A, Mrabeti S. beta-Blockade for Patients with Hypertension, Ischemic Heart Disease or Heart Failure: Where are We Now? *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:337-348. DOI:10.2147/VHRM.S285907.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Матвеев Александр Васильевич [Aleksandr V. Matveev]

ORCID 0000-0002-6636-3950

Егорова Елена Александровна [Elena A. Egorova]

ORCID 0000-0003-4012-2523

Коняева Елена Ивановна [Elena I. Konyaeva]

ORCID 0000-0001-5301-8608

Дормидор Артур Геннадьевич [Artur G. Dormidor]

ORCID 0000-0002-3763-2680

Бекирова Эльвира Юсуфовна [Elvira Y. Bekirova]

ORCID 0000-0003-4097-2376

Взаимосвязь между химиотерапией и фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение

Авагимян А.А.^{1*}, Мкртчян Л.Г.¹, Геворкян А.А.¹, Конончук Н.Б.²,
Кактурский Л.В.³, Джндоян З.Т.¹

¹ Ереванский государственный медицинский университет,
Ереван, Республика Армения

² Минская городская клиническая больница скорой медицинской помощи,
Минск, Республика Беларусь

³ Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия

Цель данной статьи - описание клинического случая фибрилляции предсердий (ФП) на фоне приема множественных неоадьювантных и адьювантных режимов химиотерапии, содержащих препараты как антрациклинового ряда, так и других групп. В данном случае отмеченное нарушение ритма является проявлением кардиотоксичности. Последнее подразумевает степень деструктивного воздействия химиопрепарата на структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы. Необходимо отметить, что клиническая манифестация кардиотоксичности может быть как острой, т.е. проявиться непосредственно после введения химиопрепарата (часто при вынужденно высоких кумулятивных дозах), отсроченной, так и иметь поздний характер. Высокоэффективные препараты антрациклинового ряда, кардиотоксичность которых известна достаточно давно, продолжают оставаться практически незаменимыми компонентами многих режимов химиотерапии. Стоит отметить, что сравнительно более новые препараты также обладают кардиотоксическим действием.

Ключевые слова: кардиотоксичность, кардиоонкология, фибрилляция предсердий, химиотерапия, антрациклины.

Для цитирования: Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Геворкян А.А., Конончук Н.Б., Кактурский Л.В., Остроумова О.Д., Джндоян З.Т. Взаимосвязь между химиотерапией и фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):785-791. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-17.

Relationship between Chemotherapy and Atrial Fibrillation: Clinical Case

Avagimyan A.A.^{1*}, Mkrtchyan L.H.¹, Gevorgyan A.A.¹, Kononchuk N.B.², Kakturskiy L.V.³, Djndoyan Z.T.¹

¹ Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Republic of Armenia

² Minsk City Clinical Hospital of Emergency Care, Minsk, Republic of Belarus

³ Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

The aim of this article is to represent the characterization of the clinical case of chemotherapy-related atrial fibrillation (AF) development in the young woman, elaborated as a result of multiple neoadjuvant and adjuvant modes of the intake of chemotherapy (both anthracycline based and non-anthracycline ones). In this case, the noted disturbances of heart rhythm should be recognized as a manifestation of cardiotoxicity. The latter implies the degree of detrimental effect of chemotherapeutic medication on the morphofunctional parameters of the cardiovascular system. Anthracycline drugs, being highly effective chemotherapeutic agents, provide well-known toxic effects on the heart and vessels. Anthracycline mediated cardiotoxicity is a well-known veracity that dates back to the 60s of the last century, but up to now this medication sustains irreplaceable components of big volume of chemotherapy modes. Moreover, it should be noted that relatively newer drugs also possess certain cardiotoxicogenic potential.

Key words: cardiotoxicity, cardio-oncology, atrial fibrillation, chemotherapy, anthracyclines.

For citation: Avagimyan A.A., Mkrtchyan L.H., Gevorgyan A.A., Kononchuk N.B., Kakturskiy L.V., Djndoyan Z.T. Relationship between Chemotherapy and Atrial Fibrillation: Clinical Case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):785-791. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-17.

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

Введение

Кардиоонкология является отраслью медицины, находящейся на стыке кардиологии, онкологии, токсикологии и клинической фармакологии [1]. Сферой изучения данного научного направления является как поиск молекулярных механизмов кардиотоксичности, так и формирование оптимального режима кардио- и вазопротекции.

На сегодняшний день вопрос кардиотоксичности химиопрепаратов остается открытым [2], а проведение фундаментальных и клинических исследований весьма перспективно. Всестороннее изучение данного вопроса направлено на повышение качества жизни и прогноза пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Данный клинический случай посвящен развитию фибрилляции предсердий (ФП) и кардиалгий у пациентки 27 лет без предшествующих сердечно-сосу-

Received/Поступила: 05.12.2020

Accepted/Принята в печать: 16.12.2020

дистых заболеваний (ССЗ), страдающей раком молочной железы и получающей химиотерапию.

Клинический случай

Пациентка Н., 27 лет, нормостенической конституции (индекс массы тела 20,1 кг/м²), с умеренно развитой подкожной жировой клетчаткой, бывшая учительница физической культуры средней школы, в январе 2013 г. обратилась в районную поликлинику по месту жительства с жалобами на боль и небольшое уплотнение в области левой молочной железы. При обследовании в онкологическом отделении был обнаружен рак левой молочной железы T2N0M0G2, нелигированного типа, Her2/neu в позитивный 3+, гормонально не активный. При проведении остеосцинтиграфии данных за метастатическое поражение костей не было. Данных за сердечно-сосудистые заболевания при обследовании не выявлено. Артериальное давление (АД) 120/75 мм рт.ст. По данным 48-часового мониторингирования электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру ритм сердца правильный, синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 71 уд/мин. Нарушений ритма и проводимости не выявлено.

Данные эхокардиографии (ЭхоКГ): полости сердца не расширены, нарушений локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) не выявлено. Диастолическая функция миокарда ЛЖ не нарушена. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону 55%. Жидкости в полости перикарда и плевральных синусах не обнаружено.

На первом этапе комбинированного лечения было проведено 6 циклов неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ) в режиме AC: доксорубин (60 мг/м²) + циклофосфамид (600 мг/м²) внутривенно 1 день, каждые 3 нед (кумулятивная доза доксорубина 360 мг/м²), с последующим переходом на трехкомпонентную ПХТ, которая включала паклитаксел (175 мг/м²), трастузумаб (нагрузочная доза 8 мг/кг, затем доза снижена до 6 мг/кг), пертузумаб (нагрузочная доза 840 мг, затем по 420 мг 1 р/3 нед).

После курсов полихимиотерапии произведена радикальная односторонняя мастэктомия. При патоморфологическом анализе лимфатических узлов метастазирования клон онкологических клеток не определялось. Затем было проведено 3 цикла адъювантной ПХТ, включающих доксорубин (60 мг/м²; кумулятивная доза 180 мг/м²) и паклитаксел (175 мг/м²). Поддерживающая терапия трастузумабом не проводилась. В результате комплексного лечения рака молочной железы была достигнута стойкая ремиссия, которая длится до настоящего времени (7 лет).

В период проведения курсов ПХТ пациентка отмечала повышение АД до 150/118 мм рт.ст., нарушение менструального цикла, а также алопецию с выпадением ресниц и бровей. Также отмечались непродолжитель-

ные эпизоды изжоги, стеатореи и лиентореи. Имели место множественные болезненные язвы слизистой ротовой полости и переходящее ощущение дискомфорта в правом и левом подреберьях. После окончания лечения данные симптомы регрессировали самостоятельно, менструальный цикл стабилизировался. Необходимости в назначении кардиотропных препаратов не было.

Через 3 мес от начала курсов ПХТ пациентка начала испытывать ощущение нехватки воздуха, «замирания» сердца, а также эпизодически дискомфорт в ретростеральной области, чаще ночью или днем при незначительной физической нагрузке. Увеличение частоты и длительности эпизодов боли и дискомфорта, а также снижение работоспособности заставили пациентку обратиться в кардиологическое отделение.

При сборе анамнеза (2013 г.) пациентка находилась в ясном сознании. Кожные покровы обычной окраски, отеков нет. Аускультативно над легкими выслушивалось везикулярное дыхание, частота дыхания 17/мин. При пальпации сердца верхушечный толчок определялся в V межреберье по левой среднеключичной линии. Аускультативно отмечался неправильный ритм, I тон в V межреберье по среднеключичной линии, II тон во 2 межреберье справа от грудины без изменений, шумы не выслушивались. ЧСС 102 уд/мин, дефицит пульса. АД 115/75 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Очаговая неврологическая симптоматика не определялась.

Сатурация крови кислородом 98%.

На ЭКГ (рис. 1) отмечалось отсутствие зубца Р, наличие волн фибрилляции, нерегулярные не расширенные комплексы QRS, незначительная депрессия ST сегмента в V5 и V6 отведениях.

Данные лабораторных исследований: уровни тропонина Т и I, калия, тиреотропного гормона, Т3, Т4, HbA1c, показатели коагулограммы были в пределах референсных значений.

При ЭхоКГ (рис. 2) структурных изменений клапанного аппарата сердца не выявлено. Очаги гипоксии или гиперкинеза отсутствовали. ФВ ЛЖ по Симпсону 55%, давление в легочной артерии 35 мм рт.ст. Конечный диастолический размер ЛЖ 5,0 см, толщина межжелудочковой перегородки 0,8 см. Толщина задней стенки ЛЖ 0,7 см. Конечный диастолический объем ЛЖ 85 мл. Показатели продольной деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ – нижняя граница нормы. По данным чрезпищеводной ЭхоКГ в ушке левого предсердия тромбов не выявлено.

На основании жалоб, данных объективного, лабораторных и инструментальных исследований была диагностирована впервые выявленная ФП. После внутривенного введения вернакаланта (препарат не зарегистрирован в РФ) синусовый ритм восстановился.

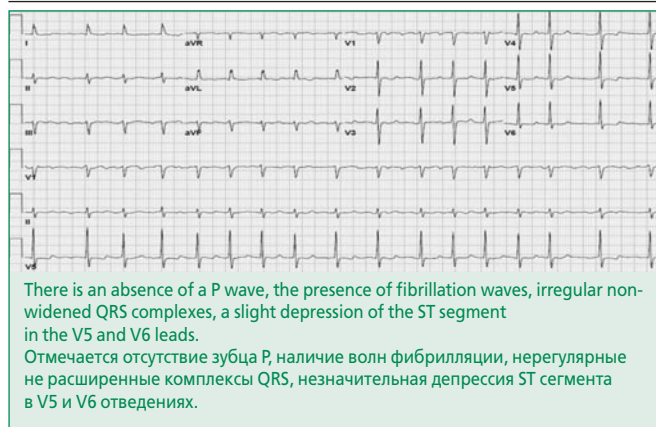


Figure 1. Electrocardiogram of the patient at the time of paroxysm of atrial fibrillation

Рисунок 1. Электрокардиограмма в момент пароксизма фибрилляции предсердий

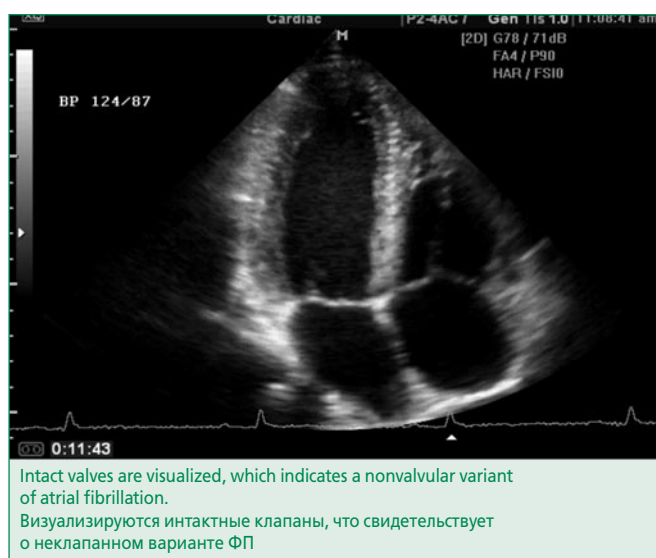


Figure 2. Echocardiography performed at the time of admission to the cardiology department

Рисунок 2. Эхокардиография, выполненная в момент поступления в кардиологическое отделение

После восстановления синусового ритма при суточном мониторингировании АД средний уровень составил 123/80 мм рт.ст., отмечена повышенная вариабельность АД в ночные часы. Среднесуточная ЧСС 91 уд/мин.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с гадолинием визуализировано незначительное количество мелких очагов поражения, преимущественно по дистрофическому типу, с сохранной интрамиокардиальной стромой. В целях исключения микроваскулярной стенокардии пациентке было проведено также исследование перфузии с использованием гадолиний-усиленной стресс-МРТ с аденозином. Субэндокардиальных дефектов перфузии, индуцированных как следствие феномена коронарного обкрадывания, в областях миокарда с неадекватной микроциркуляцией, не обнаружено.

Биохимический анализ крови, показатели липидного профиля, тиреоидных гормонов и паратгормона, а также показатели витамина D, сывороточного калия были в пределах референсных значений. Показатели общего анализа мочи в пределах нормы.

Концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-Pro-BNP), рогового фактора дифференцировки-15 (GDF-15) и стимулирующего фактора роста, экспрессируемый геном 2 (ST-2) в пределах референсных значений.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки изменений не выявлено. Контуры сердца без изменений. Кардио-торакальный индекс 0,5. Костные структуры и мягкие ткани без видимой патологии.

При УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружены незначительные диффузные изменения поджелудочной железы.

Вирусологические тесты, включающие ПЦР вируса Эпштейн-Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, антитела к вирусу иммунодефицита человека, а также маркеры инфицирования вирусными гепатитами В и С отрицательные.

По результатам МРТ головного мозга ишемических изменений и структурной патологии не зарегистрировано.

В целях исключения семейного варианта ФП были обследованы кровные родственники пациентки (мать, отец, а также бабушки по обеим линиям). Нарушений ритма и проводимости, а также жалоб кардиологического профиля не выявлено.

На основании данных обследования оценено состояние пациентки по следующим шкалам:

1) III функциональный класс по шкале европейского общества аритмологов (EHRA) (выраженные симптомы, нормальная повседневная активность затруднена);

2) При оценке по шкалам HAS-BLED и CHA₂DS₂-VASc – 1 балл; транзиторные повышения АД в период химиотерапии с последующей самостоятельной нормализацией. Несмотря на то, что показатели гемостаза, МНО в пределах нормы, в целях предотвращения тромбозмобилических осложнений пациентке была назначена пероральная антикоагулянтная терапия ривароксабаном в дозе 20 мг/сут продолжительностью в 4 нед с контролем показателей коагулограммы.

Был назначен соталол в дозе 80 мг 2 р/сут внутрь, также был установлен 10-дневный EVENT холтеровский мониторинг, работающий в онлайн режиме. Через 3 дня зарегистрированы нестойкие единичные пароксизмы ФП длительностью в среднем 23±6 сек, в связи с чем доза соталола была увеличена вдвое.

На 6-й день EVENT холтеровского мониторинга были зарегистрированы множественные пароксизмы ФП. Пациентка доставлена в кардиологическое отделение, и при распросе было установлено, что имелись

Table 1. Changes in the levels of thyroid profile markers in the patient
Таблица 1. Динамика маркеров тиреодного профиля у пациентки

Параметр	До приема амиодарона	Во время приема амиодарона	После лечения левотироксином натрия	Референсные значения
ТЗ, нмоль/л	1,8	0,4	2,6	1,3-3,1
Т4, нмоль/л	122,7	51,1	121,2	66-181
ТТГ, мкМЕ	0,43	3,6	1,0	0,27-4,2
Тиреоглобулин, нг/мл	55,4	43,2	54,9	3,5-77,0
Антитела к ТПО, МЕ/мл	18,3	16,7	13,5	<34
Антитела к тиреоглобулину, МЕ/мл	15,7	17,1	16,4	<115
С-реактивный белок, мг/л	1,1	2,5	3,4	<5
ТТГ – тиреотропный гормон, ТПО – тиреопероксидаза				
Отмечается снижение уровней ТЗ и Т4, повышение ТТГ, что свидетельствует в пользу гипотиреоза.				

жалобы на спонтанно возникшее ощущение дискомфорта, боли за грудиной и чувство страха (продолжающиеся примерно на протяжении 1,5 ч и не совпадающие с пароксизмами ФП), причем, пациентка отмечала схожесть болей с таковыми до начала приема антиаритмического препарата.

ЭКГ критерии острого коронарного синдрома отсутствовали. Первый и последующие анализы крови на тропонин, а также концентрация калия в крови и продолжительность QT сегмента в норме. По данным ЭхоКГ зон гипокинеза или акинеза, дилатации полостей сердца, снижения ФВ не выявлено. Фармакологическая проба с нитроглицерином отрицательная. С целью идентификации генеза загрудинных болей была проведена коронарная ангиография. В связи с отсутствием спазма и стеноза эпикардиальных коронарных артерий было проведено внутрикoronарное введение ацетилхолина, однако эндотелий-зависимой микроваскулярной дисфункции не зарегистрировано.

В целях восстановления синусового ритма была осуществлена премедикация антиаритмическим препаратом третьего класса ибутилидом (с целью снижения порога дефибрилляции, препарат не зарегистрирован в РФ), с последующим проведением транскариальной кардиоверсии, выполняемой при помощи двухфазных внешних дефибрилляторов. После данной процедуры наблюдалось восстановление синусового ритма.

С целью предотвращения рецидива ФП пациентке был назначен амиодарон. Однако, в силу его известной токсичности, было рекомендовано плановое проведение радиочастотной абляции. В целях контроля синусового ритма больной еженедельно проводилась ЭКГ в районной поликлинике по месту жительства, нарушений ритма и проводимости зарегистрировано не было. Продолжительность сегмента QT была в пределах нормы.

В плановом режиме был проведен тредмил-тест, по результатам которого патологической переносимости

физической нагрузки не определялось. Также проведена эзофагогастродуоденоскопия, которая не зарегистрировала патологических изменений. Результат 13С-урезной дыхательной пробы на инвазию *Helicobacter pylori* отрицательный.

Спустя месяц после начала приема амиодарона во время планового визита лечащего кардиолога проведена ЭКГ, по результатам которой изменений не обнаружено. Появились жалобы на снижение работоспособности, ухудшение памяти, огрубение голоса, сонливость в дневное время, ломкость ногтей, нарушение менструального цикла. При осмотре выявлены пастозность лица, сужение глазных щелей и общая медлительность, пульс 46 уд/мин. Исходя из типичной клинической картины гипотиреоза, было проведено исследование функции щитовидной железы, результаты которого подтвердили предполагаемый диагноз (табл. 1). Прием амиодарона был приостановлен. Был назначен L-тироксин в дозе 25 мкг/сут в течение 2 мес, после чего при повторном скрининге была зафиксирована нормализация маркеров тиреоидного статуса.

Пациентка согласилась на проведение радиочастотной абляции. При проведении картинга эктопический очаг micro-re-entry был идентифицирован в районе пограничного гребня. Катетерная абляция прошла успешно. В целях достижения максимально возможного устранения ФП была также проведена абляция зоны устьев легочных вен. Больной назначен соталол в течение 5 мес, с постепенным уменьшением дозы.

При проведении ЭхоКГ отмечалось улучшение показателей продольной деформации и скорости деформации ЛЖ (при обращении в стационар находились у нижнего предела нормы).

С момента проведения абляции и по настоящее время (октябрь 2020 г.) пациентка два раза в год проходит скрининговые обследования, в результате которых регистрируется синусовый ритм. При проведении повторной ЭхоКГ отклонений не зафиксировано.

Таким образом, пациентке поставлен диагноз: C50.5 Злокачественное новообразование нижне-наружного квадранта левой молочной железы. I48 Ятрогенная ФП.

Обсуждение

На сегодняшний день проблема кардиотоксичности ПХТ является актуальной медико-социальной и мультидисциплинарной проблемой и подробно изучается ведущими научно-исследовательскими лабораториями. Наиболее частым проявлением сердечно-сосудистых осложнений, индуцированных химиотерапией, является антрациклиновая кардиомиопатия с прогрессирующей сердечной недостаточностью [3]. Однако в данном клиническом примере мы имеем дело с ФП у пациентки молодого возраста без какой-либо структурной патологии сердца.

Стоит отметить, что до начала лечения химиотерапевтическими препаратами по данным обследования нарушений ритма и проводимости, а также структурных изменений зарегистрировано не было. Поражений клапанного аппарата сердца не зарегистрировано, что указывает на неклапанный вариант ФП. Более того, основываясь на результатах ЭКГ, отсутствии факторов риска развития ФП и молодой возраст пациентки, можно утверждать, что в данном случае ФП является проявлением кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов, т.е. имеет место ятрогенный (индуцированный химиотерапией) вариант ФП.

Гипотиреоз является распространенным побочным эффектом амиодарона, так как известно, что йод-содержащий амиодарон, как и его интерметаболиты, вызывают блокаду превращения Т4 в Т3, а также подавляют клиренс Т4, и уменьшают поступления тиреоидных гормонов в ткани мишени.

Причина происхождения кардиалгий у пациентки была подробно исследована, однако осталась невыясненной. В силу отсутствия стеноза эпикардиальных коронарных артерий был поставлен вопрос о вероятности наличия микроваскулярной стенокардии, которая, однако, не подтвердилась. Переносимость физической нагрузки адекватная, коронарный резерв был сохранен. При исследовании гастродуоденальной зоны патологии не выявлено. Боль не купировалась нестероидными противовоспалительными средствами. Концентрация высокоспецифичных маркеров миокардионекроза была в пределах референсных значений. При проведении многодневного EVENT холтеровского мониторирования приступы загрудинных болей не совпадали с эпизодами пароксизмов ФП.

В целях предотвращения кардиальной патологии перед назначением специфической противоопухолевой терапии рекомендовано скорректировать все модифицируемые факторы риска развития ССЗ [4]. Паци-

ентке предложена консультация кардиоонколога [5].

На сегодняшний день предметом активного изучения служат рациональность профилактического назначения пациентам кардиоонкологического профиля препаратов с кардиопротекторной активностью. Существует множество работ, описывающих кардиопротекторное влияние различных антиоксидантов на целостность кардиомиоцитов и миокарда, среди таких веществ достойными внимания являются куркумин [6], ресвератрол [7] и спирулина [8]. Однако полученные результаты являются трудносопоставимыми, а иногда и полностью противоречивыми. Единственным препаратом, одобренным со стороны Федерального управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США), является дексразоксан [9]. В то же время вопрос повышения риска развития вторичных опухолей и лимитации цитостатического и цитотоксического эффектов химиопрепаратов остается открытым [10]. Анализируя механизмы патогенетического воздействия химиопрепаратов, можно сказать, что исследование рациональности профилактического применения триметазида выглядит весьма актуальным, так как нарушения интрамиокардиального метаболизма стоит рассматривать в качестве ключевого механизма для запуска множества порочных кругов патогенетического континуума развития ССЗ. Со стороны ведущих кардиологических и онкологических ассоциаций рекомендован прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, статинов, а также бета-адреноблокаторов [9, 11-13].

В связи с приемом доксорубина, паклитаксела, трастузумаба и пертузумаба представляется целесообразным разбор молекулярных механизмов кардиотоксичности данных препаратов.

Антрациклиновая кардиотоксичность связана с развитием митохондриальной дисфункции с характерным нарушением утилизации аденозинтрифосфата и стимуляцией оксидативного стресса. Большое значение имеет дисрегуляция индуцибельного гипоксией сигнального фактора и железо-транспортных систем [14]. Отмечаются также повреждение сарколеммы, сократительного и геномного аппарата кардиомиоцитов и, наконец, – ингибирование топоизомеразы [15].

В связи с оптимизацией назначаемой дозы доксорубина все чаще встречаются отсроченные (до 2 лет) и поздние (после 2 лет) проявления кардиотоксической активности [2, 14]. Однако при наличии различных факторов риска развития ССЗ и смежных патологий наблюдаются как ранние проявления, как правило, в виде развития антрациклиновой кардиомиопатии, микроваскулярной стенокардии и острого коронарного синдрома, так и поздние, в виде развития хронической сердечной недостаточности [16].

В представленном случае повреждение миокарда не определяется. Вероятность наличия острого коронарного синдрома не подтверждена. Обсуждалась вероятность субклинической дисфункции ЛЖ, а также наличие возможной ишемии миокарда. В связи с проведенными исследованиями и нормализацией показателей деформации миокарда (при их пограничном значении) возможность наличия субклинической кардиомиопатии сомнительна, хотя понижение данных показателей, скорее всего, ассоциируется именно с приемом химиотерапевтических препаратов. Нормализация параметров speckle-tracking при тканевой ЭхоКГ, видимо, связана с ликвидацией аритмогенного субстрата и благоприятным воздействием соталола, что положительным образом сказалось на функциональных параметрах миокарда.

Паклитаксел является одним из наиболее часто используемых противораковых препаратов природного происхождения, относящихся к таксанам. Фармакологические эффекты препаратов данной группы связаны с остановкой митоза и активацией апоптоза путем дестабилизации микротрубочек [17]. Таксаны обладают цитотоксическим и антиангиогенным воздействием на сердце: повреждают эндотелиоциты, что приводит к эндотелиальной дисфункции [18]. Более того, паклитаксел, вызывает дисбаланс вегетативной нервной системы с активацией парасимпатического звена (активация воздействия блуждающего нерва на сердце) со свойственной вагус-зависимой формой ФП. Для паклитаксела также характерны нарушения васкуляризации миокарда [19] и дестабилизации сосудистого тонуса, приводящие к увеличению вариабельности АД, что выявлено в данном примере. Следует отметить, что частота и тяжесть побочных эффектов являются дозозависимыми [20].

Стоит также остановиться на кардиотоксических свойствах моноклональных антител. В схеме лечения рака молочной железы были использованы трастузумаб и пертузумаб. Трастузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое, связываясь с HER2, ингибируют его активность [21]. Кардиотоксичность вышеотмеченных антител была вполне ожидаемой, поскольку у мышей с нокаутом гена HER2 (у мышей обозначается как ErbB2) дилатационная кардиомиопатия развивалась спонтанно [22]. По-видимому, у мышей рецептор гена ErbB2 участвует в поддержании функций кардиомиоцитов. Кардиомиоциты, выделенные из миокарда таких мышей, оказались более чувствительными к антрациклиновому токсическому эффекту, и данный факт подтверждает теорию о повышенном токсическом эффекте доксорубицина вследствие прекращения репарации клеток во время ингибирования HER2 [22].

Необходимо подчеркнуть, что одновременный прием антрациклиновых препаратов в комбинации с другими химиопрепаратами в разы потенцирует деструктивное воздействие друг друга. Антрациклины, как было отмечено выше, стимулируют перекисное окисление липидов и детергентное протеотоксическое воздействие, которые потенцируются любым иным химиопрепаратом. Однако при сравнении кардиотоксического эффекта трастузумаба и доксорубицина в первом случае наблюдаются, как правило, потенциально стабилизируемые изменения (дозозависимый эффект), в то время как изменения, вызванные доксорубицином, необратимы. Таким образом, комбинированное использование доксорубицина и, например, трастузумаба стоит рассматривать в качестве предиктора быстро прогрессирующего поражения кардиомиоцитов [23]. Данное явление часто наблюдается при использовании некардиотоксических доз химиопрепаратов. Также примечательно, что уровень кардиотоксического воздействия каждого курса потенцируется последующим, даже при смене режима химиотерапии. В контексте данной проблемы очень важен учет возможного развития синдрома распада опухоли, ассоциированного с гиперкалиемией [24], и сердечно-сосудистых осложнений, индуцированных как следствие биофизиологических особенностей канцерогенеза [25]. Таким образом, все химиотерапевтические препараты, несмотря на их высокую эффективность, прямо или опосредованно приводят к повреждению (как обратимому, так и необратимому) кардиомиоцитов, причем, как сократительных, так и проводящих.

Как исход разнонаправленного кардиотоксического воздействия поперечнополосатая сердечная мышечная ткань утрачивает свою поперечную исчерченность, т.е. развивается дезорганизация волокон миокарда. Параллельно данному процессу на фоне метаболической и митохондриальной дисфункции происходит жировая дистрофия миокарда, причем, сначала по пылевидному, а затем по мелкокапельному типу со смещением клеточного ядра на периферию и дестабилизацией функционирования десмосом и митохондрий. В результате этого развивается кардиомиопатия с высоким риском развития сердечной недостаточности, а также нарушения ритма и проводимости. Стоит подчеркнуть, что в силу различия значений потенциалов действия и потенциалов покоя жировой и мышечной тканей, дезорганизация миокарда играет первостепенную роль в образовании субстрата аритмогенеза. Электрофизиологически это проявляется в виде возникновения очагов с повышенной эктопической активностью, причем, как по типу маскотак и micro-re-entry, т.е. возникает нарушение ритма и проводимости миокарда (т.н. электрофизиологически нестабильный миокард) [26,27].

Заключение

В настоящем клиническом наблюдении приведена нередкая ситуация отсроченной кардиотоксичности, встречаемость которой стремительно растет, несмотря на применение современной таргетной терапии и улучшения прогноза пациентов. Данный факт свидетельствует о том, что подобные пациенты должны обследоваться у кардиоонкологов как до и во время, так и после курсов полихимиотерапии. Факт лечения химиотерапевтическими препаратами стоит рассматривать как потенциальный фактор риска развития и прогрессирования ССЗ, и ведение пациентов, по возможности,

должно осуществляться совместно с кардиоонкологом.

Экономически целесообразным представляется возможность создания национальных регистров пациентов кардиоонкологического профиля, что облегчит проведение клинических исследований и выдвинет возможности превентивной кардиологии на потенциально новый уровень.

Отношения и деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Bhagat A, Kleinerman ES. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. *Adv Exp Med Biol*. 2020;12(57):181-92. DOI:10.1007/978-3-030-43032-0_15.
2. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(21):997-1012. DOI:10.1161/CIR.0000000000000679.
3. Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(13):e579-e602. DOI:10.1161/CIR.0000000000000641.
4. Avagimyan A, Kakturskiy L, Heshmat-Ghahdarjani K, et al. Anthracycline Associated Disturbances of Cardiovascular Homeostasis. *Curr Probl Cardiol*. 2021 May 29;100909. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2021.100909.
5. Kirkham AA, Beaudry RI, Paterson DJ, et al. Curing breast cancer and killing the heart: A novel model to explain elevated cardiovascular disease and mortality risk among women with early stage breast cancer. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(1):116-29. DOI:10.1016/j.pcad.2019.02.002.
6. He H, Luo Y, Qiao Y, et al. Curcumin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppressing oxidative stress and preventing mitochondrial dysfunction mediated by 14-3-3γ. *Food Funct*. 2018;9(8):4404-18. DOI:10.1039/c8fo00466h.
7. Zhang L, Zhu K, Zeng H, et al. Resveratrol solid lipid nanoparticles to trigger credible inhibition of doxorubicin cardiotoxicity. *Int J Nanomedicine*. 2019;14(2):6061-71. DOI:10.2147/IJN.S211130.
8. Khan M, Shobha JC, Mohan IK, et al. Protective effect of Spirulina against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Phytother Res*. 2005;19(12):1030-7. DOI:10.1002/ptr.1783.
9. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211.
10. Slowik A, Jagielski P, Potocki P, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity prevention with angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in women with low-risk breast cancer: results of a prospective randomized study. *Kardiologia Pol*. 2020;78(2):131-7. DOI:10.33963/KP.15163.
11. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90. DOI:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
12. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342-433. DOI:10.1016/j.cjca.2017.08.022.
13. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1504-24. DOI:10.1002/ehf.1957.
14. Qi W, Boliang W, Xiaoxi T, et al. Cardamonin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice by restraining oxidative stress and inflammation associated with Nrf2 signaling. *Biomed Pharmacother*. 2020;122:109547. DOI:10.1016/j.biopha.2019.109547.
15. Avagimyan A, Mrochek A, Sarrafzadegan N, et al. Mitochondrial dysfunction associated with AC mode of chemotherapy intake. *European Heart Journal*. 2020;41suppl.2:ehaa946.3293. DOI:10.1093/ehjci/ehaa946.3293.
16. Alizadehasl A, Ghadimi N, Kaveh S, et al. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(1):25-34. DOI:10.1007/s11096-020-01146-6.
17. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, et al. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(10):161-8. DOI:10.3238/arztebl.2014.0161.
18. Armenian S, Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;23(38):3-12. DOI:10.1200/EDBK_100015.
19. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911. DOI:10.1200/JCO.2016.70.5400.
20. Nemeth BT, Varga ZV, Wu WJ, Pacher P. Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies. *Br J Pharmacol*. 2017;174(21):3727-48. DOI:10.1111/bph.13643.
21. Barish R, Gates E, Barac A. Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. *Cardiol Clin*. 2019;37(4):407-18. DOI:10.1016/j.ccl.2019.07.005.
22. Johnson TA, Singla DK. Breast cancer drug trastuzumab induces cardiac toxicity: evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 as a potential diagnostic and prognostic marker. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018;96(7):647-54. DOI:10.1139/cjpp-2018-0005.
23. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007724. DOI:10.1161/JAHA.117.007724.
24. Avagimyan A. The Novel Visibility of Myocarditis from Pathology to Treatment. *Aristotele Biomedical Journal*. 2019;1(1):31-47. DOI:10.25040/lkv2019.04.051.
25. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(8):474-502. DOI:10.1038/s41569-020-0348-1.
26. Benjanuwattara J, Siri-Angkul N, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Doxorubicin and its proarrhythmic effects: A comprehensive review of the evidence from experimental and clinical studies. *Pharmacol Res*. 2020;151:104542. DOI:10.1016/j.phrs.2019.104542.
27. Damiani RM, Moura DJ, Viau CM, et al. Pathways of cardiac toxicity: comparison between chemotherapeutic drugs doxorubicin and mitoxantrone. *Arch Toxicol*. 2016;90(9):2063-76. DOI:10.1007/s00204-016-1759-y.

About the Authors / Сведения об авторах:

Авагимян Ашот Арманович [Ashot A. Avagimyan]
ORCID 0000-0002-5383-8355

Мкртчян Лусине Генриховна [Lusine H. Mkrtchyan]
ORCID 0000-0001-5357-1518

Геворкян Астхик Артаваздовна [Astgik A. Gevorgyan]
ORCID 0000-0001-6181-1358

Конончук Наталья Борисовна [Natalia B. Kononchuk]
ORCID 0000-0001-5236-084X

Кактурский Лев Владимирович [Lev V. Kakturskiy]
ORCID 0000-0001-7896-2080

Джндоян Зинаида Титаловна [Zinaida T. Djndoyan]
ORCID 0000-0003-0471-8397

Директор факультетской терапевтической клиники Николай Федорович Голубов: научная деятельность, последние годы жизни и обретение утраченной могилы (к 165-летию со дня рождения)

Лутохина Ю.А., Благова О.В.*, Зайцева А.И., Недоступ А.В.

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

В сентябре 2021 г. исполнилось 175 лет со дня открытия Факультетской терапевтической клиники (ФТК) Императорского Московского университета, которая наследует первому (1805 г.) и второму (1820 г.) Клиническим институтам с их терапевтическими койками и кафедрой и, таким образом, является старейшей терапевтической клиникой России. С 1930 г. клиника стала частью вновь образованного Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (ныне – Сеченовский Университет) и сохраняет преемственность по настоящее время. Данная публикация представляет собой одну из трех исследовательских статей, подготовленных сотрудниками клиники к юбилею, и посвященных малоизвестным страницам биографии и научной деятельности трех руководителей ФТК на переломных этапах ее истории – А.И. Оверу, Г.А. Захарьину и последнему дореволюционному директору – Н.Ф. Голубову. В статье впервые приводится обзор основных научных достижений Н.Ф. Голубова, основанный на анализе первоисточников, с профессора снимаются ложные обвинения в коллаборационизме, которые ранее безосновательно закрепились за этим выдающимся ученым, а также описан поиск утраченной могилы Н.Ф. Голубова.

Ключевые слова: Николай Федорович Голубов, Факультетская терапевтическая клиника, Сеченовский Университет.

Для цитирования: Лутохина Ю.А., Благова О.В., Зайцева А.И., Недоступ А.В. Директор факультетской терапевтической клиники Николай Федорович Голубов: научная деятельность, последние годы жизни и обретение утраченной могилы (к 165-летию со дня рождения). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):792-798. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-16.

Director of the Faculty Therapeutic Clinic Nikolay Fedorovich Golubov: Scientific Activity, Last Years of Life and Finding of the Lost Grave (by the 165th Anniversary from Birthday)

Lutokhina Y.A., Blagova O.V.*, Zaitseva A.I., Nedostup A.V.

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

September, 2021 marks the 175th anniversary of the opening of the Faculty Therapeutic Clinic (FTC) of the Imperial Moscow University, which is a successor of the First (1805) and Second (1820) Clinical Institutes with their therapeutic beds and chairs, and thus is the oldest therapeutic clinic in Russia. From 1930 the Clinic became part of the newly formed I.M. Sechenov First Moscow Medical Institute (now Sechenov University) and retains continuity to the present day. This publication is one of three research articles prepared by the staff of the Clinic for the anniversary and devoted to little-known pages of biography and scientific activities of the three heads of the FTC at the crucial stages of its history – A.I. Over, G.A. Zakharyin and the last pre-revolutionary director – N.F. Golubov.

Key words: Nikolay Fedorovich Golubov, Faculty therapeutic clinic, Sechenov University.

For citation: Lutokhina Y.A., Blagova O.V., Zaitseva A.I., Nedostup A.V. Director of the Faculty Therapeutic Clinic Nikolay Fedorovich Golubov: Scientific Activity, Last Years of Life and Finding of the Lost Grave (by the 165th Anniversary from Birthday). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):792-798. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-16.

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

Введение

Николай Федорович Голубов — выдающийся русский терапевт, ординарный профессор, действительный статский советник, заслуженный деятель науки РСФСР, родился в г. Калуге в семье чиновника 21 ноября 1856 г. (рис. 1) [1].

После окончания Московского университета в 1882 г. Николай Федорович работал ординатором пропедевтической клиники под началом профессора М.П. Черинова, который на тот момент активно занимался

изучением туберкулеза. Под его руководством Н.Ф. Голубов первым в России применил окрашивание *Mycobacterium tuberculosis* по первичному способу Р. Коха, и, вероятно, такой старт клинической карьеры повлиял на формирование научных интересов Николая Федоровича, многие труды которого были посвящены пульмонологии. Параллельно с ординатурой в течение года он активно занимался вскрытиями в Ново-Екатерининской больнице под руководством профессора И.Ф. Клейна.

Тем не менее, Н.Ф. Голубов стал ассистентом в Факультетской терапевтической клинике (ФТК), которой руководил Г.А. Захарьин. Григория Антоновича по

Received/Поступила: 08.02.2020

Accepted/Принята в печать: 28.10.2020

праву можно считать главным учителем Голубова, но их объединяла не только научная деятельность (позднее мы расскажем об их совместном труде о применении каламели в терапии), а и добрые дружеские отношения. В 1890 г. Н.Ф. Голубов защищает диссертацию, становится приват-доцентом, а в 1893 г. – экстраординарным профессором по кафедре частной патологии и терапии. Эта кафедра до 1835 г. существовала в составе единой кафедры патологии, терапии и клиники, и может рассматриваться как теоретическое дополнение к факультетскому курсу терапии, в первую очередь, ориентированному на практическое обучение. В 1912 г. Н.Ф. Голубов вернулся в ФТК в качестве ее директора, сменив на этом посту Л.Е. Голубина. Возвращение Н.Ф. Голубова в клинику, где в тот период одновременно работали М.П. Кончаловский, В.Д. Шервинский, М.И. Вихерт, Д.Д. Плетнев (все – будущие директора), было, очевидно, признанием его наиболее действенным продолжателем школы Г.А. Захарьина. Под началом Н.Ф. Голубова клиника отметила 70-летие (1916 г.), и именно Николай Федорович начал создавать галерею портретов руководителей ФТК (рис. 2).

Н.Ф. Голубов организовал первый в России электрокардиографический кабинет, которым заведовал В.Ф. Зеленин, автор знаменитых капель Зеленина из настоек ландыша майского, валерианы и белладонны с ментолом. Будучи человеком с широким кругозором, Николай Федорович интересовался и астрономией. В 1908 г. вместе с директором Московского коммерческого училища К.Н. Козыревым и выдающимся художником В.М. Васнецовым он основал в Москве «Кружок любителей астрономии», который в последующем был реорганизован в «Московское общество любителей астрономии», в 1934 г. вошедшее в состав Всесоюзного астрономо-геодезического объединения и давшее старт в науку многим отечественным астрономам.

Сразу после начала Первой мировой войны, с 1 августа 1914 г., Н.Ф. Голубов перепрофилировал ФТК для приема больных и раненых военнослужащих, увеличив число коек с 67 до 150. После февральской революции он был вынужден подать в отставку [2], и с марта 1917 г. живет в Ялте, где он активно занимался курортологией и написал несколько крупных нозологических обзоров. Умер Н.Ф. Голубов в возрасте 86 лет во время оккупации Крыма немецко-фашистскими захватчиками.

Научная деятельность

Н.Ф. Голубов является автором свыше 70 научных статей и нескольких монографий, самые известные из которых были переведены на немецкий язык. Свою научную деятельность Николай Федорович начал еще на 2-м курсе университета, когда он перевел моно-

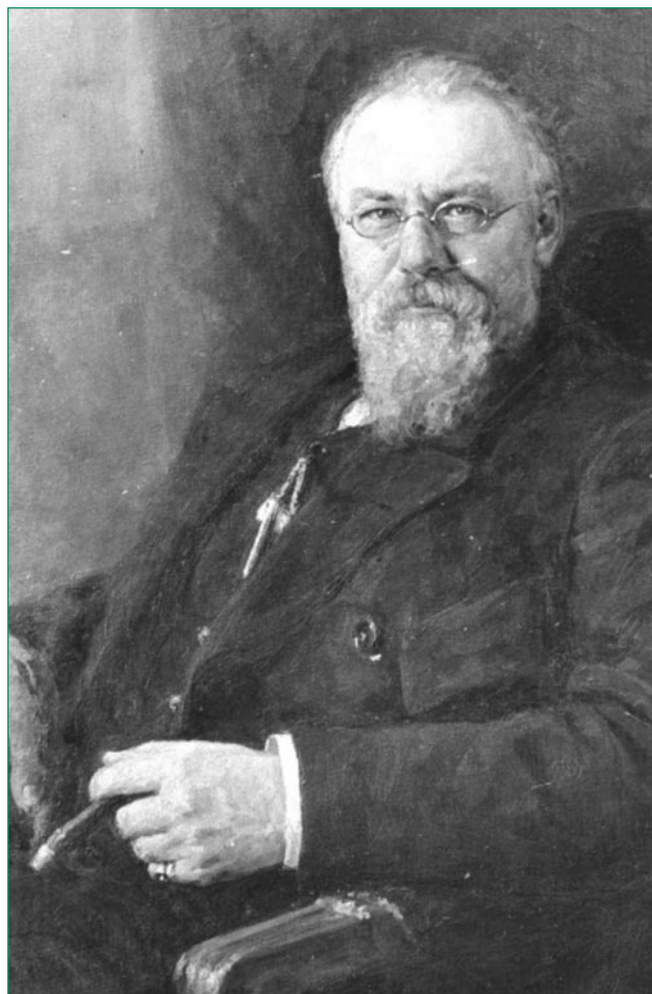


Figure 1. Nikolai Fedorovich Golubov (1856-1943).
A portrait from the gallery of the Faculty
Therapeutic Clinic, named by V.N. Vinogradov
(author unknown).

Рисунок 1. Николай Федорович Голубов (1856-1943 гг.).
Портрет из галереи Факультетской
терапевтической клиники
им. В.Н. Виноградова (автор неизвестен)

графию А. Маньяна «Бактерии», и тем самым привлек к себе внимание профессора М.П. Черинова, интересовавшегося причинами заразных болезней.

Одними из первых печатных работ Н.Ф. Голубова, которые приобрели широкую известность, стали дополнения ко 2-му и 3-му изданиям труда Г.А. Захарьина «Каломель (хлорид ртути – прим. авторов) при гипертрофическом циррозе печени и вообще в терапии» [3]. В этих дополнениях под названием «Лечение каломелью в настоящее время» Николай Федорович проводит тщательный обзор литературы с анализом клинических случаев, в которых успешно использовалась каломель. Эти случаи были опубликованы в России, Германии и Америке после выступления Г.А. Захарьина на заседании Физико-медицинского общества 23 января 1884 г. о способах применения каламели [4]. Н.Ф. Голубов формулирует четкие показания



Figure 2. Portrait Gallery of the Faculty Therapeutic Clinic

Рисунок 2. Портретная галерея Факультетской терапевтической клиники

From left to right. Top row: F.G. Poltkovsky; M.Y. Mudrov; I.E. Dyadkovsky; A.I. Over; G.A. Zakharin.

Middle row: V.D. Shervinsky; L.E. Golubinin; N.F. Golubov; D.D. Pletnev; M.I. Wichert.

Bottom row: M.P. Konchalovsky; V.N. Vinogradov; Z.A. Bondar; V.A. Sulimov).

Слева направо. Верхний ряд: Ф.Г. Политковский; М.Я. Мудров; И.Е. Дядьковский; А.И. Овер; Г.А. Захарьин.

Средний ряд: В.Д. Шервинский; Л.Е. Голубинин; Н.Ф. Голубов; Д.Д. Плетнев; М.И. Вихерт.

Нижний ряд: М.П. Кончаловский; В.Н. Виноградов; З.А. Бондарь; В.А. Сулимов

к назначению каломели: в конце XIX века это вещество применялось для лечения цирроза печени различной этиологии (в том числе, осложненного портальной гипертензией), желчекаменной болезни, сердечной недостаточности и заболеваний почек (в качестве мочегонного препарата), а также при крупозной пневмонии, брюшном тифе и рожистом воспалении.

В 1890 г. Николай Федорович защитил диссертацию на тему «Клинические и бактериологические исследования над кумысом», в которой писал о его лечебных свойствах, в частности, о положительном влиянии на систему кровообращения. Он первым исследовал параметры артериального давления и частоты сердечных

сокращений под влиянием кумыса: «после приема кумыса пульс учащается, иногда на 20 и более ударов, смотря по количеству выпитого кумыса; к утру следующего дня число ударов делается уже нормальным <...> после приема кумыса давление крови всегда повышается, к утру следующего дня уменьшается до первоначальной цифры». Николай Федорович также изучал влияние кумыса на количество «кровяных шариков» (эритроцитов – прим. авторов) и объясняет положительное влияние тем, что «в кровь всасываются растворенные в нем (в кумысе – прим. авторов) белковые тела, происходит процесс подобный как бы переливанию дефибринированной крови, получается плетора,

держаться даже 2-3 дня и более». В связи с этим он демонстрирует пользу кумыса при анемиях, особенно при обильной кровопотере. Голубов также пишет, что кумыс полезен для истощенных больных, так как еще одним его свойством является повышение аппетита за счет раздражающего действия углекислого газа на слизистую желудка [5].

Одна из самых известных работ профессора – труд «О лечении подкожными впрыскиваниями мышьяка». Николай Федорович призывает вернуться к использованию мышьяка в клинической практике в виде подкожных инъекций, именно такой метод введения, по мнению Н.Ф. Голубова, позволяет избежать нежелательных побочных эффектов, наблюдаемых при использовании мышьяка per os. Николай Федорович пишет, что *«мышьяк будет полезен везде, где нужно поднять питание, поднять силы больного, дать ему полноту»*, проводя при этом аналогию с кумысом, в частности, с его способностью улучшить питание истощенного больного [6].

В 1902 г. Н.Ф. Голубов публикует свой труд «К этиологии легочной эмфиземы», где разбирает две причины ее возникновения: аневризму аорты и аномалию реберных хрящей. Основной целью этой публикации было обратить внимание клиницистов того времени на эти заболевания *«у пациентов с беспричинным судорожным кашлем, сопровождающимся признаками развития эмфиземы, особенно у немолодых людей»*. Н.Ф. Голубов подчеркивает необходимость всегда помнить о возможности расширения аорты, которое может приводить к упорному кашлю, у пациентов же с врожденной аномалией реберных хрящей следует предполагать развитие эмфиземы в будущем в связи с *«уменьшением подвижности грудной клетки и механическим викарным усилением деятельности легких»* [7].

В 1905 г. Н.Ф. Голубов первым высказал мнение, что бронхиальная астма – типичное аллергическое состояние, развивающееся в результате поступления в кровь специфических белковых продуктов, образующихся при заболевании бронхов. В своей монографии «О бронхиальной астме и ее лечении» он подробно пишет об астматических припадках, клиническом течении и лечении бронхиальной астмы [8]. Данная монография выдержала два издания и была переведена на немецкий язык.

В период своей жизни в Ялте, куда Николай Федорович переехал в 1917 г. после того, как на волне революционных событий был вынужден оставить свой пост директора ФТК, он пишет работу «Головные боли», в которой излагает различные причины как хронических, так и остро возникающих головных болей, в частности, Николай Федорович упоминает и об особом типе головных болей, возникающих при длительных

морских купаниях, механизм которых профессору оставался неясен [9].

Как уже сказано ранее, Николай Федорович увлекался курортологией. В своем труде «Речные путешествия как врачебное средство», написанном в 1889 г., он высказывает положительное мнение о путешествиях по Волге и Каме, приводя в пример результаты собственных наблюдений: *«...у пациентов повышается аппетит, путешествие по реке действует успокаивающим образом на нервную систему, у людей, страдающих бессонницей, на пароходе появляется чудесный сон, уменьшается частота пульса, улучшается цвет лица»*. В качестве аргументов в пользу речных путешествий по сравнению с морскими Николай Федорович приводит отсутствие морской болезни и доступность данного метода лечения для россиян, особенно, для жителей Приволжья [10].

Жизнь в Ялте закономерно привела к продолжению трудов в области курортологии. Голубов пишет о целебных свойствах моря в работе «Теплый морской климат и туберкулез легких». Оптимальный по температуре и влажности крымский воздух, насыщенный фитонцидами хвойных деревьев, способствует рубцеванию туберкулезных очагов. После многолетних наблюдений Николай Федорович приводит в пример неоспоримые случаи практически полного излечения больных: *«работник банка из средней России заболевает легочным процессом с частыми значительными кровохарканьями, <...> едет в Ялту, начинает работать, не соблюдая никакого особенного режима, тем не менее, выздоравливает, и вот уже скоро как лет 20 может считаться совершенно здоровым»*. Подобных случаев им описано достаточно много, с безусловной оговоркой, что пациент должен приехать к морю не в запущенной стадии и на длительный срок [11].

Во всех работах Николая Федоровича во главу угла поставлен фундаментальный подход к изучению внутренних болезней с обязательным практическим выходом, живой интерес к малоизученным сторонам медицины, желание помочь коллегам расширить свои знания в различных областях внутренних болезней и, конечно, его труды написаны великолепным языком. Публикации Н.Ф. Голубова по сей день не утратили своей привлекательности и представляют немалый интерес не только для историков медицины, но и для практикующих врачей.

Последние годы жизни

В Ялте прошли последние годы жизни Н.Ф. Голубова, но о них в медицинской среде известно преимущественно в свете научных работ профессора по курортологии. Среди историков медицины закрепилось мнение, что в годы оккупации Крыма немецко-фашистскими захватчиками Николай Федорович при-

нимал у себя немецких офицеров, и его обвинили в коллаборационизме. Тем не менее, мы предлагаем взглянуть на этот вопрос глазами ялтинцев, в частности, И.З. Вергасова, ветерана Великой Отечественной войны, командира объединенного партизанского района в Крыму, награжденного за боевые заслуги орденами Красного Знамени и Отечественной войны. Вот фрагмент из его мемуаров «Крымские тетради»:

«Николай Федорович жил в двухэтажном особняке, за заслуги перед народом не экспроприированном революцией. <...> Он был стар, но трудно было найти врача с такой страстной, молодой душой. Доступный, по-русски душевный, скромный, любвеобильный. Таких его знала Ялта.

Я, рядовой механик, далекий от медицинского мира, все равно что-то знал о профессоре, как знали его поголовно все ялтинцы. Бывают люди, о которых не знать нельзя. Профессор остался в оккупированной Ялте. <...> Фашисты, конечно, широко были информированы о жизни и деятельности крупного ученого. Они не могли не знать, что в свое время профессор лечил даже немецкого кайзера. Заняв Ялту, пошли к профессору с подарками, цветами. И не какие-нибудь там рядовые гитлеровские офицеры, а ученые, медики, среди которых были и те, кого профессор знал лично. В фашистских газетах широко освещалась жизнь профессора, писали о его приемах, высказываниях о немецкой культуре. На Екатерининской улице у особняка профессора часто останавливались легковые машины, из них выходили высокопоставленные офицеры, медики и поднимались к парадному входу. Профессор в городе не показывался, но о нем шумели сами немцы, и довольно успешно. <...> Мы читали в немецких газетах статью о Голубове, интервью с ним о сочинениях Достоевского и русской душе, такой загадочной и несовершенной. Нам было стыдно за человека, перед которым раньше так преклонялись.

После войны мне дали квартиру в профессорском особняке. Я поселился в двух больших комнатах, в которых профессор провел последние дни своей жизни. <...> Как-то я пошел в городскую терапевтическую клинику и увидел мраморный обелиск с именем... Николая Федоровича Голубова. «Клиника имени заслуженного профессора Н. Ф. Голубова». «Вот до чего додумались!» – возмутился я. И, конечно, так дело не оставил, стал доказывать, что это кощунство – высекать на мраморе имя человека, которого так почитали фашисты. Меня слушали, пожимали плечами. А секретарь горкома Василий Субботин сказал: - Слушай, партизан! Ты прав в одном: фашисты гудели о профессоре. Но он-то о них молчал! - Не может быть! И действительно молчал, а мне и моим товарищам казалось наоборот. <...> Я задумался – впервые, может быть: не слишком ли мы примитивно судим о человеке? <...> ... я совер-

шенно случайно обнаружил в подвале кожаный портфель с бумагами профессора Голубова. Тут были письма, много писем, в основном на французском языке. Два письма от Семашко, много писем от Захарьина, послания великих князей, министров русского царя. Все это было, конечно, интересно, но постольку поскольку. Нашелся, например, красочно изданный альбом, посвященный охоте царя и его семьи в Беловежской пуще. В списке участников этой охоты десятым стоит профессор Голубов. Но вот в моих руках карта России, обыкновенная карта РСФСР. И на ней удивительные пометки, сделанные рукой профессора. Я стал к ним внимательно присматриваться, изучать. Вот оно что! Профессор, оказывается, тщательно следил за театром военных действий и все знал точно. Его знания были столь конкретны, будто он каждый день слушал советские радиопередачи. Красными кружочками были отмечены города, откуда бежали немцы, поставлены даты вступления наших войск. Выходит, профессор имел приемник и тайно слушал наши передачи?! Мои догадки подтвердились. В том же подвале я обнаружил старый приемник типа "СИ-34". И вот удивительная запись. Она сделана рукой профессора за несколько дней до его кончины: "Наши заняли Мелитополь – ура! и слава Богу!" <...> Карта как-то приоткрыла истинную душу профессора. Она заставила меня заняться расспросами тех, кто при немцах жил по соседству с ним.

Поначалу все шло так, как мы и думали. Профессор охотно принимал <...> ученых коллег, угощал, как мог, хлебомосольно. Но разочарование наступило довольно быстро. Он увидел не тех немцев, педантичных и сентиментальных, которых знал когда-то, а врага, жестокого и коварного. <...> Профессор демонстративно захлопнул двери перед оккупантами и с того дня никогда их не принимал. <...> Он жил в большой своей восточной комнате, отрешенный от всего мира, и ждал наших. В доме был приемник. Профессор как-то наладил его и на все остальное махнул рукой. Фашистские пропагандисты расписывали профессора и его любезную дружбу с оккупационными властями, но Николай Федорович об этом даже не догадывался. Профессора нашли мертвым, склонившимся над приемником» [12].

Скажем, наконец, окончательно, что обвинения Н.Ф. Голубова в содействии немецко-фашистским захватчикам не имеют оснований – Николай Федорович до последнего дня оставался верен своей совести, идеалам и Родине.

Поиски утраченной могилы

К 2015 г. сотрудниками ФТК были найдены могилы практически всех директоров клиники, или хотя бы сведения о том, где они располагались (к сожалению,

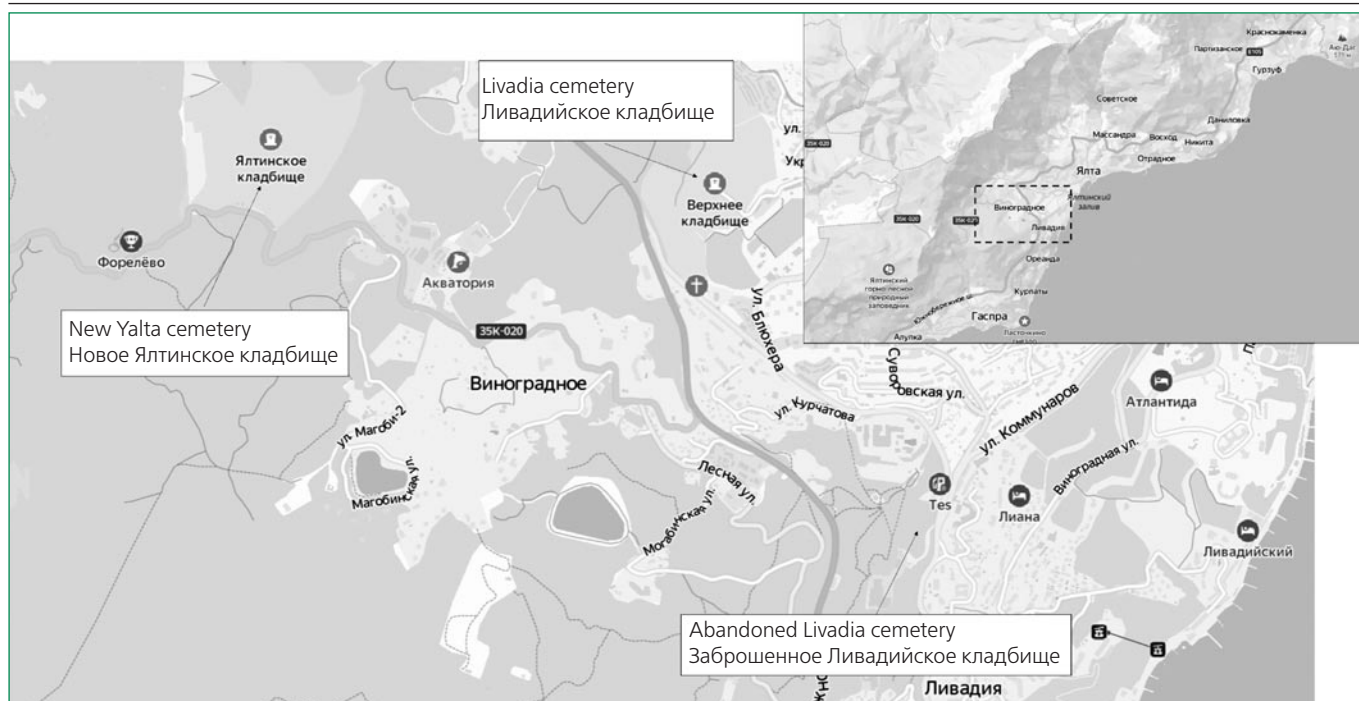


Figure 3. Map of the area where N.F. Golubov's grave was searched.
Рисунок 3. Карта местности, где велись поиски могилы Н.Ф. Голубова.

некоторые старые кладбища бесследно исчезли в период активной городской застройки). Лишь место захоронения Н.Ф. Голубова оставалось тайной, известно было лишь то, что умер он в 1943 г., когда город был оккупирован фашистами. Однако коллектив клиники не оставлял надежды найти утраченную могилу. Весной 2015 г. журналистка Анна Евгеньевна Годик обратилась к Т.А. Григоровой, на протяжении многих лет работавшей в Ялте экскурсоводом. С ее помощью удалось наладить контакт с краеведческим музеем Ялты, где хранятся личные вещи и письма Николая Федоровича. Сложность состояла в том, что в военный период учетные книги на кладбищах не велись.

После нескольких недель поисков сотруднику краеведческого музея Л.В. Петренко удалось обнаружить информацию о том, что могила существует и находится на Ливадийском кладбище. Была даже фотография надгробия, сделанная в 2009 г., судя по которой захоронение пребывало в крайне заброшенном состоянии и терялось в зарослях терновника. Л.В. Петренко смогла лишь примерно указать расположение могилы на плане, который и был принят к руководству автором данной публикации, уроженкой Севастополя.

В 2015 г. вместе с родными и друзьями-журналистами из Севастополя мы приступили к обследованию Ливадийского кладбища, которое оказалось огромным, захоронения здесь велись на протяжении всего XX века. Поскольку поиски могилы пришлось на время майских праздников, на кладбище с трудом удалось найти лишь одинокого сторожа, который, мельком



Figure 4. Photo of N.F. Golubov's tomb before (A) and after restoration (B). The inscription on the tombstone reads: "Emeritus Professor Nikolai Fedorovich GOLUBOV 1856-1943".

Рисунок 4. Фото могилы Н.Ф. Голубова до (А) и после реставрации (В). Надпись на надгробии: «Заслуженный профессор ГОЛУБОВ Николай Федорович 1856-1943 гг».

взглянув на клочок бумаги, сказал, что по такому плану вообще невозможно что-либо найти, и про эту идею лучше забыть. К сожалению, ни многочасовые поиски на территории кладбища, ни попытки найти это захоронение в архивной документации не увенчались успехом. На Ливадийском кладбище действительно было несколько секторов военного периода, но среди них могилу Н.Ф. Голубова обнаружить не удалось. Ситуацию усложняло и то, что несколько лет

назад на территории кладбища произошел оползень, и часть могил была необратимо утрачена.

Но севастопольцы обратили внимание на некоторое несоответствие между местностью на кладбище и рисунком: судя по плану, могила должна была располагаться неподалеку от ограды, но там были захоронения более позднего периода, а старая часть Ливадийского кладбища располагалась существенно ниже. Просмотрев топографические карты местности (рис. 3), мы предположили, что искомое кладбище вовсе не Ливадийское (также известное как «старое/верхнее»), а заброшенное старинное кладбище, расположенное на один километр дальше по Севастопольскому шоссе. Ориентиры в виде заправки и автобусной остановки подходили в точности для обоих кладбищ!

И теперь поиски увенчались успехом (рис. 4). Могила была найдена, надпись на надгробии однозначно гласила: «Заслуженный профессор ГОЛУБОВ Николай Федорович 1856-1943 гг». Месяцем позже, теперь

уже по известному маршруту, могилу посетил В.Е. Годик, сын А.Е. Годик, и сделал подробные фотографии окружающей местности, чтобы максимально облегчить задачу для сотрудников ФТК. Так, благодаря общим усилиям и упорству неравнодушных к нашей истории людей, была вновь обретаема и восстановлена могила замечательного клинициста, уважаемого директора ФТК Николая Федоровича Голубова.

Не менее важным нам представляется и восстановление доброго имени ученого, которому выпало жить и руководить клиникой на сломе эпох. Снискав уважение даже образованных оккупантов, Николай Федорович ни в чем не поступился честью русского врача и сохранил несомненное право на уважение и добрую память потомков.

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

References / Литература

1. Artemiev EN. N.F. Golubov is a prominent representative of the Moscow school of therapists. Clinical Medicine. 1989;67(8):146-9 (In Russ) [Артемьев Е.Н. Н.Ф. Голубов - видный представитель московской школы терапевтов. Клиническая Медицина. 1989;67(8):146-9].
2. Blagova O., Nedostup A. Faculty therapeutic clinic: 200 years of history and modernity. Doctor. 2008;(1):2-6. (In Russ.) [Благова О., Недоступ А. Факультетская терапевтическая клиника: 200 лет истории и современность. Врач. 2008;(1):2-6.].
3. Golubov N.F. Calomel is currently being treated. In: Zakharyin G.A. Calomel with hypertrophic cirrhosis of the liver and in general in therapy (According to reports in a public meeting of the Moscow Physics and Medicine Society in January 1884). Moscow: printing house of I.N. Kushnerev and K; 1889 (In Russ.) [Голубов Н.Ф. Лечение каломелем в настоящее время. В: Захарьин Г.А. Каломель при гипертрофическом циррозе печени и вообще в терапии (По сообщениям в публичном заседании Московского физико-медицинского общества в январе 1884 г.). Москва: типография товарищества И.Н. Кушнерев и К; 1889].
4. Minutes of meetings of the Physics and Medicine Society established at the Imperial Moscow University in 1884. Moscow: Printing house of M.G. Volchaninov; 1885 (In Russ.) [Протоколы заседаний физико-медицинского общества, учрежденного при Императорском московском университете за 1884 год. Москва: Типография М.Г. Волчанинова; 1885].
5. Golubov N.F. Clinical and bacteriological studies on kumis. Dissertation for the degree of Doctor of Medicine. Moscow: printing house of I.N. Kushnerev and K; 1890 (In Russ.) [Голубов Н.Ф. Клинические и бактериологические исследования над кумысом. Диссертация на степень доктора медицины. Москва: типография товарищества И.Н. Кушнерев и К; 1890].
6. Golubov N.F. On treatment with subcutaneous injections of arsenic. 2nd edition. Moscow: 1st female printing house E. Gerbek; 1900 (In Russ.) [Голубов Н.Ф. О лечении подкожными впрыскиваниями мышьяка. 2-е издание. Москва: 1-я женская типография Е. Гербек; 1900].
7. Golubov N.F. To the etiology of pulmonary emphysema. Moscow: E. Gerbek printing house; 1902 (In Russ.) [Голубов Н.Ф. К этиологии легочной эмфиземы. Москва: типография Е. Гербек; 1902].
8. Golubov N.F. About bronchial asthma and its treatment. Moscow: E. Gerbek printing house; 1898 (In Russ.) [Голубов Н.Ф. О бронхиальной астме и ее лечении. Москва: типография Е. Гербек; 1898].
9. Golubov N.F. Headaches (nosological overview). Leningrad: Practical Medicine; 1927 (In Russ.) [Голубов Н.Ф. Головные боли (Нозологический обзор). Ленинград: Практическая медицина; 1927].
10. Golubov N.F. River travel as a medical tool. 2nd edition. Moscow: University Printing House; 1901 (In Russ.) [Голубов Н.Ф. Речные путешествия как врачебное средство. 2-е издание. Москва: Университетская типография; 1901].
11. Golubov N.F. Warm maritime climate and pulmonary tuberculosis. Sevastopol: Crimean state publication; 1930 (In Russ.) [Голубов Н.Ф. Теплый морской климат и туберкулез легких. Севастополь: Крымское государственное издание; 1930].
12. Vergasov I.Z. Favorites. Moscow: Soviet writer; 1982 (In Russ.) [Веграсов И.З. Избранное. М.: Советский писатель; 1982].

About the Authors / Сведения об Авторах:

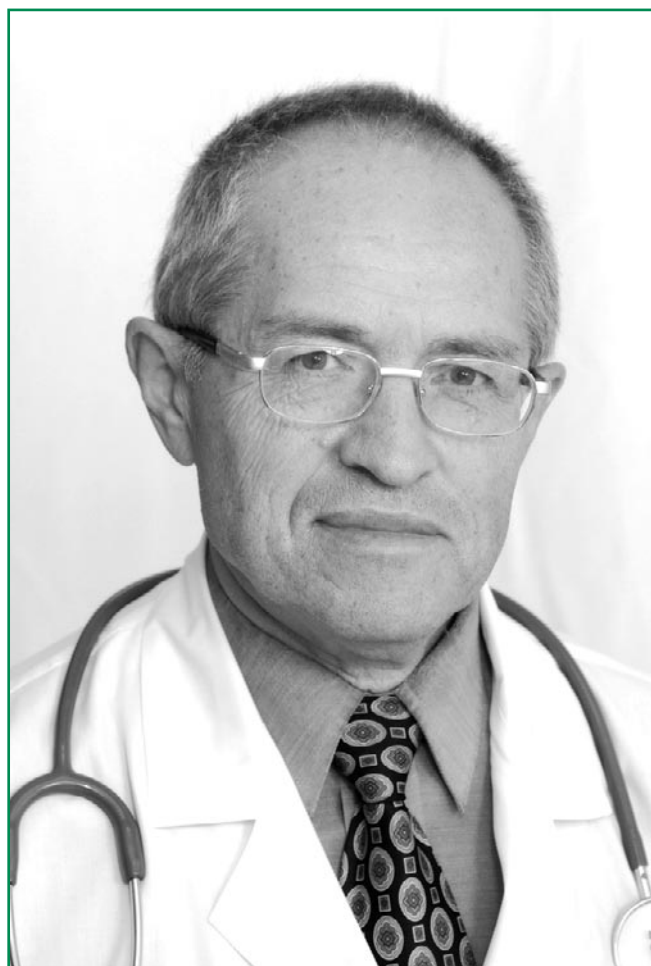
Лутохина Юлия Александровна [Yulia A. Lutokhina]
eLibrary SPIN 7061-5028, ORCID 0000-0002-7154-6794

Благова Ольга Владимировна [Olga V. Blagova]
ORCID 0000-0002-5253-793X

Зайцева Анна Игоревна [Anna I. Zaytseva]
eLibrary SPIN 2213-8858, ORCID 0000-0001-8389-2988
Недоступ Александр Викторович [Alexander V. Nedostup]
ORCID 0000-0001-9587-6707

К юбилею Владимира Леонидовича Дощицина

13 октября 2021 г. исполнилось 80 лет известному российскому кардиологу, доктору медицинских наук, профессору кафедры кардиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заслуженному врачу Российской Федерации Владимиру Леонидовичу Дощицину.



В.Л. Дощицин окончил с отличием 2-й Московский Государственный медицинский институт им. Н.И.Пирогова в 1965 г., после чего учился в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета этого института. С первых лет врачебной деятельности ему посчастливилось работать под руководством выдающегося классика отечественной медицины академика АМН СССР Павла Евгеньевича Лукомского. Под влиянием этого корифея отечественной науки формировалась личность В.Л. Дощицина как клинициста, ученого и педагога. Под руководством П.Е. Лукомского в 1970 г. Владимир Леонидович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Лечение нарушений сердечного ритма современными средствами», и в том же году он был зачислен на должность ассистента той же кафедры. В 1978 г. он прошел по конкурсу на должность доцента кафедры терапии факультета усовершенствования врачей 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. В 1981 г. Владимир Леонидович защитил докторскую диссертацию на тему «Аритмии сердца при инфаркте миокарда», в 1994 г. он был избран по конкурсу на должность про-

фессора кафедры профилактической кардиологии факультета усовершенствования врачей 2-го МОЛГМИ, а в 2010 г. избирается на должность профессора кафедры кардиологии факультета. С 1984 по 2006 гг. В.Л. Дощицин работал в должности главного кардиолога Военно-медицинского Управления КГБ СССР, а затем – ФСБ Российской Федерации, с того же года работал в качестве медицинского консультанта в системе ГМУ Управления делами Президента Российской Федерации и профессора кафедры терапии и кардиологии Центральной государственной медицинской академии Управления.

В.Л. Дощицин внес значительный вклад в изучение вопросов кардиологии. Одним из первых в стране он изучил эффективность применения бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов в лечении больных с аритмиями и стенокардией и ряда новых антиаритмических и антиангинальных препаратов, описал ряд сложных аритмических синдромов. Им был опубликован ряд монографий, получивших широкую известность, в частности – «Блокады сердца» (1979), «Клинический анализ электрокардиограммы»

(1982), «Практическая электрокардиография» (1987), «Лечение аритмий сердца» (1993), «Руководство по практической электрокардиографии» (2013, 2015, 2019), «Электрокардиографическая дифференциальная диагностика» (2016, 2021) и др. Эти книги продолжают оказывать большую помощь врачам в их практической работе. В сферу научных интересов В.Л. Дощицина входят и другие актуальные проблемы кардиологии, в частности, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и другие. Владимир Леонидович – автор более 230 печатных работ, среди которых и монографии, и главы в руководствах для студентов и врачей, справочниках, статьи, опубликованные в нашей стране и за рубежом, также под его руководством выполнен ряд диссертационных работ.

В.Л. Дощицин – высококвалифицированный врач, внимательно и чутко относящийся к интересам пациентов, использующий в лечебной работе современные достижения медицинской науки. Подходя к вопросам лечения с позиций научной медицины, на первое ме-

сто он всегда ставит интересы пациента, стремится облегчить его боль, вселить надежду на исцеление.

В течение многих лет Владимир Леонидович ведет большую педагогическую работу, его яркие и содержательные лекции неизменно вызывают большой интерес слушателей.

Владимир Леонидович пользуется большим авторитетом среди сотрудников. За достигнутые успехи он удостоен званий «Заслуженный врач Российской Федерации», «Почетный кардиолог России», он награжден многочисленными медалями, наградными знаками, почетными грамотами. В свой юбилей он сохраняет высокую работоспособность, хорошую физическую форму.

Редколлегия журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», членом которой Владимир Леонидович является в течение ряда лет, поздравляет его с юбилеем, желает ему здоровья и дальнейших успехов.

Received/Поступила: 10.10.2021

Accepted/Принята в печать: 11.10.2021

К юбилею Валерия Владимировича Кухарчука

30 октября 2021 г. отметил свой 80-летний юбилей профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Валерий Владимирович Кухарчук



Валерий Владимирович Кухарчук руководит отделом проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России с 2006 г. Вся его трудовая биография неразрывно связана с Кардиоцентром, бывшим ВКНЦ АМН СССР и РКНПК Минздрава России, многие годы возглавляемым академиком Е.И. Чазовым.

В.В. Кухарчук родился 30 октября 1941 г. в семье военного в селе Свияжск Зеленодольского района Татарстана, окончил среднюю школу в г. Москве, по окончании которой работал санитаром в больнице им. С.П. Боткина. В 1960-1963 гг. он служил в рядах Советской Армии, а в 1970 г. окончил 2-й Московский Медицинский Институт по специальности «лечебное дело». В этом же году он пришел в ординатуру ВКНЦ АМН СССР, по завершении которой продолжил обучение в клинической аспирантуре. В 1975 г. В.В. Кухарчук защитил кандидатскую диссертацию на тему «Состояние коронарного русла, гемодинамики и сократимости миокарда при мерцательной аритмии», а в 1985 г. – докторскую диссертацию на тему «Чрескожная транслуминальная ангиопластика в кардиологии – новый метод лечения больных реноваскулярной гипертензией и ишемической болезнью сердца».

В 1970-х годах Валерий Владимирович одним из первых участвовал в работе по внедрению в клиническую практику метода селективной коронарной ангиографии, также первым в стране он выполнил чрескожную баллонную ангиопластику почечных артерий при реноваскулярной гипертензии.

С 1983 по 2006 гг. В.В. Кухарчук был руководителем лаборатории гемодиализа и плазмафереза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Здесь получили развитие пионерские работы по экстракорпоральным методам очищения крови, одними из первых в мире и впервые в России сотрудники лаборатории разработали и применили в клинической практике метод иммуносорбции липопротеидов низкой плотности, а в 1991 г. впервые в мире был выполнен аферез липопротеида(а).

19 марта 2001 г. В.В. Кухарчуку в составе коллектива авторов была присуждена премия Правительства Российской Федерации за разработку современных технологий гемафереза в профилактике и лечении патологических состояний в клинической медицине. В 2012 и 2016 гг. В.В. Кухарчук стал лауреатом премии имени А.Н.Климова за выдающиеся достижения в исследованиях профилактики и лечения атеросклероза, учрежденной Российским кардиологическим обществом.

В 2002 г. В.В. Кухарчук был избран член-корреспондентом РАМН, с 2014 г. – член-корреспондентом РАН. В 1986 г. он был награжден орденом Дружбы Народов, в 2015 г. – медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

В.В. Кухарчук является автором и соавтором более 250 научных статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах, медицинских монографий и руководств.

Валерий Владимирович ведет постоянную научную и педагогическую деятельность, под его руководством

защищено 10 докторских и 23 кандидатских диссертации.

С 1989 г. по 2006 г. В.В. Кухарчук занимал должность заместителя Генерального директора РКНПК по науке.

Помимо терапевтического афереза, Валерий Владимирович разрабатывал и курирует такие направления, как атеросклероз и воспаление, длительный прогноз у пациентов после реваскуляризации миокарда, апробация новых препаратов для медикаментозной коррекции дислипидемии, роль традиционных и новых факторов риска атеросклероза в процессах рестеноза и прогрессирования атеросклеротической бляшки у больных стабильной ишемической болезнью сердца.

В 2008 г. Валерий Владимирович основал Национальное общество атеросклероза (НОА), журнал «Ате-

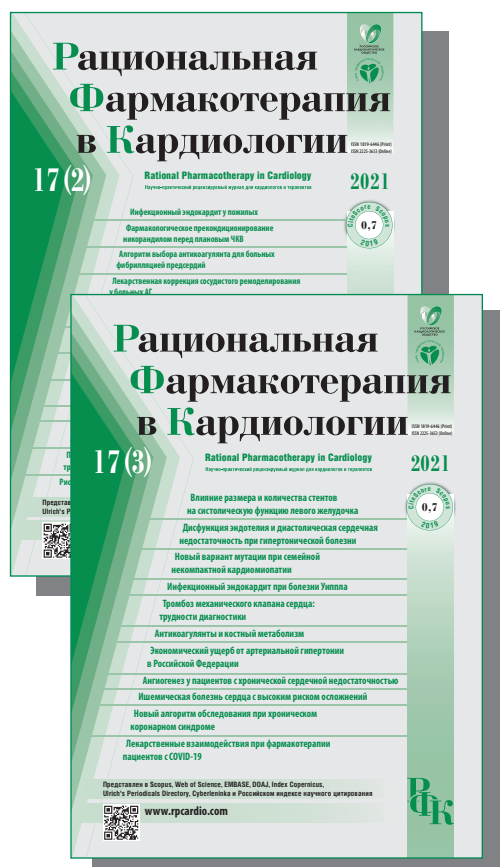
росклероз и дислипидемии», а также возглавлял Московское городское научное общество кардиологов им. А.Л. Мясникова. Под его руководством создан российский регистр больных семейной гиперхолестеринемией.

Валерий Владимирович Кухарчук входит в редколлегии журналов «Атеросклероз», «Атеротромбоз», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Атеросклероз и дислипидемии», возглавляет авторские коллективы Российских рекомендаций по коррекции нарушений липидного обмена.

Редколлегия журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» поздравляет Валерия Владимировича с юбилеем, желает ему здоровья и дальнейших успехов.

Received/Поступила: 15.10.2021

Accepted/Принята в печать: 16.10.2021



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
на второе 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 второе полугодие 2022 г.
1200 руб.**

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ
включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745

БИК 044525745

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745

БИК 044525745

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2022 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2022 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: 107076 Москва, Стромынка, д. 19, корпус 2, этаж 1, помещение IVБ, комн. 30. ООО «Столичная Издательская Компания»;
 - по электронной почте (сканированные копии документов): rpc@sticom.ru

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: rpc@sticom.ru

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«анкету читателя»

Анкета читателя

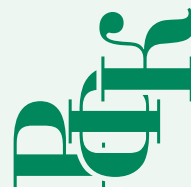
Фамилия

Имя

Отчество

Почтовый индекс

Адрес доставки (подробно)



Контактный телефон с кодом города

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций



↓26%

**ВКЛЮЧЕН
В РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ХСН²**

[illegible]

Ссылка на полную инструкцию: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение: ПП-002596 от 21.08.2014
ХНфйб – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СС – сердечно-сосудистый; СН – сердечная недостаточность.

4. Список неопределенных по причине ОН₂ независим от наличия СД₂.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Форсма[®] (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение № ПН 002596 от 21.08.2014

2. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность 2020. https://scd.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_recommend_HSN.pdf (дата обращения 14.10.2020)

3. McMurray JJ 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. Имеются противопоказания. 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 «ОКО». Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru
 806-81-11466. Дата одобрения 30.09.2021. Дата истечения 29.09.2021.

AstraZeneca 



ЕЩЁ 736 МАМИНЫХ ИСТОРИЙ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к терапии АСК у пациентов с хронической ИБС способствует:

↓ 26%

снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта^{*1}

↓ 23%

снижению риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС^{*1}

↓ 44%

снижению риска инсульта^{*1}

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений^{а, *1}



Ацетилсалициловая кислота
75–100 мг 1 раз/день

+



Ксарелто®
2,5 мг 2 раза/день

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридинами - клопидогрелом или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс 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; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском 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 острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровоизлиянии 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, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протезазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоотхождение десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, эритема, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^а, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию^а), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови^а, лихорадка^а, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран^а), гематома.

^анаблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.
^анаблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.
Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

^{*}По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС; в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

^аФатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

1. Connolly S.J., Ezekowitz J.W., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

PP-XAR-RU-0359-1

АО «БАЙЕР». 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН