

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

17(6)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2021



Ингибиторы PCSK9 в клинической практике

**Поражение сердечно-сосудистой системы
при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2**

**Шкала количественной оценки
приверженности лечению**

**Уровень циркулирующего нейрегулина-1
у здоровых добровольцев**

**Панические атаки у больных с наджелудочковыми
тахикардиями**

**Догоспитальный период у больных COVID-19:
кардиоваскулярная коморбидность и фармакотерапия**

Гиперурикемия: особенности рациона

Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов

**Применение антикоагулянтов после выписки
больных COVID-19**

Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий

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



www.rpcardio.com

РФК



**С помощью Ксарелто® Вы можете защитить
пожилого пациента с ФП и высоким
риском кровотечений комплексно!**

ЕЩЁ 1357
ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

 **Снижение риска инсульта***
у пожилых пациентов с ФП и наиболее
высоким риском инсульта, типичных
для российской практики^{#1-4}

 Лучшую^ приверженность пациентов к терапии за счет удобства однократного приема и календарной упаковки^{11,12}

ФП – фибрилляция предсердий, ПОАК – правые пероральные антикоагулянты, по сравнению с варфарин. * среди пациентов ПКП ПОАК, согласно среднему баллу по CHADS2 и доле пациентов с 2 или более баллами по CHADS2 – в широкой популяции пациентов, получающих антикоагулянтную терапию по различным показаниям, в сочетании с группой контроля (варфарин, энноксапарин, плацебо). ** в сравнении с другими ПОАК.
doi:10.15761/1573-3511.2019.13272874577, C. Gonzalez C et al. N Engl J Med. 2017;376(11):1081–92. Controly SI et al. N Engl J Med. 2009;361(21):1154–1155. 4. Madsenius CMO et al. Card. Cardiovascular medicine and therapeutics. 2015;14(5):458–52. Hannon D et al. Heart. 2020;01-7. doi:10.1136/heart.2020.01.317923.
5. For K.A.A., Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2011;365(11):975–83. 6. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 7. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 8. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 9. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 10. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 11. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 12. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 13. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 14. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 15. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 16. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 17. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 18. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 19. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 20. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 21. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 22. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 23. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 24. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 25. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 26. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 27. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 28. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 29. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 30. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 31. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 32. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 33. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 34. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 35. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 36. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 37. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 38. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 39. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 40. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 41. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 42. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 43. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 44. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 45. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 46. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 47. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 48. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 49. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 50. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 51. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 52. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 53. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 54. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 55. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 56. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 57. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 58. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 59. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 60. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 61. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 62. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 63. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 64. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 65. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 66. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 67. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 68. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 69. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 70. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 71. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 72. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 73. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 74. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 75. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 76. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 77. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 78. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 79. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 80. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 81. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 82. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 83. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 84. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 85. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 86. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 87. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 88. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 89. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–100. 90. Piccini J.F., Swales D.K., et al. N Engl J Med. 2012;367(11):1091–

[illegible]

АО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2.
Телефон: (495) 231-12-00. Факс: (495) 231-12-02
www.pharma.bayer.ru
PP-XAR-RU-0854-1



Ксарелто®
дивароксабан

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, №6 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2021; v.17, N 6

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 декабря 2021 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2021

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2021

Главный редактор

Бойцов С.А.

Editor-in-Chief

Boytssov 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)

Дошчичин 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)

Лукиянов М.М. (Москва)

Мартынов А.И. (Москва)

Матюшин Г.В. (Красноярск)

Мрочек А.Г. (Минск, Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва)

Небиеридзе 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)

Nebieridze 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)

Tsinamdzgvrishvili 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

Ингибиторы PCSK9 в клинической практике:

опыт работы специализированного липидного центра

Блохина А.В., Ершова А.И., Лимонова А.С., Копылова О.В.,
Мешков А.Н., Драпкина О.М.808

Больные с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности в клинической практике: сопутствующие заболевания, медикаментозное лечение и исходы

Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Мареев Ю.В., Якушин С.С.,
Андреев Е.Ю., 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., Масленикова Ю.В., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г.,
Кудряшов Е.В., Маковеева А.Н., Таций Ю.Е., Бойцов С.А.,
Драпкина О.М.816

Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза

Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Брагина А.Е., Шведов И.И.,
Быкова Е.Е., Иванников А.А., Васильева Л.В.825

Динамика назначения анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий многопрофильного стационара г. Волгограда с 2012 г. по 2020 г.

Герасименко А.С., Шаталова О.В., Горбатенко В.С.,
Петров В.И.831

Факторы, определяющие трехлетнюю динамику показателей липидного обмена у жителей крупного промышленного региона Сибири

Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Индукаева Е.В., Агиенко А.С.,
Нахратова О.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л.837

Шкала количественной оценки приверженности лечению «КОП-25»: актуализация формулировок, конструктивная и факторная валидность и мера согласия

Николаев Н.А., Скиренко Ю.П., Балабанова А.А.,
Горбенко А.В., Андреев К.А., Федорин М.М., Ливзан М.А.,
Чебаненко Е.В., Усов Г.М.845

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Уровень циркулирующего нейрегулина-1 у здоровых добровольцев

Жбанов К.А., Щендрыгина А.А., Железных Е.А., Привалова Е.В.,
Суворов А.Ю., Абляметова А.С., Фуксман Н.Ф., Салахеева Е.Ю.
Беленков Ю.Н.853

Панические атаки у больных с наджелудочковыми тахикардиями: проблемы дифференциальной диагностики и влияние на качество жизни

Царегородцев Д.А., Шелуха П.А., Ромасенко Л.В.,
Берая М.М., Соколов А.В.860

Гетерогенность абдоминального ожирения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Миклишанская С.В., Соломасова Л.В., Орловский А.А.,
Насонова С.Н., Мазур Н.А.867

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice:

Experience of a Specialized Lipid Center

Blokhina A.V., Ershova A.I., Limonova A.S., Kopylova O.V.,
Meshkov A.N., Drapkina O.M.808

Patients with a Combination of Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure in Clinical Practice: Comorbidities, Drug Treatment and Outcomes

Loukianov M.M., Martsevich S.Y., Mareev Y.V., Yakushin S.S.,
Andrenko E.Y., Vorobiev A.N., Pereverzeva K.G.,
Zagrebelyny A.V., Okshina E.Y., Yakusevich V.V., Yakusevich V.V.,
Pozdnyakova E.M., Gomova T.A., Fedotova E.E., Valiakhmetov M.N.,
Mikhin V.P., Maslennikova Y.V., Belova E.N., Klyashtorny V.G.,
Kudryashov E.V., Makoveeva A.N., Tatsiy Y.E., Boytsov S.A.,
Drapkina O.M.816

Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 1: Predictors of the Development of an Unfavorable Prognosis

Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Bragina A.E., Shvedov I.I.,
Bykova E.E., Ivannikov A.A., Vasilyeva L.V.825

Changes in Prescribing Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation in the Multidisciplinary Hospital in Volgograd from 2012 to 2020

Gerasimenko A.S., Shatalova O.V., Gorbatenko V.S.,
Petrov V.I.831

Factors Determining the Three-Year Dynamics of Lipid Metabolism Indicators in Residents of a Large Industrial Region of Siberia

Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Indukaeva E.V., Agienko A.S.,
Nakhratova O.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L.837

The Scale of Quantitative Assessment Adherence to Treatment «QAA-25»: Updating of Formulations, Constructive and Factor Validity and a Measure of Consent

Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P., Balabanova A.A.,
Gorbenko A.V., Andreev K.A., Fedorin M.M., Livzan M.A.,
Chebanenko E.V., Usov G.M.845

NOTES FROM PRACTICE

Plasma Level's of Neuregulin-1 in Healthy People

Zhbanov K.A., Shchendrygina A.A., Zheleznykh E.A.,
Privalova E.V., Suvorov A.Y., Ablyametova A.S., Fuksman N.F.,
Salakheeva E.Yu., Belenkov Yu.N.853

Panic Attacks in Patients with Supraventricular Tachycardia: Problems of Differential Diagnosis and Impact on Quality of Life

Tsaregorodtsev D.A., Shelukha P.A., Romasenko L.V.,
Beraya M.M., Sokolov A.V.860

Heterogeneity of abdominal obesity in patients with cardiovascular diseases

Miklishanskaya S.V., Solomasova L.V., Orlovsky A.A.,
Nasonova S.N., Mazur N.A.867



ивабрадин

КОНТРОЛИРУЙ ПУЛЬС, УПРАВЛЯЙ СВОЕЙ ЖИЗНЬЮ



**9 из 10 пациентов с ИБС
и ЧСС менее 70 уд/мин живут
без приступов стенокардии
и не нуждаются в нитратах
короткого действия¹**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РАЕНОМ®

Торговое наименование: Раеном®. **Международное непатентованное название:** Ивабрадин. **Фармакотерапевтическая группа:** антиангинальный препарат.

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- **Для уменьшения приступов стенокардии** у пациентов с нормальным синусовым ритмом:
 - 1) В случае непереносимости или при наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов;
 - 2) В комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле симптомов стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокаторов.

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

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

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

- С синусовым ритмом
- С ХСН или ИБС/стабильной стенокардией
- С ЧСС ≥ 70 ударов в минуту²

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

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: Брадикардия и фосфены имеют дозозависимый характер и обусловлены механизмом действия препарата; головокружение. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в полной версии инструкции по применению препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: В защищенном от влаги месте при температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке. Срок годности: 3 года.



1. Perings S. et al. Effectiveness and Tolerability of Ivabradine with or Without Concomitant Beta-Blocker Therapy in Patients with Chronic Stable Angina in Routine Clinical Practice. Adv Ther (2016) 33:1550–1564. doi 10.1007/s12325-016-0377-7
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Раеном®. Рег.уд. 003071 от 03.07.2020

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Перед применением препарата обязательно ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению



СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

Эта болезнь может коснуться каждой семьи.

Каждую минуту в России погибает приблизительно один пациент с ХСН, и смертность от нее примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции смертности от инфаркта миокарда^{1,2}.

Сегодня наиболее эффективный подход, позволяющий взять под контроль ХСН, состоит в сочетании медицинского лечения и активного участия самого пациента в изменении своего образа жизни³.

Помогите своим пациентам и их членам семьи узнать больше о заболевании. Это поможет снизить проявление симптомов сердечной недостаточности и замедлить прогрессирование заболевания.



МОЛОДЫСЕРДЦЕМ.РФ

Источники:

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10.18087 / cardio. 2475
2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7–13
3. https://www.heartfailurematters.org/ru_RU/Что-можете-сделать-вы%3F/RU-What-can-you-do

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. 193811/LCZ696/All/0421/1

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

РФЖ



Прадакса®
дабигатрана этексилат

Праксбайнд®
идаруцизумаб

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

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта^{1,2}
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
- ✓ Снижение на 72%** риска внутримозговых кровоизлияний³
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации^{4,6}

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa; EU, Smpc, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC00041059.pdf, дата доступа - 11.12.2019. 3. Lip et al. Thromb Haemost 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al; Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд, ЛП-005017.

#Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 18.11.2021, доступное по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. * Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. **Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса® (PRADAXA®)

Регистрационный номер: ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AE07. **Показания:** профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неканальной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥75 лет, хроническая сердечная недостаточность (≥ II функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте); лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ПТБ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; наличие состояний, при которых повышен риск больших кровотечений, в том числе: имеющиеся или недавние изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутриполостные или внутримозговые сосудистые аномалии; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, аписакан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение мощных ингибиторов P-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедазона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания при изъятии капсулы из блистера:** • оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии perforации; • выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; • не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие:** Часто (≥1/100, <1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, диспепсия, тошнота, кожный геморрагический синдром, ургентальные кровотечения, в т.ч. гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Особые указания.** Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита по невыясненным причинам, или снижение АД является основанием для поиска источника кровотечения. В ситуациях опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, когда требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана, доступен специфический антидот Праксбайнд® (идаруцизумаб). **Тщательное клиническое наблюдение.** Тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения или анемии рекомендуется на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу несколько факторов риска. **Условия хранения:** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблетницы и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд®

Регистрационный номер: ЛП-005017. **Международное непатентованное наименование:** идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав на 1 флакон:** Действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 г; Показания к применению. Препарат ПРАКСБАЙНД® – это специфический антидот дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: • Экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; • Жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания.** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных компонентов препарата. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5-10 мин каждая или в виде болуса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертываемость. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД® в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или если потенциальное повторное кровотечение будет угрожать жизни и наблюдаться длительное время свертывания крови, или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), разведенное тромбопластиновое время (rTV) и эритроцитарное время свертывания (ЭВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверить на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может храниться в течение 48 часов находится при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД® – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возобновление антикоагулянтной терапии.** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД® при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антигиперкоагулянтные препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антигиперкоагулянтной терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. **Пожилые пациенты.** У пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется. Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. Пациенты с печеночной недостаточностью. У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. **Педиатрические пациенты.** Безопасность и эффективность препарата ПРАКСБАЙНД® в педиатрической популяции не установлена. **Побочное действие.** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД® была изучена в исследовании III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследовании I фазы. Кроме того, 359 пациентов были включены в глобальную программу наблюдения за применением идаруцизумаба для сбора данных о моделях его применения в реальных условиях. Один педиатрический пациент проходил лечение в рамках исследования детской безопасности. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной упаковке для защиты от света. **Срок годности.** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Догоспитальный период у больных COVID-19: кардиоваскулярная коморбидность и фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний в период первой эпидемической волны (данные госпитального регистра)

Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Пулин А.А., Кутишенко Н.П., Андреев Е.Ю., Воронина В.П., Диндикова В.А., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Лерман О.В., Макеева А.Н., Окшина Е.Ю., Смирнов А.А., Кудряшов Е.В., Будаева И.В., Никошнова Е.С., Карпов О.Э., Драпкина О.М.873

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии

Нелидова А.В., Ливзан М.А., Николаев Н.А., Кролевец Т.С.880

Гиперурикемия: особенности рациона питания

Швабская О.Б., Измайлова О.В., Карамнова Н.С., Драпкина О.М.889

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов: кто под угрозой?

Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Выжигин Д.А., Новосел Е.О., Галлингер К.В.900

Применение антикоагулянтов после выписки больных COVID-19: что мы знаем к концу 2021 года

Явелов И.С.908

Защита функции почек как важный компонент комплексного подхода к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий

Павлова Т.В.916

Электронные страницы

Лекарственно-индуцированная фибрилляция/трепетание предсердий

Остроумова О.Д., Черняева М.С., Кочетков А.И., Воробьева А.Е., Бахтеева Д.И., Корчагина С.П., Бондарец О.В., Бойко Н.Д., Сычев Д.А.e1-e18
Доступно только на www.rpcardio.com

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Нерешенные вопросы профилактики атеросклероза и применения адекватной липидснижающей терапии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения ишемического генеза

Бойцов С.А., Пирадов М.А., Танащян М.М., Вознюк И.А., Ежов М.В., Ощепкова Е.В., Сергиенко И.В., Шамалов Н.А., Янишевский С.Н.927

ЮБИЛЕЙ

К 80-летию Владимира Семеновича Задюнченко931

НЕКРОЛОГ

Чазов Евгений Иванович 10.06.1929 – 12.11.2021933

Указатель статей, опубликованных в 2021 г.936

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Prehospital Period in Patients with COVID-19: Cardiovascular Comorbidity and Pharmacotherapy During the First Epidemic Wave (Hospital Registry Data)

Martsevich S.Yu., Lukyanov M.M., Pulin A.A., Kutishenko N.P., Andreenko E.Yu., Voronina V.P., Dindikova V.A., Dmitrieva N.A., Zagrebelsky A.V., Lerman O.V., Makoveeva A.N., Okshina E.Yu., Smirnov A.A., Kudryashov E.V., Budaeva I.V., Nikoshnova E.S., Karpov O.E., Drapkina O.M.873

POINT OF VIEW

Cardiovascular Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Relationship and Pathogenetic Aspects of Pharmacotherapy

Nelidova A.V., Livzan M.A., Nikolaev N.A., Krolevets T.S.880

Hyperuricemia: Features of the Diet

Shvabskaia O.B., Izmailova O.V., Karamnova N.S., Drapkina O.M.889

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Atrial Fibrillation in Cancer Patients: Who is at Risk?

Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Vyzhigin D.A., Novosel E.O., Gallinger K.V.900

Anticoagulants after Discharge in Patients with COVID-19: What we Know at the End of 2021

Yavelov I.S.908

Renal Function Protection as an Important Component of a Comprehensive Approach to the Management of Patients with Atrial Fibrillation

Pavlova T.V.916

Electronic pages

Drug-Induced Atrial Fibrillation / Atrial Flutter

Ostroumova O.D., Chernyaeva M.S., Kochetkov A.I., Vorobieva A.E., Bakhteeva D.I., Korchagina S.P., Bondarets O.V., Boyko N.D., Sychev D.A.e1-e18
Available on www.rpcardio.com only

THERAPY GUIDELINES

Unsolved Issues of Atherosclerosis Prevention and of Adequate Lipid-lowering Therapy in Patients with Acute Ischemic Cerebrovascular Accident

Boytsov S.A., Piradov M.A., Tanashyan M.M., Voznjouk I.A., Ezhov M.V., Oschepkova E.V., Sergienko I.V., Shamalov N.A., Yanishevskiy S.N.927

ANNIVERSARY

On the 80th Anniversary of Vladimir S. Zadionchenko931

OBITUARY

Evgeny I. Chazov 10.06.1929 – 12.11.2021933

Index of the Papers Published in 2021936

Ингибиторы PCSK9 в клинической практике: опыт работы специализированного липидного центра

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

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

Цель. Охарактеризовать пул пациентов, получающих ингибиторы PCSK9, и оценить эффективность их лечения в условиях специализированного липидного центра.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, наблюдающихся в Липидной клинике ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, получающих ингибиторы PCSK9 и имеющих доступные для оценки данные липидного спектра в динамике (n=77). Сердечно-сосудистый риск (ССР) и целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) оценивали в соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и коррекции дислипидемий 2020 г.

Результаты. Из 77 пациентов, принимающих ингибиторы PCSK9 (44,2% лиц мужского пола, медиана возраста 56 [47; 66] лет), 64,0% имели вероятный или определенный диагноз семейной гиперхолестеринемии (СГХС). Доля других нарушений липидного обмена, чистой гиперхолестеринемии и комбинированной гиперлипидемии составила 21% и 15% соответственно. Более половины пациентов (68,8%) имели очень высокий ССР, в основном обусловленный наличием ишемической болезни сердца (84,9%). Доля лиц, получающих ингибиторы PCSK9 в качестве монотерапии, составила 7,8%, в сочетании с высокоинтенсивной терапией статинами – 33,8%, в составе тройной гиполипидемической терапии (высокоинтенсивная доза статина, эзетимиб, ингибитор PCSK9) – 50,6%. При добавлении к комбинированной гиполипидемической терапии ингибиторов PCSK9 удалось снизить уровень ХС ЛПНП до 1,02 [0,62; 1,39] ммоль/л с суммарным его снижением от исходного уровня на 87,3%. На фоне приема ингибиторов PCSK9 ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л и <1,4 ммоль/л достигли 78,3% и 57,7% пациентов с СГХС высокого и очень высокого ССР соответственно. Среди пациентов с другими гиперлипидемиями целевого уровня ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л достигли 74,1% пациентов очень высокого ССР.

Заключение. В условиях специализированного липидного центра ингибиторы PCSK9 назначали пациентам высокого или очень высокого ССР, большинство из которых составляли больные с СГХС. Эффективность применения ингибиторов PCSK9 в клинической практике сопоставима с результатами крупных клинических исследований.

Ключевые слова: ингибиторы PCSK9, семейная гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, липидная клиника, амбулаторная практика, профилактическая медицина.

Для цитирования: Блохина А.В., Ершова А.И., Лимонова А.С., Копылова О.В., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Ингибиторы PCSK9 в клинической практике: опыт работы специализированного липидного центра. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):808-815. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-01.

PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice: Experience of a Specialized Lipid Center

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

Aim. To characterize patients receiving PCSK9 inhibitors, and assess the efficiency of their treatment in a specialized lipid center.

Material and methods. A retrospective analysis of the medical records of patients who visited the Lipid clinic of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia), receiving PCSK9 inhibitor and having lipid profile in dynamics, was carried out (n=77). Cardiovascular risk (CVR) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) target levels were evaluated in accordance with the Russian guidelines for the diagnostics and correction of dyslipidemias 2020.

Results. Of 77 patients taking PCSK9 inhibitors (44.2% males, the median of age 56 [47; 66] years), the majority (64.0%) had a probable or definite familial hypercholesterolemia (FH). The proportion of other lipid metabolism disorders, pure hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia was 21% and 15%. More than half of the patients (68.8%) had a very high CVR, mainly due to the presence of coronary heart disease (84.9%). The proportion of patients receiving PCSK9 inhibitors as monotherapy was 7.8%, in combination with high-intensity statin therapy – 33.8%, as part of triple lipid-lowering therapy (high-intensity statin, ezetimibe, PCSK9 inhibitors) – 50.6%. Addition of PCSK9 inhibitors to combined lipid-lowering therapy enabled to reduce the LDL-C level to 1.02 [0.62; 1.39] mmol/l with its total decrease from the baseline by 87.3%. While taking PCSK9 inhibitors, LDL-C <1.8 mmol/l and <1.4 mmol/l achieved at 78.3% and 57.7% FH patients with high and very high CVR, respectively. Among patients with other hyperlipidemias, 74.1% of patients with very high CVR was achieved the target LDL-C level <1.4 mmol/l.

Conclusion: In a specialized lipid center, PCSK9 inhibitors are prescribed to patients with high or very high CVR, most of whom are FH patients. The effectiveness of the use of PCSK9 inhibitors in real-world practice is comparable to the results of clinical trials.

Keywords: PCSK9 inhibitors, familial hypercholesterolaemia, hyperlipidemia, lipid clinics, outpatient practice, preventive medicine.

For citation: Blokhina A.V., Ershova A.I., Limonova A.S., Kopylova O.V., Meshkov A.N., Drapkina O.M. PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice: Experience of a Specialized Lipid Center. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):808-815. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-01.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): blokhina0310@gmail.com

Received/Поступила: 08.10.2021

Accepted/Принята в печать: 11.10.2021

Введение

Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – известный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, представляющих основную причину заболеваемости и смертности во всем мире [1,2].

Данные исследований свидетельствуют о том, что чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем больших клинических преимуществ удается достичь, а степень снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) пропорциональна степени снижения ХС ЛПНП [2]. Данные позиции нашли отражение в последних клинических рекомендациях Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) 2019 г. по нарушениям липидного обмена, а также в российских рекомендациях по диагностике и коррекции дислипидемий 2020 г., согласно которым целевой уровень ХС ЛПНП определяется по ССР пациента. В случае недостижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема статина и эзетимиба или непереносимости этих классов гиполипидемических препаратов следует назначать гиполипидемические препараты нового класса – ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [3,4]. Учитывая достаточную доказательную базу эффективности применения ингибиторов PCSK9 с целью снижения уровня ХС ЛПНП и риска повторных сердечно-сосудистых событий, их применение у пациентов очень высокого ССР, в т.ч. с диагнозом семейной гиперхолестеринемии (СГХС) имеет класс рекомендаций А. Однако широкое использование в клинической практике ингибиторов PCSK9 ограничено их высокой стоимостью, и данных относительно их использования в клинической практике на сегодняшний день немного.

Целью данного исследования было охарактеризовать пул пациентов, получающих ингибиторы PCSK9, и оценить эффективность их лечения в условиях специализированного липидного центра.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, наблюдающихся в Липидной клинике ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины» Минздрава России (НМИЦ ТПМ), которым были назначены ингибиторы PCSK9 за период 2016-2021 гг., и имеющих доступные для оценки данные липидного спектра в динамике. В исследование было включено 77 человек.

Тип гиперлипидемии (ГЛП) устанавливали в соответствии с классификацией МКБ-10. Для постановки диагноза СГХС использовали критерии Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) [5]. ССР и целевые уровни ХС

ЛПНП оценивали в соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и коррекции дислипидемий 2020 г. [3,4].

Анализировали наличие у пациентов установленных или перенесенных ССЗ и их осложнений. Ранним началом ССЗ атеросклеротического генеза считали развитие ишемической болезни сердца или атеротромботического ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки, периферического атеросклероза в возрасте <55 лет у мужчин и <60 лет у женщин. Под значимым периферическим атеросклерозом понимали наличие атеросклеротических бляшек в экстракраниальных брахиоцефальных артериях, почечных артериях или артериях нижних конечностей по данным дуплексного сканирования артерий или ангиографии. Значимым считали атеросклероз при наличии атеросклеротической бляшки, сужающей просвет артерии на 50% и более, и/или с признаками нестабильности.

Оценивали наличие факторов риска развития и прогрессирования ССЗ атеросклеротического генеза, таких как изменения метаболизма (избыточная масса тела или ожирение), курение, артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивной терапии), сахарный диабет, хроническая болезнь почек.

Непереносимость статинов определяли как наличие подтвержденных нежелательных побочных реакций, ассоциированных с приемом статинов, на фоне приема как минимум двух статинов, один из которых в минимальной стартовой дозе, а второй – в любой.

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

Для оценки статинотерапии дозы различных статинов переводили в эквивалентную дозу аторвастатина. Под высокоинтенсивной терапией статинами считали дозу аторвастатина 40-80 мг.

Для обработки полученных результатов использовали статистический пакет Statistica 8.0. Нормальным считалось распределение при критерии Шапиро-Уилка >0,05. Учитывая отсутствие нормального распределения у большинства сравниваемых признаков, количественные данные представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25%; 75%]. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для качественных признаков различия устанавливали методом точного критерия Фишера. Сравнение клинико-лабораторных параметров в ди-

наиме для пациентов с СГХС, имеющих анализ на каждой анализируемой терапии, проводили с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для парных величин. Для всех проведенных анализов различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За период наблюдения доступные для анализа данные в виде контроля липидного спектра на фоне приема ингибиторов PCSK9 были получены у 77 пациентов. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Большинство пациентов были среднего возраста, доля лиц мужского пола составила 44,2%.

Большинство пациентов (88,3%) имели как минимум 2 фактора риска атеросклероза, одним из которых была ГЛП, а 3 и более фактора имели 44,2% пациентов. Вторым по распространенности фактором риска ССЗ была артериальная гипертензия (63,6%).

Распределение пациентов в зависимости от ССР представлено на рис. 1. В Липидной клинике «НМИЦ ТПМ» 52,8% пациентов очень высокого ССР имели раннее развитие ССЗ атеросклеротического генеза (46,5 [38,5; 50,0] лет). 11,0% пациентов очень высокого ССР имели сахарный диабет 2 типа с поражением органов-мишеней. У 28,0% был верифицирован значимый периферический атеросклероз, в том числе, мультифокальный (35,7%) (табл. 2).

В Липидной клинике «НМИЦ ТПМ» чаще назначали алирокумаб, чем эволокумаб (58,4% против 41,6%), при этом частота назначения конкретного ингибитора PCSK9 не зависела от вида ГЛП ($p = 0,524$).

Доля лиц, получающих ингибиторы PCSK9 в качестве монотерапии, составила 7,8%, в сочетании с умеренной или высокоинтенсивной терапией статинами – 1,3% и 33,8% соответственно, в составе тройной гиполипидемической терапии (статинов, эзетимиба, ингибитор PCSK9) – 54,5%. Из них именно высокоинтенсивная доза статина была у большинства (50,6%) пациентов. Ингибитор PCSK9 в сочетании с эзетимибом принимали 2,6% пациентов.

Среди всех пациентов 14,3% указывали на развитие у них нежелательных побочных реакций на фоне терапии статинами. Подтвердить непереносимость статинов удалось у 5 пациентов (6,5%). Нежелательные побочные реакции на фоне приема ингибитора PCSK9 эволокумаба в виде аллергической реакции в месте инъекции были зарегистрированы только у одного пациента (1,3%).

Большинство (63,6%) пациентов имели вероятный или определенный диагноз семейной гиперхолестеринемии. Одному из пациентов был установлен диагноз наследственной комбинированной ГЛП, у других пациентов четкие данные за наличие наследственных нарушений липидного обмена получены не были: у

Table 1. Clinical characteristics of patients receiving PCSK9 inhibitors

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, получающих ингибиторы PCSK9

Параметр	Все пациенты (n=77)	СГХС (n=49)	Другие ГЛП (n=28)	p ^a
Мужской пол, n (%)	34 (44,2)	20 (40,8)	14 (50,0)	0,293
Возраст, лет	56 [47; 66]	50 [44; 62]	63 [55; 70]	0,674
Факторы риска развития и прогрессирования ССЗ атеросклеротического генеза				
Индекс массы тела, кг/м ²	27,0 [24,9; 30,8]	26,5 [24,8; 30,9]	27,4 [25,6; 30,8]	0,634
Курение, n (%)	9 (11,7)	4 (8,2)	5 (17,9)	0,181
Артериальная гипертензия, n (%)	50 (64,9)	25 (51,0)	25 (89,3)	<0,001
Сахарный диабет, n (%)	16 (20,8)	6 (12,2)	10 (35,7)	0,010
Хроническая болезнь почек, n (%)	7 (9,1)	2 (4,1)	5 (17,9)	0,050
Уровни липопротеидов до назначения гиполипидемической терапии				
ОХС, ммоль/л	10,11 [8,00; 11,20] n=59	10,50 [9,95; 11,43] n=44	6,90 [5,91; 8,00] n=15	0,224
ХС ЛПНП, ммоль/л	8,03 [6,31; 8,74] n=46	8,33 [7,58; 9,02] n=36	4,48 [4,09; 6,03] n=10	0,601
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10 [0,93; 1,66] n=41	1,13 [0,91; 1,71] n=31	1,06 [0,93; 1,49] n=10	0,174
ТГ, ммоль/л	1,77 [1,16; 2,74] n=43	1,61 [1,12; 2,68] n=32	2,06 [1,25; 4,06] n=11	0,032
Данные представлены в виде Me [25%; 75%], если не указано иное				
^a для качественных признаков различия установлены методом точного критерия Фишера, для непрерывных величин в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (при сравнении других ГЛП с СГХС)				
ГЛП – гиперлипидемия, ГЛТ – гиполипидемическая терапия, ОХС – общий холестерин, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности				

Table 2. The frequency of cardiovascular and other diseases explaining a very high cardiovascular risk
Таблица 2. Частота ССЗ и других заболеваний, обуславливающих очень высокий ССР

Параметр	Вся группа (n=77)	СГХС (n=49)	Другие ГЛП (n=28)	p ^a
ИБС, n (%)	45 (84,9)	23 (88,5)	22 (81,5)	0,374
ОНМК, n (%)	5 (9,4)	1 (3,8)	4 (14,8)	0,187
Значимый периферический атеросклероз, n (%)	28 (52,8)	14 (53,8)	14 (51,9)	0,552
Сахарный диабет 2 типа с поражением органов мишеней, n (%)	11 (20,8)	3 (11,5)	8 (29,6)	0,098

^a для качественных признаков различия установлены методом точного критерия Фишера
ГЛП – гиперлипидемия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

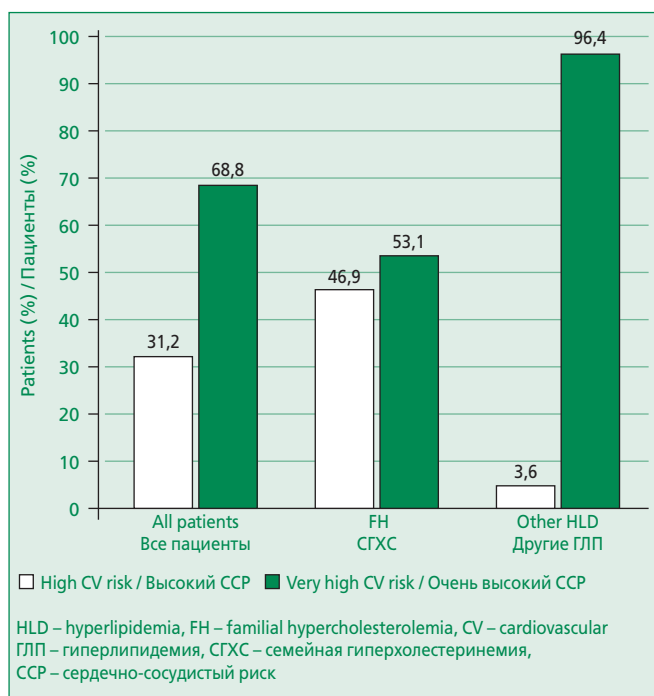


Figure 1. Distribution of patients according to cardiovascular risk

Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от ССР

20,8% была выявлена чистая гиперхолестеринемия, у 14,3% – комбинированная ГЛП.

Следует отметить, что среди других ГЛП преобладали пациенты очень высокого ССР, получающие ингибиторы PCSK9 в качестве вторичной профилактики ССЗ. Также пациенты с другими ГЛП по сравнению с пациентами с СГХС чаще имели такие сопутствующие факторы риска ССЗ, как артериальная гипертензия ($p < 0,001$) и сахарный диабет ($p = 0,01$).

Уровень ХС ЛПНП без приема гиполипидемической терапии был доступен у 46 пациентов и составил 8,03 [6,31; 8,74] ммоль/л.

Были изучены уровни ХС ЛПНП при гиполипидемической терапии различной интенсивности. На фоне высокоинтенсивной терапии статинами ($n = 42$) уровень ХС ЛПНП был ниже на 51,7% от такового при отсутствии гиполипидемической терапии, в комбинации высокоинтенсивной терапии статинами с эзетимибом ($n = 46$) – на 63,6%, а при высокоинтенсивной

терапии статинами с эзетимибом и ингибитором PCSK9 ($n = 39$) – на 87,3% (рис. 2).

Следует отметить, что при сравнении уровня ХС ЛПНП до и после назначения ингибиторов PCSK9 их добавление к гиполипидемической терапии (статины + / – эзетимиб) дополнительно снижало уровень ХС ЛПНП на 63,4%.

Медиана уровня ХС ЛПНП у пациентов с СГХС, имеющих данные липидного спектра на каждой комбинации гиполипидемических препаратов ($n = 23$), до назначения гиполипидемической терапии составила 8,33 [7,46; 9,20] ммоль/л. Прием высокоинтенсивной терапии статинами в сочетании с эзетимибом позволил снизить уровень ХС ЛПНП на 63,4%. При добавлении к терапии ингибиторов PCSK9 суммарное снижение уровня ХС ЛПНП от исходного составило 87,6% (рис. 3).

В целом среди пациентов, получающих ингибиторы PCSK9, большинство (68,8%) достигли целевого уровня ХС ЛПНП (рис. 4).

У пациентов с непереносимостью статинов целевой уровень ХС ЛПНП на фоне добавления к терапии эзетимибом ингибиторов PCSK9 был достигнут у 60%. Следует отметить, что у 2 пациентов, которым не удалось достигнуть целевого уровня ХС ЛПНП, была также подтверждена непереносимость эзетимиба, что делало невозможным назначение данного препарата для более эффективного снижения уровня ХС ЛПНП.

Среди пациентов, получающих ингибиторы PCSK9 и имеющих доступные данные ($n = 35$), гиперлипидемия (а) зарегистрирована у 18 (51,4%) пациентов. Оценить снижение уровня липопротеида (а) на фоне добавления к терапии ингибиторов PCSK9 представлялось возможным у 7 пациентов. Снижение уровня липопротеида (а) составило 42,4%, с минимальным снижением на 13,0% и максимальным – на 52,8%.

Обсуждение

Для пациентов очень высокого ССР при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимой дозы статинов и эзетимиба добавление к терапии ингибиторов PCSK9 позволяет

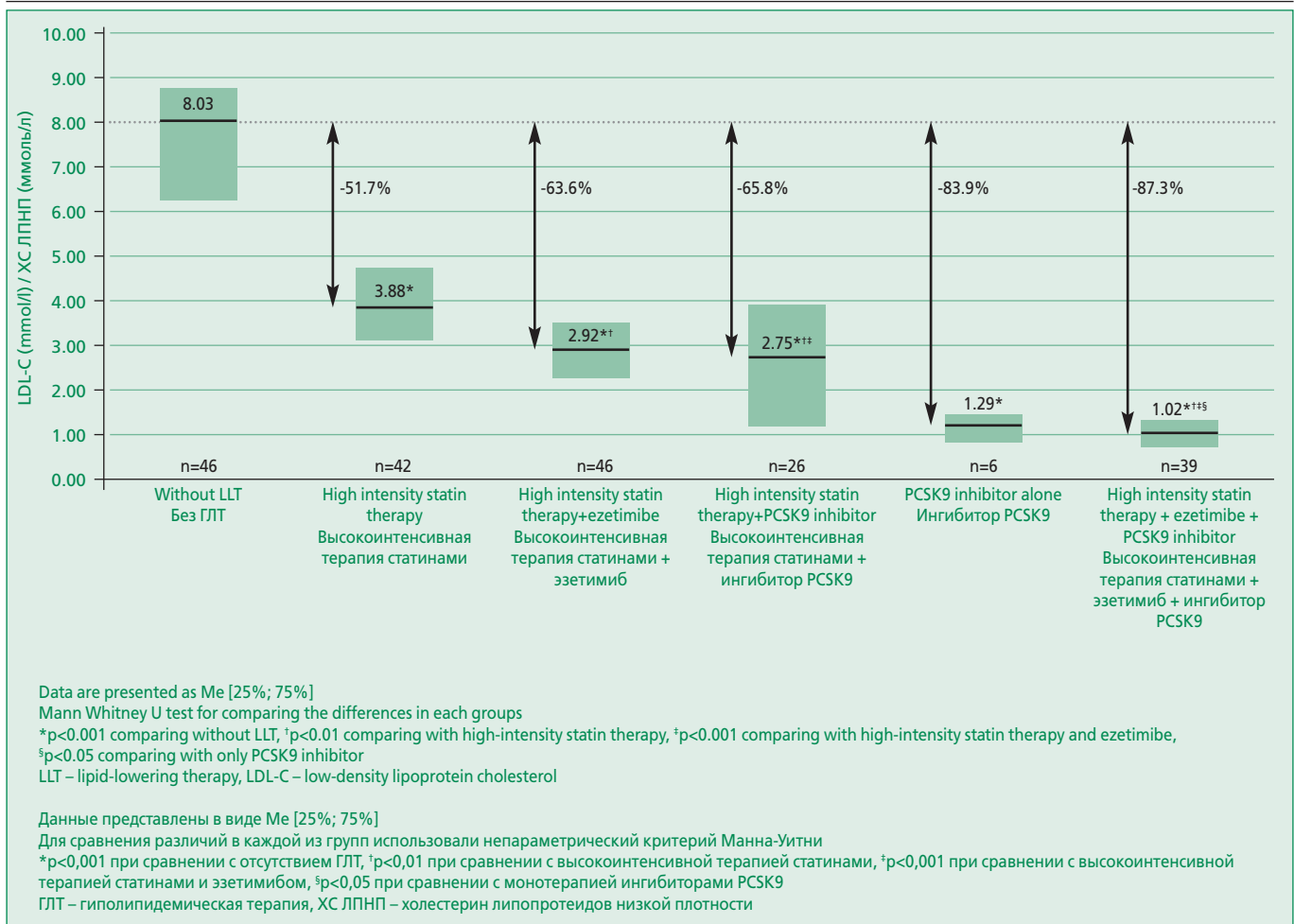


Figure 2. LDL-C levels at variety intensity lipid-lowering therapy

Рисунок 2. Уровни ХС ЛПНП на фоне гиполипидемической терапии различной интенсивности

дополнительно снизить уровень ХС ЛПНП и предотвратить развитие сердечно-сосудистых событий [9]. Более половины пациентов (68,8%), включенных в исследование, имели очень высокий ССР, в основном обусловленный наличием ишемической болезни сердца (84,9%). Аналогичные данные представлены в национальном регистре Дании, где большинство пациентов (68,0%), получающих ингибиторы PCSK9, имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца [8]. В одной из липидных клиник Франции частота наличия ишемической болезни у пациентов была ниже – 66,7%, однако именно она в значительной мере обуславливала очень высокий ССР у пациентов [10]. Учитывая, что большая доля пациентов очень высокого ССР имела раннее развитие ССЗ, а также исходно высокий уровень ХС ЛПНП, это может говорить о недостаточном лечении пациентов с гиперхолестеринемией.

В нашей работе отмечен хороший профиль переносимости статинов и низкая частота нежелательных побочных реакций на фоне приема ингибиторов PCSK9 (1,3%). В других липидных клиниках и по дан-

ным амбулаторной практики непереносимость статинов (31,6-77,0% [6,7,12]), как и непереносимость ингибиторов PCSK9 (10,0-15,5% [6,11]) встречались чаще.

СГХС – самое распространенное наследственное нарушение липидного обмена, при наличии которого необходимо раннее назначение комбинированной гиполипидемической терапии [12-14]. Полученные нами данные сопоставимы с клиническим опытом других липидных клиник, где ингибиторы PCSK9 также чаще назначались пациентам с СГХС, чем пациентам с другими нарушениями липидного обмена или непереносимостью статинов [6,12,15]. При анализе клинического опыта применения ингибиторов PCSK9 в одной из липидных клиник Израиля выявлено, что пациенты с СГХС были значительно моложе пациентов с другими нарушениями липидного обмена [6], однако в Липидной клинике «НМИЦ ТПМ» различий по возрасту назначения ингибиторов PCSK9 между группами выявлено не было. Это может быть связано с недостаточной диагностикой СГХС в медицинских учреждениях, более поздним обращением пациентов в

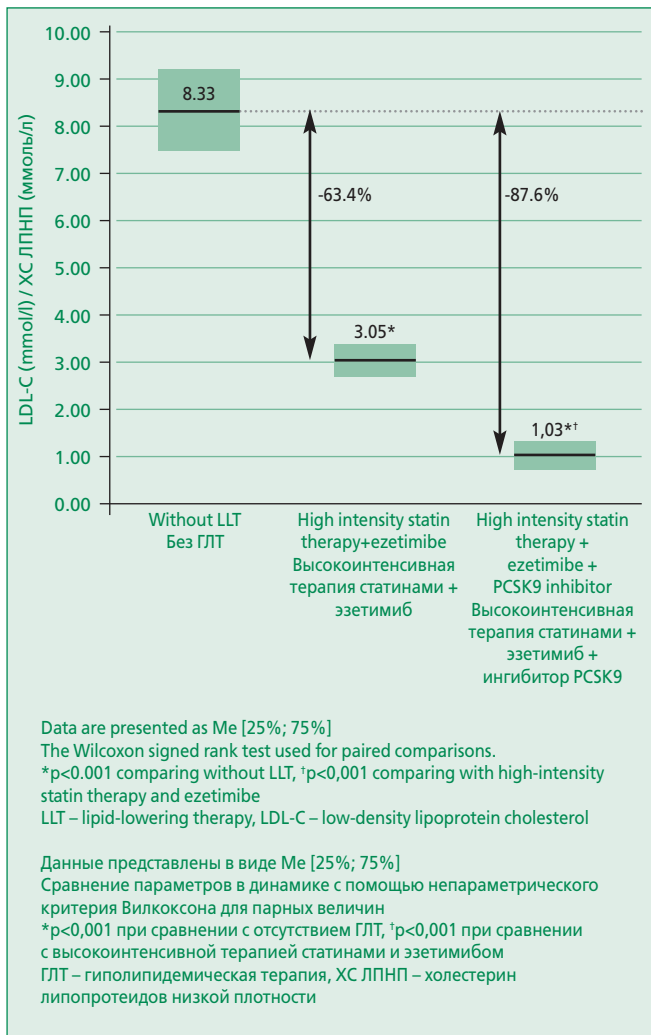


Figure 3. LDL-C before and after PCSK9 inhibitors treatment in FH patients (n=23)

Рисунок 3. Уровень ХС ЛПНП до назначения и на фоне приема ингибиторов PCSK9 у больных СГХС (n=23)

специализированные липидные центры (медиана возраста пациентов с СГХС составила 50 [44; 62] лет).

Следует отметить исходно высокий уровень ХС ЛПНП среди пациентов Липидной клиники «НМИЦ ТПМ». Так, например, по данным единовременного амбулаторного регистра пациентов с ГЛП в США (2016 г.) уровень ХС ЛПНП без гиполипидемической терапии был меньше, и составил $4,7 \pm 1,0$ ммоль/л [7]. Данные различия могут быть обусловлены более частым направлением в специализированный центр пациентов именно с выраженной ГЛП.

Согласно данным крупных клинических исследований, подтвержденных метаанализами, ингибиторы PCSK9 способны снижать уровень ХС ЛПНП на 60% от исходного в виде монотерапии [16-18], на 75% – при сочетании с высокоинтенсивной терапией статинами и на 85% – при сочетании с высокоинтенсивной терапией статинами и эзетимибом [4,17,18]. Полу-

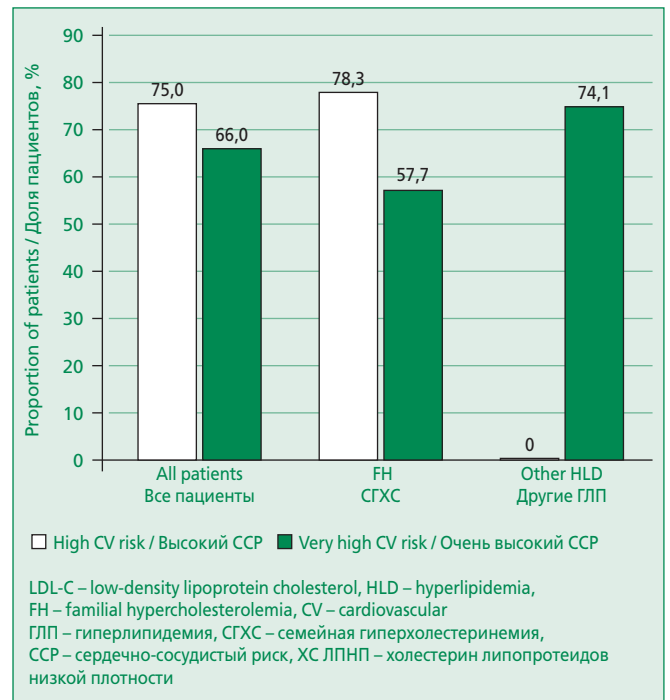


Figure 4. Achievement of LDL-C target level with PCSK9 inhibitors treatment

Рисунок 4. Доля пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема ингибиторов PCSK9

ченные нами данные сопоставимы с результатами клинических исследований [17,18]. Таким образом, для эффективного снижения ХС ЛПНП в большинстве случаев требуется назначение комбинированной гиполипидемической терапии. Суммарное снижение уровня ХС ЛПНП в Липидной клинике «НМИЦ ТПМ» при добавлении к терапии ингибиторов PCSK9 превосходит данные, полученные в одной из липидных клиник Франции, где на тройной гиполипидемической терапии (статинов, эзетимиба и ингибитора PCSK9) удалось снизить уровень ХС ЛПНП на 66,3% от исходного [10].

При изучении эффективности ингибиторов PCSK9 в реальной клинической практике в Нидерландах было показано, что 67,1% пациентов очень высокого ССР достигают целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л при присоединении к терапии ингибиторов PCSK9 [11], что значительно ниже результатов, полученных в Липидной клинике «НМИЦ ТПМ» – 84,9%. По данным липидных клиник Израиля целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л достигли 50% пациентов с СГХС, получающих ингибиторы PCSK9, что меньше, чем результаты, полученные нами (79,6%; p=0,002) [6]. Большая частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП в Липидной клинике «НМИЦ ТПМ» может быть связана с неоднократным ее посещением пациентами, возможностью назначения более интенсивной гиполипидемической терапии с дальнейшим динамическим наблюдением пациентов. Так, из 69 пациентов, получающих терапию статинами, практически все

(92,8%) получали именно высокоинтенсивную терапию статинами, из них 56,5% пациентов принимали эзетимиб. По данными амбулаторного регистра пациентов с ГЛП в США (2016 г.), только 6% пациентов получали комбинированную гиполипидемическую терапию (статины и эзетимиб). Высокоинтенсивную терапию статинами получали 75% пациентов, принимающих ингибиторы PCSK9 [7].

Следует отметить, что полученные нами данные превосходят показатели достижения целевого уровня ХС ЛПНП, описанные нами в более ранней работе, где с учетом назначенной гиполипидемической терапии ожидалось достижение целевого уровня $<1,8$ ммоль/л у 40,7% пациентов [19]. Более частое назначение комбинированной гиполипидемической терапии, в том числе, назначение ингибиторов PCSK9 позволило значительно увеличить долю лиц, достигших целевого уровня ХС ЛПНП.

Повышенная концентрация липопротеида (а) в плазме крови является независимым фактором риска развития ССЗ [20]. При этом на данный момент ингибиторы PCSK9 являются единственной группой препаратов, способной эффективно и безопасно снижать его уровень на 30-40% согласно данным клинических исследований [21,22]. Полученные нами данные сопоставимы с результатами клинических исследований [21,22]. Меньшее снижение липопротеида (а) – на 23% получено на когорте пациентов, наблюдающихся

в специализированном центре в США [20].

Ограничения исследования. Не у всех пациентов, включенных в исследование, был доступен уровень ХС ЛПНП на каждой из анализируемой гиполипидемической терапии.

Закключение

В условиях работы специализированного липидного центра ингибиторы PCSK9 чаще назначают пациентам высокого или очень высокого ССР, большинство из которых составляют больные с СГХС, нуждающиеся во вторичной профилактике ССЗ и имеющие сопутствующие факторы риска, а также при непереносимости терапии статинами. Эффективность применения ингибиторов PCSK9 в клинической практике сопоставима с результатами крупных клинических исследований.

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. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-45. DOI:10.1093/EURHEARTJ/EHW334.
2. Ference B, Ginsberg H, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72. DOI:10.1093/EURHEARTJ/EHX144.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/EURHEARTJ/EHZ455.
4. Kukharчук VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7-40 (In Russ) [Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-40]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
5. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):55-68. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.010.
6. Zafiri B, Jubran A. Lipid-lowering therapy with PCSK 9-inhibitors in the real-world setting: Two-year experience of a regional lipid clinic. *Cardiovascular Therapeutics*. 2018;36(5):e12439. DOI:10.1111/1755-5922.12439.
7. Rane PB, Patel J, Harrison DJ, et al. Patient Characteristics and Real-World Treatment Patterns Among Early Users of PCSK9 Inhibitors. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(2):103-8. DOI:10.1007/s40256-017-0246-z.
8. Jensen JS, Weeke PE, Bang LE, et al. Clinical characteristics and lipid lowering treatment of patients initiated on proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(4):e022702. DOI:10.1136/bmjopen-2018-022702.
9. Turgeon RD, Tsuyuki RT, Gyenes GT, Pearson GJ. Cardiovascular Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibitors: Systematic Review and Meta-analysis Including the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Can J Cardiol*. 2018;34(12):1600-5. DOI:10.1016/j.cjca.2018.04.002.
10. Matta A, Bongard V, Bouisset F, et al. Real-World Efficacy of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors (PCSK9i) in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Patients Referred for Lipoprotein Apheresis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2021;27:e928784-1. DOI:10.12659/MSM.928784.
11. Stoeckenbroek RM, Hartgers ML, Rutte R, et al. PCSK9 inhibitors in clinical practice: Delivering on the promise? *Atherosclerosis*. 2018;270:205-10. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.027.
12. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2553-66. DOI:10.1016/j.jacc.2020.03.057.
13. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *J Pers Med*. 2021;11(6):464. DOI:10.3390/jpm11060464.
14. Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019;15(1):58-98 (In Russ.) [Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз. 2019;15(1):58-98].
15. Piccini C, Antonazzo IC, Maggioni AP, et al. PCSK9 Inhibitors' New Users: Analysis of Prescription Patterns and Patients' Characteristics from an Italian Real-world Study. *Clin Drug Investig*. 2020;40(2):173-81. DOI:10.1007/s40261-019-00877-3.
16. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;4(4):CD011748. DOI:10.1002/14651858.CD011748.pub2.
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664.
18. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107. DOI:10.1056/NEJMoa1801174.
19. Blokhina AV, Ershova AI, Meshkov AN, et al. Lipid Clinic is an Efficacious Model of Preventive Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):4-10 (in Russ) [Блохина А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., и др. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(1):4-10]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-02.
20. Pechlivanis S, Mahabadi AA, Hoffmann P, et al. Association between lipoprotein (a) (Lp (a)) levels and Lp (a) genetic variants with coronary artery calcification. *BMC Med Genet*. 2020;21(1):1-10. DOI:10.1186/s12881-020-01003-3.
21. Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Over ≥ 1.5 Years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). *Am J Cardiol*. 2017;1;119(1):40-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.09.010.
22. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;8;63(13):1278-88. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.006.

About the Authors/Информация об авторах

Блохина Анастасия Викторовна [Anastasia V. Blokhina]
eLibrary SPIN 1103-6168, ORCID 0000-0002-3019-3961
Ершова Александра Игоревна [Alexandra I. Ershova]
eLibrary SPIN 5292-5612, ORCID 0000-0001-7989-0760
Лимонова Алена Сергеевна [Alena S. Limonova]
eLibrary SPIN 1762-2462, ORCID 0000-0003-1500-3696

Копылова Оксана Викторовна [Oxana V. Kopylova]
eLibrary SPIN 9127-0692, ORCID 0000-0001-5397-5387
Мешков Алексей Николаевич [Alexey N. Meshkov]
eLibrary SPIN 6340-5187, ORCID 0000-0001-5989-6233
Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Больные с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности в клинической практике: сопутствующие заболевания, медикаментозное лечение и исходы

Лукьянов М.М.^{1*}, Марцевич С.Ю.¹, Мареев Ю.В.¹, Якушин С.С.²,
Андреев Е.Ю.¹, 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, Кляшторный В.Г.¹, Кудряшов Е.В.¹, Маковеева А.Н.¹,
Тащия 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 мультиморбидности, кардиоваскулярную фармакотерапию и исходы у больных с сочетанием фибрилляции предсердий (ФП) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) в клинической практике в рамках проспективных регистров больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Материал и методы. В рамках регистров РЕКВАЗА (Рязань), РЕКВАЗА ФП (Москва, Курск, Тула, Ярославль), РЕГИОН-ПО и РЕГИОН-ЛД (Рязань), РЕГИОН-Москва, РЕГАТА (Рязань) проанализированы данные 3795 пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Группы сравнения составили 3016 (79,5%) пациентов с ФП в сочетании с ХСН и 779 (20,5%) – с ФП без ХСН. Длительность проспективного наблюдения – от 2 до 6 лет.

Результаты. У больных с сочетанием ФП и ХСН ($n=3016$, возраст $72,0 \pm 10,3$ лет; 41,8% мужчин) по сравнению с пациентами с ФП без ХСН ($n=779$, возраст $70,3 \pm 12,0$ лет; 43,5% мужчин) был выше риск тромбэмболических осложнений ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ – $4,68 \pm 1,59$ и $3,10 \pm 1,50$; $p < 0,001$) и геморрагических осложнений (HAS-BLED – $1,59 \pm 0,77$ и $1,33 \pm 0,76$; $p < 0,05$). У больных с сочетанием ФП и ХСН значимо чаще ($p < 0,0001$), чем при отсутствии ХСН диагностировались артериальная гипертензия (93,9% и 83,8%), ишемическая болезнь сердца (ИБС; 87,9% и 53,5%), перенесенный инфаркт миокарда (28,4% и 14,0%), сахарный диабет (22,4% и 7,7%), хроническая болезнь почек (24,8% и 16,2%), а также болезни органов дыхания (20,1% и 15,3%; $p=0,002$). У больных с ФП на фоне ХСН по сравнению с пациентами без ХСН чаще диагностировались постоянная (49,3% и 32,9%; $p < 0,0001$) и реже – пароксизмальная (22,5% и 46,2%; $p < 0,0001$) формы аритмии. При ФП на фоне ХСН чаще, чем при отсутствии ХСН регистрировались фракция выброса $\leq 40\%$ (9,3% и 1,2%; $p < 0,0001$), ЧСС ≥ 90 /мин (23,7% и 19,3%; $p=0,008$) и АД $140/90$ мм рт.ст. (59,9% и 52,2%; $p < 0,0001$). Частота должной кардиоваскулярной фармакотерапии была более высокой, хотя и недостаточной, при наличии ХСН (64,9%), чем при ее отсутствии (56,1%), однако, антикоагулянты назначались реже при сочетании ФП и ХСН (38,8% и 49,0%; $p < 0,0001$). При сочетании ФП, ХСН и ИБС, а также при сочетании ФП с ИБС, но без ХСН частота необоснованного назначения антиагрегантов вместо антикоагулянтов составила 52,5% и 33,3% ($p < 0,0001$). У больных с ФП и ХСН за период наблюдения были выше, чем у лиц без ХСН смертность от всех причин (37,6% и 30,3%; $p=0,001$), частота нефатальных мозгового инсульта (8,2% и 5,4%; $p=0,032$) и инфаркта миокарда (4,7% и 2,5%; $p=0,036$), госпитализаций по поводу ССЗ (22,8% и 15,5%; $p < 0,0001$).

Заключение. У больных с сочетанием ФП и ХСН по сравнению с группой пациентов с ФП без ХСН были старше возраст, выше риски тромбэмболических и геморрагических осложнений, чаще диагностировались другие сопутствующие сердечно-сосудистые и хронические некардиальные заболевания, чаще выявлялись сниженная фракция выброса левого желудочка, тахисистолия, отсутствие достижения целевого уровня артериального давления при наличии артериальной гипертензии. При наличии ХСН была более высокой, хотя и недостаточной, частота назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии, при этом частота назначения антикоагулянтов была меньше. При ФП на фоне ХСН была выше частота смерти от всех причин, развития нефатальных инфаркта миокарда и мозгового инсульта, частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, амбулаторные и госпитальные регистры, сочетанные заболевания, мультиморбидность, фармакотерапия, исходы, смертность.

Для цитирования: Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Мареев Ю.В., Якушин С.С., Андреев Е.Ю., 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., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В., Маковеева А.Н., Тащия Ю.Е., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Больные с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности в клинической практике: сопутствующие заболевания, медикаментозное лечение и исходы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):816-824. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-05.

Patients with a Combination of Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure in Clinical Practice: Comorbidities, Drug Treatment and Outcomes

Loukianov M.M.^{1*}, Martsevich S.Yu.¹, Mareev Yu.V.¹, Yakushin S.S.², Andrenko E.Yu.¹, 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, Klyashorny V.G.¹, Kudryashov E.V.¹, Makoveeva A.N.¹, Tatsiy Yu.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 №3, Tula, Russia

⁶ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

⁷ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. To assess in clinical practice the structure of multimorbidity, cardiovascular pharmacotherapy and outcomes in patients with a combination of atrial fibrillation (AF) and chronic heart failure (CHF) based on prospective registries of patients with cardiovascular diseases (CVD).

Materials and Methods. The data of 3795 patients with atrial fibrillation (AF) were analyzed within the registries RECVASA (Ryazan), RECVASA FP (Moscow, Kursk, Tula, Yaroslavl), REGION-PO and REGION-LD (Ryazan), REGION-Moscow, REGATA (Ryazan). The comparison groups consisted of 3016 (79.5%) patients with AF in combination with CHF and 779 (29.5%) patients with AF without CHF. The duration of prospective observation is from 2 to 6 years.

Results. Patients with a combination of AF and CHF (n=3016, age was 72.0±10.3 years; 41.8% of men) compared with patients with AF without CHF (n=779, age was 70.3±12.0 years; 43.5% of men) had a higher risk of thromboembolic complications (CHA₂DS₂-VASc – 4.68±1.59 and 3.10±1.50; p<0.001) and hemorrhagic complications (HAS-BLED – 1.59±0.77 and 1.33±0.76; p<0.05). Patients with a combination of AF and CHF significantly more often (p<0.001) than in the absence of CHF were diagnosed with arterial hypertension (93.9% and 83.8%), coronary heart disease (87.9% and 53.5%), myocardial infarction (28.4% and 14.0%), diabetes mellitus (22.4% and 7.7%), chronic kidney disease (24.8% and 16.2%), as well as respiratory diseases (20.1% and 15.3%; p=0.002). Patients with AF in the presence of CHF, compared with patients without CHF, were more often diagnosed with a permanent form of arrhythmia (49.3% and 32.9%; p<0.001) and less often paroxysmal (22.5% and 46.2%; p<0.001) form of arrhythmia. Ejection fraction ≤40% (9.3% and 1.2%; p<0.001), heart rate ≥90/min (23.7% and 19.3%; p=0.008) and blood pressure ≥140/90 mm Hg (59.9% and 52.2%; p<0.001) were recorded with AF in the presence of CHF more often than in the absence of CHF. The frequency of proper cardiovascular pharmacotherapy was higher, albeit insufficient, in the presence of CHF (64.9%) than in the absence of it (56.1%), but anticoagulants were prescribed less frequently when AF and CHF were combined (38.8% and 49.0%; p<0.001). The frequency of unreasonable prescription of antiplatelet agents instead of anticoagulants was 52.5% and 33.3% (p<0.001) in the combination of AF, CHF and coronary heart disease, as well as in the combination of AF with coronary heart disease but without CHF. Patients with AF and CHF during the observation period compared with those without CHF had higher mortality from all causes (37.6% and 30.3%; p=0.001), the frequency of non-fatal cerebral stroke (8.2% and 5.4%; p=0.032) and myocardial infarction (4.7% and 2.5%; p=0.036), hospitalizations for CVD (22.8% and 15.5%; p<0.001).

Conclusion. Patients with a combination of AF and CHF, compared with the group of patients with AF without CHF, were older, had a higher risk of thromboembolic and hemorrhagic complications, they were more often diagnosed with other concomitant cardiovascular and chronic noncardiac diseases, decreased left ventricular ejection fraction, tachysystole, failure to achieve the target blood pressure level in the presence of arterial hypertension. The frequency of prescribing proper cardiovascular pharmacotherapy was higher, albeit insufficient, in the presence of CHF, while the frequency of prescribing anticoagulants was less. The incidence of mortality from all causes, the development of non-fatal myocardial infarction and cerebral stroke, as well as the incidence of hospitalizations for CVDs were higher in AF associated with CHF.

Key words: atrial fibrillation, chronic heart failure, outpatient and hospital registries, concomitant diseases, multimorbidity, pharmacotherapy, outcomes, mortality.

For citation: Loukianov M.M., Martsevich S.Y., Mareev Y.V., Yakushin S.S., Andrenko E.Y., Vorobiev A.N., Pereverzeva K.G., Zagrebelny A.V., Okshina E.Y., Yakusevich V.V., Yakusevich V.I., Pozdnyakova E.M., Gomova T.A., Fedotova E.E., Valiakhmetov M.N., Mikhin V.P., Maslennikova Y.V., Belova E.N., Klyashorny V.G., Kudryashov E.V., Makoveeva A.N., Tatsiy Y.E., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Patients with a Combination of Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure in Clinical Practice: Comorbidities, Drug Treatment and Outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):816-824. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-05.

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

Received/Поступила: 07.12.2021

Accepted/Принята в печать: 13.12.2021

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым нарушением ритма сердца, и при этом она связана с повышенным риском мозгового инсульта (МИ), смерти от МИ и госпитализации [1]. По данным эпидемиологических работ, около 2% населения имеют это заболевание [2], при этом распространенность ФП увеличивается с возрастом [3,4] и с появлением у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. Крайне важным для изучения является сочетание ФП

с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) как в связи с частым сочетанием этих состояний (10% пациентов с умеренной и до 50% с тяжелой ХСН имеют такое сочетание), так и с особенностями медикаментозного лечения при сочетании этих двух патологий [6,7].

По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА (данные за 2017 г.) у 12,3% пациентов с ХСН была также диагностирована ФП [8], а по результатам исследования Е.В. Ощепковой и соавт. [9] у 5% паци-

ентов с ХСН ФП была выявлена на амбулаторном этапе, и у 17% – на госпитальном этапе (причем, не только в случаях декомпенсации ХСН). Также по данным исследования «ЭПОХА-декомпенсация» у 46,3% госпитализированных с декомпенсацией ХСН был установлен диагноз ФП [10].

Существенная доля пациентов с ФП также имеет диагноз ХСН. В регистре ПРОФИЛЬ, включавшем амбулаторных пациентов из специализированного кардиологического подразделения, 49,3% пациентов с ФП имели ХСН [11], а в Европейском регистре EORP-AF, куда включались как амбулаторные, так и стационарные пациенты, обратившиеся к кардиологам – 39,5% [12].

Принципиально важным для планирования и совершенствования лечебно-профилактической помощи пациентам с ССЗ является создание медицинских регистров с целью оценки соответствия лечения в клинической практике актуальным рекомендациям, определения частоты сочетания ФП и ХСН с другими сердечно-сосудистыми и хроническими некардиальными заболеваниями, анализа исходов при данных состояниях [13,15].

Цель исследования – оценить структуру мультиморбидности, кардиоваскулярную фармакотерапию и исходы у больных с сочетанием ФП и ХСН в клинической практике в рамках проспективных регистров больных ССЗ.

Материал и методы

Проанализированы данные 9 регистров, в которые были включены в общей сложности 8696 человек с ССЗ, включая 3795 пациентов с ФП в следующих пяти регионах Российской Федерации: Москва, Рязань, Курск, Тула, Ярославль. Пять из этих исследований являются амбулаторными проспективными (наблюдение в течение 2-6 лет), а 4 – госпитальными, из которых в трех регистрах проводилось проспективное наблюдение в течение 2-4 лет.

Алгоритм включения пациентов с ФП в регистры ССЗ

- 1) Регистр РЕКВАЗА (Рязань) – включено 530 пациентов с ФП из 3690 человек с ССЗ, постоянно проживающих в г. Рязани или Рязанской области и обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани или Рязанской области в период март-май 2012 г., сентябрь-октябрь 2012 г. и январь-февраль 2013 г., у которых в амбулаторной карте указано наличие диагноза артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН, ФП или их сочетаний.
- 2) Регистр РЕКВАЗА ФП-Курск – включено 502 пациента с ФП, проживающих в г. Курск и госпитализированных в Курскую городскую клиническую больницу скорой помощи за период июнь 2013 г.-май 2014 г.

- 3) Регистр РЕКВАЗА ФП-Москва – включено 508 пациентов с ФП, проживающих в г. Москва и госпитализированных в ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины в апреле 2013 г. – марте 2014 г.
- 4) Регистр РЕКВАЗА ФП-Тула – включено 1225 пациентов с ФП, проживающих в г. Тула или в Тульской области и госпитализированных в Тульскую областную клиническую больницу в январе-декабре 2013 г.
- 5) Регистр РЕКВАЗА ФП-Ярославль – включено 404 пациента с ФП, проживающих в г. Ярославль и обратившихся в 2 поликлиники г. Ярославля за период январь-декабрь 2013 г.
- 6) Регистр РЕГИОН-ПО – включено 141 пациент с ФП из 475 человек, проживающих в г. Рязани или Рязанской области и обратившихся впервые после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в 3 поликлиники г. Рязани или Рязанской области в период 2014-2015 гг.
- 7) Регистр РЕГИОН-ЛД – включено 107 пациентов с ФП из 511 человек, перенесших ОНМК любой давности и обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани или Рязанской области в период 2012-2013 гг., проживающих в г. Рязани или Рязанской области.
- 8) Регистр РЕГИОН-Москва – включено 268 пациентов с ФП из 900 человек, постоянно проживающих в г. Москве и госпитализированных в один из сосудистых центров на базе клинической больницы г. Москвы за период 2012-2017 гг., имеющих в клиническом диагнозе истории болезни указание на ОНМК.
- 9) Регистр РЕГАТА – включено 112 пациентов с ФП из 481 человека, проживающих в г. Рязани или Рязанской области и перенесших инфаркт миокарда (ИМ) любой давности, обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани или Рязанской области в период 2012-2013 гг.

Более подробное описание дизайна, структуры мультиморбидности, кардиоваскулярной фармакотерапии и исходов у больных вышеперечисленных регистров было опубликовано нами ранее [16-23]. Настоящая публикация содержит информацию по вторичным данным.

Критерии включения в исследование: указание на диагноз ФП в амбулаторной карте, либо в клиническом диагнозе госпитальной истории болезни; обращение в поликлинику или госпитализация в стационар в течение вышеуказанных периодов включения в регистры. Длительность проспективного наблюдения пациентов составила 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, РЕКВАЗА ФП-Ярославль – 2,0 [1,8; 2,7] лет, РЕГИОН-ПО (Рязань) – 2,0 [1,6; 2,8] лет, РЕГИОН-ЛД (Рязань) – 4,3 [3,2; 5,1] лет, РЕГИОН-Москва – 2,0 [1,3; 3,2] лет, РЕГАТА

(Рязань) – 6,1 [4,0; 6,6] лет. Информацию о наступлении событий (смерть, ИМ, ОНМК, госпитализация по поводу ССЗ) и о проводимой медикаментозной терапии на этапе отдаленного наблюдения получали при телефонном контакте с пациентом или при его визите к врачу, из медицинской документации и электронных баз данных. У больных с ФП проведена оценка частоты диагностирования сочетанных ССЗ и хронической некардиальной патологии, назначения кардиоваскулярной фармакотерапии, а также исходов наблюдения.

Группами сравнения были пациенты с ФП в сочетании с ХСН и с ФП без ХСН по данным медицинской документации. Сравнение структуры мультиморбидности, форм ФП, кардиоваскулярной фармакотерапии на этапе включения в регистры было проведено в рамках всех 9 вышеуказанных регистров (у 3016 больных с сочетанием ФП и ХСН и 779 – с ФП без ХСН). Сравнительная оценка отдаленных исходов была осуществлена в рамках 8 регистров (за исключением регистра РЕКВАЗА ФП-Тула) у 2019 пациентов с сочетанием ФП и ХСН и у 551 – без ХСН). Исключение было обусловлено тем, что в регистре РЕКВАЗА ФП-Тула не было проспективного наблюдения пациентов после выписки из стационара.

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Числовые данные представлены в виде $M \pm SD$ или Me [25%; 75%]. Статистическая значимость различий количественных данных оценивалась с помощью теста Стьюдента, категориальных данных – с применением критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 7.0 и Stata 15.0.

Результаты

У включенных в исследование 3795 пациентов с ФП средний возраст составил $71,7 \pm 10,7$ лет, среди них мужчин было 1601 (42,2%), а женщин – 2194 (57,8%). Сочетание ФП и ХСН было диагностировано у 3016 (79,5%) пациентов (средний возраст $72,0 \pm 10,3$ лет, 41,8% мужчин), Группу пациентов с ФП без ХСН составили 779 человек (средний возраст $70,3 \pm 12,0$ лет, 43,5% мужчин). У пациентов с сочетанием ФП и ХСН по сравнению с пациентами с ФП без ХСН были выше риск тромбоэмболических осложнений (CHA_2DS_2-VASc $4,68 \pm 1,59$ против $3,10 \pm 1,50$; $p < 0,001$) и риск геморрагических осложнений ($HAS-BLED$ $1,59 \pm 0,77$ против $1,33 \pm 0,76$; $p < 0,05$).

У больных ФП с ХСН по сравнению с больными с ФП без ХСН значительно чаще диагностировались АГ, ИБС, перенесенный ранее ИМ, сахарный диабет, болезни органов дыхания, хроническая болезнь почек

Table 1. The proportion of people with concomitant CVDs and chronic noncardiac diseases among patients with AF and with/without CHF (data from the RECVASA, REGION, REGATA registries)*

Таблица 1. Доля лиц с сочетанными ССЗ и хроническими некардиальными заболеваниями среди пациентов с ФП и наличием/отсутствием сочетания с ХСН (данные регистров РЕКВАЗА, РЕГИОН, РЕГАТА)*

Диагноз	Пациенты с ФП и ХСН (n=3016)	Пациенты с ФП без ХСН (n=779)	p
АГ, n (%)	2831 (93,9)	653 (83,8)	<0,001
ИБС, n (%)	2652 (87,9)	417 (53,5)	<0,001
АГ+ИБС, n (%)	2530 (83,9)	376 (48,3)	<0,001
ИМ, n (%)	858 (28,4)	109 (14,0)	<0,001
ОНМК, n (%)	922 (30,6)	323 (41,5)	0,29
Сахарный диабет, n (%)	676 (22,4)	60 (7,7)	<0,001
Болезни органов дыхания, n (%)	605 (20,1)	119 (15,3)	0,002
ХОБЛ, n (%)	272 (9,0)	61 (7,8)	0,29
Бронхиальная астма, n (%)	103 (3,4)	17 (2,2)	0,07
Хроническая болезнь почек, n (%)	748 (24,8)	126 (16,2)	<0,001
Анемия, n (%)	206 (6,8)	41 (5,3)	0,11
Болезни органов пищеварения, n (%)	1228 (40,7)	320 (41,1)	0,84
Ожирение (в диагнозе), n (%)	517 (17,1)	107 (13,7)	0,02
*регистры РЕКВАЗА, РЕКВАЗА-ФП (Курск, Москва, Тула, Ярославль), РЕГИОН (Рязань, Москва), РЕГАТА			
АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких			

(ХБП) и ожирение (табл. 1). Следует отметить, что у 87,9% пациентов группы с наличием ФП и ХСН имелось также и сочетание АГ и ИБС. В наибольшей степени между группами сравнения различались доли лиц с ИБС (в 1,6 раза), перенесенным ИМ (в 2,0 раза), с сочетанием АГ и ИБС (в 1,7 раза).

Среди пациентов с ФП на фоне ХСН чаще, чем при отсутствии ХСН, регистрировались постоянная и персистирующая формы аритмии, и реже – пароксизмальная форма, при этом частота указания в диагнозе впервые выявленной ФП в группах сравнения значимо не различалась (табл. 2).

У больных с ФП определение фракции выброса левого желудочка проводилось недостаточно часто (лишь в 57,2% случаев), при этом значимо чаще осуществлялось при ФП на фоне ХСН – в 59,3% случаев, чем при ФП без ХСН (51,0%, $p < 0,0001$; табл. 3). Доля лиц со сниженной и промежуточной фракцией выброса ($\leq 40\%$ и 41-49%) была значимо выше среди

Table 2. Forms of atrial fibrillation in patients with / without CHF (data from the RECVASA, REGION, REGATA registries)*

Таблица 2. Формы фибрилляции предсердий у пациентов с наличием/отсутствием сочетания с ХСН (данные регистров РЕКВАЗА, РЕГИОН, РЕГАТА)*

Форма фибрилляции предсердий	Пациенты с ФП и ХСН (n=3016)	Пациенты с ФП без ХСН (n=779)	p
Пароксизмальная, n (%)	680 (22,5)	360 (46,2)	<0,001
Персистирующая, n (%)	716 (23,8)	86 (11,0)	<0,001
Постоянная, n (%)	1486 (49,3)	256 (32,9)	<0,001
Впервые выявленная, n (%)	49 (1,6)	13 (1,7)	0,93
Не указана, n (%)	85 (2,8)	64 (8,2)	<0,001

*регистры РЕКВАЗА, РЕКВАЗА-ФП (Курск, Москва, Ярославль), РЕГИОН (Рязань, Москва), РЕГАТА

Table 3. Evaluation of left ventricular ejection fraction, frequency of detection of tachysystole and high blood pressure in patients with AF with or without CHF

Таблица 3. Оценка фракции выброса левого желудочка, частота выявления тахисистолии и повышенного уровня артериального давления у больных с ФП с или без ХСН

Показатель	Пациенты с ФП и ХСН (n=3016)	Пациенты с ФП без ХСН (n=779)	p
Оценка ФВ, n (%)	1787 (59,3)	397 (51,0)	>0,001
ФВ ≥ 50%, %	77,9% (1392 из 1787)	92,9% (369 из 397)	>0,001
ФВ 41-49%, %	14,3% (255 из 1787)	2,8% (22 из 397)	>0,001
ФВ < 40%, %	9,3% (166 из 1787)	1,2% (9 из 397)	>0,001
ЧСС ≥ 90/мин, %	23,7% (716 из 3016)	19,3% (150 из 779)	0,008
АД ≥ 140/90 мм рт.ст., %	59,9% (1807 из 3016)	52,2% (407 из 779)	0,001

ФВ – фракция выброса, ЧСС – число сердечных сокращений, АД – артериальное давление. Тахисистолия – ЧСС ≥ 90/мин, повышенный уровень АД – ≥ 140/90 мм рт.ст.

больных с ХСН, что и должно соответствовать наличию данной патологии. Следует отметить, что, несмотря на отсутствие диагноза ХСН, у небольшой части пациентов с ФП выявлялись сниженные (1,2%), либо промежуточные (2,8%) значения фракции выброса левого желудочка. Следует также указать на то, что у больных с сочетанием ФП и ХСН чаще, чем при отсутствии ХСН, регистрировались тахисистолия и отсутствие до-

Table 4. The frequency of prescribing prognostically significant pharmacotherapy for CVD in patients with AF with / without CHF (data from the RECVASA, REGION, REGATA registries)

Таблица 4. Частота назначения прогностически значимой фармакотерапии по поводу ССЗ больным с ФП при наличии/отсутствии сочетания с ХСН (данные регистров РЕКВАЗА, РЕГИОН, РЕГАТА)

Лекарственная терапия и показание	Пациенты с ФП и ХСН (n=3016)	Пациенты с ФП без ХСН (n=779)	p
Антикоагулянты	38,8% (1170 из 3016)	49,0% (382 из 779)	<0,001
Антигипертензивная терапия при АГ	92,1% (2606 из 2831)	77,3% (505 из 653)	<0,001
ИАПФ/БРА при перенесенном ИМ	88,9% (763 из 858)	65,1% (71 из 109)	<0,001
ИАПФ/БРА при ХСН	80,8% (2436 из 3016)	–	–
β-АБ при перенесенном ИМ	67,1% (576 из 858)	54,1% (59 из 109)	<0,001
β-АБ при ХСН	60,8% (1834 из 3016)	–	–
Статины при ИБС	52,5% (1392 из 2652)	46,0% (192 из 417)	0,01
Статины при перенесенном МИ	46,1% (425 из 922)	43,9% (98 из 223)	0,56
ИАПФ при перенесенном МИ	58,2% (537 из 922)	46,6% (104 из 223)	0,002
Средняя частота соблюдения обязательных показаний	64,9%* (11739 из 18091)	56,1%* (1411 из 2513)	–

* доля (%) суммарного числа назначений от суммарного числа показаний к их осуществлению

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

стижения целевого уровня артериального давления при наличии АГ, что является факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, необходимо отметить, что почти у каждого пятого пациента обеих групп сравнения также имело место прогностически неблагоприятное снижение уровня гемоглобина (у мужчин < 130 г/л и у женщин < 120 г/л) при отсутствии значимых различий между группами (18,7% и 20,2%; p=0,50).

У больных с сочетанием ФП и ХСН по сравнению с группой пациентов с ФП без ХСН, назначенная кардиоваскулярная фармакотерапия в большей степени соответствовала клиническим рекомендациям (табл. 4). В частности, чаще назначались антигипертензивная терапия при АГ, ингибиторы ангиотензин-

Table 5. The frequency of prescribing anticoagulants to patients with AF in the presence / absence of a combination with CHF (data from the RECVASA, REGION, REGATA registries)

Таблица 5. Частота назначения антикоагулянтов пациентам с ФП с или без ХСН (данные регистров РЕКВАЗА, РЕГИОН, РЕГАТА)

Лекарственная терапия и показание	Пациенты с ФП и ХСН (n=3016)	Пациенты с ФП без ХСН (n=779)	p
ПОАК	11,9% (360 из 3016)	28,6% (223 из 779)	<0,001
Варфарин	24,0% (723 из 3016)	17,7% (138 из 779)	<0,001
Другие антикоагулянты	2,9% (87 из 3016)	2,7% (21 из 779)	0,78
ПОАК – прямые антикоагулянты			

Table 6. Frequency of fatal and non-fatal events according to the data of prospective observation of patients with AF in the presence / absence of a combination with CHF

Таблица 6. Частота фатальных и нефатальных событий по данным проспективного наблюдения пациентов с ФП при наличии/отсутствии сочетания с ХСН

События	Пациенты с ФП и ХСН (n=3016)	Пациенты с ФП без ХСН (n=779)	p
Смерть от всех причин, n (%)	760 (37,6)	167 (30,3)	0,001
Нефатальный ИМ, n (%)	95 (4,7)	14 (2,5)	0,036
Нефатальный МИ, n (%)	165 (8,2)	30 (5,4)	0,032
Госпитализация по поводу ССЗ, n (%)	688 (22,8)	121 (15,5)	<0,001
ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания			

превращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и бета-адреноблокаторы при перенесенном ранее ИМ, статины при ИБС, иАПФ при наличии МИ в анамнезе. Тем не менее, в группе больных с сочетанием ФП и ХСН реже, чем при ФП без ХСН назначалась антикоагулянтная терапия (38,8% по сравнению с 49,0%; $p < 0,0001$), несмотря на более высокий риск тромбоэмболических осложнений.

Необходимо обратить внимание на тот факт, что у больных с сочетанием ФП, ХСН и ИБС антикоагулянты были назначены лишь в 35,2% (933 из 2652) случаев, а у пациентов с ФП без ХСН, но с ИБС – в 36,2% (151 из 417). Принципиально важно подчеркнуть, что среди больных с ФП в сочетании с ХСН и ИБС, не получавших антикоагулянтов, частота необоснованного назначения антиагрегантов составила

81,0% (1392 из 1719). Частота назначения антиагрегантов вместо антикоагулянтов у больных с ФП без ХСН, но с ИБС была 52,3% (139 из 266). В целом в группе больных с ФП, ХСН, ИБС частота необоснованного назначения антиагрегантов вместо антикоагулянтов была значимо выше – 52,5% (1392 из 2652), чем в группе пациентов с ФП, ИБС без ХСН – 33,3% (139 из 417), $p < 0,0001$.

В табл. 5 приведены данные о том, что у больных с ФП в сочетании с ХСН, в отличие от пациентов с ФП без ХСН, имели место следующие различия частоты назначения различных вариантов антикоагулянтной терапии: прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) назначались в 1,9 раза реже (30,8% и 58,4% от всех случаев назначения антикоагулянтов в данных группах), варфарин – в 1,7 раза чаще (61,7% и 36,1% соответственно), другие антикоагулянты – в 1,1 раза чаще (7,4% по сравнению с 5,5%).

По данным проспективного наблюдения у больных с ФП при сочетании с ХСН по сравнению с пациентами с ФП без ХСН были значимо выше доля умерших от всех причин, частота перенесенных нефатальных ИМ и МИ, а также госпитализаций по поводу ССЗ (табл. 6).

Обсуждение

По результатам настоящего исследования большинство пациентов (79,5%) с ФП имело ХСН, что значимо больше, чем по данным ряда иностранных работ (так, 39,5% и 47,5% пациентов с ФП имели ХСН по результатам исследований EORP-AF [12] и EORP-AF pilot [24], а по данным Фремингемского исследования у трети пациентов с ФП развилась ХСН [25]). Более высокий процент пациентов с ХСН среди пациентов с ФП в нашей работе может быть связан как с тем, что число пациентов, имеющих сохраненную фракцию выброса левого желудочка, зависит от используемых критериев постановки диагноза, при этом доля пациентов с диагнозом ХСН больше при клинической постановке диагноза без использования дополнительных эхокардиографических параметров и определения уровня натриуретического пептида (NT-proBNP) [26], так и с тем, что в часть из анализированных нами регистров включались пациенты с ОНМК, а наличие ХСН является одним из факторов риска инсульта у пациентов с ФП [1].

В нашей работе показано, что пациенты с ФП при сочетании с ХСН характеризовались большим, чем при ХСН без ФП, числом сопутствующих сердечно-сосудистых и хронических некардиальных заболеваний, в частности АГ, ИБС, перенесенного ранее ИМ, сахарного диабета, болезней органов дыхания, хронической болезни почек и ожирения. Регистр EORP-AF pilot также показал, что среди пациентов с ХСН и ФП больше

доля случаев ИБС, пороков сердца, ХОБЛ, сахарного диабета, предшествующих инсультов, хронической болезни почек в сравнении с пациентами с ФП без ХСН [24].

Более выраженная мультиморбидность у больных с ФП в сочетании с ХСН обусловлена тем, что ХСН может быть порождена целым рядом других причин, кроме ФП, в частности ИБС, АГ, сахарным диабетом и другими причинами [27]. Также следует учитывать, что пациенты с сочетанием ХСН и ФП были старше (в среднем на 1,7 года), а с возрастом вероятность появления как ХСН и ФП, так и других заболеваний, увеличивается [3].

Обращает на себя внимание тот факт, что по данным настоящего исследования у больных с ФП и ХСН чаще, чем при отсутствии ХСН, регистрировались постоянная и персистирующая формы данной аритмии, соответствующие более поздним этапам ее континуума, этот результат также согласуется с данными EORP-AF pilot [24]. Возможно, это обусловлено как более длительным существованием ФП так и более выраженным изменением морфофункциональных показателей предсердий. Клинические особенности пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП отличаются значительно, что может влиять на лечение и прогноз. В регистре Realise AF показано, что по мере прогрессирования ФП от пароксизмальной до постоянной формы увеличивалась частота сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний (ХСН, ИБС, хронической обструктивной болезни легких, цереброваскулярных заболеваний и тромбоэмболических осложнений) [28]. Данный вопрос будет предметом наших дальнейших исследований и последующих публикаций.

Важным полученным нами результатом является тот факт, что у больных с сочетанием ФП и ХСН по сравнению с группой пациентов с ФП без ХСН назначенная кардиоваскулярная фармакотерапия в большей степени соответствовала клиническим рекомендациям. В частности, чаще назначались антигипертензивная терапия при АГ, иАПФ/БРА и бета-адреноблокаторы при перенесенном ранее ИМ, статины при ИБС, иАПФ при наличии МИ в анамнезе. Частота назначения бета-адреноблокаторов пациентам с ФП и ХСН составила 60,8%, что ниже чем у пациентов с ФП и ХСН в европейском регистре EORP-AF pilot (76,4%) [24]. В целом по данным регистра EORP-AF pilot пациентам с сочетанием ХСН и ФП также чаще назначали основные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [24], чем пациентам с ФП без ХСН.

Следует особо отметить, что в группе больных с сочетанием ФП и ХСН реже, чем при ФП без ХСН назначалась антикоагулянтная терапия, несмотря на более высокий риск тромбоэмболических осложнений.

Отчасти это было обусловлено тем, что при наличии ИБС лечащие врачи в ряде случаев предпочтение не обоснованно отдавали антиагрегантам, а антикоагулянты не назначались. Интересной находкой работы является тот факт, что у пациентов с ХСН в 1,9 раз реже назначались ПОАК, и в 1,4 раза чаще – варфарин, чем при отсутствии ХСН. Последнему сложно дать объяснение, так как за исключением пациентов с умеренным и тяжелым митральным стенозом, механическими клапанами и рядом редких причин развития ХСН (например, некомпактная кардиомиопатия) ПОАК являются предпочтительными препаратами у пациентов с сочетанием ФП и ХСН [29,30].

Низкий процент назначения антикоагулянтов у пациентов с ФП (как с наличием, так и без ХСН) был также показан в ряде российских и иностранных исследований [31,32]. Требуется активная работа с врачами по решению этой проблемы для снижения частоты развития количества инсультов у пациентов с ФП.

При анализе отдаленных исходов выявлено, что у больных с сочетанием ФП и ХСН по сравнению с пациентами с ФП без ХСН были выше смертность от всех причин, частота развития нефатальных ИМ и МИ, была больше доля случаев госпитализации по поводу ССЗ. В ряде других работ также показано, что наличие ХСН ухудшает прогноз пациентов с ФП [25,32], а частота госпитализаций, вероятнее всего, связана с более частыми декомпенсациями ХСН и ФП и потребностью в стационарном лечении у больных с наличием коморбидных заболеваний.

Закключение

У больных с сочетанием ФП и ХСН по сравнению с группой пациентов с ФП без ХСН были больше возраст, выше риски тромбоэмболических и геморрагических осложнений, чаще диагностировались другие сопутствующие сердечно-сосудистые и хронические некардиальные заболевания, чаще выявлялись сниженная фракция выброса левого желудочка, тахисистолия, отсутствие достижения целевого уровня артериального давления при наличии артериальной гипертензии. При наличии ХСН была более высокой, хотя и недостаточной, частота назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии, при этом частота назначения антикоагулянтов была меньше. При ФП на фоне ХСН была выше частота смерти от всех причин, развития нефатальных ИМ и МИ, частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии.

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

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1142-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
- Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-53. DOI:10.1093/eurheartj/ehi825.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *J Am Med Assoc*. 2001;285(18):2370-5. DOI:10.1001/jama.285.18.2370.
- Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, et al. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost*. 2017;117(5):837-50. DOI:10.1160/TH16-11-0825.
- Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: Treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*. 2009;119(18):2516-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306.
- Mareev Y, Cleland JGF. Should β -Blockers Be Used in Patients with Heart Failure and Atrial Fibrillation? *Clin Ther*. 2015;37(10):2215-24. DOI:10.1016/j.clinthera.2015.08.017.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologia*. 2021;61(4):4-14 (In Russ.) [Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Oshchepkova EV, Lazareva NV, Satiyko DV, Tereshchenko SN. [The First Results of the Russian Register of Chronic Heart Failure. *Kardiologia*. 2015;55(5):22-8 (In Russ.) [Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Сатлыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015(5):22-8].
- Polyakov DS, Fomin IV, Valikulova FY, et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Russ Hear Fail J*. 2016;17(6):299-305 (In Russ.) [Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Сердечная Недостаточность*. 2016;17(5):299-305]. DOI:10.18087/RNFJ.2016.5.2239.
- Lukina YV, Kutishenko NP, Tolpygina SN, et al. Main factors of adherence to new oral anticoagulants and its dynamics in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: Results of the antey study. *Cardiovasc Ther Prev*. 2020;19(5):2680 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., и др. Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2020;19(5):2680]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2680.
- Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace*. 2018;20(5):747-57. DOI:10.1093/EUROPE/EUX301.
- Belenkov Y, Arutunov G, Barbarash O, et al. Value of comparative studies of "real clinical practice" in modern cardiology. Position paper based on the expert council discussion dated 12/18/2020. *Kardiologia*. 2021;61(5):79-81 (In Russ.) [Беленков Ю.Н., Арутюнов Г.П., Барбараш О.Л., и др. Значение и ценность сравнительных исследований «реальной клинической практики» в современной кардиологии. Заключение совета экспертов от 18.12.2020. *Кардиология*. 2021;61(5):79-81]. DOI:10.18087/CARDIO.2021.5.N1646.
- Cohen AT, Goto S, Schreiber K, Torg-Pedersen C. Why do we need observational studies of everyday patients in the real-life setting? *Eur Hear J Suppl*. 2015;17(suppl_D):D2-D8. DOI:10.1093/EUR-HEARTJ/SUV035.
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukina YV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovasc Ther Prev*. 2021;20(2):61-6 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2786]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2786.
- Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):366-77 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(4):366-77]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
- 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.
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): Characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovasc Ther Prev*. 2018;17(6):32-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М., и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2018;17(6):32-8]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
- Perereverzeva KG, Yakushin SS, Gracheva AI, et al. Post-myocardial infarction patients: A comparison of management by a physician and a cardiologist according to the REGATA register. *Cardiovasc Ther Prev*. 2020;19(3):2525 (In Russ.) [Переврзьева К.Г., Якушин С.С., Грачева А.И., и др. Пациент с инфарктом миокарда в анамнезе: сравнение тактики ведения терапевтом и кардиологом по данным регистра РЕГАТА (РЕгистр пациентов, перенесших инфаркт миокарда). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2020;19(3):2525]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2525.
- Loukianov MM, Yakushin SS, Martsevich SY, et al. Cardiovascular diseases and drug treatment in patients with the history of cerebral stroke: Data of the outpatient registry region. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):879-86 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., и др. Сердечно-сосудистые заболевания и их медикаментозное лечение у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные амбулаторного регистра РЕГИОН. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):879-86]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-870-878.
- Valikhmetov MN, Gomova TA, Loukianov MM, et al. Patients with atrial fibrillation in multidisciplinary hospital: Structure of hospitalization, concomitant cardiovascular diseases and drug treatment (data of RECVASA AF-Tula registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):495-505 (In Russ.) [Валихметов М.Н., Гомова Т.А., Лукьянов М.М., и др. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Тула). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(4):495-505]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-495-505.
- Mikhin VP, Maslennikova YV, Lukyanov MM, et al. Drug therapy in patients with coronary heart disease in combination with atrial fibrillation in real medical practice (results of RECVASA AF-Kursk registry). *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2017;2(2):49-54 (In Russ.) [Михин В.П., Масленикова Ю.В., Лукьянов М.М., и др. Медикаментозная терапия больных ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий в реальной медицинской практике (результаты регистра РЕКВАЗА ФП-Курск). *Курский Научно-практический Вестник «Человек и Его Здоровье»*. 2017;2(2):49-54]. DOI:10.21626/vestnik/2017-2/09.
- Yakusevich VV, Pozdnyakova EM, Yakusevich VV, et al. An outpatient with atrial fibrillation: key features. The first data of REKVAZA FP-YAROSLAVL register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):149-52 (In Russ.) [Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Якусевич В.В., и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП-Ярославль. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(2):149-52]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-2-149-152.
- Lip GYH, Laroche C, Popescu MI, et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: A report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(6):570-82. DOI:10.1002/ehfj.254.

25. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: Temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614.
26. Mareev Y V, Garganeeva AA, Tukish OV, et al. Difficulties in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in clinical practice: dissonance between echocardiography, NTproBNP and H2HFPEF score. *Kardiologiya*. 2019;59(125):37-45 (In Russ.) [Мареєв Ю. В., Гарганеева А.А., Тукиш О.В. и др. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2HFPEF. *Кардиология*. 2019;59(125):37-45]. DOI:10.18087/cardio.n695.
27. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14 (In Russ.) [Поляков ДС, Фомин ИВ, Беленков ЮН, и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
28. Chiang CE, Naditch-Brûlé 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 Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):632-9. DOI:10.1161/CIRCEP.112.970749.
29. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. 2020;25(11):4083 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Галаявич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(11):311-74]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
30. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.
31. Tereshchenko SN, Zhiron IV, Romanova NV, et al. The first Russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): Study design. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(6):577-81 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Жиров И.В., Романова Н.В., и др. Первый российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(6):577-81]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-6-577-581.
32. Cottin Y, Maalem Ben Messaoud B, Monin A, et al. Temporal relationship between atrial fibrillation and heart failure development analysis from a nationwide database. *J Clin Med*. 2021;10(21):5101. DOI:10.3390/jcm10215101.

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

Мареєв Юрий Вячеславович [Yuri V. Mareev]
ORCID 0000-0002-1939-7189

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

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

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. Zagrebelnyy]
ORCID 0000-0003-1493-4544

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

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

Якусевич Владимир Владимирович [Vladimir VI. 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. Valiakhetmetov]
ORCID 0000-0002-2916-4047

Федотова Елена Евгеньевна [Elena E. Fedotova]
ORCID 0000-0003-1071-1837

Михин Вадим Петрович [Vadim P. Mikhin]
ORCID 0000-0002-5398-9727

Масленикова Юлия Вениаминовна [Yulia V. Maslennikova]
ORCID 0000-0002-1877-1992

Белова Екатерина Николаевна [Ekaterina N. Belova]
ORCID 0000-0002-8169-8919

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

Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза

Подзолков В.И., Тарзиманова А.И.*, Брагина А.Е., Шведов И.И., Быкова Е.Е., Иванников А.А., Васильева Л.В.

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

Цель. Оценить влияние синусовой тахикардии и сниженной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на прогноз пациентов с верифицированным диагнозом новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Материал и методы. В исследование включено 1637 госпитализированных пациентов с верифицированным диагнозом новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Средний возраст больных составил $58,8 \pm 16,1$ лет. Более половины пациентов, госпитализированных в стационар, имели в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипертензия диагностирована у 915 (56%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – у 563 (34%), хроническая сердечная недостаточность – у 410 (25%). Сахарным диабетом страдали 294 (17,9%) пациентов. Неблагоприятное течение новой коронавирусной инфекции оценивалось по факту пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и летальному исходу.

Результаты. Неблагоприятное течение коронавирусной инфекции отмечалось у 160 (9,8%) пациентов. У 341 (20,8%) больных с COVID-19 была диагностирована синусовая тахикардия, потребовавшая назначения пульсурежающей терапии. Возникновение синусовой тахикардии у пациентов с COVID-19 статистически значимо увеличивало риск летального исхода (отношение шансов [ОШ] 1,248, доверительный интервал [ДИ] 1,038-1,499, $p=0,018$), повышало вероятность применения ИВЛ (ОШ 1,451, ДИ 1,168-1,803, $p<0,001$) и пребывания в ОРИТ (ОШ 1,440, ДИ 1,166-1,778, $p<0,001$). У 97 (5,9%) больных во время пребывания в стационаре при проведении эхокардиографии было диагностировано снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50%. Снижение сократительной функции миокарда у пациентов с COVID-19 значимо увеличивало риск летального исхода (ОШ 1,744, ДИ 1,348-2,256, $p<0,001$), повышало вероятность применения ИВЛ (ОШ 1,372, ДИ 1,047-1,797, $p=0,022$) и пребывания в ОРИТ (ОШ 1,360, ДИ 1,077-1,716, $p=0,010$).

Заключение. Появление синусовой тахикардии и сниженной ФВ ЛЖ являются независимыми предикторами неблагоприятного течения COVID-19 в отношении таких факторов, как летальный исход, применение ИВЛ и пребывание пациентов в ОРИТ. Ранняя фармакологическая коррекция поражений сердечно-сосудистой системы должна стать одной из целей ведения этих пациентов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, спиронолактон, ивабрадин.

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Шведов И.И., Быкова Е.Е., Иванников А.А., Васильева Л.В. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):825-830. DOI:10.20996/1819-6446-2021-11-03.

Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 1: Predictors of the Development of an Unfavorable Prognosis

Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I.*, Bragina A.E., Shvedov I.I., Bykova E.E., Ivannikov A.A., Vasilyeva L.V.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To evaluate the effect of sinus tachycardia and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) on the prognosis of patients with a verified diagnosis of a new coronavirus infection SARS-CoV-2.

Material and methods. The study included 1,637 patients with a verified diagnosis of a new coronavirus infection SARS-CoV-2. The average age of the patients was 58.8 ± 16.1 years. More than half of the patients admitted to the hospital had a history of cardiovascular diseases: hypertension was diagnosed in 915 (56%) patients, coronary artery disease – in 563 (34%), chronic heart failure – in 410 (25%). 294 (17.9%) patients suffered from diabetes mellitus. The unfavorable course of new coronavirus infection was assessed by the fact of being in the intensive care unit (ICU), the use of mechanical ventilation and death.

Results. An unfavorable course of coronavirus infection was observed in 160 (9.8%) patients. Statistical analysis revealed that 341 (20.8%) patients with COVID-19 were diagnosed with sinus tachycardia, which required the appointment of pulse-reducing therapy. The occurrence of sinus tachycardia in patients with COVID-19 significantly increased the risk of death (odds ratio [OR] 1.248, confidence interval [CI] 1.038-1.499, $p=0.018$), increased the likelihood of mechanical ventilation use (OR 1.451, CI 1.168-1.803, $p<0.001$) and stay in the ICU (OR 1.440, CI 1.166-1.778, $p<0.001$).

In 97 (5.9%) patients during hospital stay during echocardiography, a decrease in LVEF of less than 50% was diagnosed. A decrease in myocardial contractile function in patients with COVID-19 with high reliability increased the risk of death (OR 1.744, CI 1.348-2.256, $p<0.001$), increased the likelihood of using the mechanical ventilation (OR 1.372, CI 1.047-1.797, $p=0.022$) and stay in the ICU (OR 1.360, CI 1.077-1.716, $p=0.010$).

Conclusion. The appearance of sinus tachycardia and reduced LVEF are independent predictors of the unfavorable course of COVID-19 in relation to factors such as death, the use of mechanical ventilation and the stay of patients in the ICU. Early pharmacological correction of cardiovascular lesions should be one of the goals of the management these patients.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, spironolactone, ivabradine.

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Bragina A.E., Shvedov I.I., Bykova E.E., Ivannikov A.A., Vasilyeva L.V. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 1: Predictors of the Development of an Unfavorable Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):825-830. DOI:10.20996/1819-6446-2021-11-03.

Received/Поступила: 01.11.2021
Accepted/Принята в печать: 08.11.2021

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

Введение

Новая коронавирусная инфекция (CoronaVirus Disease, COVID-19), вызванная SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2), стала одной из глобальных проблем современного мирового сообщества. Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы, однако для этого заболевания характерна высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению.

Одним из наиболее тяжелых последствий COVID-19 является поражение сердечно-сосудистой системы [1], при этом спектр патофизиологических механизмов весьма многообразен: дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; патологический системный воспалительный ответ; гипоксия; непосредственное действие вируса на миокард с развитием миокардита; поражение сосудов микроциркуляторного русла, прямое повреждающее действие вируса на эндотелий сосудов, в том числе, коронарных артерий; тромботические осложнения вследствие прокоагулянтного и протромбогенного эффектов системного воспаления [2]. Повышение уровня маркеров повреждения миокарда является предиктором тяжелого течения COVID-19. У некоторых пациентов наблюдается экстремальное повышение уровня натрийуретических пептидов [1].

В настоящее время доказано, что для проникновения внутрь клетки коронавирус соединяется с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ-2) и после активации способен взаимодействовать с трансмембранной сериновой протеазой-2 (TMPRSS-2). Только после этого вирус способен проходить через мембрану и внедряться в клетки. Избыточная экспрессия АПФ-2 облегчает репликацию вируса [3], а проникновение SARS-CoV-2 в клетку приводит к снижению экспрессии АПФ-2 на ее поверхности и уменьшению процессов превращения ангиотензина II в ангиотензин 1-7. Снижение экспрессии АПФ-2 при COVID-19 может способствовать усилению фиброза миокарда и легочной ткани [4].

Было установлено, что в ответ на повреждение легочной ткани в фолликулярных эндотелиальных клетках II типа наблюдается гиперэкспрессия и выброс различных факторов роста и цитокинов, стимулирующих пролиферацию самих фолликулярных клеток. В очаг повреждения фолликулярные клетки привлекают фибробласты и вызывают их дифференцировку в миофибробласты, ответственные за избыточное накопление коллагеновых волокон в базальных мембранах и интерстиции, что приводит к легочному фиброзу и нарушению газообмена [5,6].

Для коррекции повреждений миокарда при COVID-19 в настоящее время используют препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую

систему (ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину) совместно с антагонистами минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон). Результаты последних клинических исследований позволяют считать назначение спиронолактона весьма перспективным в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией [7-10].

Нарушения ритма сердца являются одним из наиболее частых сердечно-сосудистых осложнений новой коронавирусной инфекции. В большинстве случаев у пациентов с COVID-19 диагностируют наджелудочковые нарушения ритма, появление которых ухудшает прогноз больных [1]. К методам первичной и вторичной профилактики нарушений сердечного ритма у пациентов с COVID-19 относят назначение препаратов, обладающих пульсурежающим эффектом: бета-адреноблокаторов и блокатора If-каналов ивабрадина [11].

У ряда пациентов с вирусной пневмонией синусовая тахикардия может сопровождаться гипотонией, которая препятствует назначению бета-адреноблокаторов. Для коррекции синусовой тахикардии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и гипотонией возможна комбинация сниженной дозировки бета-адреноблокаторов с ивабрадином или временный перевод на терапию только ивабрадином. Инфекция COVID-19 является ограничением для использования многих антиаритмических препаратов как ввиду особенностей течения, так и из-за межлекарственных взаимодействий. Подчеркивается необходимость воздерживаться от длительного приема амиодарона у больных COVID-19 в связи с его потенциальной способностью увеличивать легочный фиброз [12].

Цель данной работы – оценить влияние синусовой тахикардии и сниженной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на прогноз пациентов с верифицированным диагнозом новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Материал и методы

В исследование включено 1637 пациентов с верифицированным диагнозом новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, которые проходили стационарное лечение в клинике факультетской терапии №2 Университетской клинической больницы №4 (Сеченовский Университет).

Все больные подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №04-21 от 18.02.2021 года).

Степень тяжести коронавирусной инфекции оценивалась по объему поражения легочной ткани при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки [13].

Неблагоприятное течение коронавирусной инфекции оценивалось по факту пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и летальному исходу. Синусовой тахикардией считалось превышение ЧСС > 90 уд/мин на ЭКГ, снижение ФВ ЛЖ по результатам эхокардиографии было диагностировано при значении показателя менее 50%.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Распространенность признака в популяции выражена в процентном соотношении. Однофакторная логистическая регрессия использовалась для оценки связи между фактором риска и неблагоприятным течением коронавирусной инфекции, отношение шансов рассчитывалось для установления силы связи. Предиктивная способность факторов исследовалась с помощью расчета площади под кривой ROC, стандартной ошибки (SE) и 95% доверительного интервала в программе MedCalc. За уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При анализе результатов компьютерной томографии органов грудной клетки наиболее частой была 2 степень поражения легких (рис. 1).

Снижение сатурации крови кислородом < 95% было диагностировано у 564 (34,5%) больных, нейтропения в общем анализе крови отмечалась у 97 (5,9%) пациентов.

Неблагоприятное течение коронавирусной инфекции отмечалось у 160 (9,8%) пациентов. Наряду с общеизвестными предикторами неблагоприятного течения COVID-19 нами были проанализировано влияние на прогноз дополнительных факторов (синусовая тахикардия, снижение ФВ ЛЖ).

У 341 (20,8%) больных была диагностирована синусовая тахикардия, потребовавшая назначения пульсурежающей терапии. С целью оценки связи между наличием синусовой тахикардии и неблагоприятным течением коронавирусной инфекции была построена однофакторная регрессионная модель, рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) (табл. 2).

Возникновение синусовой тахикардии у пациентов с COVID-19 статистически значимо увеличивало риск летального исхода (ОШ 1,248; ДИ 1,038-1,499; $p = 0,018$), повышало вероятность применения ИВЛ (ОШ 1,451; ДИ 1,168-1,803; $p < 0,001$) и пребывания в ОРИТ (ОШ 1,440; ДИ 1,166-1,778; $p < 0,001$).

У 97 (5,9%) больных во время пребывания в стационаре при проведении эхокардиографии было ди-

Table 1. Clinical characteristics of patients (n=1637)

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=1637)

Параметр	Значение
Возраст, лет	58,8±16,1
Мужчины, n (%)	848 (51,8)
Артериальная гипертензия, n (%)	915 (55,8)
ИБС, n (%)	563 (34,3)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	180 (10,9)
ХСН I-IV ФК NYHA, n (%)	410 (25,0)
Сахарный диабет, n (%)	294 (17,9)
Курение, n (%)	292 (17,8)

Данные представлены в виде $M \pm SD$ если не указано иное
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, NYHA – New York Heart Association

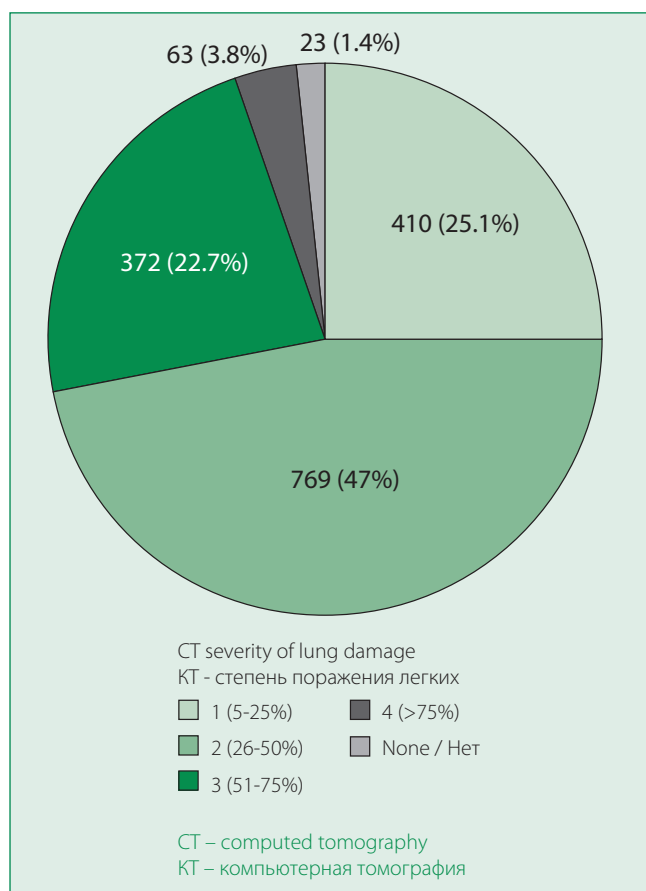


Figure 1. Distribution of patients with COVID-19 by severity of lung damage (n=1637)

Рисунок 1. Распределение пациентов с COVID-19 по степени тяжести поражения легких (n=1637)

агностировано снижение ФВ ЛЖ < 50%. С целью оценки связи между сниженной ФВ ЛЖ и неблагоприятным течением коронавирусной инфекции была построена однофакторная регрессионная модель (табл. 3).

Снижение ФВЛЖ менее 50% у пациентов с COVID-19 значимо увеличивало риск летального исхода (ОШ

Table 2. Results of a one-factor regression model for sinus tachycardia in relation to the unfavorable course of coronavirus infection

Таблица 2. Результаты однофакторной регрессионной модели для синусовой тахикардии в отношении неблагоприятного течения коронавирусной инфекции

Параметр	Расчетная величина	Стандартная ошибка	ОШ	95% ДИ	p
Влияние синусовой тахикардии на летальный исход	0,221	0,094	1,248	1,038-1,499	0,0184
Влияние синусовой тахикардии на применение ИВЛ	0,372	0,111	1,451	1,168-1,803	0,0008
Влияние синусовой тахикардии на пребывание в ОРИТ	0,365	0,108	1,440	1,166-1,778	0,0007

ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Table 3. Results of a one-factor regression model for a reduced left ventricular ejection fraction in relation to the unfavorable course of coronavirus infection

Таблица 3. Результаты однофакторной регрессионной модели для сниженной фракции выброса левого желудочка в отношении неблагоприятного течения коронавирусной инфекции

Параметр	Расчетная величина	Стандартная ошибка	ОШ	95% ДИ	p
Влияние сниженной ФВ ЛЖ на летальный исход	0,556	0,131	1,744	1,348-2,256	0,00001
Влияние сниженной ФВ ЛЖ на применение ИВЛ	0,316	0,138	1,372	1,047-1,797	0,0219
Влияние сниженной ФВ ЛЖ на пребывание в ОРИТ	0,307	0,119	1,360	1,077-1,716	0,0097

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

1,744; ДИ 1,348-2,256; $p < 0,001$), повышало вероятность применения ИВЛ (ОШ 1,372; ДИ 1,047-1,797; $p = 0,022$) и пребывания в ОРИТ (ОШ 1,360; ДИ 1,077-1,716; $p = 0,010$).

Обсуждение

В настоящее время доказано, что новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, может приводить к специфическому поражению сердечно-сосудистой системы и значительно повышает риск неблагоприятных исходов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [2]. Возникновение синусовой тахикардии является одним из наиболее частых клинических проявлений COVID-19. Стойкая синусовая тахикардия приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде, усугубляет имеющуюся гипоксию и способствует декомпенсации деятельности сердечно-сосудистой системы.

В нашей работе было показано, что у каждого пятого пациента с новой коронавирусной инфекцией, госпитализированного в стационар (20,8% пациентов), на ЭКГ регистрировалась стойкая синусовая тахикардия. При проведении однофакторной регрессионной модели было доказано, что синусовая тахикардия статистически значимо увеличивала риск развития летального исхода, применения ИВЛ и пребывания в ОРИТ. Схожие результаты были получены в исследовании V.R. Mani и соавт., которые при ретроспективном анализе карт пациентов с COVID-19 показали, что наличие синусовой тахикардии коррелировало с частотой пе-

ревода пациентов на ИВЛ [14]. Wang Y. и соавт. при исследовании ЭКГ 319 пациентов с COVID-19 сделали вывод, что синусовая тахикардия и появление фибрилляции предсердий являются независимыми факторами летального исхода [15].

Можно предположить, что раннее назначение препаратов, снижающих ЧСС, позволит уменьшить негативное влияние синусовой тахикардии на сердечно-сосудистую систему и улучшит прогноз пациентов. Согласно последним рекомендациям по лечению наджелудочковых тахикардий, препаратами выбора для лечения синусовой тахикардии являются бета-адреноблокаторы и ивабрадин [16].

В течение последних нескольких месяцев появились публикации о позитивном влиянии ивабрадина в лечении пациентов с синусовой тахикардией, в том числе, и успешный опыт применения данного препарата при новой коронавирусной инфекции [17, 18]. Ивабрадин – селективный ингибитор If-каналов клеток синоатриального узла, вызывающий снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Препарат входит в европейские рекомендации по лечению стабильной стенокардии и хронической сердечной недостаточности [17, 18]. Назначение ивабрадина способствует не только урежению ЧСС, но и уменьшает потребность миокарда в кислороде, тем самым предотвращая ишемию миокарда и повышая жизнеспособность кардиомиоцитов. Кроме того, он увеличивает продолжительность диастолы и улучшает коронарный кровоток. Ивабрадин снижает ЧСС почти линейно при интервале

дозировки от 0,5 до 24 мг/сут [19] и, что очень важно, препарат не влияет на сократимость миокарда и практически не снижает уровень артериального давления, что имеет большое клиническое значение, позволяя врачам назначать его пациентам с гипотонией.

В нашем исследовании была выявлена высокая прогностическая значимость низкой ФВ ЛЖ в отношении неблагоприятного течения COVID-19. Уменьшение ФВ ЛЖ < 50% также статистически значимо увеличивало риск развития летального исхода, применения ИВЛ и пребывания в ОРИТ. У пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложненными хронической сердечной недостаточностью и COVID-19, существенно увеличивается риск развития острого коронарного синдрома вследствие повышенной вязкости крови при лихорадке, прокоагулянтных эффектов воспаления, дисфункции эндотелиальных клеток [2].

В ряде работ было показано, что уменьшение фиброзных изменений миокарда и легочной ткани может наблюдаться при назначении антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона [7-10]. Будучи структурным аналогом стероидных гормонов, спиронолактон и его активный метаболит (канреноат) блокируют андрогенные рецепторы, что приводит к снижению уровня тестостерона и уменьшению экспрессии рецепторов АПФ-2 и TMRSS-2, оказывая не только противовоспалительное и антифибротическое, но и противовирусное действия в отношении COVID-19 [5].

Первые публикации, посвященные спиронолактону, появились более 50 лет назад [20]. В течение длительного времени работа над доказательной базой эффективности препарата была сосредоточена преимущественно на экспериментальных животных и исследованиях *in vitro*.

Потенциально полезные противовирусные и антифибротические эффекты спиронолактона стали теоретическими предпосылками организации российского исследования БИСКВИТ (Бромгексин И Спиронолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации) [9], в котором приняли участие 103 пациента с вирусной пневмонией I-II стадии по данным компьютерной томографии (33 больных в группе лечения бромгексином 8 мг 4 р/сут и спиронолактоном 50 мг/сут и 70 больных в группе контроля). Анализ данных показал значимо более короткие сроки нормализации температуры ($p=0,008$) и элиминации вируса ($p=0,016$) при лечении бромгексином и спиронолактоном по сравнению с группой контроля при отсутствии побочных эффектов.

Параллельно с отечественными специалистами группой итальянских исследователей опубликовано сообщение, в котором спиронолактон рассматривается как препарат профилактики респираторного дистресс-

синдрома взрослых у пациентов с вирусными пневмониями, вызванными SARS-CoV-2 [10], однако отдаленные результаты влияния спиронолактона на легочный фиброз у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, до настоящего времени не опубликованы.

Таким образом анализ результатов предыдущих исследований позволяет предположить, что назначение спиронолактона и ивабрадина в комплексной терапии пациентов с COVID-19 позволит уменьшить повреждение сердечно-сосудистой системы, улучшить качество жизни пациентов и их прогноз.

В рамках наблюдения 1637 пациентов с верифицированным диагнозом новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, которые проходили стационарное лечение в клинике факультетской терапии №2 Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в группе пациентов с признаками повреждения сердечно-сосудистой системы была оценена эффективность и безопасность назначения пульсурежающей терапии ивабрадином (Раеном®, Гедеон Рихтер) и терапия антагонистом минералокортикоидных рецепторов спиронолактоном (Верошпирон®, Гедеон Рихтер). В настоящее время завершается статистическая обработка результатов.

Ограничения исследования. Наличие синусовой тахикардии при остром течении COVID-19 может быть взаимосвязано с синдромом интоксикации, что нужно учитывать при интерпретации результатов исследования.

Заключение

Появление синусовой тахикардии и сниженной ФВ ЛЖ являются независимыми предикторами неблагоприятного течения COVID-19 в отношении таких факторов, как летальный исход, применение ИВЛ и пребывание пациентов в ОРИТ. Раннее назначение современных препаратов для коррекции поражений миокарда позволит не только улучшить качество жизни пациентов, но и их прогноз.

Отношения и Деятельность. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на результаты исследования собственное мнение авторов.

Relationships and Activities. The publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect the results of the study and the authors' own opinion.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета.

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

References / Литература

- Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3801 (In Russ.) [Шляхо Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(3):3801]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
- Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur Heart J. 2020;41(19):1798-800. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa231.
- Chen Y, Guo Y, Pan Y, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. Biochem Biophys Res Commun. 2020;525(1):135-40. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
- Tan WSD, Liao W, Zhou S, et al. Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases. Curr Opin Pharmacol. 2018;40:9-17. DOI:10.1016/j.coph.2017.12.002.
- Mareev VYu, Orlova YaA, Plisyk AG, et al. Results of Open-Label non-Randomized Comparative Clinical Trial: "Bromhexline and Spironolactone for Coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT)". Kardiologiya. 2020;60(11):4-15 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин и Спиронолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). Кардиология. 2020;60(11):4-15]. DOI:10.18087/cardio.2020.11.n1440.
- Cadejani FA, Wambier CG, Goren A. Spironolactone: An Anti-androgenic and Anti-hypertensive Drug That May Provide Protection Against the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in COVID-19. Front Med (Lausanne). 2020;7:453. DOI:10.3389/fmed.2020.00453
- Haenel J. [The effect of aldactone on advanced respiratory insufficiency (respiratory acidosis) in chronic cor pulmonale]. Munch Med Wochenschr. 1963;105:2179-85 (In German).
- Lieber GB, Fernandez X, Mingo GG, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists attenuate pulmonary inflammation and bleomycin-evoked fibrosis in rodent models. Eur J Pharmacol. 2013;718(1-3):290-8. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.08.019.
- 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardiaThe Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020;41(5):655-720 DOI:10.1093/eurheartj/ehz467.
- Groß S, Jahn C, Cushman S, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2- dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. J Mol Cell Cardiol. 2020;144:47-53. DOI:10.1016/j.jmcc.2020.04.031
- Clinckemalie L, Spans L, Dubois V, et al. Androgen regulation of the TMPRSS2 gene and the effect of a SNP in an androgen response element. Mol Endocrinol. 2013;27(12):2028-40. DOI:10.1210/me.2013-1098.
- Zhou H, Xi D, Liu J, et al. Spirolactone provides protection from renal fibrosis by inhibiting the endothelial-mesenchymal transition in isoprenaline-induced heart failure in rats. Drug Des Devel Ther. 2016;10:1581-8. DOI:10.2147/DDDT.S100095.
- Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2630. (In Russ.) [Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошицин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2020;19(4):2630]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2630.
- Ministry of Health of the Russian Federation "Temporary guidelines" Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) "Version 13 (14.10.2021)" [cited 2021 Sep 15]. Available from: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (In Russ.) [Министерство здравоохранения РФ «Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 13 (14.10.2021)» [цитировано 15.09.2021]. Доступно: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>].
- Mani VR, Kalabin A, Valdivieso SC, et al. New York Inner City Hospital COVID-19 Experience and Current Data: Retrospective Analysis at the Epicenter of the American Coronavirus Outbreak. J Med Internet Res. 2020;22(9):20548. DOI:10.2196/20548.
- Wang Y, Chen L, Wang J, et al. Electrocardiogram analysis of patients with different types of COVID-19. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2020;25(6):12806. DOI: 10.1111/anec.12806.
- Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(2):256-62. (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., и др. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(2):256-62]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-08.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020;41(44):4242. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Tahir F, Bin AT, Majid Z, et al. Ivabradine in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Review of the Literature. Cureus. 2020;12(4):7868. DOI:10.7759/cureus.7868.

About the Authors / Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович [Valery I. Podzolkov]
eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609
Тарзиманова Аида Ильгизовна [Aida I. Tarzimanova]
eLibrary SPIN 2685-4078, ORCID 0000-0001-9536-8307
Брагина Анна Евгеньевна [Anna E. Bragina]
eLibrary SPIN 3753-5539, ORCID - 0000-0002-2699-1610

Шведов Илья Игоревич [Ilia I. Shvedov]
ORCID 0000-0001-9722-6097
Быкова Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bykova]
eLibrary SPIN 8932-8731, ORCID 0000-0002-4830-624X
Иванников Александр Александрович [Alexander A. Ivannikov]
ORCID 0000-0002-9738-1801
Васильева Любовь Викторовна [Lubov V. Vasilyeva]
eLibrary SPIN 9111-1333, ORCID 0000-0001-5730-7837

Динамика назначения антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий многопрофильного стационара г. Волгограда с 2012 г. по 2020 г.

Герасименко А.С.*, Шаталова О.В., Горбатенко В.С., Петров В.И.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Цель. Изучить структуру назначения антитромботической терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в условиях клинической практики, оценить динамику назначений в период с 2012 по 2020 гг.

Материал и методы. Анализировалась медицинская документация (форма 003/у) пациентов с ФП, госпитализированных в кардиологическое отделение многопрофильного стационара г. Волгоград в период с 2012 по 2020 гг. В соответствии с критериями включения (возраст 18 лет и старше; диагноз ФП неклапанной этиологии) и исключения (врожденные и приобретенные клапанные пороки, протезы клапанов сердца) в исследование было отобрано 263 истории болезни за 2012 г., 502 – за 2016 г., и 524 – за 2020 г. Оценка индивидуального риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) проводилась с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc. Рациональность терапии оценивалась в соответствии с рекомендациями, актуальными в анализируемый период времени.

Результаты. С 2012 по 2020 гг. статистически значимо снизилась доля назначения антиагрегантов с 25,5% до 5,5% ($p < 0,001$), снизилась частота назначения варфарина с 71,9% до 18,3% ($p < 0,001$), возросла частота назначения прямых оральных антикоагулянтов с 35,3% в 2016 г. до 67,4% в 2020 г. ($p < 0,001$). Антикоагулянтная терапия в группе высокого риска ТЭО была назначена 71,8% пациентов в 2012 г., 88,5% – в 2016 г. и 92,5% – в 2020 г. Перед выпиской целевых значений МНО в диапазоне 2,0-3,0 достигли 72% ($n=134$) пациентов, принимавших варфарин, в 2012 г, 33% ($n=75$) – в 2016 г. и 40,6% ($n=39$) – в 2020 г.

Заключение. Анализ структуры назначения антитромботической терапии при ФП продемонстрировал положительную тенденцию в отношении приверженности врачей к соблюдению клинических рекомендаций, наблюдавшуюся с 2012 по 2020 гг. Антитромботическая терапия в 2020 г. в значительной мере соответствовала современным клиническим рекомендациям по лечению пациентов с ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, антитромботическая терапия, варфарин, прямые оральные антикоагулянты.

Для цитирования: Герасименко А.С., Шаталова О.В., Горбатенко В.С., Петров В.И. Динамика назначения антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий многопрофильного стационара г. Волгограда с 2012 г. по 2020 г. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):831-836. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-06.

Changes in Prescribing Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation in the Multidisciplinary Hospital in Volgograd from 2012 to 2020

Gerasimenko A.S.*, Shatalova O.V., Gorbatenko V.S., Petrov V.I.
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Aim. To study the frequency of prescribing antithrombotic agents in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) in real clinical practice, to evaluate changes of prescriptions from 2012 till 2020.

Material and methods. The medical records of inpatients (Form 003/y) with the diagnosis AF, hospitalized in the cardiological department were analyzed. According to the inclusion criteria, the patients were over 18 years of age, established diagnosis of non-valvular AF. There were two exclusion criteria: congenital and acquired valvular heart disease and prosthetic heart valves. In retrospective analysis we have included 263 case histories in 2012, 502 ones in 2016 and 524 in 2020. CHA₂DS₂-VASc score was used for individual stroke risk assessment in AF. The rational use of the antithrombotic therapy was evaluated according with current clinical practice guidelines at analyzing moment.

Results. During period of observation the frequency of antiplatelet therapy significantly decreased from 25,5% to 5,5% ($p < 0.001$), decreased the frequency of administration of warfarin from 71,9% to 18,3% ($p < 0.001$). The frequency of use of direct oral anticoagulants increased in 2020 compared to 2016 ($p < 0.001$). For patients with a high risk of stroke anticoagulant therapy was administered in 71.8% of cases in 2012, 88.5% in 2016 and 92.5% in 2020. Before discharge from hospital majority of patients (72%) achieved a desired minimum international normalized ratio (INR) from 2.0 to 3.0 in 2012. In 2016 and 2020 an only 33% and 40.6% of patients achieved INR (2.0-3.0).

Conclusion. Doctors have become more committed to following clinical guidelines during the period of the investigation. In 2020 antithrombotic therapy for atrial fibrillation was suitable according to current clinical guidelines.

Keywords: atrial fibrillation, thromboembolic complications, antithrombotic therapy, warfarin, direct oral anticoagulants.

For citation: Gerasimenko A.S., Shatalova O.V., Gorbatenko V.S., Petrov V.I. Changes in Prescribing Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation in the Multidisciplinary Hospital in Volgograd from 2012 to 2020. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):831-836. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): 16any_61@mail.ru

Received/Поступила: 04.08.2021

Accepted/Принята в печать: 27.10.2021

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной формой нарушения ритма сердца во всем мире, наиболее тяжелым осложнением которой является кардиоэмболический инсульт и другие системные эмболии [1]. Основой профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) является назначение оральных антикоагулянтов. За последние десять лет тактика антитромботической терапии при ФП претерпела существенные изменения, которые отразились в клинических рекомендациях по ведению пациентов с данной патологией.

На протяжении нескольких десятилетий золотым стандартом антикоагулянтной терапии считался антагонист витамина К (АВК) – варфарин, который продемонстрировал свое превосходство над аспирином в снижении тромбоэмболических событий при ФП в исследовании AFASAK [2]. В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2010 г. впервые упоминается о новом классе препаратов для профилактики ТЭО – прямых оральных антикоагулянтах (ПОАК), которые могут стать альтернативой АВК [3]. Однако варфарин по-прежнему оставался основой антитромботической терапии при ФП, а при отказе пациентов от приема антикоагулянтов допускается назначение двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота [АСК] и клопидогрел).

В рекомендациях ЕОК 2016 г. впервые были сформулированы позиции, существенным образом изменившие представления о профилактике ТЭО при ФП – во-первых, антиагреганты более не рекомендуются к назначению пациентам с ФП, во-вторых, предпочтения в выборе антикоагулянтов смещаются с АВК в пользу ПОАК [4].

Таким образом, начиная с 2016 г., класс ПОАК, подтвердивший свою эффективность и безопасность в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, до настоящего времени остается основой профилактики ТЭО при ФП, что было отражено в рекомендациях ЕОК 2020 г. [1]. Российские клинические рекомендации, опубликовавшие несколько позже европейских, полностью согласуются с основными позициями ЕОК в отношении взглядов на антитромботическую терапию в рассматриваемый промежуток времени [5,6].

Однако в реальной клинической практике далеко не всегда наблюдается высокая приверженность следованию клиническим рекомендациям со стороны врачей, и, если по данным европейских регистров антикоагулянтная терапия назначается порядка 80% пациентов высокого риска ТЭО [7,8], то по данным некоторых российских регистров эта цифра не превышает 50% [9,10]. Крупнейший международный регистр GARFIELD-AF, включавший более 57 тыс. паци-

ентов с ФП из 35 стран в период с 2009 по 2018 гг., свидетельствует о положительной тенденции в отношении приверженности к соблюдению клинических рекомендаций со стороны врачей – за период наблюдения снизилась частота назначения антиагрегантов, увеличилась частота назначения антикоагулянтов, в структуре антикоагулянтной терапии отмечалось существенное возрастание роли ПОАК [11].

Хотя в крупные международные исследования достаточно часто включаются пациенты и из нашей страны, их результаты не отражают в полной мере российскую клиническую практику. Так как многоцентровых исследований, отражающих клиническую практику ведения пациентов с ФП по стране в целом до настоящего времени не проводилось, работы, посвященные изучению антитромботической терапии при ФП в отдельных регионах, представляются актуальными.

Цель исследования – изучить структуру назначения антитромботической терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в условиях клинической практики, оценить динамику назначений в период с 2012 по 2020 гг. Данная работа является продолжением предшествующих исследований [12,13].

Материал и методы

Материалом для исследования послужила первичная медицинская документация (форма 003/у) пациентов с диагнозами по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: I48.0, I48.1, I48.2, I48.3, I48.4, I48.9. Проанализировано 2048 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в кардиологическом отделении многопрофильного стационара за периоды с 01.01.2012 по 31.12.2012 гг., с 01.01.2016 по 31.12.2016 гг., а также с 01.01.2020 по 31.12.2020 гг.

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет; диагноз ФП неклапанной этиологии, подтвержденный по данным электрокардиографии и эхокардиографии (отсутствие клапанной патологии). Критерии исключения: ревматические поражения сердца; врожденные пороки сердца; выраженные структурные изменения клапанов сердца по данным эхокардиографии; наличие протеза сердечного клапана. После проверки документации на соответствие критериям в исследование было отобрано 1289 историй болезни.

В специально разработанную индивидуальную регистрационную карту вносились следующие сведения из истории болезни: демографические данные; основной диагноз и его осложнения; сопутствующая патология, ассоциированная с повышенным риском тромбоэмболических осложнений при ФП; продолжительность госпитализации; антитромботическая терапия, проводимая в стационаре.

Оценка индивидуального риска развития ишемического инсульта и других тромбоэмболических событий проводилась с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age $\geq$ 75 [doubled], Diabetes, Stroke [doubled], Vascular disease, Age 65-74, Sex [female]). Рациональность терапии оценивалась в соответствии с рекомендациями, актуальными в анализируемый период времени (рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» (2011 г.) [5]; рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий 2016 г. [4] и 2020 г. [1], согласно которым сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc $\geq$ 2 является абсолютным показанием к назначению антикоагулянтной терапии.

Статистический анализ. Обработка данных проводилась с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics 22 (IBM corp., США). Анализ соответствия вида распределения данных в выборке закону нормального распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Распределение переменных во всех выборках было нормальным, поэтому при описании количественных данных использовалось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), за исключением описания баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, которые представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Качественные данные в исследовании представлены относительными частотами с процентным выражением от общей выборки и от выборки отдельных подгрупп.

Сравнение количественных данных (возраста пациентов, длительности госпитализации, баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED) проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Сопоставление качественных признаков проводилось с использованием критерия кси-квадрат (χ^2) Пирсона, двустороннего точного критерия Фишера при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Пациенты были стратифицированы на три группы в зависимости от значения индекса CHA₂DS₂-VASc (0 баллов, 1 или $\geq$ 2 баллов). В каждой группе оценивалась проводимая антитромботическая терапия (табл. 2).

Самой малочисленной за все периоды наблюдения оказалась группа пациентов с низким риском тромбоэмболических осложнений, который был выявлен менее чем у 2% исследуемых. Согласно клиническим рекомендациям данной категории больных не требуется антитромботическая терапия, поскольку в этой ситуации риск развития геморрагических осложнений превышает возможную пользу от лечения. Однако всем пациентам из данной группы в 2012 и 2016 гг. были назначены антикоагулянты, либо антиагреганты. В 2020 г. частота назначения антитромботической терапии была существенно ниже.

Группа пациентов со значением индекса CHA₂DS₂-VASc = 1 также была немногочисленной во все периоды исследования, и составляла не более 6% от общего числа. Согласно рекомендациям для пациентов со средним риском ТЭО следует рассмотреть назначение

Table 1. Comparative characteristics of patients with atrial fibrillation

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ФП

Параметр	2012 г. (n=263)	2016 г. (n=502)	2020 г. (n=524)	p
Возраст, лет	70,2 $\pm$ 9,5	68,8 $\pm$ 10,9	69,9 $\pm$ 11,4	0,105
Мужчины, n (%)	121 (46,0)	221 (44,0)	257 (49,0)	-
Длительность госпитализации, дни	19,4 $\pm$ 6,3	10,3 $\pm$ 4,2	10,2 $\pm$ 4,9	0,031
Пароксизмальная ФП, n (%)	-	130 (25,9)	141 (26,9)	-
Персистирующая ФП, n (%)	-	263 (52,4)	259 (49,4)	-
Постоянная ФП, n (%)	263 (100,0)	109 (21,7)	124 (23,7)	-
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	4,0 [3,0; 5,0]	5,0 [3,0; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]	<0,001
HAS-BLED, балл	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001

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

ФП – фибрилляция предсердий; CHA₂DS₂-VASc – Congestive heart failure, Hypertension, Age $\geq$ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65-74, Sex (female); HAS-BLED – Hypertension, Abnormal renal/liver function (1 point each), Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly (1 point each).

Table 2. Antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation, according with risk of stroke in CHA₂DS₂-VASc score.

Таблица 2. Антитромботическая терапия у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от значения индекса CHA₂DS₂-VASc

Индекс CHA ₂ DS ₂ -VASc / Антитромботическая терапия	2012 г. (n=263)	2016 г. (n=502)	2020 г. (n=524)	p
0 баллов по CHA₂DS₂-VASc, n (%)	3 (1,0)	3 (0,6)	8 (1,5)	
Отсутствие терапии, n (%)	0	0	7 (87,5)	–
Антиагреганты, n (%)	2 (67,0)	0	1 (12,5)	–
Варфарин, n (%)	1 (33,0)	2 (67,0)	0	–
ПОАК, n (%)	0	1 (33,0)	0	–
1 балл по CHA₂DS₂-VASc, n (%)	15 (6,0)	17 (3,4)	25 (4,8)	
Отсутствие терапии, n (%)	1 (6,7)	0	5 (20)	0,968
Антиагреганты, n (%)	2 (13,3)	5 (29,4)	1 (4,0)	0,066
Варфарин, n (%)	12 (80,0)	6 (35,3)	3 (12,0)	<0,001
ПОАК, n (%)	0	6 (35,3)	16 (64,0)	0,067
≥ 2 баллов по CHA₂DS₂-VASc, n (%)	245 (93,0)	482 (96,0)	491 (93,7)	–
Отсутствие терапии, n (%)	6 (2,5)	4 (0,8)	20 (4,0)	0,005
Антиагреганты, n (%)	63 (25,7)	52 (10,7)	15 (3,5)	<0,001
НМГ, n (%)	0	10 (2,1)	14 (3,0)	–
НМГ + Антиагреганты, n (%)	0	29 (6,1)	10 (2,0)	–
Варфарин, n (%)	172 (70,2)	217 (45)	93 (19,0)	<0,001
Варфарин + Антиагреганты, n (%)	4 (1,6)	0	0	–
ПОАК, n (%)	0	170 (35,3)	322 (65,4)	<0,001
ПОАК + Антиагреганты, n (%)	0	0	15 (3,1)	–

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, НМГ – низкомолекулярный гепарин.

антикоагулянтной терапии при отсутствии противопоказаний. Большая часть пациентов данной группы (от 70 до 80%) получала антикоагулянтную терапию во все анализируемые периоды.

Самую многочисленную группу составили пациенты с высоким риском по шкале CHA₂DS₂-VASc (≥ 2 баллов) – от 93 до 96 % за все периоды наблюдения. Согласно клиническим рекомендациям терапия антикоагулянтами показана всем пациентам с высоким риском ТЭО. Антикоагулянтная терапия была назначена 71,8% пациентов в 2012 г., 88,5% – в 2016 г. и 92,5% – в 2020 г. У части пациентов имелись противопоказания для назначения антикоагулянтов в виде эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, кровотечений на фоне приема антикоагулянтов в анамнезе, выраженной почечной или печеночной недостаточности, анемии тяжелой степени, тромбоцитопении – 12,2% (n=30) в 2012 г., 1,5% (n=30) – в 2016 г., 3,5% (n=30) – в 2020 г., по этой причине они получали антиагреганты, или антитромботическая терапия отсутствовала. Но 16% (n=39) больных в 2012 г., 10% (n=48) – в 2016 г. и 4% (n=20) – в 2020 г. не получали должной антитромботической терапии без какого-либо обоснования в истории болезни.

Таким образом, в период с 2012 по 2020 гг. в структуре антитромботической терапии при ФП наблюдается снижение частоты назначения антиагрегантов и варфарина, увеличение частоты назначения ПОАК (рис. 1).

У пациентов, получавших в качестве антикоагулянтной терапии варфарин, также оценивался показатель МНО перед выпиской из стационара (табл. 3). Существенно более низкая частота достижения целевого значения МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0 в 2016 и 2020 гг. по сравнению с 2012 г., вероятнее всего, связана с сокращением сроков госпитализации.

Обсуждение

В клинической практике отмечена недостаточная приверженность врачей в отношении соблюдения клинических рекомендаций по ведению пациентов с ФП, что проявилось в избыточном назначении антитромботической терапии тогда, когда она не требовалась, и отсутствии должной терапии у пациентов, которым она была необходима. Так, по результатам нашего исследования 100% пациентов с низким риском ТЭО (0 баллов по CHA₂DS₂-VASc) в 2012 и 2016 гг. получали антитромботическую терапию, хотя, согласно клини-

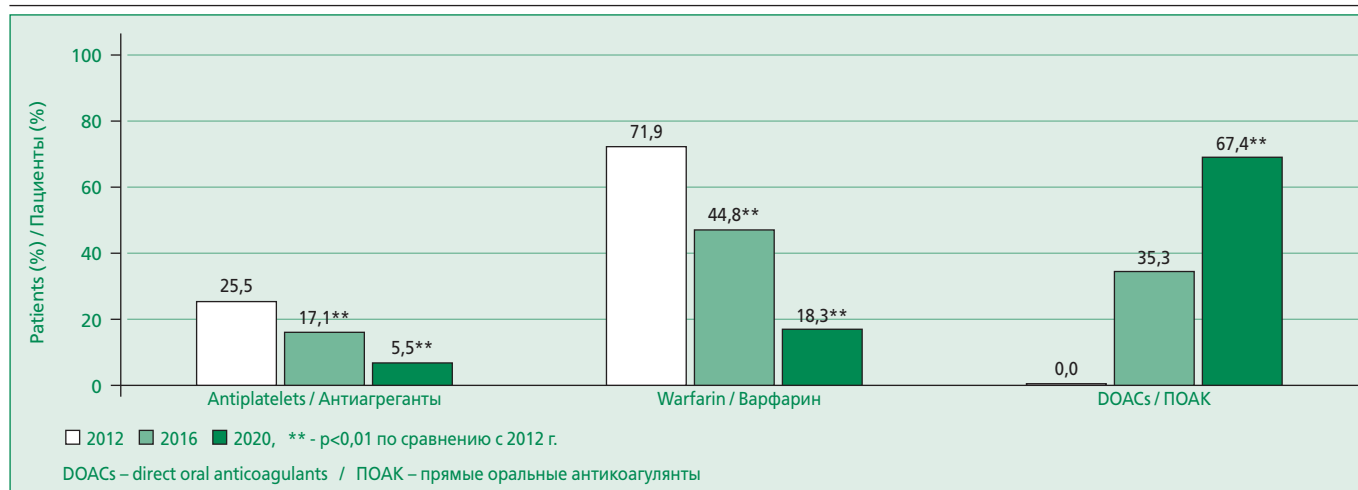


Figure 1. The incidence of serious gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants versus warfarin in randomized controlled trials [4-7]

Рисунок 1. Частота серьезных ЖКК на фоне ПОАК по сравнению с варфарином по данным РКИ [4-7]

ческим рекомендациям, этой группе пациентов ее назначать не следует. Подобные результаты продемонстрированы в исследовании О.В. Решетко и соавт., где анализировалась динамика антитромботической терапии в стационаре г. Саратова в 2011-2012 гг. и в 2016-2017 гг. [14], а по данным крупного многоцентрового европейского регистра EORP-AF назначение антитромботической терапии в группе пациентов с низким риском ТЭО составило 62,8% [8].

Избыточное назначение антитромботической терапии у пациентов с низким риском тромбоэмболии, вероятнее всего, связано с тем, что эта группа представлена людьми относительно молодого возраста, как правило, не имеющими тяжелой сопутствующей патологии и, как следствие, вызывающими меньшее опасение в отношении развития геморрагических осложнений. Необходимо также учесть, что некоторая часть этих пациентов может получать антикоагулянтную терапию перед проведением плановой кардиоверсии.

Однако наиболее важно оценивать терапию в группе пациентов с высоким риском ТЭО (≥ 2 баллов по CHA₂DS₂-VASc), которым однозначно показан прием антикоагулянтов. В нашем исследовании частота назначения данных препаратов была достаточно высокой

(от 71,8% в 2012 г. до 92,5% в 2020 г.). Частое назначение антикоагулянтов продемонстрировано также в Московском регистре пациентов с ФП и в регистре ПРОФИЛЬ [15,16], однако некоторые исследования демонстрируют крайне низкую частоту назначения антикоагулянтов в пределах 45% [9,10].

Несмотря на возможные ошибки и допущения в отношении профилактики ТЭО у пациентов с ФП со стороны врачей, качество фармакотерапии неуклонно улучшается, что подтверждается результатами данного исследования и других подобных работ – снижается частота назначения антиагрегантов, увеличивается назначение антикоагулянтов [14,17,18]. Подобная тенденция может быть связана, с одной стороны, с активным внедрением клинических рекомендаций в практическую деятельность врачей, а с другой – с появлением нового класса препаратов, обладающих более благоприятным профилем безопасности и удобством применения.

Хотя данное исследование проводилось на базе одного стационара г. Волгограда, оно охватывает значительный временной интервал и отражает реальную клиническую практику крупного кардиологического отделения многопрофильной клинической больницы.

Table 3. INR before discharge from inpatient hospital

Таблица 3. Значение МНО перед выпиской пациентов из стационара

МНО	Пациенты, получавшие варфарин			p
	2012 г. (n=181)	2016 г. (n=225)	2020 г. (n=96)	
Не определялось, n (%)	6 (10,0)	28 (13,0)	6 (6,3)	0,003
<2,0, n (%)	24 (13,0)	101 (45,0)	45 (46,9)	<0,001
2,0-3,0, n (%)	134 (72,0)	75 (33,0)	39 (40,6)	<0,001
>3,0, n (%)	17 (9,0)	21 (9,0)	6 (6,3)	0,625

МНО – международное нормализованное отношение

Проведение подобных исследований в различных регионах нашей страны позволит составить более полное представление об эволюции подходов к профилактике ТЭО при ФП на примере реальной клинической практики.

Заключение

Анализ структуры назначения анти тромботической терапии при ФП продемонстрировал положительную тенденцию в отношении приверженности врачей к соблюдению клинических рекомендаций: статистически значимо снизился процент назначения антиагрегантов, возросла частота назначения антикоагулянтов. Анти тромботическая терапия в 2020 г. в значительной

мере соответствовала современным клиническим рекомендациям по лечению пациентов с ФП – 90,5% пациентов из группы высокого риска ТЭО получали антикоагулянты: в 68,5% случаев – ПОАК, в 19,3% – варфарин.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Волгоградского государственного медицинского университета.

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

References / Литература

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Petersen P, Godtfredsen J, Boysen G, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. Lancet. 1989;333(8631):175-9. DOI:10.1016/S0140-6736(89)91200-2.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010;31(19):2369-429. DOI:10.1093/eurheartj/ehq278.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Russian guidelines (2011). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;7(4):5-80 (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации (2011). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;7(4):5-80]. DOI:10.20996/1819-6446-2011-7-4.
- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Clinical Guidelines (2017) [cited 2021 Jul 18]. Available from: <https://vnoa.ru/upload/iblock/552/552a2e66b804a65431f406f5da4545ba.pdf> [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические Рекомендации (2017). [цитировано 18.07.2021]. Доступно на: <https://vnoa.ru/upload/iblock/552/552a2e66b804a65431f406f5da4545ba.pdf>]
- Cullen MW, Kim S, Piccini JP, et al. Risks and Benefits of Anticoagulation in Atrial Fibrillation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6(4):461-9. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000127.
- Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. Association between antithrombotic treatment and outcomes at 1-year follow-up in patients with atrial fibrillation: the EORP-AF General Long-Term Registry. Europace. 2019;21(7):1013-22. DOI:10.1093/europace/euz032.
- Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(4):366-77 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366-77]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
- Gaisenk OV, Leonov AS. The use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: cohort study data. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(4):376-79 (In Russ.) [Гайсенко О.В., Леонов А.С. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):376-79] DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-4-376-379.
- Bassand JP, Aparenteng PN, Atr D, et al. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke. Future Cardiol. 2021;17(1):19-38. DOI:10.2217/fca-2020-0014.
- Petrov VI, Shatalova OV, Maslakov AS. Analysis of antithrombotic therapy in in-patients with permanent atrial fibrillation (pharmacoepidemiology study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(2):174-8 (In Russ.) [Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Анализ анти тромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2):174-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-2-174-178.
- Petrov VI, Shatalova OV, Gerasimenko AS, Gorbatenko VS. Comparative Analysis of Antithrombotic Therapy in In-Patients with Atrial Fibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):49-53 (In Russ.) [Петров В.И., Шаталова О.В., Герасименко А.С., Горбатенко В.С. Сравнительный анализ анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):49-53]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-49-53.
- Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV, Agapov VV. Changes in Antithrombotic Therapy of Atrial Fibrillation in the Hospital in 2011-2012 and 2016-2017 (Pharmacoepidemiological Analysis). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(5):686-92 (In Russ.) [Решетко О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В., Арапов В.В. Динамика анти тромботической терапии фибрилляции предсердий в стационаре в 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг. (фармакоэпидемиологический анализ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(5):686-92]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-10.
- Martsevich SYu, Navasardian AR, Kutishenko NP, et al. The evaluation of antithrombotic treatment prescription dynamics in patients with atrial fibrillation by the data of PROFILE registry. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(1):35-40 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П. и др. Оценка динамики назначения анти тромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2015;14(1):35-40]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-1-35-40.
- Melekhov AV, Gendlin GE, Dadashova EF, et al. The dynamics of application of anti-thrombotic in patients fibrillation of atriums: original data and review of national registers. Medical Journal of the Russian Federation. 2017;23(3):116-26 (In Russ.) [Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф. и др. Динамика применения анти тромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров. Российский Медицинский Журнал. 2017;23(3):116-26]. DOI:10.18821/0869-2106-2017-23-3-116-126.
- Tuchkov AA, Gogolashvili NG, Yaskevich RA. Assessment of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation for 2015-2017 According to the Registry of the Clinic of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk City. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):43-8 (In Russ.) [Тучков А.А., Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. Оценка динамики анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение 2015-2017 гг. по данным регистра клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера г. Красноярск. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):43-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-43-48.
- Novikova TN, Ashurov AB, Kiseleva MV, et al. Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice, Emphasis on Efficacy and Safety of Anticoagulant Therapy. Kardiologiia. 2020;60(4):54-61 (In Russ.) [Новикова Т.Н., Ашуров А.Б., Киселева М.В., и др. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий в клинической практике: эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. Кардиология. 2020;60(4):54-61]. DOI:10.18087/kardio.2020.4.n1023.

About the Authors / Сведения об авторах:

Герасименко Анастасия Сергеевна [Anastasia S. Gerasimenko]
eLibrary SPIN 5800-2710, ORCID 0000-0002-7957-3770
Горбатенко Владислав Сергеевич [Vladislav S. Gorbatenko]
eLibrary SPIN 6486-9110, ORCID 0000-0002-6565-2566

Шаталова Ольга Викторовна [Olga V. Shatalova]
eLibrary SPIN 3783-6286, ORCID 0000-0002-7311-4549
Петров Владимир Иванович [Vladimir I. Petrov]
eLibrary SPIN 2224-5311, ORCID 0000-0002-0258-4092

Факторы, определяющие трехлетнюю динамику показателей липидного обмена у жителей крупного промышленного региона Сибири

Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Индукаева Е.В., Агиенко А.С.*, Нахратова О.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л.

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

Цель. Оценить вклад традиционных и социально-экономических факторов в развитие и динамику дислипидемий по результатам эпидемиологического исследования в крупном регионе Сибири.

Материал и методы. Проведено клинико-эпидемиологическое проспективное исследование населения 35-70 лет. На базовом этапе было обследовано 1600 участников (1124 женщины и 476 мужчин), проспективный этап включал 807 респондентов (отклик составил 84,1%). Проведен опрос с целью выяснения состояния здоровья (наличие заболеваний, прием медикаментозных препаратов), социально-экономического положения (уровня образования и доходов, семейное положение) и наличия поведенческих факторов риска (употребление табака и алкоголя).

Результаты. За 3 года наблюдения доля лиц с дислипидемией увеличилась в 1,2 раза, с низким уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛНП) – в 1,1 раза, с гипертриглицеридемией и низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛВП) – в 1,7 раза. У лиц с гипертриглицеридемией уменьшилась частота выявления ожирения и артериальной гипертензии (АГ) на 7,9% и 4,6% соответственно ($p=0,046$). Наличие ожирения ассоциировалось с увеличением риска развития дислипидемии (отношение шансов [ОШ] 1,49; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,0-2,2), гипертриглицеридемии (ОШ=2,14, 95% ДИ 1,5-3,0), высокого уровня ЛНП (ОШ=2,16; 95% ДИ 1,3-3,6) и низкого уровня ЛВП (ОШ=2,07; 95% ДИ 1,5-2,9). Наличие АГ было связано с увеличением риска гипертриглицеридемии (ОШ=2,19; 95% ДИ 1,5-3,1) и низкого уровня ЛВП (ОШ=2,49; 95% ДИ 1,8-3,5). Среди лиц с низким уровнем ЛВП уменьшилось количество курящих и употребляющих алкоголь (на 7,0% и 5,7% соответственно), а также с ожирением – на 8,6%. Распространенность дислипидемий увеличилась во всех социально-экономических группах.

Заключение. За 3 года наблюдения произошло статистически значимое увеличение доли лиц с дислипидемиями во всех социально-экономических группах. Отмечено снижение таких факторов риска как ожирение, АГ, курение, употребление алкоголя и увеличение числа респондентов, принимающих липидснижающую терапию.

Ключевые слова: дислипидемия, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, социально-экономические факторы.

Для цитирования: Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Индукаева Е.В., Агиенко А.С., Нахратова О.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Факторы, определяющие трехлетнюю динамику показателей липидного обмена у жителей крупного промышленного региона Сибири. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):837-844. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-16.

Factors Determining the Three-Year Dynamics of Lipid Metabolism Indicators in Residents of a Large Industrial Region of Siberia

Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Indukaeva E.V., Agienko A.S.*, Nakhratova O.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L.

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

Aim. To assess the contribution of traditional and socio-economic factors to the development and dynamics of dyslipidemia based on the results of an epidemiological study in a large region of Siberia.

Material and methods. Clinical and epidemiological prospective study of the population 35-70 years old was carried out. At the basic stage, 1600 participants were examined, including 1124 women and 476 men, the prospective stage included 807 respondents (the response was 84.1%). A survey was carried out to find out the state of health (presence of diseases, taking medications), socio-economic status (level of education and income, marital status) and the presence of behavioral risk factors (tobacco and alcohol use).

Results. The proportion of people with hypercholesterolemia increased 1.2 times, low LDL – 1.1 times, and hypertriglyceridemia and low HDL – 1.7 times. In persons with hypertriglyceridemia, the frequency of detected obesity and hypertension decreased by 7.9% and 4.6%, respectively ($p = 0.046$). Obesity was associated with an increased risk of developing hypercholesterolemia (OR = 1.49, CI: 1.0-2.2), hypertriglyceridemia (OR = 2.14, CI: 1.5-3.0), high LDL cholesterol (OR = 2.16, CI: 1.3-3.6) and low HDL cholesterol (OR = 2.07, CI: 1.5-2.9). The presence of hypertension with an increased risk of developing hypertriglyceridemia (OR = 2.19, CI: 1.5-3.1) and low HDL (OR = 2.49, CI: 1.8-3.5). Among people with low HDL levels, the number of smokers and drinkers decreased (by 7.0% and 5.7%, respectively), as well as those with obesity by 8.6%. The prevalence of dyslipidemia increased in all socioeconomic groups.

Conclusion. Over 3 years of follow-up, there was a statistically significant increase in the proportion of persons with dyslipidemia in all socio-economic groups. There was a significant decrease in such risk factors as obesity, hypertension, smoking, alcohol consumption and an increase in the number of respondents taking lipid-lowering therapy.

Key words: dyslipidemia, risk factors, cardiovascular diseases, socio-economic factors.

For citation: Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Indukaeva E.V., Agienko A.S.*, Nakhratova O.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L. Factors Determining the Three-Year Dynamics of Lipid Metabolism Indicators in Residents of a Large Industrial Region of Siberia. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):837-844. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-16.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): agieas@kemcardio.ru

Received/Поступила: 16.07.2021

Accepted/Принята в печать: 02.09.2021

Введение

Дислипидемия – один из главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эта группа метаболических нарушений характеризуется повышенным уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛНП), общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Связь между дислипидемией и заболеваемостью ССЗ описана в многочисленных исследованиях [1, 2]. Доказано, что успешный контроль уровня липидов может уменьшить риск развития кардиоваскулярной патологии [3]. Развитию острого сосудистого события, ассоциированного с атеросклерозом, предшествует длительный период бессимптомного прогрессирования атеросклеротического поражения артерий. Соответственно, регулярный скрининг липидного профиля и своевременная коррекция дислипидемий может сократить прогрессирование распространенности атеросклероза и его проявлений среди населения [4]. В связи с этим повышение осведомленности о факторах риска развития данных состояний, их методах лечения и контроля может значительно снизить заболеваемость ССЗ [5].

Несколько популяционных исследований выявили различные модифицируемые факторы риска дислипидемии, и причинно-следственные связи некоторых из этих факторов риска в настоящее время хорошо изучены. Например, курение табака способствует формированию оксидативного стресса и, как следствие, более высоким концентрациям ОХС, ТГ и ЛНП в крови, а также пониженным концентрациям ЛВП, увеличивает эндотелиальную дисфункцию, которая ответственна за субэндотелиальный отек, что приводит к накоплению липидов в кровеносных сосудах [6]. Кроме того, существуют данные о связи между дислипидемией и ожирением: увеличение висцеральной и подкожной жировой ткани связано с более высокими уровнями ТГ и более низкими уровнями ЛВП. Кроме того, изучена роль хронических заболеваний в развитии дислипидемии, таких как сахарный диабет и артериальная гипертензия (АГ) [6].

Наряду с традиционными факторами низкий социально-экономический статус является ярко выраженным фактором риска дислипидемии [7], поэтому проведение скрининга липидного профиля, а также определение социальных детерминант среди населения может помочь выявить и впоследствии предотвратить развитие ССЗ [4].

Цель исследования – оценить вклад традиционных и социально-экономических факторов в развитие и динамику дислипидемий по результатам эпидемиологического исследования в крупном регионе Сибири.

Материалы и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое проспективное групповое (домохозяйства) исследование населения. Выбраны административные районы г. Кемерово со стабильным населением и различным социально-экономическим статусом. Репрезентативность выборки обеспечивалась случайным отбором по методу Киша. С отобранными семьями осуществлялись попытки установить контакт (не менее 6 раз). Для участия в исследовании были приглашены лица в возрасте от 35 до 70 лет, после чего каждый отобранный подписывал информированное согласие. В исследование не включались семьи, которые планировали смену места жительства в течение последующих пяти лет [8].

В итоге в исследование на базовом этапе было включено 1600 участников (1124 женщины и 476 мужчин; табл. 1).

Согласно дизайну исследования, период наблюдения за респондентами должен был составлять 3 года с момента первого визита. В связи с произошедшей вспышкой коронавирусной инфекции COVID-19 на территории Кемеровской области был введен режим «повышенной готовности» с введением ограничений для проведения медицинских профилактических осмотров. В связи с этим соблюдение временного диапазона наблюдения у всех респондентов, включенных в базовый этап, не предоставлялось возможным, и дизайн исследования претерпел изменения. Так, окончанием набора считалось включение 60% респондентов из каждой возрастной группы (всего 960 человек) первичной выборки, у которых время наблюдения составляло не более трех лет (рис. 1).

Во время второго этапа исследования был повторно установлен контакт со всеми участвующими семьями (при помощи телефонного звонка или посещения). В процессе приглашения участников было определено, что из лиц, удовлетворяющих вышеуказанным критериям, 731 человек очно посетили центр и прошли всю запланированную программу обследований, 44 человека умерло, 32 человека переехали, 157 человек отказались от участия в исследовании. Таким образом, общее количество лиц, с которым удалось осуществить контакт на проспективном этапе – 807 человек (отклик составил 84,1% от планируемого скорректированного количества).

Два этапа не различались по объему исследований. Проведен опрос с целью выяснения состояния здоровья (наличие заболеваний, прием медикаментозных препаратов), социально-экономического положения (уровня образования и доходов, семейное положение) и наличия поведенческих факторов риска (употребление табака и алкоголя).

Table 1. Distribution of study participants by sex and age

Таблица 1. Распределение участников исследования по полу и возрасту

Параметр	Этап													
	Базовый							Проспективный						
	Мужчины			Женщины			Всего	Мужчины			Женщины			Всего
Возрастная группа, лет	35-49	50-59	60-70	35-49	50-59	60-70	-	35-49	50-59	60-70	35-49	50-59	60-70	-
Город, n	140	93	94	245	214	323	1109	53	43	39	94	116	146	491
Село, n	38	65	46	86	137	119	491	18	38	32	33	65	54	240
Всего, n	178	158	140	331	351	442	1600	71	81	71	127	181	200	731

Для анализа сформированы группы:

1) по уровню образования – школьное образование (начальное образование, среднее образование), средне-специальное (профессиональное училище, техникум, колледж), высшее (высшее учебное заведение);

2) по поведенческим факторам риска – курение и алкоголь (не употреблявшие/употреблявшие ранее/текущее потребление) Бывшие курящие/употреблявшие ранее алкоголь – лица, которые на момент исследования отказались от курения и алкоголя и не употребляли данные продукты в течение 12 мес до начала исследования), курящие/употребляют алкоголь (курят

или употребляют алкогольные напитки, по-крайней мере, 1 табачный продукт [сигарета, вейп и др.] ежедневно или 30 мл алкоголя в день, в течение предыдущих 12 мес, включая тех, кто бросил курить/употреблять алкоголь в течение текущего года).

3) по уровню доходов.

Программа второго этапа представляла повторное проведение стандартного опроса, заполнение анкет, проведение антропометрических измерений, лабораторных тестов (уровень липидов).

На каждом этапе респонденты, участвующие в исследовании, получали консультацию кардиолога о ме-

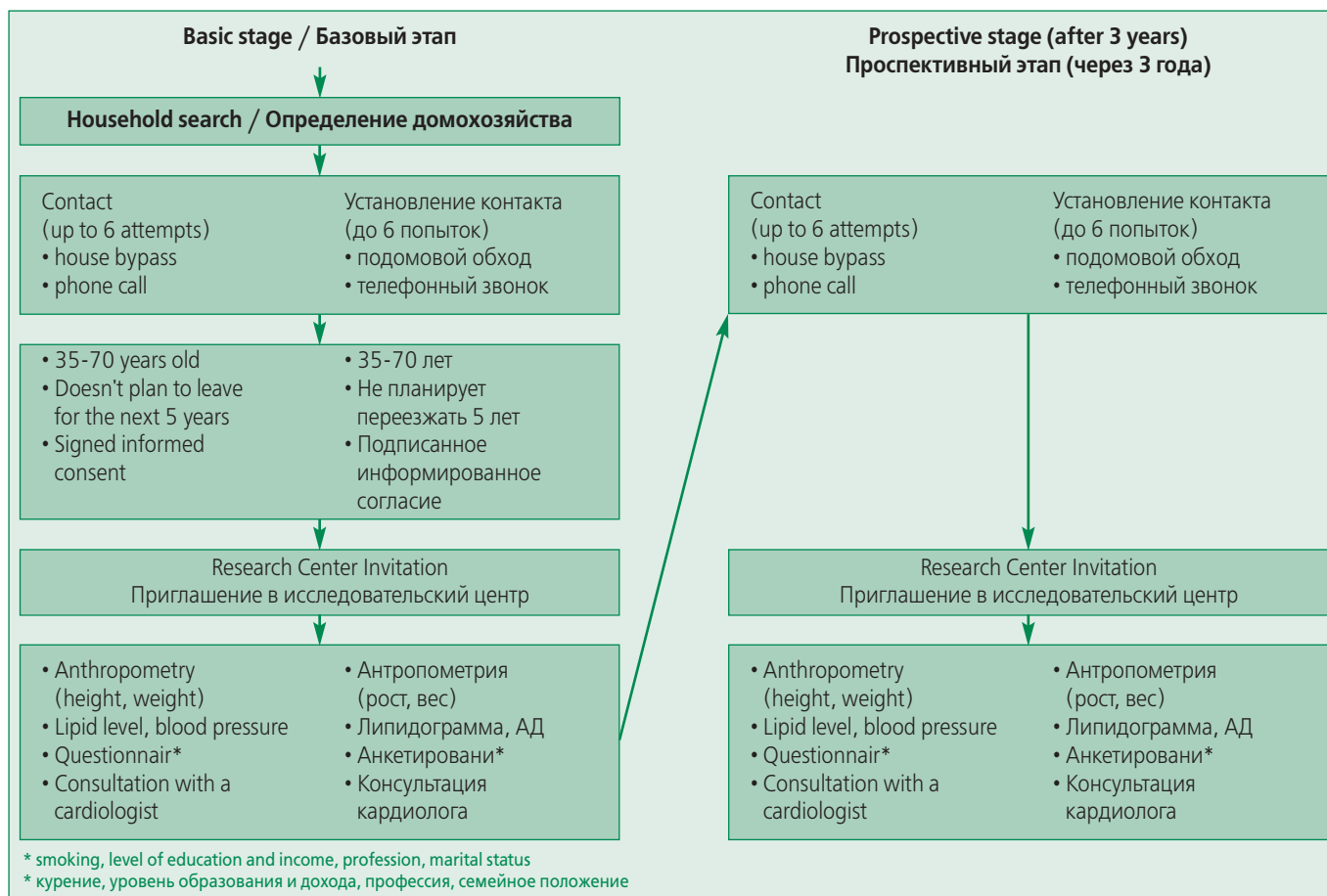


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

Table 2. Indicators of lipid metabolism among the surveyed population

Таблица 2. Показатели липидного обмена среди обследованного населения

Параметр	Базовый этап (n=1600)	Проспективный этап (n=731)	p
Средний уровень ОХС, ммоль/л	5,5 (4,7; 6,3)	5,2 (4,5; 6,0)	<0,001
Средний уровень ТГ, ммоль/л	1,3 (0,9; 1,8)	1,2 (0,9; 1,8)	0,007
Средний уровень ЛНП, ммоль/л	3,5 (2,8; 4,3)	3,2 (2,5; 3,9)	<0,001
Средний уровень ЛВП, ммоль/л	1,4 (1,1; 1,7)	1,5 (1,2; 1,8)	<0,001
Данные представлены в виде Me (25%; 75%)			

рах профилактики, лечения имеющих заболевания или факторах риска.

Измерение артериального давления (АД) и постановка диагноза АГ проводилась согласно клиническим рекомендациям [9]. В группу с АГ включались лица с ранее диагностированной АГ, уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., либо получающие антигипертензивную терапию. Для определения индекса массы тела (ИМТ) использовались медицинские электронные весы и ростомер. ИМТ определялся по формуле: $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела в килограммах; h^2 – квадрат длины тела в метрах. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (1999 г.) к нормальной массе тела отнесены значения ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м².

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром, натощак. Липидный спектр крови (ОХС, ЛВП, ТГ, ЛНП) определен с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия), оценка уровня липидов проведена в соответствии с клиническими рекомендациями [10].

Статистическая обработка результатов выполнена в программе Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Проверка нормальности распределения выборки проведена по критерию Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные представлены в виде медианы (Me), в качестве мер рассеяния использовались процентиля (25%; 75%), для описания качественных признаков – частоты (проценты). Сравнение количественных переменных проводилось с помощью критерия Вилкоксона, качественных показателей – по критерию χ^2 Пирсона (для малых групп использовалась поправка Йетса). Для анализа уровня доходов сформированы группы, исходя из параметров вариационного ряда: до 25-го процентиля – группа с низким уровнем дохода (<10 тыс. руб/мес на одного члена семьи), от 25-го до 75-го процентиля – со средним уровнем доходов (11-20 тыс. руб/мес), выше 75-го процентиля – с высоким уровнем доходов (>20 тыс. руб/мес). Учитывая незначительный разброс данных, при проведении логистического регрессионного анализа группы

с низким и средним уровнем доходов были объединены в одну. Связь дислипидемий с социально-экономическими и поведенческими факторами риска оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа. При этом фактор риска рассматривается как независимая переменная и кодировался как 1, отсутствие фактора – 0. Для устранения влияния модифицируемых факторов в анализ вводились в качестве независимых переменных возраст и пол, возраст – количественная переменная, пол – качественная (0-1). Наличие и уровень ассоциации оценивались по значению отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $\leq 0,05$.

Результаты

Медианы показателей липидного обмена всех обследованных респондентов через 3 года свидетельствуют о положительной динамике в виде снижения уровней ОХС, ТГ, ЛНП и увеличения ЛВП (табл. 2).

Из всех лиц с наличием дислипидемий на базовом этапе о приеме гиполипидемических препаратов сообщили 17,9% (n=207), а за период наблюдения их доля увеличилась до 22,5% (n=142, p=0,002). При проведении логистического регрессионного анализа выявлено, что с приемом гиполипидемических препаратов ассоциировались: увеличение возраста (ОШ=1,07; 95% ДИ 1,0-1,1, p<0,001), принадлежность к мужскому полу (ОШ=0,55; при 95% ДИ 0,33-0,89, p=0,015), наличие семьи (ОШ=1,62; 95% ДИ 1,0-2,55, p=0,038).

За 3 года наблюдения произошло статистически значимое увеличение доли лиц с дислипидемиями по всем параметрам (рис. 2). Так, доля лиц с дислипидемией увеличилась в 1,2 раза, низким уровнем ЛНП – в 1,1 раз, а с гипертриглицеридемией и низким уровнем ЛВП – в 1,7 раз. Среди респондентов, у которых не была диагностирована дислипидемия на базовом этапе, через 3 года наблюдалось увеличение уровней ОХС на 0,2 ммоль/л (табл. 3) и ЛВП на 0,1 ммоль/л (p=0,003). За период наблюдения число новых случаев выявления дислипидемий составило 83 (15,4%), гипертриглицеридемий – 52 (19,7%), высокого уровня ЛНП – 74 (18,9%), низкого уровня ЛВП – 205 (20,9%). У лиц с гипертриглицеридемией статистически значимо уменьшилась частота выявленного ожирения и АГ на 7,9% и 4,6% соответственно (p=0,046, табл. 4). Среди лиц с низким уровнем ЛВП статистически значимо снизилась доля курящих и употребляющих алкоголь (на 7,0% и 5,7% соответственно), а также лиц с ожирением (на 8,6%). У лиц с нормальным уровнем ЛВП статистически значимых изменений в распространенности этих факторов риска

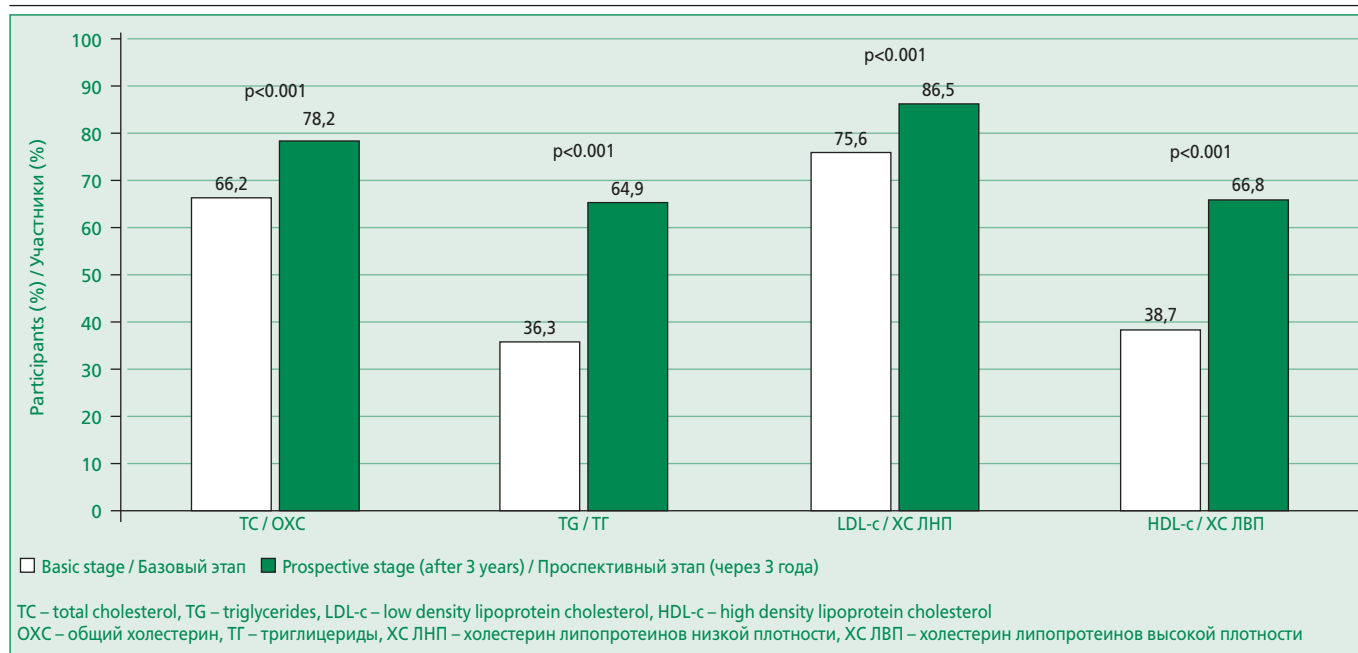


Figure 2. Changes in the prevalence of dyslipidemia

Рисунок 2. Динамика частоты выявления дислипидемий

выявлено не было (курение – $p=0,976$, употребление алкоголя – $p=0,208$, ожирение – $p=0,954$).

Распространенность дислипидемий увеличилась во всех социально-экономических группах. Максимальный прирост характерен для показателей гипертриглицеридемии и низкого уровня ЛВП у всех категорий семейного статуса, в частности, у одиноких – на 28,4% и на 26,1% соответственно ($p<0,001$), имеющих семью – соответственно на 28,7% и на 29,1% ($p<0,001$, см. табл. 4).

Также статистически значимый прирост распространенности дислипидемий наблюдался и вне зависимости от уровня доходов (см. табл. 4). Максимальный прирост также был характерен для показателей гипертриглицеридемий и низкого уровня ЛВП среди лиц со средним уровнем доходов – 31,1% и 28,9% ($p<0,001$) соответственно. Увеличение доли лиц с данными нарушениями среди лиц с низким доходом составляло 24,7% и 26,0% ($p<0,001$), с высоким –

27,4 % и 28,2 % соответственно ($p<0,001$). Аналогичная ситуация была выявлена и среди лиц с разным уровнем образования – максимальный прирост наблюдался по показателям гипертриглицеридемии и низкого уровня ЛВП, минимальный – высокого уровня ЛНП (см. табл. 4). Наибольшее увеличение доли лиц с гипертриглицеридемией было выявлено среди лиц со школьным образованием (на 30,6%, $p<0,001$), затем следовали респонденты с высшим и средне-специальным (на 32,1% и 25,7% соответственно, $p<0,001$ для обоих случаев). Максимальное увеличение доли лиц с низким уровнем ЛВП наблюдалось среди лиц с высшим образованием (на 31,1%, $p<0,001$), затем следовали респонденты со средне-специальным (27,2%) и школьным образованием (на 22,0%, $p<0,001$ для обоих случаев).

По результатам логистического регрессионного анализа было выявлено, что наличие ожирения ассоциировалось с увеличением риска развития дислипидемии (ОШ=1,49; 95% ДИ 1,0-2,2, $p=0,045$), гипертриглицеридемии (ОШ=2,14; 95% ДИ 1,5-3,0, $p<0,001$), высокого уровня ЛНП (ОШ=2,16; 95% ДИ 1,3-3,6, $p=0,003$) и низкого уровня ЛВП (ОШ=2,07; 95% ДИ 1,5-2,9, $p<0,001$). Наличие АГ ассоциировалось с увеличением риска развития гипертриглицеридемии (ОШ=2,19; 95% ДИ 1,5-3,1) и низкого уровня ЛВП (ОШ=2,49; 95% ДИ 1,8-3,5, $p<0,001$).

Обсуждение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о значимой распространенности дислипидемий среди жителей крупного промышленного региона.

Table 3. Changes in lipid metabolism indicators among persons without dyslipidemia

Таблица 3. Динамика показателей липидного обмена среди лиц без дислипидемии

Параметр	Базовый этап (n=228)	Проспективный этап (n=57)	p
Средний уровень ОХС, ммоль/л	4,4 (4,1;4,8)	4,6 (4,2;5,1)	0,001
Средний уровень ТГ, ммоль/л	0,8 (0,6;1,1)	0,9 (0,6;1,2)	0,127
Средний уровень ЛНП, ммоль/л	2,5 (2,2;2,8)	2,6 (2,3;3,0)	0,060
Средний уровень ЛВП, ммоль/л	1,6 (1,4;1,9)	1,7 (1,5;1,9)	0,003

Данные представлены в виде Me (25%; 75%)

Table 4. Changes in the prevalence of traditional cardiovascular risk factors in persons with dyslipidemia and the prevalence of dyslipidemia, depending on the studied factors

Таблица 4. Динамика частоты выявления традиционных факторов риска ССЗ среди лиц с наличием дислипидемий и частоты дислипидемий в зависимости от изучаемых факторов

Параметр	ОХС		ТГ		ХС ЛВП		ХС ЛНП	
	Базовый этап	Проспективный этап	Базовый этап	Проспективный этап	Базовый этап	Проспективный этап	Базовый этап	Проспективный этап
Частота традиционных факторов риска ССЗ среди лиц с дислипидемиями, %								
Ожирение	45,4	48,2 p=0,268	59,7	51,8 p=0,010	58,9	50,3 p=0,004	45,9	47,9 p=0,425
АГ	73,5	76,2 p=0,242	85,4	80,8 p=0,046	79,5	80,5 p=0,687	72,2	75,3 p=0,158
Курение	40,3	37,5 p=0,280	41,3	36,8 p=0,135	41,1	36,8 p=0,071	43,5	36,5 p=0,018
Алкоголь	79,4	77,2 p=0,305	79,3	74,5 p=0,061	80,2	74,5 p=0,025	80,4	77,3 p=0,126
Частота дислипидемий в зависимости от семейного статуса, %								
Одинокие	68,2	81,7 p<0,001	36,3	64,7 p<0,001	77,0	88,9 p<0,001	43,7	69,8 p<0,001
Семейные	65,3	76,5 p<0,001	36,3	65,0 p<0,001	74,8	85,4 p<0,001	36,3	65,4 p<0,001
Частота дислипидемий в зависимости от уровня дохода, %								
Низкий	60,2	71,6 p=0,005	33,5	58,2 p<0,001	72,7	84,0 p=0,002	35,9	61,9 p<0,001
Средний	67,6	81,5 p<0,001	39,3	70,4 p<0,001	76,4	89,1 p<0,001	40,9	69,8 p<0,001
Высокий	71,6	79,1 p=0,049	34,9	62,3 p<0,001	77,7	84,8 p=0,042	38,3	66,5 p<0,001
Частота дислипидемий в зависимости от уровня образования, %								
Школьное	65,6	80,9 p=0,003	38,1	68,7 p<0,001	76,3	85,2 p=0,047	40,2	62,2 p<0,001
Средне-специальное	66,8	79,8 p<0,001	39,7	65,4 p<0,001	76,2	89,9 p<0,001	41,6	68,8 p<0,001
Высшее	65,8	75,3 p=0,005	30,6	62,7 p<0,001	74,3	83,3 p=0,003	34,1	65,2 p<0,001

ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
p – по сравнению с базовым этапом

Доля лиц, принимающих липидснижающую терапию, низкая, но за наблюдаемый период отмечена положительная динамика. Также было выявлено значительное количество случаев дислипидемии среди ранее здоровых лиц: дислипидемия наблюдалась у 15,4%, гипертриглицеридемия – у 19,7%, высокий уровень ЛНП – у 18,9%, низкий уровень ЛВП – у 20,9%. По мнению P. Zhang и соавт., увеличение возраста населения – это неотъемлемый физиологический процесс, характеризующийся ухудшением всех метаболических показателей с течением времени, при этом понимание возрастной динамики уровня липидов у населения в целом является предпосылкой для определения стратегий профилактики крупных сердечно-сосудистых катастроф, ассоциированных с атеросклерозом [11]. Увеличение числа изучаемой патологии почти в два раза, несмотря на статистически значимое снижение показателей липидного обмена, свидетельствует о необходимости выявления групп риска для

активного назначения терапии. Проспективное наблюдение продемонстрировало увеличение частоты выявления дислипидемий во всех социально-экономических подгруппах, в большей степени – по показателям гипертриглицеридемии и низкого уровня ЛВП.

Как показывают другие исследования, распространенность дислипидемий значительно увеличилась за последние десятилетия. Так, по данным крупного исследования в Пекине прирост составил с 4,9% (4,3-5,4) в 2005 г. до 19,7% (19,0-20,3) в 2018 г. [12]. В США уровень ОХС снизился больше у мужчин, чем у женщин (p=0,002): средние уровни в 2001-2004 гг. и 2013-2016 гг. составляли 203 и 194 мг/дл у женщин и 201 и 188 мг/дл у мужчин соответственно [13]. В Индии 20-летние тенденции свидетельствуют о повышении средних уровней ОХС, ЛНП и ТГ [14].

Такие неоднозначные тенденции могут свидетельствовать о различиях в социально-экономических факторах, влияющих как на традиционные факторы риска

дислипидемий, так и на приверженность к лечению и контролю. Например, среди пациентов китайской когорты с наличием дислипидемий только 5,9 % принимали препараты для лечения данного состояния. У значительной доли участников с дислипидемиями были и другие сопутствующие факторы риска: 63,6% имели АГ, 67,2% – избыточный вес или ожирение, 25,2% – сахарный диабет, 25,2% употребляли алкоголь, а 22,4% – табак [5]. По данным исследователей из ОАЭ, пол, возраст, курение, абдоминальное ожирение и сахарный диабет также были важными предикторами различных типов дислипидемии [15]. В корейском исследовании, в котором изучалась связь между социально-экономическими факторами и дислипидемией, риски низкого уровня ЛВП и гипертриглицеридемии возрастали с уменьшением доходов и уровня образования [16]. Некоторые исследования показали, что избыточный вес и ожирение могут быть связаны с низким уровнем ЛВП и повышенным уровнем ТГ [17-19], а потеря веса улучшала атерогенный липидный профиль [2]. Более высокая распространенность дислипидемии у участников с ожирением подтверждена работами и других ученых [17, 18].

Настоящий анализ свидетельствует об уменьшении количества употребляющих алкоголь и табак среди лиц с наличием дислипидемий. Кроме того, анализ респондентов с нормальным уровнем ЛВП не продемонстрировал статистически значимой разницы в распространенности курения, потребления алкоголя и ожирения. Это может свидетельствовать о приверженности пациентов с установленной дислипидемией здоровому образу жизни, а не связано с увеличением возраста респондентов и закономерным снижением количества курящих и употребляющих алкоголь. Однако эти поведенческие факторы не продемонстрировали прогностической значимости для риска развития дислипидемии. В то же время другие исследования показали, что у лиц, употребляющих алкоголь, вероятность развития низкого уровня ЛВП ниже, чем у не употребляющих алкоголь. В руководстве Национальной образовательной программы США по холестерину (NCEP ATP III) указано, что небольшое количество алкоголя может повышать уровень ЛВП. Употребление алкоголя положительно ассоциировано с повышением ОХС и с повышением уровня ТГ [2].

Следовательно, эпидемиологические исследования важны с точки зрения получения новых сведений о факторах, определяющих распространенность ССЗ, что ценно с позиции формирования новых подходов к профилактике дислипидемий на всех этапах и в различных социально-экономических условиях развития общества. Кроме того, полученные данные продемон-

стрировали рост частоты дислипидемий во всех социально-экономических группах, но при этом – уменьшение распространенности поведенческих факторов риска у лиц с наличием дислипидемий. Благодаря полученной ценной информации о распространенности заболеваний возможна актуализация мер первичной и вторичной профилактики, разработка методов увеличения санитарной грамотности и своевременной коррекции лечения, что в конечном итоге поможет уменьшить бремя ССЗ.

Заключение

Полученные данные продемонстрировали значительное увеличение числа лиц с наличием дислипидемий. Продemonстрировано увеличение частоты выявления дислипидемий во всех социально-экономических подгруппах. Среди лиц с дислипидемией через 3 года наблюдения регистрировалось значимое снижение таких факторов риска, как ожирение, АГ, курение, употребление алкоголя и увеличение числа респондентов, принимающих липидснижающую терапию. Результаты эпидемиологических исследований могут стать триггером актуализации мер первичной и вторичной профилактики среди населения.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Настоящее исследование является составной частью научного направления «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» «Научное обоснование методов эффективного управления деятельностью организаций системы здравоохранения и медицинской науки, обеспечивающих реализацию мер по совершенствованию медицинской помощи населению при болезнях системы кровообращения в современных социально-экономических условиях развития субъектов РФ», номер государственной регистрации АААА-А16-116011910163-6 от 19.01.2016.

Funding. This study is an integral part of the scientific direction of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases" "Scientific substantiation of methods for effective management of the activities of health care organizations and medical science, ensuring the implementation of measures to improve medical care for the population in diseases of the circulatory system in the modern socio-economic conditions of development of the constituent entities of the Russian Federation", state registration number АААА-А16-116011910163-6 dated 01.19.2016.

References / Литература

1. Pedram P, Aref-Eshghi E, Mariathas HH, et al. Six-year time-trend analysis of dyslipidemia among adults in Newfoundland and Labrador: findings from the laboratory information system between 2009 and 2014. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):99. DOI:10.1186/s12944-018-0752-2.
2. Opoku S, Gan Y, Fu W, et al. Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: findings from the China National Stroke Screening and prevention project (CNSSP). *BMC Public Health.* 2019;19(1):1500. DOI:10.1186/s12889-019-7827-5.
3. Liu X, Yu S, Mao Z, et al. Dyslipidemia prevalence, awareness, treatment, control, and risk factors in Chinese rural population: the Henan rural cohort study. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):119. DOI:10.1186/s12944-018-0768-7.
4. Hudson SE, Feigenbaum MS, Patil N et al. Screening and socioeconomic associations of dyslipidemia in young adults. *BMC Public Health.* 2020;20(1):104. DOI:10.1186/s12889-019-8099-9.
5. Xing L, Jing L, Tian Y et al. Epidemiology of dyslipidemia and associated cardiovascular risk factors in northeast China: A cross-sectional study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(12):2262-70. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.07.032.
6. Mahmoud I, Sulaiman N. Dyslipidaemia prevalence and associated risk factors in the United Arab Emirates: a population-based study. *BMJ Open.* 2019;9(11):e031969. DOI:10.1136/bmjopen-2019-031969.
7. Cho SMJ, Lee HJ, Shim JS, et al. Associations between age and dyslipidemia are differed by education level: The Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center (CMERC) cohort. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):12. DOI:10.1186/s12944-020-1189-y.
8. Barbarash OL, Artamonova GV, Indukaeva EV, Maksimov SA. International epidemiological study of noncommunicable diseases in Russia: protocol. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(4):128-35 (In Russ.). [Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А. Международное эпидемиологическое исследование неинфекционных заболеваний в России: протокол исследования. Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2018;7(4):128-35]. DOI:10.17802/2306-1278-2018-7-4-128-135.
9. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines (2016) [cited 2021 Jun 15]. Available from: https://minzdrav29.ru/health/normativnye-pravovye-dokumenty/klinikal_protokols/KP62.pdf (In Russ.). [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации (2016) [цитировано 15.06.2021]. Доступно на: https://minzdrav29.ru/health/normativnye-pravovye-dokumenty/klinikal_protokols/KP62.pdf].
10. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, V revision (2012) [cited 2021 Jun 15]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf (In Russ.). [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр (2012) [цитировано 15.06.2021]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf].
11. Zhang P, Su Q, Ye X, et al. Trends in LDL-C and Non-HDL-C Levels with Age. *Aging Dis.* 2020;11(5):1046-57. DOI:10.14336/AD.2019.1025. PM.
12. Yang F, Ma Q, Ma B, et al. Dyslipidemia prevalence and trends among adult mental disorder inpatients in Beijing, 2005-2018: A longitudinal observational study. *Asian J Psychiatr.* 2021;57:102583. DOI:10.1016/j.ajp.2021.102583.
13. Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. *Circulation.* 2019;139(8):1025-35. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035550.
14. Gupta R, Rao RS, Misra A, Sharma SK. Recent trends in epidemiology of dyslipidemias in India. *Indian Heart J.* 2017;69(3):382-92. DOI:10.1016/j.ihj.2017.02.020.
15. Mahmoud I, Sulaiman N. Dyslipidaemia prevalence and associated risk factors in the United Arab Emirates: a population-based study. *BMJ Open.* 2019;9(11):e031969. DOI:10.1136/bmjopen-2019-031969.
16. Cho SMJ, Lee HJ, Shim JS, et al. Associations between age and dyslipidemia are differed by education level: The Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center (CMERC) cohort. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):12. DOI:10.1186/s12944-020-1189-y.
17. Pan L, Yang Z, Wu Y, et al. The prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China. *Atherosclerosis.* 2016;248:2-9. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.006.
18. Lazo-Porras M, Bernabe-Ortiz A, Malaga G, et al. Low HDL cholesterol as a cardiovascular risk factor in rural, urban, and rural-urban migrants: PERU MIGRANT cohort study. *Atherosclerosis.* 2016;246:36-43. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.039.
19. Htet AS, Kjollsdal MK, Aung WP, et al. Lipid profiles and determinants of total cholesterol and hypercholesterolaemia among 25-74-year-old urban and rural citizens of the Yangon Region, Myanmar: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2017;7(11):e017465. DOI:10.1136/bmjopen-2017-017465.

About the Authors/Сведения об Авторах:

Цыганкова Дарья Павловна [Daria P. Tsygankova]
eLibrary SPIN8064-3000, ORCID ID 0000-0001-6136-0518
Баздырев Евгений Дмитриевич [Evgeny D. Bazdyrev]
eLibrary SPIN4545-0791, ORCID ID 0000-0002-3023-6239
Индукаева Елена Владимировна [Elena V. Indukaeva]
eLibrary SPIN9164-5554, ORCID ID 0000-0002-6911-6568
Агиенко Алена Сергеевна [Alena S. Agienko]
eLibrary SPIN7252-5646, ORCID ID 0000-0001-5521-4653

Нахратова Ольга Владимировна [Olga V. Nakhratova]
eLibrary SPIN5397-6580, ORCID ID 0000-0002-2778-6926
Артамонова Галина Владимировна [Galina V. Artamonova]
eLibrary SPIN3972-2791, ORCID ID 0000-0003-2279-3307
Барбараш Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]
eLibrary SPIN5373-7620, ORCID ID 0000-0002-4642-3610

Шкала количественной оценки приверженности лечению «КОП-25»: актуализация формулировок, конструктивная и факторная валидность и мера согласия

Николаев Н.А.¹, Скирденко Ю.П.^{1,2*}, Балабанова А.А.³, Горбенко А.В.¹, Андреев К.А.¹, Федорин М.М.¹, Ливзан М.А.¹, Чебаненко Е.В.⁴, Усов Г.М.¹

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

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

³ Тюменский кардиологический научный центр – филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук, Тюмень, Россия

⁴ Научно-производственная компания общество с ограниченной ответственностью «Акустические контрольные системы», Москва, Россия

Цель. Актуализировать формулировки отдельных вопросов шкалы вопросника количественной оценки приверженности «КОП-25» и оценить его по критериям валидности и меры согласия.

Материал и методы. В описательном одномоментном исследовании с участием 200 больных ишемической болезнью сердца определяли уровень приверженности при использовании традиционных и альтернативных формулировок отдельных вопросов шкалы «КОП-25», с последующей оценкой конструктивной и факторной валидности и меры согласия.

Результаты. Альтернативные формулировки вопросов значимо не повлияли на результаты тестирования, при этом как «более приемлемые» их оценили 81% респондентов из амбулаторной выборки и 69% из стационарной. Шкала «КОП-25» обладает хорошей конструктивной и внутренней валидностью ($\alpha = 0,818$, $\alpha_{\text{ст}} = 0,832$), при умеренном согласии ($\kappa = 0,562$) и демонстрирует высокую надежность внутренней валидности – при последовательном исключении пунктов шкалы значения α сохраняются в диапазоне 0,801–0,839.

Заключение. Шкалу вопросника «КОП-25» с модифицированными формулировками вопросов, следует применять вместо ранее используемого варианта шкалы. Хорошая конструктивная и факторная валидность, достаточная мера согласия и специфичность, высокая чувствительность и надежность вопросника «КОП-25» позволяют рекомендовать его в качестве инструмента оценки приверженности лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, модификации образа жизни и интегральной приверженности лечению в научной и клинической практике.

Ключевые слова: вопросник, шкала, приверженность лечению, валидность, мера согласия.

Для цитирования: Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Балабанова А.А., Горбенко А.В., Андреев К.А., Федорин М.М., Ливзан М.А., Чебаненко Е.В., Усов Г.М. Шкала количественной оценки приверженности лечению «КОП-25»: актуализация формулировок, конструктивная и факторная валидность и мера согласия. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):845-852. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-12.

The Scale of Quantitative Assessment Adherence to Treatment «QAA-25»: Updating of Formulations, Constructive and Factor Validity and a Measure of Consent

Nikolaev N.A.¹, Skirdenko Yu.P.^{1,2*}, Balabanova A.A.³, Gorbenko A.V.¹, Andreev K.A.¹, Fedorin M.M.¹, Livzan M.A.¹, Chebanenko E.V.⁴, Usov G.M.¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

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

³ Tyumen Cardiology Research Center – a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

⁴ Scientific and Production Company Limited Liability Company "Acoustic Control Systems", Moscow, Russia

Aim: To update the definitions of selected questions of the "QAA-25" (quantitative adherence assessment) scale and evaluate it according to the criteria of validity and measure of agreement.

Materials and Methods. In a descriptive cross-sectional study including 200 patients with coronary heart disease, adherence was determined using traditional and alternative versions of selected questions of the QAA-25 scale, followed by assessment of construct validity, factor validity, and measure of agreement.

Results. Alternative question versions did not significantly affect test results, with 81% of respondents in the outpatient sample and 69% in the inpatient sample rating them as "more acceptable." The QAA-25 scale has good construct and internal validity ($\alpha = 0.818$, $\alpha_{\text{st}} = 0.832$), with moderate agreement ($\kappa = 0.562$) and demonstrates high reliability of internal validity – when scale items are consistently excluded, α values remain in the 0.801–0.839 range.

Conclusion. The QAA-25 scale with modified question definitions should be used instead of the previous version of the scale. Good construct validity and factor validity, sufficient measure of agreement and specificity, high sensitivity and reliability of the QAA-25 scale allow to recommend it as a tool for assessing adherence to drug therapy, medical support, lifestyle modification and integral adherence to treatment in scientific and clinical practice.

Key words: questionnaire, scale, adherence to treatment, validity, measure of consent.

For citation: Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P., Balabanova A.A., Gorbenko A.V., Andreev K.A., Fedorin M.M., Livzan M.A., Chebanenko E.V., Usov G.M. The Scale of Quantitative Assessment Adherence to Treatment «QAA-25»: Updating of Formulations, Constructive and Factor Validity and a Measure of Consent. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):845-852. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-12.

Received/Поступила: 02.08.2021

Accepted/Принята в печать: 20.08.2021

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
julija-loseva1@yandex.ru

Введение

Со времени первой публикации вопросника количественной оценки приверженности «КОП-25» прошло 13 лет [1]. Созданный в 2008 г. для количественной оценки приверженности лечению больных с кардиоваскулярной патологией [1], вопросник достаточно быстро продемонстрировав свою универсальность и с 2016 г. был рекомендован для количественной оценки приверженности лечению взрослых больных хроническими соматическими заболеваниями, а также для оценки потенциальной приверженности лечению здоровых респондентов [2-4].

В 2017 г. вопросник был положен в основу Первого российского консенсуса по количественной оценке приверженности лечению и одобрен XII Национальным конгрессом терапевтов [5, 6]. В 2020 г. на основе шкалы «КОП-25» семью профессиональными научными медицинскими ассоциациями (Российское научное медицинское общество терапевтов; Научное общество гастроэнтерологов России; Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии; Геронтологическое общество при Российской Академии Наук; Российское общество онкогематологов; Российское общество фтизиатров; Общество доказательной неврологии) были разработаны и приняты два междисциплинарных согласительных документа – клинические рекомендации «Управление лечением на основе приверженности» и клинические рекомендации «Управление лечением на основе приверженности: алгоритмы рекомендаций для пациентов» [7, 8].

В 2020 г. Национальной ассоциацией специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции вопросник «КОП-25» включён в качестве инструмента оценки приверженности лечению в утвержденные Минздравом России клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у детей» [9], а группа исследователей ГБУЗ ГМ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» изучила и рекомендовала его применение уже за пределами традиционной когорты больных хроническими соматическими заболеваниями, для мониторинга уровня приверженности реципиентов до и после трансплантации [10].

Вместе с тем, за время использования шкалы «КОП-25» в научных исследованиях и клинической практике, авторы вопросника и независимые эксперты [11-13] выделили ряд вопросов, требующих уточнения и интерпретации. Одним из наиболее актуальных является актуализация формулировок ряда вопросов шкалы «КОП-25», содержательный контекст которых перестал адекватно соответствовать ценностному общественному восприятию, изменившемуся за прошедшее с момента создания вопросника время, либо оказался плохо

применим в отдельных целевых группах. Значительное расширение в последние годы востребованности шкалы «КОП-25» в научных исследованиях, сформировало запрос на публикацию актуальных данных об основных характеристиках вопросника – как инструмента клинической исследовательской практики.

Цель исследования – актуализировать формулировки отдельных вопросов шкалы вопросника количественной оценки приверженности «КОП-25» и оценить его по критериям валидности и меры согласия.

Материал и методы

Описательное одномоментное исследование, объектом которого стали 200 больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), а предметом – возможность модификации формулировок отдельных вопросов шкалы «КОП-25», одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 6).

В исследование были включены респонденты с установленным диагнозом ИБС ($n=100$), самостоятельно обратившихся за оказанием плановой амбулаторной помощи в клинику Тюменского кардиологического научного центра – филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук» в период с 01 по 31 мая 2021 г., подписавшие информированное согласие и свободно владеющие русским языком, и 100 респондентов с установленным диагнозом ИБС госпитализированных в плановом порядке в бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер» в период с 01 по 31 мая 2021 г. Минимальный необходимый размер выборки рассчитывали по R. Lehm при доверительной вероятности 95% [14].

Респонденты были анкетированы по шкале «КОП-25» [4] методом самостоятельного заполнения анкеты, в которую в случайном порядке были дополнительно включены альтернативные (тестируемые) формулировки вопросов, с последующим интервью. Приверженность лечению рассчитывали с использованием программы для ЭВМ «СКОПА» (свидетельство 2017615773 РФ). Оценивали показатели: приверженность лекарственной терапии (C_d), приверженность медицинскому сопровождению (C_m), приверженность модификации образа жизни (C_c), интегральная приверженность лечению (C) [6].

Надежность вопросника (относительное постоянство, устойчивость и согласованность результатов теста при первичном и повторном его применении на одних и тех же испытуемых и независимость от действия случайных факторов) оценивали путем измерения конструктивной валидности (тип валидности, отражающий

степень репрезентации исследуемого конструкта в результатах теста) и факторной валидности (анализ, позволяющий определить факторный состав и факторные нагрузки результата теста), а также меры согласия (изменчивость зависимой переменной, объясняемая регрессионной моделью).

Конструктивную и факторную валидность (альфа Кронбаха, Cronbach's alpha) и меру согласия (Каппа Коэна, Cohen's kappa) [15] рассчитывали при помощи программ пакета Microsoft 2010, языка программирования Python и специализированных библиотек анализа данных (Sklearn, NumPy, Pandas).

Различия между несвязанными выборками оценивали методами описательной статистики: параметрической (Student's t-test) и непараметрической (Wald-Wolfowitz). Во всех случаях предпочтение отдавали наиболее чувствительному критерию. Нулевую гипотезу отвергали при значениях $p \leq 0,05$.

Значения количественных признаков приведены в тексте как среднее выборочное (M) и среднеквадратичное отклонение (σ) или как медиана (Me) и интерквартильный размах (25%- 75%). Статистическая обработка материала выполнена в сертифицированном программном пакете Statistica 6.13 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Выборки сопоставимы по основным показателям (табл. 1).

При предварительном контекстном анализе шкалы вопросника «КОП-25» были выделены три вопроса, формулировки которых, по мнению авторов, потребовали актуализации. После обсуждения в авторском коллективе, с учетом рекомендаций, высказанных привлеченными независимыми экспертами – специалистами в области когнитивной и медицинской психологии, в стандартную тестовую версию шкалы «КОП-25» в случайном порядке были дополнительно включены следующие формулировки вопросов:

- «Насколько важна для Вас сексуальная жизнь?», альтернативная предыдущей формулировке вопроса 7 «Если у Вас есть сексуальная жизнь, насколько важно для Вас сохранять её на привычном уровне?»;

- «Хроническая болезнь может привести к ограничению или утрате трудоспособности. Насколько важно для Вас в таком случае получать социальную помощь от государства?», альтернативная предыдущей формулировке вопроса 10 «Хроническая болезнь может привести к инвалидности. Насколько важно для Вас получить или подтвердить группу инвалидности?»;
- «Врач сообщил, что назначенные лекарства могут ухудшать сексуальные возможности. Будете ли Вы после этого принимать такие лекарства?», альтернативная предыдущей формулировке вопроса 21 «Врач сообщил, что назначенные лекарства могут ухудшать сексуальную жизнь. Будете ли Вы после этого принимать такие лекарства?».

Анкеты заполнялись респондентами параллельно в двух независимых исследовательских центрах – г. Тюмень («амбулаторная выборка») и г. Омск («стационарная выборка»). После завершения анкетирования интервьюеры выясняли у респондентов, какая из трех тестируемых формулировок вопросов – альтернативная или предыдущая – была приемлемее для респондента, и почему.

После статистической обработки амбулаторной (табл. 2) и стационарной (табл. 3) выборок оказалось, что при различных вариантах тестирования (оценка исходного варианта шкалы; оценка шкалы с одним замененным вопросом № 7; оценка шкалы с одним замененным вопросом № 10; оценка шкалы с одним замененным вопросом № 21; оценка шкалы со всеми тремя замененными вопросами) использование новых формулировок вопросов значимо не повлияло на результаты тестирования ни по одной оцениваемой характеристике приверженности, в том числе в раздельно оцененных подвыборках мужчин и женщин (во всех случаях: Wald-Wolfowitz runs test; $p > 0,05$).

В амбулаторной выборке респонденты при всех вариантах тестирования продемонстрировали значимо большую приверженность лекарственной терапии (Wald-Wolfowitz runs test; $p = 0,0017$) и модификации образа жизни (Wald-Wolfowitz runs test; $p = 0,019$), чем в стационарной. При этом в обеих выборках вопросов была выявлена однонаправленная, но стати-

Table 1. General characteristics of samples

Таблица 1. Общая характеристика выборок

Выборка	Параметр	Me	Min	Max	25%	75%
Амбулаторные респонденты	Возраст, лет	63	27	91	49,5	76
	Рост, см	167	152	184	162	172
	Вес, кг	83,5	52	147	69,5	90
Стационарные респонденты	Возраст, лет	62,5	28	82	55	69
	Рост, см	165	151	184	161,5	175
	Вес, кг	85	54	135	80	93
По изучаемым параметрам (возраст, рост, вес) статистически значимые различия между выборками «амбулаторные респонденты» и «стационарные респонденты» отсутствуют (во всех случаях: Student's t-test; $p > 0,05$)						

Table 2. Results of testing "alternative" questions of the " QAA-25" scale in the sample "outpatient respondents"
Таблица 2. Результаты тестирования «альтернативных» вопросов шкалы «КОП-25» в выборке «амбулаторные респонденты»

Тесты шкалы «КОП-25»	Подвыборки	Приверженность			
		лекарственной терапии (C _d)	медицинскому сопровождению (C _m)	модификации образа жизни (C _c)	интегральная (C)
Исходный	Все	73,7 (49,1-93,3)	57,8 (62,8-72,2)	54,9 (29,4-72,2)	63,1 (41,9-78,9)
	Мужчины	83,8 (52-100)	57,8 (30,2-57,8)	54,9 (18,7-57,8)	69,8 (37,3-78,9)
	Женщины	63 (49,1-90,2)	66,7 (58,7-74,7)	58,9 (30,6-77,8)	60,8 (49,4-87,4)
Тест вопроса 7	Все	73,7 (49,1-93,3)	57,8 (52,7-72,2)	50 (29,6-72,2)	63,1 (42,7-78,9)
	Мужчины	83,8 (52-100)	57,7 (30,2-59,8)	46,2 (18,6-57,8)	66,9 (37,3-78,9)
	Женщины	63 (49,1-90,2)	66,7 (58,6-74,6)	58,9 (31,7-77,8)	60,8 (49,4-87,4)
Тест вопроса 10	Все	75,1 (52-100)	63,9 (52,7-74,7)	57,8 (29,3-75,1)	67,1 (41,9-79,6)
	Мужчины	83,8 (52-100)	57,8 (35,9-62,2)	54,9 (18,7-57,8)	72,2 (38,2-78,9)
	Женщины	63 (49,1-90,2)	70,8 (58,7-80,6)	58,9 (30,6-77,8)	61,6 (49,4-87,4)
Тест вопроса 21	Все	73,7 (47,2-93,3)	57,8 (52,8-72,2)	54,9 (29,4-72,2)	63,7 (40-78,9)
	Мужчины	83,8 (52-100)	57,8 (30,2-57,8)	54,9 (18,7-57,8)	69,8 (37,3-78,9)
	Женщины	63 (45,3-90,2)	66,7 (58,7-74,7)	58,9 (30,6-77,8)	61,7 (49,4-87,4)
Итоговый	Все	75,1 (47,2-93,3)	63,9 (53,8-74,7)	50 (31,8-74,7)	66,8 (42,3-79,9)
	Мужчины	83,8 (52-100)	57,8 (35,9-62,2)	46,2 (21,7-60,7)	69,3 (38,2-79,9)
	Женщины	63 (45,3-90,2)	70,8 (58,7-80,6)	61,8 (40,1-77,8)	61,6 (49,4-87,4)

Статистически значимые различия между тестовыми выборками по всем шкалам приверженности отсутствуют (во всех случаях: Wald-Wolfowitz runs test; p>0,05)

Данные представлены в виде Me (25%-75%)

Table 3. Testing results of "alternative" questions of the " QAA-25" scale in the sample "stationary respondents"
Таблица 3. Результаты тестирования «альтернативных» вопросов шкалы «КОП-25» в выборке «стационарные респонденты»

Тесты шкалы «КОП-25»	Подвыборки	Приверженность			
		лекарственной терапии (C _d)	медицинскому сопровождению (C _m)	модификации образа жизни (C _c)	интегральная (C)
Исходный	Все	58,3 (40,5-75,1)	57,8 (44,4-72,2)	45,2 (30,2-57,8)	55,8 (37,3-66,5)
	Мужчины	56 (33,3-83,8)	47,2 (30,2-69,3)	48,9 (25-56,7)	57,9 (32,6-69,8)
	Женщины	58,3 (48-75,1)	64 (51,3-74,7)	44,3 (31,8-57,8)	53,6 (49-61,9)
Тест вопроса 7	Все	58,3 (40,5-75,1)	57,8 (44,4-72,2)	43,9 (30,4-57,8)	56,2 (36,9-65,9)
	Мужчины	56 (33,3-83,8)	47,2 (30,2-69,3)	43,3 (25-53,7)	57,1 (30,7-66,9)
	Женщины	58,3 (48-75,1)	64 (51,3-74,7)	44,3 (31,8-57,8)	53,4 (49-61,9)
Тест вопроса 10	Все	58,3 (40,5-75,1)	61,3 (46-75,1)	45,2 (30,2-57,8)	56 (37,5-67,2)
	Мужчины	56 (33,3-83,8)	55,6 (35,9-72,2)	48,9 (25-56,7)	57,9 (32,6-72,2)
	Женщины	58,3 (48-75,1)	61,3 (53,7-80,6)	44,3 (31,8-57,8)	54 (49-61,8)
Тест вопроса 21	Все	58,5 (45,2-75,1)	57,8 (44,4-72,2)	45,2 (30,2-57,8)	54,4 (37,3-67,1)
	Мужчины	58,7 (35,8-83,8)	47,2 (30,2-69,3)	48,9 (25-56,7)	55,3 (32,6-69,8)
	Женщины	58,3 (49-75,1)	64 (51,3-74,7)	44,3 (31,8-57,8)	53,6 (49,2-62,1)
Итоговый	Все	58,5 (45,2-75,1)	61,3 (46-75,1)	43,4 (31,7-60,7)	54,6 (38,2-68,2)
	Мужчины	58,7 (35,8-83,8)	55,6 (35,9-72,2)	43,4 (28,3-53,7)	55,3 (32,8-69,3)
	Женщины	58,5 (49-75,1)	62,6 (53,7-80,6)	44,3 (31,8-60,7)	55,6 (49-61,6)

Статистически значимые различия между тестовыми выборками по всем шкалам приверженности отсутствуют (во всех случаях: Wald-Wolfowitz runs test; p>0,05)

Данные представлены в виде Me (25%-75%)

стически незначимая тенденция к увеличению оценки приверженности медицинскому сопровождению.

В интервью после заполнения анкет новые формулировки как «более приемлемые» оценили 81 % рес-

пондентов из амбулаторной выборки и 69% из стационарной (как «не заметили различий» – 17% и 29%, как «менее приемлемые» – 2% и 2% респондентов соответственно). В качестве характеристик боль-

Table 4. Indicators of construct and factorial validity of the " QAA-25" questionnaire and statistics of items in relation to the total score when items are excluded

Таблица 4. Показатели конструктивной и факторной валидности вопросника «КОП-25» и статистика пунктов по отношению к суммарному баллу при исключении пунктов

Порядковый номер вопроса шкалы	Шкалировать среднее при исключении пункта	Шкалировать дисперсию при исключении пункта	Исправленная корреляция между пунктом и итогом	Квадрат множественного коэффициента корреляции	Альфа Кронбаха (Cronbach's alpha, α) при исключении пункта
VAR00001	103,8548	269,588	0,199	0,224	0,817
VAR00002	104,4917	255,430	0,438	0,646	0,808
VAR00003	104,8218	248,558	0,539	0,794	0,803
VAR00004	105,0462	245,024	0,564	0,747	0,802
VAR00005	105,7789	246,027	0,475	0,400	0,805
VAR00006	104,3597	268,132	0,171	0,204	0,818
VAR00007	106,2541	283,554	-0,158	0,353	0,839
VAR00008	106,1089	256,303	0,341	0,329	0,812
VAR00009	105,7228	256,062	0,335	0,418	0,812
VAR00010	105,1848	268,873	0,086	0,109	0,824
VAR00011	103,9736	266,688	0,281	0,222	0,815
VAR00012	105,0792	266,802	0,136	0,126	0,821
VAR00013	105,7063	252,678	0,376	0,271	0,811
VAR00014	105,3828	260,164	0,288	0,227	0,814
VAR00015	105,8713	257,516	0,310	0,287	0,814
VAR00016	104,2211	254,537	0,572	0,710	0,805
VAR00017	104,4587	247,984	0,635	0,826	0,801
VAR00018	104,5380	247,587	0,605	0,744	0,801
VAR00019	105,6799	245,761	0,493	0,422	0,805
VAR00020	105,5479	253,143	0,377	0,290	0,810
VAR00021	105,0891	259,750	0,249	0,424	0,817
VAR00022	104,9175	252,665	0,496	0,483	0,806
VAR00023	104,8680	254,718	0,460	0,490	0,807
VAR00024	104,5347	254,011	0,492	0,509	0,806
VAR00025	104,2508	257,063	0,469	0,489	0,808
Альфа Кронбаха (Cronbach's alpha, α)			Альфа Кронбаха на основе стандартизированных пунктов (Cronbach's alpha, α_{st})		
0,818			0,832		
Интерпретация: $\alpha \leq 0.5$ недостаточная валидность; 0.5-0.6 плохая валидность; 0.6-0.7 сомнительная валидность; 0.7-0.8 достаточная валидность; 0.8-0.9 хорошая валидность; > 0.9 очень хорошая валидность					

шей приемлемости респондентами чаще всего использовались определения «более понятная», «более простая», «более корректная» и «более точная».

База данных, полученная при актуализации шкалы «КОП-25», была также использована для оценки конструктивной и факторной валидности (Cronbach's alpha) и меры согласия вопросника (Cohen's kappa). Результаты расчетов представлены в табл. 4 и 5. Оказалось, что шкала «КОП-25» обладает хорошей конструктивной и внутренней валидностью ($\alpha = 0,818$, $\alpha_{st} = 0,832$), при умеренном согласии ($\kappa = 0,562$). Важно, что

шкала демонстрирует высокую надежность внутренней валидности – при последовательном исключении пунктов шкалы значения α сохраняются в диапазоне 0,801-0,839.

Обсуждение

Авторы полагают, что в исследовании получено достаточно данных, демонстрирующих целесообразность модификации и использования в шкале «КОП-25» всех трех изучаемых вопросов в тестируемых формулировках. Об этом, прежде всего, свидетельствует

Table 5. The indicator of the agreement measure for the "QAA-25" questionnaire

Таблица 5. Показатель меры согласия вопросника «КОП-25»

Мера согласия	Значение	Асимптотическая среднеквадратичная ошибка	Приблизительная Т	Приблизительная значимость
Каппа Коэна (Cohen's kappa, κ)	0,562	0,039	13,989	0,000
Интерпретация: $\kappa < 0$ плохое согласие; 0-0.20 незначительное согласие; 0.21-0.40 относительное согласие; 0.41-0.60 умеренное согласие; 0.61-0.80 существенное согласие; 0.81-1 почти идеальное согласие				

преобладающая доля использовавших вопросник респондентов, указавших на возросшую простоту восприятия и точность предложенных формулировок.

В наибольшей степени это относится к новой редакции вопроса о возможности получения социальной помощи от государства, в случае развития связанного с болезнью ограничения или утраты трудоспособности, где очень заметным оказалось различие в оценках более молодых и более возрастных респондентов. Респонденты в возрасте старше 50 лет, для которых понятие «группа инвалидности» является привычным, устоявшимся и хорошо ассоциируемым с социальными благами, посчитали новую формулировку лучшей в 62% случаев, а 36% из них не отметили существенных различий. Респонденты моложе 50 лет, ориентированные на современную систему понятий о социальных благах, указали на преимущества новой формулировки в 91% случаев.

Актуализированная шкала вопросника «КОП-25» выглядит следующим образом:

1. Врач выявил у вас хроническую болезнь. Важно ли вам знать, какими признаками она проявляется?
2. Врач назначил вам лекарство, которое нужно принимать каждый день в течение многих лет. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?
3. Врач назначил вам лекарство, которое нужно принимать несколько раз в день в течение многих лет. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?
4. Врач назначил вам несколько лекарств, которые нужно принимать каждый день в течение многих лет. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?
5. Врач предложил вам каждый день в течение многих лет отмечать имеющиеся проявления болезни. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?
6. Хроническая болезнь имеет свои проявления. Насколько важно для вас не ощущать эти проявления?
7. Насколько важна для Вас сексуальная жизнь?
8. Хроническая болезнь вынуждает изменить привычный образ жизни. Насколько сложно для вас такое изменение?
9. Хроническая болезнь вынуждает изменить привычную диету. Насколько сложно для вас такое изменение?
10. Хроническая болезнь может привести к ограничению или утрате трудоспособности. Насколько важно для Вас в таком случае получать социальную помощь от государства?
11. Хроническая болезнь может изменить работу внутренних органов и анализы. Насколько важно для вас знать результаты анализов?
12. Все люди верят или не верят в Бога. Насколько важно для вас верить в Бога?
13. Хроническая болезнь приводит к необходимости регулярно посещать врача. Насколько сложно для вас такое врачебное наблюдение?
14. Приём лекарств может вызывать неприятные ощущения. Насколько сложно для вас будет переносить такие ощущения?
15. Хроническая болезнь может ограничить привычную жизнь, активный отдых и развлечения. Насколько сложно для вас пойти на такие ограничения?
16. Врач назначил лекарство, которое нужно принимать каждый день в течение многих лет. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?
17. Врач назначил лекарство, которое нужно принимать несколько раз в день в течение многих лет. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?
18. Врач назначил несколько лекарств, которые нужно принимать каждый день в течение многих лет. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?
19. Врач предложил каждый день в течение многих лет отмечать имеющиеся проявления болезни. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?
20. Врач сообщил, что назначенные лекарства могут вызывать неприятные ощущения, в том числе и те, что вы у себя уже наблюдаете. Будете ли вы принимать такие лекарства?
21. Врач сообщил, что назначенные лекарства могут ухудшать сексуальные возможности. Будете ли Вы после этого принимать такие лекарства?
22. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно изменить привычный образ жизни. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?

23. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно изменить привычную диету. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?
24. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно регулярно приходить на приём. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?
25. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно регулярно сдавать анализы. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?

Авторы считают важными полученные сведения о валидности и мере согласия шкалы «КОП-25», отвечающие на справедливые замечания Лукиной Ю.В. с соавт. [13] об отсутствии такой информации в ранее опубликованных материалах.

Показатели альфа Кронбаха (0,818) и альфа Кронбаха на основе стандартизированных пунктов (0,832) свидетельствуют о хорошей конструктивной и факторной валидности, а степень соответствия контент-анализа каппа Козна (0,562) – о наличии умеренного значения меры согласия. С учетом ранее опубликованных сведений о чувствительности (93%), специфичности (78%) и надежности (94%) [4], вопросник «КОП-25» можно оценить как один из наиболее математически выверенных отечественных инструментов оценки приверженности.

К ограничениям исследования авторы относят возможное смещение выборки, связанное с нозологией основного заболевания; уменьшение надежности и качества получаемой информации в связи с невозможностью получения системной информации о мнениях, мотивах и ценностях респондентов; риск относительного искажения представляемой информации, связанный с невозможностью дифференцировать совокупность представлений респондентов, сформировавшихся под непосредственным влиянием практической деятельности и личного опыта, от совокупности представлений, сформировавшихся под влиянием внешних факторов и контактов.

Заключение

Шкалу вопросника «КОП-25», с включенными в неё модифицированными формулировками вопросов, следует применять вместо ранее используемого варианта шкалы.

Хорошая конструктивная и факторная валидность, достаточная мера согласия и специфичность, высокая чувствительность и надежность вопросника «КОП-25» позволяют рекомендовать его в качестве инструмента оценки приверженности лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, модификации образа жизни и интегральной приверженности лечению в научной и клинической практике.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Грант Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ России на период 2020-2021 гг. «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности» № НШ-2558.2020.7 (дизайн, сбор информации).

Государственное задание Министерства здравоохранения Российской Федерации на период 2021-2023 гг. «Внедрение технологии пациентоориентированного лечения больных хроническими неинфекционными заболеваниями на основе управления приверженностью» № 056-00031-21 (анализ, интерпретация данных).

Funding. Grant of the President of the Russian Federation for state support of the leading scientific schools of Russia for 2020-2021 "Development of health-preserving technology for a comorbid gastroenterological patient based on adherence control" No. NSH-2558.2020.7 (design, information collection).

State task of the Ministry of Health of the Russian Federation for the period 2021-2023 "Implementation of technology for patient-oriented treatment of patients with chronic non-communicable diseases based on adherence management" No. 056-00031-21 (analysis, interpretation of data).

References / Литература

1. Nikolaev NA. Evidence-based hypertension: quantifying the outcome of antihypertensive therapy. Moscow: Akademiya Estestvoznaniya; 2008 (In Russ.) [Николаев Н.А. Доказательная гипертензиология: количественная оценка результата антигипертензивной терапии. Москва: Академия Естествознания; 2008].
2. Nikolaev NA. Patient-oriented antihypertensive therapy: clinical guidelines for the practitioner. The Doctor. 2016;(4):82-85 (In Russ.) [Николаев Н.А. Пациент-ориентированная антигипертензивная терапия: клинические рекомендации для практических врачей. Врач. 2016;(4):82-85].
3. Nikolayev NA, Skirdenko YuP, Zherebilov VV. Quantitative assessment of adherence to treatment in clinical medicine: protocol, procedure, interpretation. Good Clinical Practice. 2016;(1):50-9 (In Russ.) [Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Жеребилов В.В. Количественная оценка приверженности к лечению в клинической медицине: протокол, процедура, интерпретация. Качественная Клиническая Практика. 2016;(1):50-9].
4. Nikolayev NA, Skirdenko Yu P. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. Clin Pharmacol Ther. 2018;1(27):74-8 (In Russ.) [Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению («КОП-25»). Клиническая Фармакология и Терапия. 2018;1(27):74-8].
5. Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, et al. The first Russian expert consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence: pivotal issues, algorithms and recommendations. Medical news of North Caucasus. 2018;(13):259-71 (In Russ.) [Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2018;(13):259-71]. DOI:10.14300/mnnc.2018.13039.
6. Nikolaev NA, Martynov AI, Drapkina OM, et al. The first Russian consensus on the quantitative assessment of the adherence to treatment (approved by the XII National congress of physicians - Moscow, 22-24 November 2017). Therapy. 2018;(5):11-32 (In Russ.) [Николаев Н.А., Мартынов А.И., Драпкина О.М., и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению (одобрен XII Национальным конгрессом терапевтов - Москва, 22-24 ноября 2017 г.). Терапия. 2018;(5):11-32]. DOI:10.18565/therapy.2018.5.11-32.
7. Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP, et al. Management of treatment on the basis of adherence. Consilium-Medicum. 2020;(5):9-18 (In Russ.) [Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и др. Управление лечением на основе приверженности. Consilium-Medicum. 2020;(5):9-18]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200078.
8. Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP, et al. Treatment management based on adherence: patient recommendation algorithms. Cross-disciplinary guidelines. Medical News of North Caucasus. 2020;15(4):461-8 (In Russ.) [Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П., и др. Управление лечением на основе приверженности: алгоритмы рекомендаций для пациентов. Междисциплинарные рекомендации. Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2020;15(4):461-8]. DOI:10.14300/mnnc.2020.15109.
9. HIV infection in children. Clinical Practice Guidelines (2020) [cited 2021 Jul 31]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/459_1 (In Russ.) [ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации (2020) [cited 2021 Jul 31]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/459_1].
10. Lysenko YS, Mikita OY, Pinchuk AV, Hubutia ASH. Level of commitment to treatment in patients with chronic renal failure before and after kidney transplantation. Vestnik Psihoterapii. 2020;5(80):60-6 (In Russ.) [Лысенко Ю.С., Микита О.Ю., Пинчук А.В., Хубутия А.Ш. Приверженность к лечению пациентов с хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации почки. Вестник Психотерапии. 2020;5(80):60-6].
11. Nikolayev NA, Skirdenko YP, Bunova SS, Ershov AV. Rational Pharmacotherapy in Cardiology: from Routine Control to Effective Management. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):609-14 (In Russ.) [Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Бунова С.С., Ершов А.В. Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от рутинного контроля к эффективному управлению. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):609-14]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-609-614.
12. Bunova SS, Zhernakova NI, Skirdenko YuP, Nikolaev NA. Adherence to therapy, lifestyle modification and medical support of cardiovascular patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2665 (In Russ.) [Бунова С.С., Жернакова Н.И., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Приверженность лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2020;19(6):2665]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2665.
13. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Drapkina OM. Questionnaires and scores for assessing medication adherence — advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2562 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению - преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2020;19(3):2562]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2562.
14. Lehr R. Sixteen s squared over d squared: a relation for crudesample size estimates. Stat Med. 1992;11(8):1099-102. DOI:10.1002/sim.4780110811.
15. Landis JR, Koch GG. Share The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data Biometrics. 1977;1(33):159. DOI:10.2307/2529310.

About the Authors/Сведения об авторах:

Николаев Николай Анатольевич [Nikolai A. Nikolaev]
eLibrary SPIN 8807-9519, ORCID 0000-0002-3758-4930
Скирденко Юлия Петровна [Yulia P. Skirdenko]
eLibrary SPIN 6719-2581, ORCID 0000-0002-6225-2444
Балабанова Анастасия Андреевна [Anastasia A. Balabanova]
ORCID 0000-0003-3666-053X
Горбенко Александр Васильевич [Alexander V. Gorbenco]
eLibrary SPIN 4224-5951, ORCID 0000-0002-7610-6659
Андреев Кирилл Андреевич [Kirill A. Andreev]
eLibrary SPIN 6119-9945, ORCID 0000-0001-9976-573X

Федорин Максим Михайлович [Maxim M. Fedorin]
eLibrary SPIN 4393-5095, ORCID 0000-0002-0238-4664
Ливзан Мария Анатольевна [Maria A. Livzan]
eLibrary SPIN 1961-4082, ORCID 0000-0002-6581-7017
Чебаненко Евгений Владимирович [Evgeny V. Chebanenko]
eLibrary SPIN 3904-5748, ORCID 0000-0002-2572-9194
Усов Григорий Михайлович [Grigory M. Usov]
eLibrary SPIN 4027-9379, ORCID 0000-0002-7619-1179

Уровень циркулирующего нейрегулина-1 у здоровых добровольцев

Жбанов К.А., Щендрыгина А.А.*, Железных Е.А., Привалова Е.В., Суворов А.Ю., Абляметова А.С., Фуксман Н.Ф., Салахеева Е.Ю. Беленков Ю.Н.

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

Цель. Определить концентрацию циркулирующего нейрегулина-1 (NRG-1; эндотелиальный фактор роста, естественный агонист ERBB3/ERBB4-рецепторов тирозинкиназы) в плазме крови здоровых добровольцев, а также изучить ассоциации уровня NRG-1 с полом и возрастом.

Материал и методы. В исследование было включено 97 здоровых добровольцев (45 [46,4%] мужчин; медиана возраста 45 [32-54] лет). Выделены следующие возрастные группы: 20-29 лет (n=20; 50,0% мужчин), 30-39 лет (n=21; 52,4% мужчины), 40-49 лет (n=22; 45,5% мужчин), 50-59 лет (n=22; 36,4% мужчин); 60-69 лет (n=12; 50,0% мужчин). Всем пациентам выполнен общий и биохимический анализ крови. Определение уровня NRG-1 проводилось методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Медианное значение NRG-1 составило 0,3 [0,121-2,24] нг/мл. Уровни NRG-1 были схожими в разных возрастных группах: 20-29 лет=0,26 [0,17-0,37] нг/мл; 30-39=0,24 [0,1-0,39] нг/мл; 40-49=0,31 [0,19-1,15] нг/мл; возраст 50-59=0,37 [0,19-1,0] нг/мл; 60-69=0,4 [0,13-0,81] нг/мл. Статистически значимых различий между концентрациями NRG-1 у мужчин и женщин выявлено не было (p=0,145). Связи уровня NRG-1 с лабораторными показателями (гемоглобин, липидный спектр, глюкоза, креатинин и мочевая кислота) не отмечено.

Заключение. В ходе исследований определены средние значения NRG-1 плазмы крови у здоровых лиц. Влияние пола и возраста на концентрацию биомаркера не выявлено. Полученные данные помогут в интерпретации изменений уровня NRG-1 у лиц с различной патологией в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: нейрегулин-1, NRG-1, ERBB3, ERBB4.

Для цитирования: Жбанов К.А., Щендрыгина А.А., Железных Е.А., Привалова Е.В., Суворов А.Ю., Абляметова А.С., Фуксман Н.Ф., Салахеева Е.Ю. Беленков Ю.Н. Уровень циркулирующего нейрегулина-1 у здоровых добровольцев. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):853-859. DOI:10.20996/1819-6446-2021-11-01.

Plasma Level's of Neuregulin-1 in Healthy People

Zhbanov K.A., Shchendrygina A.A.*, Zheleznykh E.A., Privalova E.V., Suvorov A.Y., Ablyametova A.S., Fuksman N.F., Salakheeva E.Yu., Belenkov Yu.N. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To determine the median levels of neuregulin-1 (NRG-1; endothelium-derived growth factor and the natural agonist of the ERBB3 and ERBB4 receptors) NRG-1 in healthy volunteers and to study the associations of NRG-1 levels with gender and age.

Material and Methods. Ninety seven healthy participants were enrolled (median age of 44 [32-54], men 45 men [46.4%]). The following age groups were identified: 20-29 y.o. (n=20, men – 50.0%), 30-39 y.o. (n=21, men – 52.4%), 40-49 y.o. (n=22, men – 45.5%), 50-59 y.o. (n=22, men – 36.4%); 60-69 y.o. (n=12, men – 50.0%). Peripheral blood samples were collected at the time of enrolment, standard laboratory tests were performed, and NRG-1 levels were determined in the plasma samples by ELISA.

Results. In the cohort of 97 healthy participants the median value of NRG-1 was 0.3 [0.121-2.24] ng/ml. NRG-1 levels did not differ significantly between men and women (p=0.145), indicating that NRG-1 levels are not influenced by gender. The levels of NRG-1 were similar in the different age groups: age 20-29 years=0.26 [0.17-0.37] ng/ml; age 30-39=0.24 [0.1-0.39] ng/ml; age 40-49=0.31 [0.19-1.15] ng/ml; age 50-59=0.37 [0.19-1.0] ng/ml; age 60-69=0.4 [0.13-0.81] ng/ml. Correlation analysis between NRG-1 levels and route blood measurements (haemoglobin, lipids, glucose, creatinine, and uretic acid) did not show significant associations.

Conclusions. In this study, the median value of NRG-1 plasma levels were determined. The results of the study show that age and gender had no influence on NRG-1 values.

Key words: Neuregulin-1, NRG-1, ERBB3, ERBB4.

For citation: Zhbanov K.A., Shchendrygina A.A., Zheleznykh E.A., Privalova E.V., Suvorov A.Y., Ablyametova A.S., Fuksman N.F., Salakheeva E.Yu., Belenkov Yu.N.. Plasma Level's of Neuregulin-1 in Healthy People. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):853-859. DOI:10.20996/1819-6446-2021-11-01.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): a.shchendrygina@gmail.com

Введение

Нейрегулин-1 (neuregulin-1, NRG-1) является эндотелиальным фактором роста и естественным агонистом рецепторов тирозинкиназы 3 и 4 типов (ERBB3, ERBB4), расположенных на мембране кардиомиоцитов,

фибробластов, эндотелия коронарных сосудов, а также воспалительных клеток [1-4]. Синтез NRG-1 в миокарде происходит в ответ на ишемию, избыточную адренергическую стимуляцию и оксидативный стресс [5]. Связывание NRG-1 с ERBB4 рецепторами кардиомиоцита запускает каскад адаптивных внутриклеточных реакций [6,7], способствуя увеличению продолжительности жизни клеток в условиях патологических

Received/Поступила: 06.10.2021

Accepted/Принята в печать: 11.10.2021

воздействий [8-10]. Показано, что активация системы NRG-1/ERBB4 при сердечной недостаточности (СН) является кардиопротективным механизмом [2, 10-18]. На фоне терапии рекомбинантным NRG-1 у больных с СН и низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) отмечено значимое устойчивое улучшение систолической функции, развитие его обратного ремоделирования [12, 13].

Ранее неоднократно сообщалось о повышении уровня NRG-1 в сыворотке/плазме пациентов, страдающих СН, ишемической болезнью сердца [2, 6, 11-18, 19, 20]. Данные об уровне NRG-1 у здоровых добровольцев в отдельных исследованиях не изучались. Концентрации данного биомаркера у здоровых лиц, составивших контрольную группу в вышеуказанных исследованиях, противоречивы (табл. 1). Отсутствия данных об уровне NRG-1 у здоровых лиц затрудняет интерпретацию изменений при патологии. Таким образом, определение нормальных значений уровней NRG-1 является необходимым для дальнейшего ис-

следования его роли как маркера болезни и критерия эффективности проводимой терапии рекомбинантным NRG-1. Цель данного исследования – определить концентрацию циркулирующего NRG-1 в плазме крови здоровых добровольцев, а также изучить ассоциации уровня NRG-1 с полом и возрастом.

Материал и методы

В исследование было включено 97 здоровых добровольцев. Основную долю участников составили сотрудники Университетской клинической больницы № 1 (Сеченовский Университет). Критерии включения составили возраст от 20 до 80 лет, отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы, хронических болезней печени, почек, легких, системных воспалительных заболеваний и сахарного диабета. Всем участникам исследования выполнен общий и биохимический анализ крови с определением показателей липидного спектра (общий холестерин [ОХС], липопротеины низкой [ЛНП] и высокой плотности [ЛВП] колориметрическим мето-

Table 1. NRG-1 levels in patients with cardiovascular diseases and healthy volunteers according to the results of previous studies

Таблица 1. Концентрации NRG-1 у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровых добровольцев по результатам ранее проведенных исследований

Автор, год исследования	Группы пациентов (n)	Уровень NRG-1 (нг/мл) в исследуемой группе	Уровень NRG-1 (нг/мл) в контрольной группе	Используемый набор, исследуемый материал
Geisberg С. и соавт., 2011 г. [14]	ИБС (n=49) Пациенты без поражения КА (n=21)	4,1 [1,9-12,9]	3,3 [1,4-10,5]	R&D Systems (США), плазма/сыворотка
Geisberg С. и соавт., 2013 г. [15]	Рак молочной железы + ССЗ (n=78)	До ПХТ – 9,0±11,4 После ПХТ – 7,6±10,6	отсутствует	R&D Systems (США), плазма
Ку В. и соавт., 2009 г. [16]	СНнФВ (n=899)	5,2 [3,4-8,6]	отсутствует	R&D Systems (США), сыворотка
Miao J. и соавт., 2018 г. [20]	СНнФВ (n=239)	СНнФВ ишемического генеза – 2,9 [0,2-31,0] СНнФВ неишемического генеза – 2,3 [0,2-10,0]	отсутствует	R&D Systems (США), сыворотка
Hage С. и соавт., 2020 г. [18]	СНсФВ (n=86) СНнФВ (n=86) Здоровые добровольцы (n=21)	СНсФВ – 6,5 [2,1-11,3] СНнФВ – 3,6 [2,1-7,6]	29,0 [23,1-34,3]	Sigma-Aldrich (Швеция), плазма
R. Wang и соавт., 2015 г. [21]	Первый эпизод шизофрении (n=80) Хроническая шизофрения (n=86) Биполярное расстройство I типа (n=60) Биполярное расстройство II типа (n=60) Большое депрессивное расстройство (n=60) Здоровые добровольцы (n=82)	Первый эпизод шизофрении – 5,19±0,58 Хроническая шизофрения, 5,19±0,58 Биполярное расстройство I типа – 7,19±0,91 Биполярное расстройство II типа – 7,19±0,91 Большое депрессивное расстройство – 7,19±0,91	7,21±1,11	R&D Systems (США), плазма

Данные представлены в виде Me [25% - 75%] или M±SD

ИБС – ишемическая болезнь сердца, КА – коронарные артерии, ФВ – фракция выброса, СН – сердечная недостаточность, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, НС – нестабильная стенокардия, СД – сахарный диабет, NRG – нейрегулин

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

Параметр	Возрастные группы					p
	20-29 лет (n=20)	30-39 лет (n=21)	40-49 лет (n=22)	50-59 лет (n=22)	60-69 лет (n=12)	
Возраст, лет	24,5 [21,0-28,0]	34,9 [31,0-39,0]	44,7 [41,0-48,0]	53,9 [51,0-58,0]	65,7 [60,0-69,0]	<0,001
Мужчины, n	10	11	9	8	6	0,817
Курильщики, n	5	5	1	2	1	0,960
ИМТ, кг/м ²	23,6 [20,6-24,6]	24,3 [18,3-39,6]	25,8 [25,0-31,5]	25,9 [23,9-27,8]	27,4 [25,1-29,4]	<0,001
						0,003 ^{40-49/20-29}
						0,040 ^{50-59/20-29}
						0,004 ^{60-69/20-29}
						0,040 ^{40-49/30-39}
						0,040 ^{60-69/30-39}
Гемоглобин, г/л	142 [110-167]	139 [133-150]	147 [133-155]	136 [132-142]	140 [133-145]	0,317
Глюкоза, ммоль/л	4,6 [3,1-5,5]	5,1 [4,7-5,5]	5,2 [4,7-5,5]	4,9 [4,8-5,7]	5,6 [5,2-6,0]	0,085
Креатинин, мкмоль/л	91,4 [80,5-96,5]	91,0 [79,8-98,4]	92,9 [84,5-99,4]	88,0 [78,2-93,5]	89,9 [74,2-105,0]	0,815
ОХС, ммоль/л	5,1 [4,3-5,4]	5,0 [4,5-6,0]	5,3 [5,1-5,8]	5,7 [5,2-6,5]	5,5 [5,4-5,8]	0,161
ЛНП, ммоль/л	3,06 [2,19-4,67]	3,20 [2,81-4,58]	3,77 [3,16-4,16]	4,02 [3,38-4,64]	3,80 [3,36-4,21]	0,267
ЛВП, ммоль/л	1,54 [1,72-1,80]	1,53 [1,20-1,80]	1,20 [1,08-1,39]	1,46 [1,17-1,63]	1,16 [1,04-1,35]	0,161
Мочевая кислота, мкмоль/л	303 [209-393]	332 [252-389]	340 [279-382]	288 [254-321]	362 [297-420]	0,539
NRG-1, нг/мл	0,26 [0,17-0,37]	0,24 [0,1-0,39]	0,31 [0,19-1,15]	0,37 [0,19-1,0]	0,4 [0,13-0,81]	0,251
Данные представлены в виде Me [25% -75%]						
ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, NRG – нейрегулин						

дом, с помощью реагентов «ADVIA® Chemistry Cholesterol Reagent», «ADVIA® Chemistry Direct LDL Cholesterol Reagents», «ADVIA® Chemistry Direct HDL Cholesterol Reagents»), мочевой кислоты (колориметрическим методом, с помощью реагента «ADVIA® Chemistry Uric Acid Reagents»), креатинина (кинетическим методом [метод Яффе] с помощью реагента «ADVIA® Chemistry Creatinine Reagents»), глюкозы венозной плазмы натощак (гексокиназным методом с помощью реагента «ADVIA® Chemistry Glucose Hexokinase II Reagents»). Вышеуказанные параметры исследовались на биохимическом анализаторе ADVIA® 2400, реагенты и биохимический анализатор – производителя Siemens Healthcare Diagnostics®. Показатели общего анализа крови, в т.ч. гемоглобин определялись с помощью гематологического анализатора XP 300, производителя Sysmex®.

Уровень NRG-1 определяли в образцах плазмы крови, которые были предварительно заморожены и хранились при температуре -80°C. Оценка концентрации NRG-1 проводилась методом иммуноферментного анализа с использованием набора Duoset ELISA (R&D Systems®, США) для определения уровня активного пептидного фрагмента NRG-1β в плазме крови человека. Учет результатов анализа проводился на микропланшетном ридере («Luminometer Photometer LMA05 Beckman Coulter», 450 нм), обработка данных выполнялась с применением алгоритма 5PL. Концентрация

NRG-1 в каждом образце определялась дважды. Для анализа использовалось среднее из двух значений. Коэффициент внутри серий анализа составлял 6,1%, между анализами – 13,8%.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации на базе Университетской клинической больницы № 1 (Сеченовский Университет).

Статистический анализ. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25%-75%], категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($r[S]$).

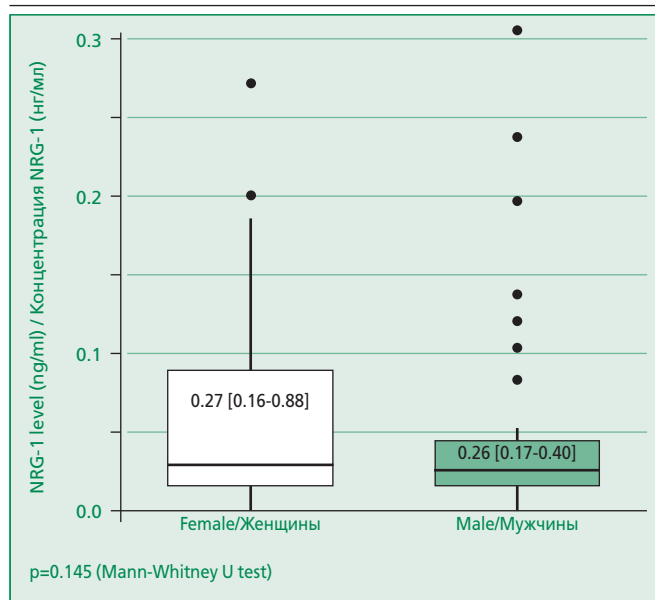


Figure 1. NRG-1 serum level in men and women

Рисунок 1. Концентрация NRG-1 в плазме у мужчин и женщин

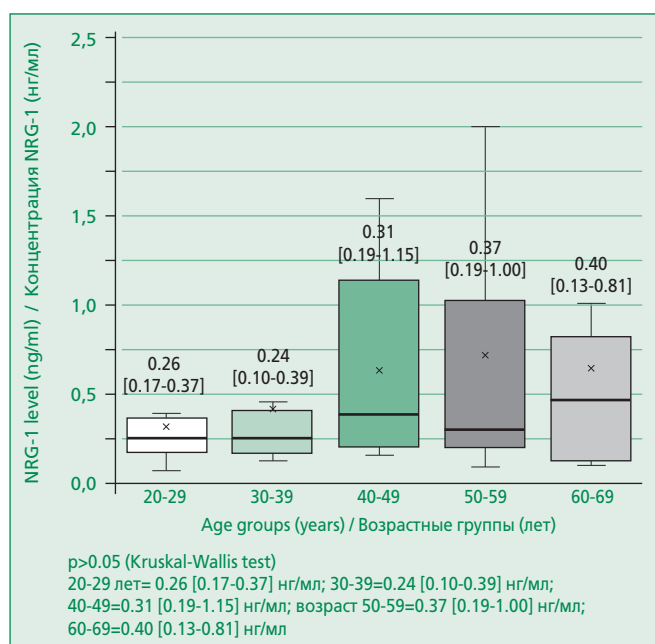


Figure 2. NRG-1 serum level in healthy volunteers depending on the age group

Рисунок 2. Концентрация NRG-1 в плазме здоровых добровольцев в зависимости от возрастной группы

Оценка влияния возраста, индекса массы тела (ИМТ), параметров общего и биохимического анализа крови на уровень NRG-1 проводилась в ходе однофакторного регрессионного анализа с определением коэффициента детерминации (R^2). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США).

Table 3. Regression analysis of NRG-1 and basic laboratory parameters

Таблица 3. Регрессионный анализ NRG-1 и основных лабораторных показателей

Фактор	R^2 коэффициент детерминации	p
Возраст	0,03	0,045
ИМТ	0,02	0,090
Гемоглобин	0,02	0,090
Глюкоза	0,08	0,400
Креатинин	0,04	0,500
ОХС	0,01	0,300
ЛПНП	0,04	0,160
Мочевая кислота	0,04	0,700

ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

Результаты

Характеристика обследуемых

В исследование было включено 97 здоровых добровольцев, в том числе – 45 мужчин (46,4%) и 52 женщины (53,6%) следующих возрастных групп: 20-29 лет ($n=20$, мужчины – 50,0%), 30-39 лет ($n=21$, мужчины – 52,4%), 40-49 лет ($n=22$, мужчины – 45,5%), 50-59 лет ($n=22$, мужчины – 36,4%), 60-69 лет ($n=12$, мужчины – 50,0%). Медиана возраста составила 45 лет [32-54]. Ряд участников имели факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Девятнадцать человек (19,5%) являлись курильщиками. Избыточная масса тела (ИМТ=25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) отмечена у 34 (31,9%) участников, ожирение 1 степени (ИМТ=30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) – 9 человек (9,3%), ожирение 2 степени (ИМТ=35-39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) – 4 (4,1%). Распространенность абдоминального типа ожирения (окружность талии >80 см у женщин, >94 см у мужчин) среди женщин составила 16,5% ($n=16$), мужчин 4,1% ($n=4$). Ни один из включенных лиц не имел отягощенного семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний. Медиана уровня гемоглобина составила 140 [133-153] г/л, глюкозы – 5,1 [4,6-5,5] г/л, ЛНП – 3,56 [2,92-4,26] ммоль/л, ЛВП – 1,16 [1,04-1,35] ммоль/л, мочевой кислоты – 309 [252-369] мкмоль/л. Подробная характеристика указана в табл. 2.

Уровень NRG-1 в плазме у здоровых добровольцев, оценка ассоциации с полом и возрастом

В общей когорте пациентов ($n=97$) медиана уровня NRG-1 составила 0,3 $\text{нг}/\text{мл}$ [0,121-2,24]. Статистически значимых различий между концентрациями исследуемого биомаркера у мужчин и женщин выявлено не было ($p=0,145$; рис. 1). Уровни NRG-1 были схожими в разных возрастных группах (рис. 2). В ходе

r[S] – коэффициент корреляции, ОХС – общий холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, NRG – нейрегулин

Рисунок 3. Матрицы коэффициентов ранговой корреляции ($r[S]$) между уровнями NRG-1 и изучаемыми параметрами

однофакторного регрессионного анализа отмечено значимое, но при этом минимальное влияние возраста на уровень NRG-1 (коэффициент детерминации [R²] составил 0,03, при p=0,045) (табл. 3).

Оценка ассоциации уровня NRG-1 с параметрами общего и биохимического анализа крови

В ходе корреляционного анализа значимой связи концентрации NRG-1 с параметрами общего и биохимического анализа крови выявлено не было (рис. 3): гемоглобин ($r=-0,07$, $p=0,478$), глюкоза ($r=0,07$, $p=0,512$), креатинин ($r=-0,12$, $p=0,234$), мочевиная кислота ($r=-0,28$, $p=0,082$). Также не выявлено статистически значимой связи с параметрами

липидного спектра: ОХС ($r=0,14$, $p=0,254$), ЛНП ($r=0,20$, $p=0,174$), ЛВП ($r=0,001$, $p=0,994$). При проведении регрессионного анализа не выявлено влияния лабораторных показателей на уровень NRG-1 (табл. 3).

Обсуждение

В данном исследовании был определен плазменный уровень NRG-1 в относительно большой когорте здоровых добровольцев, также было показано отсутствие ассоциации изучаемого биомаркера с полом, возрастом, параметрами общего и биохимического анализа крови (гемоглобин, глюкоза, креатинин, мочевиная кислота), липидного спектра.

Несмотря на то, что в последнее время исследованию уровня NRG-1 у пациентов с различной кардиальной патологией уделяется достаточно большое внимание, отдельных исследований по определению концентрации данного биомаркера у здоровых лиц не проводилось. Имеющиеся данные о концентрации NRG-1 у данной категории лиц противоречивы (см. табл. 1). Так, в работе В. Ку и соавт., целью которой было изучение уровня NRG-1 в сыворотке у пациентов, страдающих СНнФВ, медиана уровня биомаркера составила 5,2 [3,4-8,6] нг/мл [16]. Важно отметить, что в данном исследовании контрольная группа отсутствовала, данные о связи биомаркера с полом и возрастом не представлены. С. Geisberg и соавт. определяли концентрацию NRG-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца [14]. В группу контроля вошли пациенты, которые не имели обструктивного поражения коронарных артерий. Уровень NRG-1 в данной группе составил 3,3 [1,4-10,5] нг/мл [14], при этом влияние пола и возраста на концентрацию биомаркера также не изучалось. С. Hage и соавт. анализировали уровень NRG-1 в плазме у пациентов страдающих СН и сохранной фракцией выброса (СНсФВ) (N=86), СНнФВ (n=86) и здоровых добровольцев (n=21) [18]. Уровни NRG-1 у здоровых лиц были достаточно высокими – 29,0 [23,1-24,3] нг/мл и значительно превышали таковые в группе пациентов СНнФВ – 3,6 [2,1-7,6] нг/мл; в группе СНсФВ – 6,5 [2,1-11,3] нг/мл, кроме того, полученные концентрации биомаркера были существенно выше при сопоставлении с уровнями NRG-1 в других исследованиях. Большое внимание данному маркеру также уделяется со стороны исследователей, изучающих патологию других систем организма, например, в исследовании R. Wang определяли концентрацию NRG-1 у пациентов, страдающих шизофренией, биполярным расстройством, депрессивным расстройством, в т.ч. была включена группа здоровых добровольцев (n=82, средний возраст 29,5±5,8 лет; 43 мужчины), концентрация NRG-1 в контрольной группе составила 7,21±1,11 нг/мл, статистически значимых различий, связанных с полом, выявлено не было (p=0,204), но стоит отметить, что фактически представлена одна возрастная группа [21]. Также в работе M. Shibuya и соавт. в группе здоровых добровольцев выявлено, что концентрация NRG-1 у мужчин

(n=20) – 5,61±0,91 нг/мл была значимо ниже, чем у женщин (n=20) – 8,02±1,33 нг/мл (p=0,048), и, как и в работе R. Wang, представлена одна возрастная группа – средний возраст 32,7±6,7 лет [22].

Таким образом, результаты нашего исследования дают представление о концентрации NRG-1 у здоровых лиц. Полученные данные могут быть в дальнейшем использованы в исследованиях по оценке клинической и прогностической значимости данного биомаркера у пациентов с различной кардиальной патологией, в изучении эффективности перспективной терапии в лечении ХСН рекомбинантным NRG-1.

Ограничения данного исследования – относительно небольшая выборка пациентов, а также использование набора для иммуноферментного анализа только одного производителя, R&D Systems. Исследование уровня NRG-1 при помощи наборов других производителей (Sigma-Aldrich) необходимо.

Заключение

В проведенном исследовании получены данные о среднем уровне NRG-1 у здоровых лиц, а также отсутствие ассоциации изучаемого биомаркера с полом и возрастом. Результаты данной работы в дальнейшем могут служить ориентиром для исследований изменения уровня NRG-1 у лиц с различными заболеваниями при условии использования аналогичного метода определения биомаркера.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-515-76002, научного гранта «Роль Нейрегулина-1 в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии: выявление агониста ErbB4 рецептора и приоритетных групп терапии».

Funding. The study was performed with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project №18-515-76002, scientific grant “The neuregulin-1 pathway in development and progression cardiovascular disease: identification of small molecule ErbB4 agonists and identification of patient populations that could benefit the most”.

References / Литература

1. Ryzhov S, Matafonov A, Galindo CL, et al. ERBB signaling attenuates proinflammatory activation of nonclassical monocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(5):H907-H918. DOI:10.1152/ajpheart.00486.2016.
2. Liu W, Zscheppang K, Murray S, et al. The ErbB4 receptor in fetal rat lung fibroblasts and epithelial type II cells. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1772(7):737-47. DOI:10.1016/j.bbdis.2007.04.008.
3. Xu Z, Ford GD, Crosland DJR, et al. Neuroprotection by neuregulin-1 following focal stroke is associated with the attenuation of ischemia-induced pro-inflammatory and stress gene expression. *Neurobiol Dis*. 2005;19(3):461-70. DOI:10.1016/j.nbd.2005.01.027.
4. Mograbi B, Rochet N, Imbert V, et al. Human monocytes express amphiregulin and heregulin growth factors upon activation. *Eur Cytokine Netw*. 1997;8(1):73-81.
5. De Keulenaer GW, Feyen E, Dugaucquier L, et al. Mechanisms of the Multitasking Endothelial Protein NRG-1 as a Compensatory Factor during Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2019;12(10):1-15. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006288.
6. Galindo CL, Ryzhov S, Sawyer DB. Neuregulin as a heart failure therapy and mediator of reverse remodeling. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(1):40-9. DOI: 10.1007/s11897-013-0176-2.
7. Garcia-Rivello H, Taranda J, Said M, et al. Dilated cardiomyopathy in ErbB4-deficient ventricular muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(3):H1153-60. DOI:10.1152/ajpheart.00048.2005.
8. Russell KS, Stern DF, Polverini PJ, Bender JR. Neuregulin activation of ErbB receptors in vascular endothelium leads to angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1999;277(6):H2205-11. DOI:10.1152/ajpheart.1999.277.6.h2205.
9. Lemmens K, Segers VFM, Demolder M, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk. *J Biol Chem*. 2006;281(28):19469-77. DOI:10.1074/jbc.M600399200.
10. Galindo CL, Kasasbeh E, Murphy A, et al. Anti-Remodeling and Anti-Fibrotic Effects of the Neuregulin-1β Glial Growth Factor 2 in a Large Animal Model of Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):000773. DOI:10.1161/jaha.113.000773.
11. Bersell K, Arab S, Haring B, Kühn B. Neuregulin-1/ErbB4 Signaling Induces Cardiomyocyte Proliferation and Repair of Heart Injury. *Cell*. 2009;138(2):257-70. DOI:10.1016/j.cell.2009.04.060.
12. Gao R, Zhang J, Cheng L, et al. A phase II, randomized, double-blind, multicenter, based on standard therapy, placebo-controlled study of the efficacy and safety of recombinant human neuregulin-1 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(18):1907-14. DOI:10.1016/j.jacc.2009.12.
13. Jabbour A, Hayward CS, Keogh AM, et al. Parenteral administration of recombinant human neuregulin-1 to patients with stable chronic heart failure produces favourable acute and chronic haemodynamic responses. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):83-92. DOI:10.1016/j.jacc.2009.12.044.
14. Geisberg CA, Wang G, Safa RN, et al. Circulating neuregulin-1β levels vary according to the angiographic severity of coronary artery disease and ischemia. *Coron Artery Dis*. 2011;22(8):577-82. DOI:10.1097/MCA.0b013e32834d3346.
15. Geisberg CA, Abdallah WM, Da Silva M, et al. Circulating neuregulin during the transition from stage a to stage B/C heart failure in a breast cancer cohort. *J Card Fail*. 2013;19(1):10-5. DOI:10.1016/j.cardfail.2012.11.006.
16. Ky B, Kimmel SE, Safa RN, et al. Neuregulin-1β is associated with disease severity and adverse outcomes in chronic heart failure. *Circulation*. 2009;120(4):310-7. DOI:10.1161/CIRCULATION-AHA.109.856310.
17. Zeng Z, Gui C, Nong Q, et al. Serum neuregulin-1β levels are positively correlated with VEGF and Angiopoietin-1 levels in patients with diabetes and unstable angina pectoris. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):3077-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.04.088.
18. Hage C, Wårdell E, Linde C, et al. Circulating neuregulin-1β in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *ESC Hear Fail*. 2020;7(2):445-55. DOI:10.1002/ehf2.12615.
19. Naresh A, Long W, Vidal GA, et al. The ERBB4/HER4 intracellular domain 4ICD is a BH3-only protein promoting apoptosis of breast cancer cells. *Cancer Res*. 2006;66(12):6412-20. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-05-2368.
20. Miao J, Huang S, Su YR, Lenneman CA, et al. Effects of endogenous serum neuregulin-1β on morbidity and mortality in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Biomarkers*. 2018;23(7):704-8. DOI:10.1080/1354750X.2018.1485054.
21. Wang R, Wang Y, Hu R, et al. Decreased plasma levels of neuregulin-1 in drug naïve patients and chronic patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2015;606:220-4. DOI:10.1016/j.neulet.2015.09.010.
22. Shibuya M, Komi E, Wang R, et al. Measurement and comparison of serum neuregulin 1 immunoreactivity in control subjects and patients with schizophrenia: An influence of its genetic polymorphism. *J Neural Transm*. 2010;117(7):887-95. DOI:10.1007/s00702-010-0418-3.

About the Authors/Сведения об авторах:

Жбанов Константин Александрович [Konstantin A. Zhbanov]

ORCID 0000-0002-1574-3881

Щендрыгина Анастасия Александровна

[Anastasia A. Shchendrygina]

ORCID 0000-0002-8220-0350

Железных Елена Анатольевна [Elena A. Zheleznykh]

ORCID 0000-0002-2596-192X

Суворов Александр Юрьевич [Alexander Y. Suvorov]

ORCID 0000-0002-2224-0019

Абляметова Авашерфе Сапуетовна [Avasherfe S. Ablyametova]

ORCID 0000-0002-6750-5201

Фуксман Нелли Феликсовна [Nelli F. Fuksman]

ORCID 0000-0002-3869-4576

Привалова Елена Витальевна [Elena V. Privalova]

ORCID 0000-0002-9908-9476

Салахеева Екатерина Юрьевна [Ekaterina Yu. Salakheeva]

ORCID 0000-0003-4323-9671

Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]

ORCID 0000-0002-3014-6129

Панические атаки у больных с наджелудочковыми тахикардиями: проблемы дифференциальной диагностики и влияние на качество жизни

Царегородцев Д.А.*, Шелуха П.А., Ромасенко Л.В., Берая М.М., Соколов А.В.

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

Цель. Изучить психосоматические соотношения и качество жизни (КЖ) больных с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией (НЖТ) в зависимости от наличия или отсутствия панических атак (ПА) в сравнении с пациентами с сердцебиениями на фоне соматоформной вегетативной дисфункции.

Материал и методы. В исследование включались пациенты с НЖТ и с приступами сердцебиения, обусловленными синусовой тахикардией в рамках соматоформного вегетативного расстройства (СВР). Все пациенты прошли анкетирование для выявления тревожных и депрессивных расстройств (госпитальная шкала тревоги и депрессии [HADS] и шкала депрессии Гамильтона), оценки КЖ (опросник SF-36), а также были проконсультированы психиатром, который устанавливал наличие или отсутствие ПА. По визуально-аналоговой шкале в баллах от 0 до 6 пациенты оценивали общее состояние своего здоровья (0 баллов соответствовало полному здоровью, а 6 – серьезному заболеванию) и влияние сердцебиения на самочувствие (0 баллов – аритмия не ощущается, 6 баллов – аритмия «мешает жить»).

Результаты. В исследование были включены 96 пациентов: 60 с НЖТ (21 мужчина, 39 женщин, средний возраст 51 [33; 61] год) и 36 – с приступами сердцебиения, обусловленными синусовой тахикардией в рамках соматоформного вегетативного расстройства (10 мужчин, 26 женщин, средний возраст 33 [27; 41] лет). Паническое расстройство диагностировано в группе НЖТ у 17 пациентов, что составило 28,3%. Лишь 7 пациентов (41%) могли четко дифференцировать приступы НЖТ и ПА. Низкая чувствительность опросника HADS у больных с НЖТ определяла необходимость консультации психиатра для диагностики панических расстройств.

Заключение. ПА характерны для 28,3% пациентов с НЖТ. Сочетание НЖТ с ПА снижает КЖ пациентов за счет его психических компонентов, в том числе, за счет более частого возникновения депрессивной симптоматики. Больные с СВР субъективно воспринимают сердцебиение как более значимый фактор, влияющий на здоровье, по сравнению с больными с НЖТ. Трудности дифференциальной диагностики ПА и пароксизмов НЖТ в реальной клинической практике часто приводят к назначению одинаковой терапии без учета различий в генезе сердцебиений.

Ключевые слова: наджелудочковая тахикардия, соматоформные вегетативные расстройства, паническая атака, качество жизни, тревога и депрессия.

Для цитирования: Царегородцев Д.А., Шелуха П.А., Ромасенко Л.В., Берая М.М., Соколов А.В. Панические атаки у больных с наджелудочковыми тахикардиями: проблемы дифференциальной диагностики и влияние на качество жизни. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):860-866. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-09.

Panic Attacks in Patients with Supraventricular Tachycardia: Problems of Differential Diagnosis and Impact on Quality of Life

Tsaregorodtsev D.A.*, Shelukha P.A., Romasenko L.V., Beraya M.M., Sokolov A.V.

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

Aim. To study the psychosomatic relationships and quality of life (QOL) of patients with paroxysmal supraventricular tachycardia (SVT) depending on the presence or absence of panic attacks (PA) in comparison with patients with heartbeat against the background of somatoform autonomic dysfunction.

Material and methods. The study included patients with SVT and heart attacks due to sinus tachycardia in the context of somatoform autonomic disorder (SAD). All patients were interviewed to identify anxiety and depressive disorders (Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS] and Hamilton's Depression Scale), QOL assessment (SF-36 questionnaire), and they were also consulted by a psychiatrist who established the presence or absence of PA. According to a visual analogue scale, in points from 0 to 6, we assessed the general state of our patients' health (0 points corresponded to complete health, and 6 points corresponded to a serious illness) and the effect of heartbeat on well-being (0 points - no arrhythmia, 6 points - arrhythmia «interferes with life»).

Results. The study included 96 patients: 60 with SVT (21 men, 39 women, average age was 51 [33; 61] years) and 36 with heart attacks caused by sinus tachycardia in the framework of somatoform autonomic disorder (10 men, 26 women, average age was 33 [27; 41] years). Panic disorder was diagnosed in the SVT group in 17 patients, accounting for 28.3%. Only 7 patients (41%) could clearly differentiate between SVT and PA attacks. The low sensitivity of the HADS questionnaire in patients with SVT determined the need to consult a psychiatrist for the diagnosis of panic disorders.

Conclusion. PA is typical for 28.3% of patients with SVT. The combination of SVT with PA reduces the QOL of patients due to its mental components, including due to the more frequent occurrence of depressive symptoms. Patients with SAD subjectively perceive the heartbeat as a more significant factor affecting health, compared with patients with SVT. Difficulties in the differential diagnosis of PA and SVT paroxysms in real clinical practice often lead to the appointment of the same therapy without taking into account the differences in the genesis of heartbeats.

Key words: supraventricular tachycardia, somatoform autonomic disorders, panic attack, quality of life, anxiety, depression.

For citation: Tsaregorodtsev D.A., Shelukha P.A., Romasenko L.V., Beraya M.M., Sokolov A.V. Panic Attacks in Patients with Supraventricular Tachycardia: Problems of Differential Diagnosis and Impact on Quality of Life. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):860-866. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-09.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): polina.shel@rambler.ru

Received/Поступила: 03.11.2021

Accepted/Принята в печать: 14.12.2021

Введение

Ощущение сердцебиения является одной из наиболее распространенных жалоб [1, 2], частота которой у больных кардиологического профиля составляет до 40% [3]. Особое значение имеет сердцебиение, возникающее приступообразно. Данный симптом в 38–81% случаев обусловлен нарушениями ритма сердца [4, 5], среди которых при отсутствии структурной патологии сердца, особенно – у пациентов молодого возраста преобладают пароксизмальные наджелудочковые тахикардии (НЖТ) [6]. Однако в данной когорте доля сердцебиений, имеющих психогенную природу (31%), практически сопоставима с частотой нарушений ритма сердца (43%) [5] и существенно выше, чем у больных старшего возраста (4,7%) [4], поэтому при обращении пациента молодого возраста без структурной патологии сердца, предъявляющего жалобы на приступообразное сердцебиение, перед врачом стоит задача дифференциальной диагностики нарушений сердечного ритма и синусовой тахикардии, обусловленной соматоформной вегетативной дисфункцией, чаще всего, в рамках симптомокомплекса панической атаки (ПА) [7].

ПА – приступ тревоги и страха, сопровождающийся различными соматовегетативными симптомами. При рецидивирующих ПА, не ограниченных какой-либо особой ситуацией или комплексом обстоятельств и, следовательно, непредсказуемых, говорят о паническом расстройстве, которое по МКБ-10 относится к тревожно-фобическим состояниям [8]. Важно отметить, что из всех соматических жалоб именно сердцебиение чаще всего выявляют у больных с ПА: у 68% пациентов при длительности анамнеза менее 1 года и до 90% случаев при более длительном течении панического расстройства [8]. С пароксизмом НЖТ ПА роднит внезапное начало приступа, ритмичное сердцебиение, возможное сочетание с одышкой, дискомфортом в грудной клетке, головокружением [9]. Наличие тревоги, составляющей суть ПА, достаточно закономерно и для пароксизма НЖТ [10], в то же время и при ПА соматоформные симптомы (в частности, сердцебиение) могут превалировать над ощущениями тревоги и страха. Таким образом, в случае, когда тахикардия в момент приступа сердцебиения не зарегистрирована на электрокардиограмме (ЭКГ), дифференциальная диагностика приступа НЖТ и ПА, основанная лишь на оценке клинической картины, может представлять трудности. По данным литературы до 54% случаев недокументированной НЖТ исходно расценивались как ПА [7], и наоборот, предполагается, что до 20% ПА могут рассматриваться врачами как пароксизмы НЖТ [10]. Высокая частота ошибок легко объяснима распространенностью ПА в популяции – до 13,2% людей в течение жизни [11], что превышает распространенность

НЖТ (2,25 на 1000 человек) [13]. В связи со сложностями диагностики особый интерес могут представлять пациенты, у которых приступы НЖТ и ПА сочетаются и могут протекать не только одновременно («вегетативная окраска» пароксизма НЖТ), но и независимо друг от друга. Данные о частоте и значении такого сочетания немногочисленны и противоречивы [1, 7].

Цель исследования – изучить психосоматические соотношения и качество жизни (КЖ) пациентов с пароксизмальной НЖТ в зависимости от наличия или отсутствия ПА в сравнении с пациентами без соматической патологии с ощущением сердцебиения на фоне соматоформной вегетативной дисфункции (в рамках иных психопатологических расстройств).

Материал и методы

В исследование, одобренное локальным этическим комитетом, включались пациенты, обратившиеся с жалобами на приступы сердцебиения в период с 2018 по 2020 гг. Университетскую клиническую больницу №1 (Сеченовский Университет), подписавшие добровольное информированное согласие. Критериями невключения явились: наличие структурной патологии сердца (ишемическая болезнь сердца, врожденные и приобретенные пороки сердца, гипертрофия левого желудочка любого генеза, кардиомиопатии, инфильтративные заболевания сердца), наличие имплантируемых антиаритмических устройств, каналопатии, возраст <18 лет, беременность, кормление грудью, наличие значимых сопутствующих заболеваний, влияющих на КЖ (онкологические заболевания, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, заболевания легких, протекающие с бронхообструктивным синдромом или дыхательной недостаточностью, заболевания печени, почек), любая форма фибрилляции или трепетания предсердий, пароксизмы желудочковой тахикардии, частая суправентрикулярная или желудочковая экстрасистолия, анемия (уровень гемоглобина <120 г/л), тиреотоксикоз, отказ пациента от участия в исследовании.

В исследование были включены 96 пациентов (31 мужчина и 65 женщин). Диагноз НЖТ ставился на основании ЭКГ, зарегистрированной в момент пароксизма или при проведении чреспищеводного электрофизиологического исследования (ЭФИ), и был верифицирован в ходе внутрисердечного ЭФИ. Диагноз синусовой тахикардии в рамках соматоформного вегетативного расстройства (СВР) был верифицирован с помощью ЭКГ, зарегистрированной в момент приступа сердцебиения (включая холтеровское мониторирование ЭКГ), а также отсутствием индукции каких-либо иных нарушений ритма при чреспищеводном ЭФИ. Все пациенты прошли анкетирование для выявления тревожных и депрессивных расстройств (госпитальная

шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала депрессии Гамильтона) и оценки КЖ с помощью русской версии опросника SF-36 [12], а также проконсультированы психиатром, который устанавливал наличие или отсутствие ПА в анамнезе. При оценке КЖ подсчитывались баллы по шкалам: физическое функционирование (ФФ), ролевая деятельность (РД), телесная боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), эмоциональное состояние (ЭС) и психическое здоровье (ПЗ), рассчитывались суммарный показатель физического здоровья (ФЗ_{сум}) (по первым четырем шкалам) и суммарный показатель психического здоровья (ПЗ_{сум}) (по шкалам с 4 по 8), а также средний показатель качества жизни (КЖ_{ср}). При использовании опросника HADS сумма баллов 8-10 по одной из шкал свидетельствовала о субклинической тревоге или депрессии, 11 баллов и выше – о клинически выраженной тревоге или депрессии. Шкала депрессии Гамильтона заполнялась при проведении клинического интервью. Суммарный балл определялся по первым 17 пунктам (9 из которых оценивались по баллам от 0 до 4, а 8 – от 0 до 2). Суммарный балл от 8 до 13 интерпретировался как депрессивное расстройство легкой степени, от 14 до 18 – средней степени, от 19 до 22 – тяжелой степени, более 23 – крайне тяжелой степени. Кроме того, нами была разработана визуально-аналоговая шкала для субъективной оценки общего состояния своего здоровья и влияния сердцебиения на их самочувствие. Всем пациентам предложено оценить в баллах от 0 до 6 общее состояние своего здоровья и влияние сердцебиения на самочувствие: в первой шкале 0 баллов соответствовало полному здоровью, а 6 – серьезному заболеванию. Во второй шкале 0 баллов означало, что аритмия не ощущается, а 6 баллов, что аритмия «мешает жить».

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программного обеспечения SPSS версии 23.0. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [25%; 75%] или % от общего числа пациентов. Статистическую значимость различий оценивали с помощью непараметрических методов: критериев Манна-Уитни, Уилкоксона, χ^2 . Вероятность $p < 0,05$ считали достаточной для вывода о значимости различий между вариационными рядами. При $p > 0,05$, но $< 0,1$, разницу между величинами расценивали как имеющую тенденцию к статистическим различиям.

Результаты

Из включенных в исследование пациентов ($n=96$) у 60 (21 мужчина, 39 женщин, средний возраст 51 [33; 61] год) диагностирована пароксизмальная НЖТ: у 38 (63,3%) больных диагностирована пароксиз-

мальная атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, у 21 (35%) – ортодромная тахикардия, у 1 (1,7%) – пароксизмальная предсердная тахикардия. Длительность анамнеза составила в среднем 9,5 [4; 20] лет, частота приступов – 1,3 [0,3; 4,0] в месяц, средняя частота сердечных сокращений в момент пароксизма 170 [155; 199] уд/мин. У 36 пациентов (10 мужчин, 26 женщин, средний возраст 33 [27; 41] лет) с отсутствием соматических заболеваний сердцебиение было обусловлено синусовой тахикардией в рамках СВР, коморбидного иным психопатологическим синдромам. Пациенты в группе с СВР были сопоставимы с больными НЖТ по полу ($p=0,308$), но значимо моложе ($p < 0,001$).

Паническое расстройство диагностировано в группе НЖТ у 17 пациентов, что составило 28,3%. Помимо учащенного сердцебиения ПА, как правило, протекали с ощущением нехватки воздуха, тремором, общей слабостью, усиленным потоотделением, избегающим поведением. Лишь 7 из 17 пациентов (41%) могли четко дифференцировать приступы НЖТ и ПА. Группы больных с наличием и отсутствием ПА оказались сопоставимы по полу, но пациенты с ПА были несколько моложе ($p=0,082$) (табл. 1). Основные характеристики приступов НЖТ в группах с ПА и без ПА значимо не различались: частота приступов – 3,0 [0,3; 6,0] и 1,0 [0,3; 4,0] мес ($p=0,541$), частота сердечных сокращений в момент пароксизма – 160 [152; 198] и 170 [160; 200] ($p=0,560$), длительность аритмического анамнеза – 14,0 [5,5; 24,5] и 9,0 [3; 20] ($p=0,470$), время до постановки диагноза НЖТ – 6 [0,5; 24,5] и 5 [2; 19] лет ($p=0,987$), способ купирования пароксизма – самостоятельно (65% против 35%) или с медицинской помощью (40% против 60%; $p=0,070$). Также сопоставимы оказались оценки пациентами своего здоровья в целом и влияния на него аритмии (см. табл. 1).

Применение анкеты HADS у пациентов с НЖТ не выявило значимых различий в частоте тревожных и депрессивных расстройств при наличии или отсутствии ПА в анамнезе. Вместе с тем при опросе больных врачом с использованием шкалы Гамильтона признаки депрессии выявлены у 24% пациентов в группе с ПА и лишь у 2% – в группе без ПА ($p=0,008$). Результаты опросников были сопоставимы в случае клинически значимой депрессии по данным HADS, однако применение шкалы Гамильтона позволило дополнительно выявить 4 случая депрессии, 2 из которых определялись анкетой HADS как субклинические, а 2 не были распознаны. Суммарно совпадение результатов анкетирования пациентов и опроса врачом при диагностике депрессии составило 38% (см. табл. 1).

Среднее КЖ было значимо хуже у пациентов с сочетанием НЖТ и ПА ($p=0,04$), что объяснялось снижением физических и психических компонентов КЖ

Table 1. Demographic indicators and results of questioning the patients of the studied groups

Таблица 1. Демографические показатели и результаты анкетирования пациентов изучаемых групп

Показатель	НЖТ (n=60)	НЖТ с ПА (n=17)	НЖТ без ПА (n=43)	p	СВР (n=36)	p
Мужчины, n (%)	21 (35,0)	5 (29,4)	16 (37,2)	0,571*	10/26	0,903* 0,374†
Возраст, лет	51 [33; 61]	38 [30;57]	54 [37;66]	0,082*	33 [27;41]	0,095* <0,001†
Анкета HADS, n (%)						
Отсутствие тревоги	41 (68)	13 (76)	28 (65)	0,190*	19 (53)	0,206*
Субклиническая тревога	12 (20)	1 (6)	11 (26)		8 (22)	0,172†
Клиническая тревога	7 (12)	3 (18)	4 (9)		9 (25)	0,190‡
Отсутствие депрессии	54 (90)	14 (82)	40 (93)	0,221*	30 (83)	0,518*
Субклиническая депрессия	5 (8)	3 (18)	2 (5)		4 (11)	0,402†
Клиническая депрессия	1 (2)	0	1 (2)		2 (6)	0,500‡
Шкала Гамильтона, n (%)						
Отсутствие депрессии	55 (91,6)	13 (76,0)	42 (98,0)	0,008*	18 (50,0)	0,068*
Наличие депрессии	5 (8,4)	4 (24,0)	1 (2,0)		18 (50,0)	<0,001† <0,001‡
Тяжесть депрессии:						
• Легкая	4 (6,7)	3 (18,0)	1 (2,0)	1,000*	9 (25,0)	0,736*
• Средней тяжести	1 (1,7)	1 (6,0)	0		5 (14,0)	0,814†
• Тяжелая	0	0	0		2 (5,5)	0,610‡
• Крайне тяжелая	0	0	0		2 (5,5)	
Самооценка (визуально-аналоговая шкала)						
Общее здоровье, баллы	2 [1;3]	3 [0;3,5]	2 [1;3]	0,681*	2 [1;3]	0,884* 0,572† 0,623‡
Влияние аритмии на самочувствие, баллы	4 [3;5]	4 [3;5,5]	4 [3;5]	0,867*	5 [4;6]	0,104* 0,029† 0,020‡

* – по сравнению с НЖТ с ПА, † – по сравнению с НЖТ с ПА, ‡ – по сравнению с НЖТ

НЖТ – наджелудочковая тахикардия, ПА – паническая атака, СВР – соматоформное вегетативное расстройство, HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

по сравнению с больными без ПА (табл. 2). Таким образом, физическое состояние пациентов с ПА в большей степени ограничивало выполнение их повседневных обязанностей, такие пациенты имели сниженную жизненную активность, чувствовали себя более утомленными, реже испытывали положительные эмоции, чаще характеризовались тревожными и депрессивными переживаниями по сравнению с больными с НЖТ без ПА. При сравнении больных с НЖТ и СВР обращало на себя внимание, что при схожей самооценке здоровья в целом, ощущение сердцебиения, связанное с синусовой тахикардией, субъективно хуже переносилось пациентами с СВР и воспринималось как более значимый фактор, влияющий на самочувствие, по сравнению с пароксизмами истинных нарушений ритма у больных с НЖТ (см. табл. 1).

По результатам сбора анамнеза и анализа медицинской документации проведено сравнение лечения больных НЖТ и СВР до включения в исследование. Значимых различий в частоте назначения препаратов

с антиаритмической активностью не выявлено ($p=0,236$): бета-адреноблокаторы получали соответственно 28,3% и 30,6% пациентов, блокаторы кальциевых каналов – 6,7% и 8,3%, антиаритмические препараты IC класса – 11,7% и 2,8% от числа больных в группе. Частота назначения психотропной терапии в группе СВР была в 4,2 раза меньше, чем ритм урежающей/антиаритмической терапии ($p<0,001$). Лишь 5 пациентов (14%) из группы СВР получали психотропную терапию до включения в исследование. Длительность анамнеза этих пяти пациентов была значимо выше, чем у больных, получавших только ритмурежающую терапию, или не принимавших никакие препараты (3,0 [1,5-22,5] против 0,5 [0,25;2] лет; $p=0,008$). В группе НЖТ также 5 пациентов (8%) принимали психотропную терапию по поводу ПА, что значимо не отличалось от группы больных СВР ($p=0,389$).

Субъективно пациенты с НЖТ в большей степени были ограничены в выполнении физических нагрузок

Table 2. Indicators of quality of life (SF-36) in the studied groups
Таблица 2. Показатели качества жизни (SF-36) в изучаемых группах

Показатель КЖ	НЖТ (n=60)	СВТ с ПА (n=17)	СВТ без ПА (n=43)	p	СВР (n=36)	p
ФФ, баллы	85 [70;90]	85 [70;90]	85 [65;90]	0,722*	90 [75;95]	0,207* 0,039† 0,037‡
РФ, баллы	75 [0;100]	50 [0;75]	75 [25;100]	0,032*	50 [0;100]	0,289* 0,175† 0,537‡
Б, баллы	80 [51;100]	62 [42;92]	84 [51;100]	0,217*	62 [51;84]	0,707* 0,125† 0,304‡
ОЗ, баллы	67 [52;75]	62 [49;74]	67 [52;75]	0,292*	69 [48;87]	0,468* 0,809† 0,636‡
Ж, баллы	65 [50;75]	50 [30;70]	65 [55;75]	0,031*	50 [36;70]	0,702* 0,005† 0,047‡
СФ, баллы	88 [63;100]	63 [56;100]	100 [75;100]	0,065*	75 [51;100]	0,961* 0,013† 0,053‡
ЭС, баллы	67 [42;100]	67 [33;100]	67 [67;100]	0,850*	34 [8;100]	0,248* 0,081† 0,071‡
ПЗ, баллы	70 [60;84]	64 [44;68]	76 [64;84]	0,007*	62 [44;76]	0,924* 0,005† 0,033‡
ФЗ _{сум} , баллы	52 [45;58]	50 [46;57]	53 [45;58]	0,455*	50 [44;57]	0,782* 0,320† 0,382‡
ПЗ _{сум} , баллы	55 [50;62]	53 [43;57]	59 [51;63]	0,030*	42 [34;56]	0,031* <0,001† <0,001‡
КЖ _{ср} , баллы	55 [49;58]	54 [49;57]	55 [50;58]	0,040*	48 [42;51]	0,076* <0,001† <0,001‡

* - по сравнению с НЖТ с ПА, † - по сравнению с НЖТ с ПА, ‡ - по сравнению с НЖТ

НЖТ – наджелудочковая тахикардия, ПА – паническая атака, СВР – соматоформное вегетативное расстройство, КЖ – качество жизни, ФФ – физическое функционирование, РФ – ролевая деятельность, Б – телесная боль, ОЗ – общее здоровье, Ж – жизнеспособность, СФ – социальное функционирование, ЭС – эмоциональное состояние, ПЗ – психическое здоровье, ФЗ_{сум} – суммарный показатель физического здоровья, ПЗ_{сум} – суммарный показатель психического здоровья, КЖ_{ср} – средний показатель качества жизни

(показатель ФФ) по сравнению с лицами с СВР ($p=0,037$; см. табл. 2), что, помимо наличия пароксизмов тахикардии, могло объясняться и различиями в среднем возрасте групп. Однако КЖ_{ср} было значимо хуже ($p=0,0001$) у пациентов с СВР за счет снижения психических компонентов по шкалам Ж ($p=0,047$), ПЗ ($p=0,033$), тенденции к снижению СФ ($p=0,053$), ЭС ($p=0,071$), что в итоге отразилось на статистически значимом снижении ПЗ_{сум} ($p=0,0001$) (см. табл. 2). Данный факт может объясняться большей частотой больных с депрессивной симптоматикой и наличием депрессии тяжелой степени по данным опросника Гамильтона в группе СВР. В то же время применение ан-

кеты HADS позволило диагностировать клинически значимую депрессию в 8 раз реже (см. табл. 1). Частота выявления тревоги в группах СВР и НЖТ значимо не отличалась, как и частота ПА в анамнезе (44,4% против 28,3% соответственно; $p=0,108$).

Больные с НЖТ и ПА в анамнезе были сопоставимы с пациентами с СВР по полу, возрасту, частоте тревожных расстройств, самооценке влияния аритмии на самочувствие, большинству показателей как физического, так и психического компонента КЖ. Лишь ПЗ_{сум} было значимо хуже в группе пациентов СВР ($p=0,031$), что обуславливало тенденцию к более низкому в этой группе ($p=0,076$; см. табл. 2). Данный факт может

объясняться тенденцией к большей частоте депрессивных расстройств в группе СВР ($p=0,068$), наличием больных с тяжелыми формами депрессии.

В то же время больные с НЖТ без ПА, хотя и были значимо старше пациентов с СВР ($p<0,0001$) и имели более низкий показатель ФФ ($p=0,039$), однако все показатели КЖ, связанные с ПЗ, у больных с НЖТ без ПА были значимо выше (см. табл. 2), а показатель самооценки влияния аритмии на самочувствие значимо ниже (см. табл. 1), чем при СВР. При отсутствии значимых различий в частоте выявления тревоги в этих группах пациентов частота депрессии, диагностируемой с помощью опросника Гамильтона, различалась существенно (50% в группе СВР против 2% в группе НЖТ без ПА; $p<0,001$).

Обсуждение

Актуальность дифференциальной диагностики НЖТ и ПА, сложность своевременной постановки диагноза при их сочетании констатируется большинством авторов [9, 13], однако в литературе преобладают описания отдельных клинических наблюдений [9, 11], а оригинальные исследования единичны [1, 7]. При этом частота выявления ПА у больных с НЖТ зависела от использованного авторами способа диагностики. Так, в классическом исследовании T.J. Lessmeier и соавт. диагностика панических расстройств осуществлялась ретроспективно по критериям Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition врачами-интернистами [14]. Критерии панических расстройств выявлены у 67% пациентов с НЖТ, что было неоднозначно воспринято психиатрами. Действительно, на фоне диагностики панических расстройств у 12,5% амбулаторных пациентов кардиологического профиля в целом частота ПА в исследовании T.J. Lessmeier и соавт. представляется завышенной [15]. Подобные результаты могли быть получены при формальном учете симптомов, многие из которых являются общими для НЖТ и ПА [9]. Противоположная проблема, по мнению E. Kitzlerova с соавт., в работе которых уровень тревоги у пациентов с НЖТ оказался, наоборот, необычно низким, возникает при применении опросников, заполняемых самими пациентами [1]. Многие симптомы воспринимаются больными как неотъемлемая часть соматического заболевания и не находят отражения в ответах на вопросы, касающихся ПЗ. Представляется, что предпринятый нами подход, сочетающий анкетирование с консультацией специалиста-психиатра, является наиболее рациональным, а частота ПА у больных с НЖТ в 28,3% более адекватно отражающей истинную картину. Вместе с тем низкий процент диагностики клинически значимой тревоги при применении опросника HADS даже в группе с несомненными ПА, возможно, обусловленный диссимуляцией, может

ограничивать применение данной методики в качестве скрининга тревожных расстройств у пациентов с НЖТ. Частота депрессии среди наших пациентов с НЖТ была невысокой (около 8%), что весьма близко к результатам, полученным E. Kitzlerova и соавт. [1]. 80% случаев депрессии диагностированы у пациентов с ПА, наличие ПА оказывало негативное влияние на КЖ пациентов, причем, это влияние оказалось более существенным, чем особенности течения самой НЖТ. Аналогичное мнение ранее было высказано T. Arentz [9]. Больные с НЖТ и ПА по целому ряду изучаемых характеристик (большинство показателей КЖ, самооценка влияния аритмии на здоровье) были схожи с пациентами с СВР. Можно предположить, что тревожно-депрессивные расстройства при НЖТ имеют разное происхождение: помимо нозогенных психических реакций, где болезнь (в данном случае – НЖТ) выступает психотравмирующим фактором, триггером в развитии психических расстройств, у части пациентов нельзя исключить сочетание соматической патологии с самостоятельным психическим заболеванием [16]. Дальнейшее наблюдение за пациентами после устранения аритмии с помощью катетерной абляции и оценка их психического статуса в динамике позволит определить долю таких больных среди пациентов с НЖТ. В исследовании T.J. Lessmeier и соавт. она составила 4%, однако часть пациентов не была прооперирована, а принимала антиаритмическую терапию, что, возможно, повлияло на полученные результаты [7]. Улучшение КЖ после успешной катетерной абляции НЖТ ранее показано в целом ряде исследований, однако динамика тревожно-депрессивных расстройств, необходимость психотропной терапии после устранения аритмии нуждаются в уточнении [17]. Еще одним аспектом, рассмотренным в нашей работе, являются лечебные подходы врачей амбулаторной сети к молодым пациентам с жалобами на сердцебиение. Обращает на себя внимание, что терапия, которая проводилась пациентам с НЖТ и СВР до госпитализации в клинику, не различалась ни по частоте использования антиаритмических препаратов, ни по частоте применения психотропных препаратов. Таким образом, кардиологами и терапевтами назначалось практически одинаковое симптоматическое лечение при сердцебиении совершенно различного генеза. Высокая частота назначения бета-блокаторов в этой группе пациентов, на наш взгляд, имеет два объяснения. Традиционно в отечественной кардиологии нейроциркуляторная дистония (фактически – синоним СВР) рассматривалась как функциональное расстройство именно сердечно-сосудистой системы, что оправдывало коррекцию проявления заболевания препаратами, воздействующими на вегетативную нервную систему [18]. С другой стороны, даже предполагая психиатрическую составляющую

щую клинической симптоматики, врачи далеко не всегда направляют пациентов к специалисту-психиатру для назначения соответствующего лечения. Таким образом, лишь регистрация ЭКГ в момент приступа сердцебиения и/или данные ЭФИ могут гарантировать выбор адекватного подхода в лечении таких больных.

Ограничением нашего исследования является объем выборки пациентов, а также различия в возрасте больных с НЖТ и СВР. Однако, если в общей популяции с возрастом снижаются как физические, так и психические компоненты КЖ [12], то в нашем исследовании пациенты с НЖТ характеризовались более высокими показателями ПЗ по сравнению с более молодыми пациентами с СВР. Продолжение исследований на выборках, характеризующихся большей однородностью, позволит уточнить сделанные выводы.

Ограничения исследования. Ограничением нашего исследования является объем выборки пациентов, а также различия в возрасте больных с НЖТ и СВР. Продолжение исследования на выборке, характеризующихся большей численностью и однородностью, позволит повысить мощность и уточнить результаты данного исследования.

Заключение

ПА характерны для 28,3% пациентов с НЖТ. Менее половины этих больных дифференцируют сердцебиения при ПА и пароксизме НЖТ. Сочетание НЖТ с ПА снижает КЖ пациентов за счет его психических компонентов, в том числе, за счет более частого возникновения депрессивной симптоматики. Больные с СВР субъективно воспринимают сердцебиение как более значимый фактор, влияющий на здоровье, по сравнению с больными с НЖТ, и имеют более низкое значение суммарного показателя психического здоровья даже по сравнению с пациентами с сочетанием НЖТ и ПА. Трудности дифференциальной диагностики ПА и пароксизмов НЖТ в реальной клинической практике часто приводят к назначению одинаковой терапии без учета различий в генезе сердцебиений. Для выяснения генеза панических расстройств у больных с НЖТ и определения оптимальной тактики их коррекции необходимы дальнейшие исследования

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. Kitzlerová E, Anders M, Kautzner J, Dohnalová A. Evaluation of psychopathology in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Exp Clin Cardiol.* 2007;12(1):42-5.
2. Raviele A, Giada F, Bergfeldt L, et al. European Heart Rhythm Association. Management of patients with palpitations: a position paper from the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2011;13(7):920-34. DOI: 10.1093/eurpace/eur130.
3. Alijaniha F, Noorbala A, Afsharypour S, et al. Relationship Between Palpitation and Mental Health. *Iran Red Crescent Med J.* 2016;18(3):e22615. DOI:10.5812/ircmj.22615.
4. Probst MA, Mower WR, Kanzaria HK, et al. Analysis of emergency department visits for palpitations (from the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey). *Am J Cardiol.* 2014;113(10):1685-90. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.02.020.
5. Weber BE, Kapoor WN. Evaluation and outcomes of patients with palpitations. *Am J Med.* 1996;100(2):138-48. DOI:10.1016/s0002-9343(97)89451-x.
6. Barsky AJ, Delamater BA, Clancy SA, et al. Somatized psychiatric disorder presenting as palpitations. *Arch Intern Med.* 1996;156(10):1102-8.
7. Frommeyer TJ, Gampertling D, Johnson-Liddon V, et al. Unrecognized paroxysmal supraventricular tachycardia. Potential for misdiagnosis as panic disorder. *Arch Intern Med.* 1997;157(5):537-43.
8. Pogorov AV, Nikolaevskaja AO. Clinical and dynamic features of somatized mental disorders with cardiovascular manifestations in patients of the city polyclinic. *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology.* 2017;2(95):67-72 (In Russ.). [Погоров А.В., Николаевская А.О. Клинико-динамические особенности соматизированных психических расстройств с сердечно-сосудистыми проявлениями у больных городской поликлиники. *Сибирский Вестник Психиатрии и Наркологии* 2017; 2(95):67-72].
9. Frommeyer G, Eckardt L, Breithardt G. Panic attacks and supraventricular tachycardias: the chicken or the egg? *Neth Heart J.* 2013;21(2):74-7. DOI:10.1007/s12471-012-0350-2.
10. Domschke K, Kirchhof P, Zwanzger P, et al. Coincidence of paroxysmal supraventricular tachycardia and panic disorder: two case reports. *Ann Gen Psychiatry.* 2010;9:13. DOI:10.1186/1744-859X-9-13.
11. de Jonge P, Roest AM, Lim CC, et al. Cross-national epidemiology of panic disorder and panic attacks in the world mental health surveys. *Depress Anxiety.* 2016;33(12):1155-77. DOI:10.1002/da.22572.
12. Amirdzhanova VN, Goryachev LV, Korshunov NI, et al. Population indicators of the quality of life according to the SF-36 questionnaire (results of the multicenter study of the quality of life "MIRAGE"). *Scientific and Practical Rheumatology.* 2008;1(1):36-48 (In Russ.). [Амирджанова В.Н., Горячев Л.В., Коршунов Н.И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). *Научно-Практическая Ревматология.* 2008;(1):36-48].
13. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(5):655-720. DOI:10.1093/eurheartj/ehz467.
14. Ballenger JC. Comorbidity of panic and depression: implications for clinical management. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13(4):13-7. DOI:10.1097/00004850-199804004-00003.
15. Morris A, Baker B, Devins GM, Shapiro CM. Prevalence of panic disorder in cardiac outpatients. *Can J Psychiatry.* 1997;42(2):185-90. DOI:10.1177/070674379704200209.
16. Kanaeva LV, Tsaregorodtsev DA, Romasenko LV, Mahaeva DV. Systematization of mental disorders in cardiac arrhythmias. *Mental Health.* 2020;11:62-72 (In Russ.). [Канаева Л. С., Царегородцев Д.А., Ромасенко Л.В., Махаева Д.В. Систематизация психических расстройств при нарушениях сердечного ритма. *Психическое Здоровье.* 2020;11:62-72].
17. Walfridsson U, Walfridsson H, Arestedt K, Strömberg A. Impact of radiofrequency ablation on health-related quality of life in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia compared with a norm population one year after treatment. *Heart Lung.* 2011;40(5):405-11. DOI:10.1016/j.hrtlung.2010.09.004.
18. Makolkin VI, Abbakumov SA, Sapozhnikov AA. Neurocirculatory dystonia (clinic, diagnosis, treatment). *Cheboksary: Chuvashia;* 1995 (In Russ.). [Маколкин В.И., Аббакумов С.А., Сапожников А.А. Нейроциркуляторная дистония (клиника, диагностика, лечение). *Чебоксары: Чувашия;* 1995].

About the Authors / Сведения об Авторах:

Царегородцев Дмитрий Александрович

[Dmitrii A. Tsaregorodtsev]

eLibrary SPIN2840-5301, ORCID 0000-0002-6049-7819

Шелуха Полина Александровна [Polina A. Shelukha]

eLibrary SPIN3424-7156, ORCID 0000-0002-0194-5749

Ромасенко Любовь Владимировна [Lubov V. Romasenko]
eLibrary SPIN 6225-4232, ORCID 0000-0002-3586-6336

Берая Мака Мурмановна [Maka M. Beraya]

eLibrary SPIN4124-3813, ORCID 0000-0002-1556-5560

Соколов Алексей Владимирович [Aleksy V. Sokolov]

eLibrary SPIN 8265-4292, ORCID 0000-0001-5102-0325

Гетерогенность абдоминального ожирения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Миклишанская С.В.^{1*}, Соломасова Л.В.¹, Орловский А.А.², Насонова С.Н.², Мазур Н.А.¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Цель. Изучить содержание висцеральной жировой ткани (ВЖТ) у больных с абдоминальным ожирением и ее взаимосвязь с метаболическими нарушениями.

Материал и методы. Из 152 обследованных больных выявлено 107 человек с абдоминальным ожирением. Всем участникам проводилась оценка антропометрических показателей (рост, вес), расчет индекса массы тела (ИМТ), доли общей жировой ткани и ВЖТ (при помощи биоимпедансного анализатора), уровней холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов, глюкозы крови натощак, толщины эпикардиальной жировой ткани при (помощи двухмерной эхокардиографии).

Результаты. Медиана содержания ВЖТ по данным метода биоимпедансного анализа среди всех обследованных больных составила 13%. На основании этого больные с абдоминальным ожирением были разделены по уровню содержания висцерального жира на 2 группы: выше медианы ($\geq 14\%$) и ниже, равно медиане ($\leq 13\%$). У больных с содержанием ВЖТ были выше медианы показатели триглицеридов (1,76 [1,27; 2,38] ммоль/л) и глюкозы (6,33 [5,78; 7,87] ммоль/л), а ХС ЛВП (0,95 [0,85; 1,21] ммоль/л) – ниже по сравнению с пациентами, у которых содержание ВЖТ было ниже медианы (1,32 [1,02; 1,50], 5,59 [5,11; 6,16] и 1,31 [1,07; 1,58] ммоль/л соответственно ($p < 0,001$ для всех трех сравнений). Была выявлена значимая ($p < 0,001$) корреляция между ВЖТ и уровнями триглицеридов, глюкозы и ХС ЛВП ($r = 0,40$; $r = 0,40$; $r = -0,31$ соответственно).

Заключение. Лица с абдоминальным ожирением являются гетерогенными по содержанию ВЖТ. При этом содержание ВЖТ выше медианы сопровождается значимыми для развития и прогрессирования атеросклероза метаболическими нарушениями. Нарастание ИМТ у лиц с ожирением не связано с нарастанием ВЖТ и увеличением тяжести метаболических нарушений.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, биоимпедансный анализ, висцеральная жировая ткань, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности.

Для цитирования: Миклишанская С.В., Соломасова Л.В., Орловский А.А., Насонова С.Н., Мазур Н.А. Гетерогенность абдоминального ожирения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):867-872. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-17.

Heterogeneity of abdominal obesity in patients with cardiovascular diseases.

Miklishanskaya S.V.^{1*}, Solomasova L.V.¹, Orlovsky A.A.², Nasonova S.N.², Mazur N.A.¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim: To assess the content of visceral adipose tissue (VAT) in patients with abdominal obesity and its relationship with metabolic disorders.

Material and methods. Patients with abdominal obesity ($n = 107$) were included in the study. All participants had an assessment of anthropometric parameters (height, weight), calculation of body mass index (BMI), proportion of total adipose tissue and VAT (bioimpedance analyzer), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) levels, triglycerides, fasting blood glucose, epicardial thickness adipose tissue (two-dimensional echocardiography).

Results. The median share of VAT (bioimpedance method) was 13%. Patients with abdominal obesity are divided by VAT into 2 groups: $\geq 14\%$ or $\leq 13\%$. Patients with VAT $\geq 14\%$ had significantly higher levels of triglycerides (1.76 [1.27; 2.38] mmol / L) and glucose (6.33 [5.78; 7.87] mmol / L), and below HDL-c levels (0.95 [0.85; 1.21] mmol / L) compared with patients with VAT $\leq 13\%$ (1.32 [1.02; 1.50], 5.59 [5, 11; 6.16] and 1.31 [1.07; 1.58] mmol / L, respectively; $p < 0.001$ for all three comparisons). A significant correlation was found between VAT and triglyceride, glucose and HDL-c levels ($r = 0.40$; $r = 0.40$; $r = -0.31$, respectively; $p < 0.001$).

Conclusion. Persons with abdominal obesity are heterogeneous in the proportion of VAT. The proportion of VAT above the median is associated with metabolic disorders that are significant for the development and progression of atherosclerosis. An increase in BMI in obese individuals is not associated with an increase in VAT and an increase in the severity of metabolic disorders.

Key words: abdominal obesity, bioimpedance analysis, visceral, epicardial adipose tissue.

For citation: Miklishanskaya S.V., Solomasova L.V., Orlovsky A.A., Nasonova S.N., Mazur N.A.

Heterogeneity of abdominal obesity in patients with cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):867-872. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-17.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kvant83@list.ru

Введение

В настоящее время полагают, что индекс массы тела (ИМТ) не может полностью предсказать риск развития заболеваний и смерти. Кроме того, не у всех лиц с ожирением выявляются метаболические факторы

риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что даже послужило основанием для формирования представлений о «метаболически здоровом ожирении». В проведенных исследованиях было показано, что большее значение в плане развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) имеет локализация ожирения [1]. Абдоминальное ожирение, скопление жировой ткани в области

Received/Поступила: 09.07.2020

Accepted/Принята в печать: 25.09.2020

живота сопряжено с большим риском неблагоприятных последствий для здоровья, чем скопление жировой ткани в области ягодиц и бедер (глютео-фemorальное ожирение). При этом глютео-фemorальное ожирение ассоциируется с благоприятным воздействием на липидные параметры и прогноз жизни [2].

Внедрение в практику визуализирующей техники (компьютерной [КТ] или магнитно-резонансной [МРТ] томографии) позволило установить, что наихудшие последствия для здоровья сопряжены со скоплением висцеральной жировой ткани (ВЖТ), которая локализуется внутри брюшной полости, позади мышц передней брюшной стенки, между внутренними органами и в забрюшинном пространстве [3]. Увеличение окружности талии часто трактуют как косвенный показатель наличия висцерального ожирения, т.к. это в значительной степени связано с количеством внутрибрюшного (висцерального) жира. Однако окружность талии может увеличиваться как за счет подкожного жира, так и за счет ВЖТ.

КТ является дорогостоящей методикой, требующей специальной подготовки специалистов и использующей радиационное облучение, в связи с чем его нельзя использовать повсеместно и часто, МРТ также имеет свои противопоказания. В отличие от КТ и МРТ биоимпедансный метод является простым и доступным для практического здравоохранения способом оценки ВЖТ [4]. Преимуществами биоимпедансного метода являются его невысокая стоимость, надежность, отсутствие лучевой нагрузки и возможность проведения исследований в динамике [5].

Суть метода заключается в том, что мышцы, кровеносные сосуды и кости содержат много воды, и являются хорошими проводниками электричества, а жировая ткань обладает плохой электропроводностью. Чтобы определить количество жировой ткани, биоимпедансный анализатор пропускает через тело чрезвычайно слабый электрический ток.

Биоимпедансный метод получил одобрение американской Администрации по контролю за качеством продуктов и медикаментов, а также приборов, используемых в медицине (FDA) [6]. Во многих исследованиях была обнаружена значимая ($p < 0,001$) корреляция между содержанием ВЖТ, выявленной с помощью КТ, и биоимпедансного метода [7-11].

В ряде работ была показана возможность использования биоимпедансного метода для предсказания наличия метаболического синдрома при первом контакте с больным без проведения лабораторных исследований, что позволяет сразу же выделять среди больных с ожирением группу с наибольшим риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [12, 13].

В рамках нашей работы с помощью биоимпедансного метода и лабораторных исследований планируется оценить, есть ли различия в содержании ВЖТ у больных с абдоминальным ожирением, и имеется ли взаимосвязь с увеличением содержания ВЖТ и ухудшением показателей липидного и углеводного обмена (холестерин липопротеинов высокой плотности [ХС ЛВП], триглицериды, глюкоза крови натощак). Мы ожидаем, что результаты нашей работы позволят лучше стратифицировать риск у больных с абдоминальным ожирением в условиях практического здравоохранения.

Материал и методы

Нами было обследовано 152 пациента (66 женщин, 86 мужчин), находившихся на лечении в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Критерии включения: возраст 45-75 лет, повышенный ИМТ, наличие сердечно-сосудистых заболеваний (хроническая ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, предсердные пароксизмальные нарушения ритма сердца).

Критерии не включения: инфаркт миокарда в предшествующие 3 мес, стенокардия напряжения IV ф.к., хроническая болезнь почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), фракция выброса левого желудочка $< 40\%$, хроническая сердечная недостаточность с признаками застоя жидкости, кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная), врожденные и приобретенные пороки сердца, любое острое заболевание.

В ходе наблюдательного исследования оценивались антропометрические параметры: рост, вес, ИМТ, окружность талии, процент жировой ткани, в т.ч. для ВЖТ, толщина эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), а также показатели липидного профиля (ХС ЛВП, триглицериды) и глюкозы. Оценку показателей общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности затрудняло то, что многие больные находились на терапии статинами в момент включения в исследование. При анализе данных мы ограничились результатами оценки содержания в крови ХС ЛВП, триглицеридов и глюкозы, т.к. терапия статинами мало влияет на эти показатели. Критерий диагностики абдоминального ожирения: окружность талии ≥ 88 см у женщин и ≥ 102 см у мужчин [14, 15].

Измерение роста осуществлялось при помощи металлического ростомера с подвижным подпружиненным фиксатором Рм-1 (Дикомс, Россия). Измерение веса, ИМТ, доли общей и висцеральной жировой ткани проводилось при помощи биоимпедансного анализатора Omron BF-508 (Omron, Япония). Прибор Omron BF-508 измеряет процентное содержание жира

в организме методом биоэлектрического импеданса, для этого прибор Omron BF-508 пропускает через тело чрезвычайно слабый электрический ток с частотой 50 кГц и силой менее 500 мкА. При оценке состава тела прибор учитывает полное электрическое сопротивление, а также рост, вес, возраст и пол.

Толщину ЭЖТ оценивали при помощи двухмерной эхокардиографии на приборе Philips Sonos 5500 согласно методике, разработанной G. Iacobellis и соавт. [16]. ЭЖТ визуализировали в стандартной парастеральной позиции по длинной оси как эхо-негативное пространство между наружной стенкой миокарда и висцеральным листком перикарда и измеряли перпендикулярно свободной стенке правого желудочка в конце систолы. Обследование осуществлялось во время нахождения больного в стационаре по поводу основного заболевания (плановых инвазивных вмешательств или декомпенсации основного заболевания) и занимало не более 90 мин., включая заполнение согласия пациента на участие в исследовании.

Статистический анализ данных проводился с использованием языка программирования R 3.6.0 и дополнительно подключаемых пакетов статистических функций. Проверка исследуемых показателей на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка с уровнем значимости 0,01. Непрерывные показатели представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [25%; 75%]. Для выявления статистически значимых различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо количественного признака использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Если групп сравнения было больше, чем две, то для выявления статистически значимых различий между ними по уровням непрерывных показателей использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. В случае выявления значимых различий между всеми группами проводили множественные парные сравнения групп с использованием критерия Манна-Уитни, применяемого с поправкой Холма на множественные сравнения. Для оценки взаимосвязи параметров определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости для проверяемых статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Из 152 обследованных нами больных 107 (70%) пациентов с абдоминальным ожирением соответствовали критериям включения (табл. 1).

Окружность талии значимо коррелировала с ВЖТ ($r=0,79$; $p<0,0001$), однако она была лишь косвенным показателем наличия висцерального ожирения, т.к. ее значения могли быть повышены за счет под-

Table 1. Characteristics of patients (n = 107)
Таблица 1. Характеристика пациентов (n=107)

Параметр	Значение
Возраст, лет	63 [56;69]
Мужчины, %	49,5
ИМТ, кг/м ²	32,7 [30,1;36,4]
ВЖТ, %	15 [12;18]
ЭЖТ, мм	7 [6;9]
Триглицериды, ммоль/л	1,54 [1,14;2,10]
Глюкоза, ммоль/л	5,98 [5,50;6,92]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,08 [0,89;1,38]
ИБС+АГ, %	55,1
АГ+НРС, %	21,5
Только АГ, %	15,9
Изолированные НРС, %	4,67
Только ИБС, %	2,8
Данные представлены в виде Me [25%; 75%], если не указано иное. р-значения приведены для критерия Манна-Уитни или двухстороннего критерия Фишера	
ИМТ – индекс массы тела, ВЖТ – висцеральная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, НРС – нарушения ритма сердца	

кожной жировой ткани, располагающейся в абдоминальной области.

В связи с этим мы разделили 107 больных из группы абдоминального ожирения на 2 подгруппы в зависимости от содержания ВЖТ – выше медианы ($\geq 14\%$) и ниже, или равно медиане ($\leq 13\%$). Медиана содержания висцеральной жировой ткани была рассчитана при обследовании всех 152 больных и составила 13%.

Содержание висцеральной жировой ткани ниже медианы было выявлено у 42 больных, содержание висцеральной жировой ткани выше медианы – у 65 больных. При этом среди больных с содержанием ВЖТ выше медианы преобладали мужчины, а в группе с содержанием ВЖТ ниже медианы – женщины ($p<0,001$).

Содержание ВЖТ выше медианы сочеталось с большей толщиной ЭЖТ и превышающими референтные значения уровнями ТГ и глюкозы, напротив, содержание ХС-ЛПВП было статистически значимо ниже у лиц с большим содержанием ВЖТ. Характеристика групп представлена в табл. 2.

Для подтверждения наличия взаимосвязи висцеральной жировой ткани с изучаемыми параметрами мы провели корреляционный анализ по Спирмену (табл. 3), по всем параметрам была выявлена значимая корреляция.

При этом, как показано в табл. 4, нарастание ИМТ от 1 до 3 степени не отражало степень тяжести мета-

Table 2. Characteristics of patients with abdominal obesity, depending on the content of visceral adipose tissue

Таблица 2. Характеристика больных с абдоминальным ожирением в зависимости от содержания ВЖТ

Параметр	ВЖТ ≤13% (n=42)	ВЖТ ≥14% (n=65)	p
Мужчины, %	37,8	76,4	<0,001
ИМТ, кг/м ²	30,5 [27,8;33,2]	33,7 [31,8;37,3]	<0,001
ВЖТ, %	11 [10;12]	18 [16;20]	<0,001
ЭЖТ, мм	6 [5;8]	8 [6;9,25]	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,32 [1,02;1,50]	1,76 [1,27;2,38]	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,59 [5,11;6,16]	6,30 [5,78;7,87]	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,31 [1,07;1,58]	0,945 [0,85;1,21]	<0,001

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%], если не указано иное.
p-значения приведены для критерия Манна-Уитни

ИМТ – индекс массы тела, ВЖТ – висцеральная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

болических нарушений и не сочеталось с нарастанием содержания висцеральной жировой ткани.

Обсуждение

Результаты ряда исследований показали, что ИМТ не всегда ассоциируется с избыточным содержанием жировой ткани. Одним из первых таких исследований была работа испанских ученых А. Romero-Corral и соавт., включавшем лиц в возрасте старше 20 лет (n=6171) с нормальным ИМТ (18,5-24,9 кг/м²), в котором были проведены оценка жирового состава тела при помощи биоимпедансного метода и биохимический анализ крови, а также дана оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Все обследованные были разделены на группы в соответствии с содержанием жировой ткани в организме: в группе с высоким содержанием жировой ткани (>23,1% у мужчин и >33,3% у женщин) метаболический син-

Table 3. Correlation between the proportion of visceral adipose tissue and the studied parameters

Таблица 3. Корреляция между ВЖТ и исследуемыми параметрами

Параметр	Коэффициент корреляции Спирмена (r) для ВЖТ	p
ИМТ, кг/м ²	0,71	<0,001
ОТ, см	0,79	<0,001
ЭЖТ, мм	0,39	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	0,40	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	0,40	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	-0,31	<0,001

ИМТ – индекс массы тела, ВЖТ – висцеральная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

дром (абдоминальное ожирение, уровни глюкозы и триглицеридов, превышающие референсные значения и ХС ЛВП ниже референсных значений) встречался в 4 раза чаще по сравнению с группой с нормальным содержанием жировой ткани в организме. В ходе длительного наблюдения (медиана которого составила 8,8 лет) было установлено, что ожирение с нормальным ИМТ и высоким содержанием жировой ткани ассоциировалось с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности. Женщины с ожирением и нормальным ИМТ умирали в 2,2 раза чаще по сравнению с теми, кто имел нормальное содержание жировой ткани в организме, при этом риск смерти пропорционально нарастал вместе с увеличением доли жировой ткани. Увеличение риска смерти не зависело от наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии [7, 17].

Исходя из полученных данных, следует, что диагноз ожирения на индивидуальном уровне требует определения процентного содержания жировой ткани в организме и данных о локализации избыточного содержания жировой ткани, в связи с чем акцент стали

Table 4. Characteristics of patients with different degrees of obesity

Таблица 4. Характеристика больных с разными степенями ожирения

Параметры	Ожирение			p
	1 степень (n=46)	2 степень (n=20)	3 степень (n=15)	
ИМТ, кг/м ²	32,2 [31,4;32,9]	37,0 [36,1;38,8]	42,4 [41,5;45,1]	<0,001
Окружность талии, см	111 [106;116]	116 [111;123]	127 [123;135]	0,008
ВЖТ, %	16,5 [13,0;19,0]	18,5 [14,8;25,0]	16,0 [13,5;17,5]	0,121
ЭЖТ, мм	7,3 [6,0;8,8]	8,0 [6,0;9,0]	9,0 [8,0;10,0]	0,123
Триглицериды, ммоль/л	1,61 [1,19;1,97]	1,92 [1,16;2,60]	1,66 [1,36;2,17]	1,000
Глюкоза, ммоль/л	6,25 [5,61;7,60]	6,19 [5,62;6,70]	6,15 [5,31;7,58]	1,000
ХС ЛВП, ммоль/л	1,05 [0,89;1,38]	1,10 [0,92;1,30]	1,07 [0,82;1,23]	0,256

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]. p-значение для попарных множественных сравнений групп

ИМТ – индекс массы тела, ВЖТ – висцеральная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

Table 5. Classification of the risk of developing cardiovascular diseases and poor prognosis depending on the proportion of visceral adipose tissue and concomitant metabolic disorders

Таблица 5. Классификация риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятного прогноза в зависимости от содержания ВЖТ и сопутствующих метаболических нарушений

Степень риска	Нарушения
Низкий риск	- ВЖТ < 14% - Нет метаболических нарушений*
Умеренный риск	- ВЖТ > 14% - Есть метаболические нарушения - Нет атерогенной дислипидемии*
Высокий риск	- ВЖТ > 14% - Есть атерогенная дислипидемия
Очень высокий риск	- ВЖТ > 14% - Есть атерогенная дислипидемия - Сахарный диабет 2 типа или ИБС

*Под метаболическими нарушениями понимаются изменения, характерные для висцерального ожирения: уровни триглицеридов, глюкозы, превышающие референсные значения, уровень ХС ЛВП ниже референсных значений. Если кроме вышеперечисленных нарушений имеется также повышение холестерина липопротеинов низкой плотности, то в литературе это определяется как атерогенная дислипидемия, состояние, интенсивно способствующее прогрессированию и развитию атеросклероза [19].

делать на абдоминальное ожирение, которое позволяло более четко стратифицировать риск больных.

Использование КТ и МРТ позволило количественно определить висцеральную жировую ткань, именно с ее накоплением связывают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и предшествующих им метаболических нарушений [3]. Однако недостатками КТ и МРТ исследований в рамках выявления больных с висцеральным ожирением являются их высокая стоимость и недоступность в широкой клинической практике, наличие лучевой нагрузки, что затрудняет проведение исследований в динамике и у детей.

Мы использовали биоимпедансный метод для оценки содержания ВЖТ у больных с абдоминальным ожирением. В рамках исследования было выявлено, что больные с абдоминальным ожирением существенно различаются между собой по содержанию ВЖТ. При этом содержание ВЖТ, превышающее медиану, сочеталось с худшими показателями ХС ЛВП, триглицеридов, глюкозы, а также с содержанием эпи-

кардиальной жировой ткани, превышающими принятые нормальные значения. Несмотря на корреляцию ИМТ и окружности талии с ВЖТ, данные показатели не способны предсказать избыточное содержание последней [3]. Биоимпедансный метод представляется доступным и эффективным для определения висцерального ожирения в работе практикующего врача. Определение ЭЖТ с помощью эхокардиографии и метаболических показателей, входящих в понятие атерогенной дислипидемии [7], существенно повышает точность стратификации риска больных с ожирением. В связи с этим, опираясь на данные литературы и результаты данной и ранее выполненных работ [18-21], мы предлагаем для обсуждения вариант новой классификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятного прогноза в зависимости от содержания висцеральной жировой ткани и сопутствующих метаболических нарушений (табл. 5).

Закключение

Результаты нашей работы продемонстрировали, что лица с абдоминальным ожирением являются гетерогенными по содержанию ВЖТ. При этом содержание ВЖТ выше медианы сопровождается значимыми для развития и прогрессирования атеросклероза метаболическими нарушениями. По нашим данным нарастание ИМТ у лиц с ожирением не связано с нарастанием ВЖТ и увеличением тяжести метаболических нарушений.

Эти данные еще раз подтверждают, что ИМТ не позволяет оценивать содержание висцеральной жировой ткани. Использование биоимпедансного метода в определении доли ВЖТ позволило выявить группу лиц с ее содержанием выше медианы, что сочеталось с увеличенной толщиной ЭЖТ и повышением уровней триглицеридов и глюкозы выше референсных значений и сниженным уровнем ХС ЛВП.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

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. Powell-Wiley T, Poirier P, Burke L, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-1010. DOI:10.1161/CIR.0000000000000973.
2. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018;137(13):1391-406. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
3. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715-25. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
4. Omura-Ohata Y, Son C, Makino H, et al. Efficacy of visceral fat estimation by dual bioelectrical impedance analysis in detecting cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):137. DOI:10.1186/s12933-019-0941-y.
5. Okorokov PL, Vasyukova OV, Vorontsov AV. The methods for the characteristic of adipose tissue in the organism and their clinical significance. *Problems of Endocrinology* 2014;60(3):53-8 (In Russ.) [Окороков П.Л., Васюкова О.В., Воронцов А.В. Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение. *Проблемы Эндокринологии*. 2014;60(3):53-8]. DOI:10.14341/probl201460353-58.
6. Body composition analyzer/body fat analyzer and calorie tracker. Section 6.1 Stayhealthy BC1 and Stayhealthy/Fitness Expert BC2, Body composition analyzer 510K submission [cited 2020 Jun 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf5/K052522.pdf.
7. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2010;31(6):737-46. DOI:10.1093/eurheartj/ehp487.
8. Jung CH, Lee WJ, Song K. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? *Korean J Intern Med*. 2017;32(4):611-21. DOI:10.3904/kjim.2016.259.
9. Dhana K, Koolhaas CM, van Rossum E, et al. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154273. DOI:10.1371/journal.pone.0154273.
10. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
11. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29(S1):S3-S14. DOI:10.1002/2327-6924.12510.
12. Ozhan H, Alemdar R, Caglar O, et al. MELEN Investigators. Performance of bioelectrical impedance analysis in the diagnosis of metabolic syndrome. *J Investig Med*. 2012;60(3):587-91. DOI:10.2310/JIM.0b013e318244e2d9.
13. Rodríguez AS, Soidán JG, Gómez JA, et al. Metabolic syndrome and visceral fat in women with cardiovascular risk factor. *Nutr Hosp*. 2017;34(4):863-8. DOI:10.20960/nh.1085.
14. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421. DOI:10.1161/circ.106.25.3143.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.
16. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003;11(2):304-10. DOI:10.1038/oby.2003.45.
17. Oliverosa E, Somers VK, Sochor O, et al. The Concept of Normal Weight Obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):4260-33. DOI:10.1016/j.pcad.2013.10.003.
18. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404. DOI:10.1152/physrev.00033.2011.
19. Miklishanskaya SV, Zolozova EA, Safiullina AA, Mazur NA. Visceral obesity in patients with different body mass indices. *Therapist*. 2020;(8):66-70 (In Russ.) [Миклишанская С.В., Золозова Е.А., Сафиуллина А.А., Мазур Н.А. Висцеральное ожирение у больных с различными индексами массы тела. *Лечащий Врач*. 2020;(8):66-70]. DOI:10.26295/OS.2020.19.39.011.
20. Miklishanskaya SV, Saidova MA, Orlovsky AA, et al. Differences in the accumulation of visceral and epicardial adipose tissue in patients with and without coronary heart disease. *Russian Medical Journal*. 2021;(2):13-7 (In Russ.) [Миклишанская С.В., Саидова М.А., Орловский А.А., Сычев А.В., и др. Различия в накоплении висцеральной и эпикардальной жировой ткани у больных с ишемической болезнью сердца и без нее. *Русский Медицинский Журнал*. 2021;(2):13-7].
21. Miklishanskaya SV, Zolozova EA, Orlovsky AA, et al. Substantiation of the need to create a new classification of obesity. *Therapist*. 2021;7(24):58-62 (In Russ.) [Миклишанская С.В., Золозова Е.А., Орловский А.А., и др. Обоснование необходимости создания новой классификации ожирения. *Лечащий Врач*. 2021;(7):58-62]. DOI:10.51793/OS.2021.24.7.011.

About the Authors/Сведения об авторах:

Миклишанская Софья Владимировна [Sofia V. Miklishanskaya]
eLibrary SPIN 2843-1855, ORCID0000-0002-1009-099X
Соломасова Лилия Владимировна [Lilia V. Solomasova]
ORCID0000-0001-8362-6946
Орловский Алексей Александрович [Alexey A. Orlovsky]
eLibrary SPIN 9976-1620, ORCID0000-0002-0794-4683

Насонова Светлана Николаевна [Svetlana N. Nasonova]
eLibrary SPIN 5423-0041, ORCID 0000-0002-0920-7417
Мазур Николай Алексеевич [Nikolai A. Mazur]
eLibrary SPIN 2391-0976, ORCID0000-0003-0984-1562

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Догоспитальный период у больных COVID-19: кардиоваскулярная коморбидность и фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний в период первой эпидемической волны (данные госпитального регистра)

Марцевич С.Ю.¹, Лукьянов М.М.¹, Пулин А.А.², Кутишенко Н.П.^{1*}, Андреев Е.Ю.¹, Воронина В.П.¹, Диндикова В.А.¹, Дмитриева Н.А.¹, Загребельный А.В.¹, Лерман О.В.¹, Макоева А.Н.¹, Окшина Е.Ю.¹, Смирнов А.А.¹, Кудряшов Е.В.¹, Будаева И.В.¹, Никошнова Е.С.¹, Карпов О.Э.², Драпкина О.М.¹

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

² Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Цель. На основании данных регистра больных COVID-19 и внебольничной пневмонией (ВБП) провести анализ длительности догоспитального периода, кардиоваскулярной коморбидности и качества догоспитальной фармакотерапии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы. В исследование включались пациенты, поступившие в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ с предполагаемым, либо подтвержденным диагнозом COVID-19 и/или ВБП. Для оценки догоспитальной терапии использовалась информация из историй болезни и информация, полученная при опросе пациентов в стационаре или при телефонном контакте через 1-2 нед после выписки. Длительность догоспитального этапа определялась от даты появления клинической симптоматики коронавирусной инфекции до даты госпитализации.

Результаты. Средний возраст пациентов ($n=1130$; 579 [51,2%] мужчин и 551 [48,8%] женщина) составил $57,5 \pm 12,8$ лет. Догоспитальный этап составил 7,0 (5,0; 10,0) сут и существенно не различался у пациентов с наличием и отсутствием ССЗ, но был значимо короче у умерших, чем у выживших пациентов, а также у лиц, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Как минимум одно ССЗ имели 583 (51,6%) пациента, кардиоваскулярная коморбидность регистрировалась у 222 (42,7%) больных артериальной гипертензией (АГ), у 210 (95,5%) – с ишемической болезнью сердца (ИБС), у 104 (91,2%) – с фибрилляцией предсердий (ФП). Включение в анализ некардиальных хронических заболеваний привело к увеличению общей доли пациентов с сопутствующими заболеваниями до 65,8%. Примерно четверть пациентов с АГ не получали антигипертензивной терапии, выявлена низкая доля пациентов, получавших антиагреганты и статины при ИБС – 53% и 31,8% соответственно, антикоагулянты при ФП – 50,9%.

Заключение: Период от возникновения симптомов заболевания до госпитализации был значимо короче у умерших, чем у выживших пациентов, а также у лиц, которым потребовалось проведение ИВЛ. Доля лиц с наличием в анамнезе хотя бы одного ССЗ составляла примерно половину от всей когорты пациентов. У пациентов с ССЗ до заболевания COVID-19 на догоспитальном этапе регистрировалась низкая частота назначения антигипертензивных препаратов, статинов, антиагрегантов и антикоагулянтов (у пациентов с ФП).

Ключевые слова: госпитальный проспективный регистр, коронавирусная инфекция, COVID-19, внебольничная пневмония, сердечно-сосудистые заболевания, коморбидность, фармакотерапия, исходы.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Пулин А.А., Кутишенко Н.П., Андреев Е.Ю., Воронина В.П., Диндикова В.А., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Лерман О.В., Макоева А.Н., Окшина Е.Ю., Смирнов А.А., Кудряшов Е.В., Будаева И.В., Никошнова Е.С., Карпов О.Э., Драпкина О.М. Догоспитальный период у больных COVID-19: кардиоваскулярная коморбидность и фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний в период первой эпидемической волны (данные госпитального регистра). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):873-879. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-13.

Prehospital Period in Patients with COVID-19: Cardiovascular Comorbidity and Pharmacotherapy During the First Epidemic Wave (Hospital Registry Data)

Martsevich S.Yu.¹, Lukyanov M.M.¹, Pulin A.A.², Kutishenko N.P.^{1*}, Andreenko E.Yu.¹, Voronina V.P.¹, Dindikova V.A.¹, Dmitrieva N.A.¹, Zagrebelsky A.V.¹, Lerman O.V.¹, Makoveeva A.N.¹, Okshina E.Yu.¹, Smirnov A.A.¹, Kudryashov E.V.¹, Budaeva I.V.¹, Nikoshnova E.S.¹, Karpov O.E.², Drapkina O.M.¹

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

² N. I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

Aim. Based on the data from the register of patients with COVID-19 and community-acquired pneumonia (CAP), analyze the duration of the prehospital period, cardiovascular comorbidity and the quality of prehospital pharmacotherapy of concomitant cardiovascular diseases (CVD).

Material and methods. Patients were included to the study which admitted to the FSBI "NMHC named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation with a suspected or confirmed diagnosis of COVID-19 and/or CAP. The data for prehospital therapy, information from medical histories and a patients' survey in the hospital or by telephone contact 1-2 weeks after discharge were study. The duration of the prehospital stage was determined from the date of the appearance of clinical symptoms of coronavirus infection to the date of hospitalization.

Results. The average age of the patients ($n=1130$; 579 [51.2%] men and 551 [48.8%] women) was 57.5 ± 12.8 years. The prehospital stage was

7 (5,0; 10,0) days and did not differ significantly in patients with the presence and absence of CVD, but was significantly less in the deceased than in the surviving patients, as well as in those who required artificial lung ventilation (ALV). 583 (51.6%) patients had at least one CVD. Cardiovascular comorbidity was registered in 222 (42.7%) patients with hypertension, 210 (95.5%) patients with coronary heart disease (CHD), 104 (91.2%) patients with atrial fibrillation (AF). The inclusion of non-cardiac chronic diseases in the analysis led to an increase in the total proportion of patients with concomitant diseases to 65.8%. Approximately a quarter of hypertensive patients did not receive antihypertensive therapy, a low proportion of patients receiving antiplatelet agents and statins for CHD was revealed – 53% and 31.8%, respectively, anticoagulants for AF – 50.9%.

Conclusion. The period from the onset of symptoms to hospitalization was significantly shorter in the deceased than in the surviving patients, as well as in those who required ALV. The proportion of people with a history of at least one CVD was about half of the entire cohort of patients. In patients with CVD before COVID-19 disease, a low frequencies of prescribing antihypertensive drugs, statins, antiplatelet agents and anticoagulants (in patients with AF) were recorded at the prehospital stage.

Key words: hospital prospective registry, coronavirus infection, COVID-19, community-acquired pneumonia, cardiovascular diseases, comorbidity, pharmacotherapy, outcomes.

For citation: Martsevich S.Yu., Lukyanov M.M., Pulin A.A., Kutishenko N.P., Andreenko E.Yu., Voronina V.P., Dindikova V.A., Dmitrieva N.A., Zagrebelnyy A.V., Lerman O.V., Makoveeva A.N., Okshina E.Yu., Smirnov A.A., Kudryashov E.V., Budaeva I.V., Nikoshnova E.S., Karpov O.E., Drapkina O.M. Prehospital Period in Patients with COVID-19: Cardiovascular Comorbidity and Pharmacotherapy During the First Epidemic Wave (Hospital Registry Data). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):873-879. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-13.

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

Received/Поступила: 16.11.2021

Accepted/Принята в печать: 20.12.2021

Введение

Российская Федерация (РФ) занимает пятое место в мире и первое место в Европе по общему числу случаев COVID-19 и смертей от этого заболевания [1]. Методология создания медицинских регистров пациентов с определенной патологией широко используется для оценки факторов риска, анализа основных клинических проявлений и осложнений, ближайших и отдаленных исходов [2]. В условиях пандемии COVID-19 во многих странах, в том числе и в РФ, наблюдается активное создание регистров пациентов, перенесших COVID-19, в которых оцениваются клиническое течение этого заболевания и сопутствующей патологии, лечение и исходы в клинической практике [3-5].

В связи с различием эпидемиологической ситуации, социально-экономических условий и других факторов нельзя быть уверенным в том, что клинические характеристики и определенные показатели тяжести заболевания и исходов у пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19, в нашей стране будут соответствовать данным, которые получены в других странах, в частности, в Китае, Европе или Америке [6-8]. В то же время четкое понимание клинической картины госпитализированных с COVID-19 пациентов, выявление факторов, с которыми связана тяжесть и неблагоприятные исходы заболевания, имеют первостепенное значение для выработки соответствующих клинических решений (клинических рекомендаций). Кроме того, эти данные могут быть востребованы для эффективного управления общественным здравоохранением, грамотного формирования потребности в обеспечении необходимыми ресурсами.

В созданном в России на этапе начала пандемии COVID-19 госпитальном проспективном регистре ТАРГЕТ-ВИП была поставлена цель изучить клинико-анамнестические характеристики, структуру коморбидности, исходы госпитального и последующего амбулаторного лечения у пациентов с предполагаемой или подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19) и/или внебольничной пневмонией (ВБП) [9,10]. Кроме того, данные этого наблюдательного исследования позволили оценить качество медикаментозной терапии на всех этапах лечения, определить группы пациентов высокого риска развития фатальных и нефатальных осложнений.

В данной работе была поставлена цель на основании данных регистра больных COVID-19 и ВБП провести анализ длительности догоспитального периода, кардиоваскулярной коморбидности и качества догоспитальной фармакотерапии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы

В наблюдательное исследование ТАРГЕТ-ВИП (NCT04522076) были включены все пациенты (n=1130), госпитализированные в ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (НМХЦ) с подозрением на коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 с предполагаемым, либо подтвержденным диагнозом COVID-19 и/или ВБП. Период включения определялся сроком работы инфекционных отделений НМХЦ, перепрофилированных для приема больных COVID-19 (с 06.04.2020 по 02.07.2020 гг.). В четко обозначенные сроки после выписки из стационара выполнялись телефонные кон-

такты или с самим пациентом, или его родственниками для получения дополнительной информации о самочувствии, новых заболеваниях и получаемой терапии. Согласно протоколу исследования первые телефонные контакты выполнялись примерно через 1-2 нед после выписки пациента для уточнения догоспитальной фармакотерапии сопутствующих заболеваний, как сердечно-сосудистых, так и некардиальных. Эта работа осуществлялась сотрудниками ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России (НМИЦ ТПМ).

Основные правила организации, проведения и сбора информации о пациентах в данном регистре были подробно представлены в предыдущих публикациях [9, 10]. Пакет документов исследования, а также все материалы, предназначенные для пациента (информированное согласие, анкеты для телефонных контактов), были одобрены независимыми этическими комитетами обоих учреждений: НМХЦ и НМИЦ ТПМ. Все пациенты на этапе включения в регистр в письменной форме давали добровольное информированное согласие на участие в наблюдательном исследовании.

При сборе информации для оценки догоспитальной терапии использовались данные историй болезни и сведения, полученные при опросе пациентов в стационаре или при телефонном контакте примерно через 1-2 нед после выписки. Длительность догоспитального этапа определялась от даты появления клинической симптоматики коронавирусной инфекции до даты госпитализации.

Назначения медикаментозной терапии по поводу ССЗ на догоспитальном этапе учитывали на основании соответствующей информации в истории болезни и/или по данным дополнительного опроса пациентов (в стационаре или по телефону в течение первой недели после выписки).

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США) и Stata 15.0. Для описательной статистики количественных данных использованы средние значения при нормальном распределении и среднеквадратичные отклонения при распределении, отличном от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах (25%;75%), для описания качественных данных – доли (проценты). Для аналитической статистики применялись критерий Манна-Уитни (при сравнении количественных показателей в двух подгруппах), критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера (при сравнении качественных показателей), z-критерий для сравнения пропорций. Показатель отношения шансов (ОШ) представлен с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В регистр больных COVID-19 и ВБП включены 1130 пациентов, средний возраст которых составил $57,5 \pm 12,8$ лет. По гендерному составу сформированная когорта в целом была сбалансированной: 579 (51,2%) мужчин и 551 (48,8%) женщина. Диагноз COVID-19 был установлен по данным теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или компьютерной томографии органов грудной клетки у 91,3% пациентов, при этом признаки ВБП выявлены в 89,2% случаев. Диагноз COVID-19 только на основании положительных результатов теста ПЦР при отсутствии изменений при компьютерной томографии был установлен у 24 (2,1%) пациентов. Следует отметить, что к моменту выписки у 42 (3,7%) пациентов не были подтверждены ни COVID-19 по данным теста ПЦР, ни предполагаемая ВБП. Кроме того, еще у 56 пациентов (5%) при обследовании был исключен вирусный характер пневмонии.

В табл. 1 представлена уточненная информация о ССЗ заболеваний пациентов регистра ТАРГЕТ-ВИП, при этом 51,6% пациентов имели как минимум одно ССЗ. Также представлена информация о количестве пациентов с двумя и более сердечно-сосудистыми патологиями из числа четырех наиболее часто встречающихся: артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), фибрилляции предсердий (ФП) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Кардиоваскулярная коморбидность регистрировалась у 222 (42,7%) пациентов с АГ, у 210 (95,5%) – с

Table 1. Frequency of cardiovascular diseases in persons included in the TARGET-VIP registry (n=1130)

Таблица 1. Частота ССЗ среди лиц, включенных в регистр ТАРГЕТ-ВИП (n=1130)

Диагноз	Число больных	Число больных с сердечно-сосудистой коморбидностью
АГ, n (%)	534 (47,3)	222 (42,7)
ИБС, n (%)	220 (19,5)	210 (95,5)
ХСН, n (%)	110 (9,7)	110 (100)
ФП, n (%)	114 (10,1)	104 (91,2)
ИМ, n (%)	56 (5,0)	48 (85,7)
ОНМК, n (%)	45 (4,0)	45 (100)
Пороки сердца, n (%)	8 (0,7)	8 (100)
Кардиомиопатии, n (%)	9 (0,8)	9 (100)
Атеросклероз сонных артерий / артерий нижних конечностей, n (%)	13 (1,2)	13 (100)
Все пациенты с ССЗ, n (%)	583 (51,6)	
АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, БЦА – брахиоцефальные артерии, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания		

ИБС, у 104 (91,2%) – с ФП и фактически у всех пациентов с ХСН. У больных АГ (n=534) сочетание с ИБС имело место в 191 (35,8%) случае, с ХСН – в 99 (18,5%) и с ФП – в 88 (16,8%) случаев. Для больных ИБС (n=220) сочетание с АГ зафиксировано в 191 (86,8%) случаев, с ХСН – в 98 (45,5%) и с ФП – в 84 (38,2%) случаев. У большинства пациентов с ХСН (n=110) регистрировались АГ (90,0%) и ИБС (89,1%), а примерно у половины – ФП (47,3%), похожая картина отмечалась и у пациентов с ФП (n=114) – три четверти пациентов имели АГ и ИБС – 77,2% и 73,7% соответственно, а примерно половина пациентов – ХСН (45,6%). Среди пациентов с ИБС, перенесших ранее инфаркт миокарда (ИМ), кардиоваскулярная коморбидность (с учетом вышеперечисленной сердечно-сосудистой патологии) была выявлена у 48 из 56 (85,7%) пациентов, у 6 больных COVID-19 отмечены в анамнезе как ИМ, так и перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

На рис. 1 представлена частота сочетания ССЗ. Сочетания двух и более ССЗ, в том числе АГ, ИБС, ХСН и ФП регистрировались у 40% пациентов, у остальных было зарегистрировано только одно ССЗ. Включение в данный анализ по коморбидности некардиальных хронических заболеваний привело к увеличению общей доли пациентов с сопутствующими заболеваниями до 65,8%.

Продолжительность периода от начала заболевания и до госпитализации составила 7 (5; 10) сут. Догоспитальный этап у пациентов с ССЗ продолжался в среднем $8,4 \pm 6,2$ сут, а у пациентов без ССЗ – $8,3 \pm 5,7$ сут, статистически значимых различий не было выявлено ($p=0,82$). У пациентов старшей возрастной группы (>65 лет) и более молодых пациентов догоспитальные этапы также существенно не отличались, и составили 7,0 (5,0; 10,0) и 7,0 (4,0; 11,0) сут соответственно ($p=0,91$). Однако статистически значимые различия в отношении продолжительности догоспитального этапа были выявлены для пациентов с тяжелым течением заболевания. У пациентов с летальным исходом продолжительность периода от начала заболевания и до госпитализации была существенно короче, и составила 4,5 (3,8; 7,0) сут, в то время как у выживших – 7,0 (5,0; 10,0) сут ($p=0,005$). Для лиц с тяжелым течением заболевания, которым потребовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) догоспитальный этап был также короче по сравнению с пациентами, которым ИВЛ не проводилась [6,0 (4,0; 8,0) против 7,0 (5,0; 10,0) сут соответственно; $p=0,0009$].

По данным медицинской документации стационара, отсутствовала информация о назначении на догоспитальном этапе кардиоваскулярной фармакотерапии при наличии ССЗ в 83 (14,2%) историях болезни, а

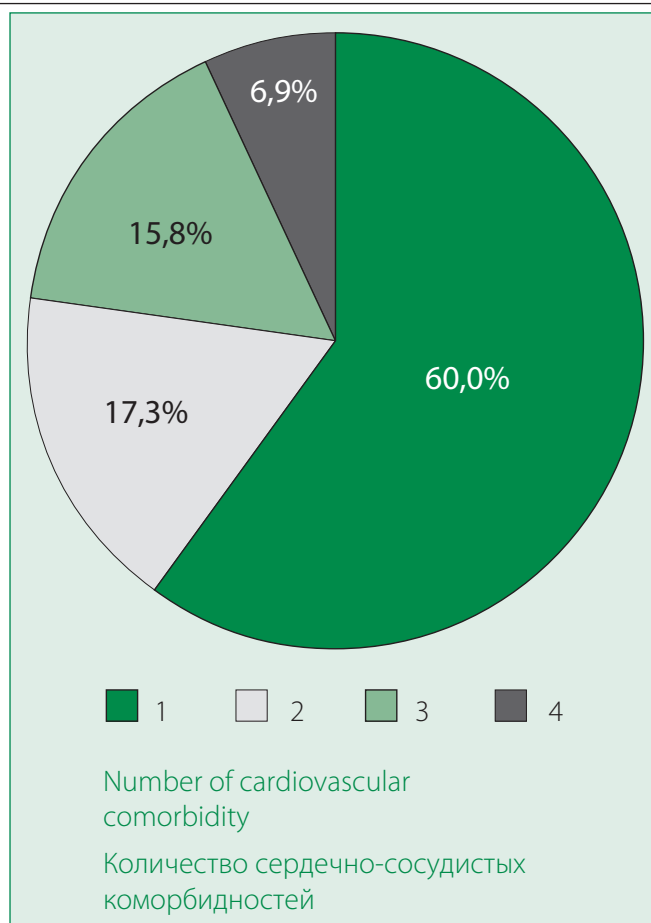


Figure 1. Frequency of cardiovascular comorbidity in patients with cardiovascular diseases (n = 583)

Рисунок 1. Частота сердечно-сосудистых коморбидностей у пациентов с ССЗ (n=583)

по результатам дополнительного опроса не было получено информации в 153 (26,2%) случаях. При объединении этих двух источников информации оказалось, что только у 48 из 583 (8,2%) пациентов не удалось получить сведения о медикаментозной терапии по поводу ССЗ. Основные сведения о препаратах, принимаемых пациентами на догоспитальном этапе для лечения ССЗ, представлены в табл. 2. Наиболее широко назначаемыми группами препаратов были бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), которые получали примерно треть пациентов с ССЗ. Нитраты, сердечные гликозиды и антагонисты кальция недигидропиридинового ряда получали лишь небольшое количество пациентов.

Более подробная информация о частоте назначения основных групп сердечно-сосудистых препаратов, имеющих положительное влияние на прогноз при конкретных ССЗ, представлена в табл. 3. Частота соответствующей клиническим рекомендациям фармакотерапии была недостаточной: примерно четверть пациентов с АГ не получали антигипертензивной терапии,

Table 2. Frequency of prescribing the main groups of drugs for cardiovascular diseases at the prehospital stage (according to the medical history and additional patient survey; n=583)

Таблица 2. Частота назначения основных групп лекарственных препаратов по поводу ССЗ на догоспитальном этапе (по данным истории болезни и дополнительного опроса пациентов; n=583)

Группы лекарственных препаратов	Число назначений
ИАПФ, n (%)	181 (31,0)
БРА, n (%)	158 (27,1)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	224 (38,4)
Статины, n (%)	111 (19,0)
Антиагреганты, n (%)	160 (27,4)
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, n (%)	119 (20,4)
Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, n (%)	17 (2,9)
Диуретики (тиазидные), n (%)	104 (17,8)
Диуретики (нетиазидные), n (%)	38 (6,5)
Антагонисты альдостероновых рецепторов, n (%)	26 (4,5)
Антикоагулянты, n (%)	74 (12,7)
Нитраты, n (%)	17 (2,9)
Сердечные гликозиды, n (%)	11 (1,9)
Альфа-адреноблокаторы, n (%)	26 (4,5)
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	

Table 3. Frequency of proper drug prescriptions for cardiovascular diseases at the prehospital stage (according to medical history and additional patient survey)

Таблица 3. Частота должных медикаментозных назначений по поводу ССЗ на догоспитальном этапе (по данным истории болезни и дополнительного опроса пациентов)

Медикаментозная терапия и показания к назначению	Число назначений
Антигипертензивная терапия при АГ	408 из 534 (76,4%)
ИАПФ/БРА при ХСН	65 из 110 (59,1%)
Бета-адреноблокаторы при ХСН	59 из 110 (53,6%)
Статины при ИБС	70 из 220 (31,8%)
Антиагреганты при ИБС без ФП	72 из 136 (53%)
ИАПФ/БРА при ИМ в анамнезе	40 из 56 (71,4%)
Бета-адреноблокаторы при ИМ в анамнезе	31 из 56 (55,4%)
Статины при ОНМК в анамнезе	13 из 45 (28,9%)
Антикоагулянты при ФП	58 из 114 (50,9%)
ИАПФ при ОНМК в анамнезе	10 из 45 (22,2%)
Все должные назначения при ССЗ	826 из 1426 (58%)
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	

очевидна низкая доля пациентов, получавших антиагреганты и статины при ИБС – 53% и 31,8% соответственно, антикоагулянты – при ФП (50,9%) или блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – при ХСН (59,1%). Бета-адреноблокаторы после перенесенного ИМ получали только половина пациентов и только четверть пациентов, перенесших ранее ОНМК, получали статины и ИАПФ.

Обсуждение

В настоящем исследовании представлены клинические характеристики пациентов, данные догоспитальной терапии сопутствующих ССЗ, длительности догоспитального периода, а также информация о госпитальной летальности пациентов с COVID-19, проходивших лечение в НМХЦ с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

На данном этапе не было выявлено различий в длительности догоспитального периода в группах пациентов с или без ССЗ в целом, однако у больных с более тяжелым и неблагоприятным в отношении исхода течением заболевания период от начала симптомов до необходимости госпитализации этот период был значимо короче, чем у больных с более благо-

приятным течением заболевания. Это косвенно могло отражать более быстрое и более тяжелое течение инфекции с самых первых дней заболевания у пациентов, которые в дальнейшем имели неблагоприятный исход. К сожалению, в большинстве доступных регистров вопрос о длительности догоспитального периода не обсуждался.

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями, по данным большинства регистров у пациентов, госпитализированных с COVID-19, являются АГ, ожирение, хронические ССЗ и сахарный диабет. Более молодой средний возраст пациентов в регистре ТАРГЕТ-ВИП может объяснить более низкий уровень коморбидности по сравнению с некоторыми другими исследованиями [11, 12]. Сравнение наших данных с данными других регистров, в которые были включены пациенты примерно той же возрастной категории, показало, что частота ССЗ и ожирения, а также другой патологии примерно совпадает, при этом наиболее близкие данные были получены при сравнении с данными регистра StopCOVID [5, 8]. Частыми сопутствующими заболеваниями в этом регистре были АГ (45,5%), ожирение (33,4%), хронические ССЗ (18,4%), в то же время 28,5% пациентов не сообщили о наличии

каких-либо сопутствующих заболеваний. В регистре ТАРГЕТ-ВИП доля пациентов без сопутствующих заболеваний составила 34,2%.

Качество назначенной кардиоваскулярной фармакотерапии на догоспитальном этапе у пациентов с сочетанием COVID-19 и ССЗ было недостаточным, в основном это касалось частоты назначения статинов при ИБС (31,8%) и ОНМК в анамнезе (28,9%), а также – ИАПФ при ОНМК в анамнезе (22,2%). Безусловно, это имеет значение в отношении прогноза для больных COVID-19 и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Этот факт получил свое четкое подтверждение в недавно опубликованных результатах отечественного регистра АКТИВ SARS-CoV-2, согласно которым лекарственные препараты, применяющиеся для лечения сопутствующих заболеваний пациентов с новой коронавирусной инфекцией, по-разному влияют на течение инфекционного заболевания [13]. Со снижением риска летального исхода ассоциировался прием статинов у больных ИБС, ИАПФ/БРА, бета-адреноблокаторов у пациентов с ИБС, АГ и ХСН, а у пациентов с ФП положительное влияние на прогноз оказал прием оральных антикоагулянтов, преимущественно – прямых [13]. С одной стороны, частота назначения сердечно-сосудистых препаратов, выявленная в регистре ТАРГЕТ-ВИП, является отражением сложившейся ситуации в сфере оказания амбулаторно-поликлинической помощи пациентам с ССЗ, но с другой стороны, улучшение качества терапии и повышение ее соответствия клиническим рекомендациям является важным направлением для улучшения прогноза пациентов не только в отношении основного заболевания, но и в случаях присоединения интеркуррентной инфекции, в том числе инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В связи с этим на догоспитальном этапе (в среднем он составлял 8 сут) важны не только верификация диагноза COVID-19 и решение вопроса о назначения специфической терапии, но не теряет своей значимости и оценка качества фармакотерапии по поводу ССЗ, и, при необходимости, ее коррекция.

Таким образом, группа пациентов с сочетанием COVID-19 и ССЗ, являясь прогностически более неблагоприятной, требует тщательного наблюдения по поводу как кардиоваскулярной, так и некардиальной патологии в амбулаторных условиях. Для этой цели

исключительно важна система диспансерного наблюдения, поскольку при наличии мультиморбидности имеется несколько показаний к его выполнению [14].

Результаты данной работы позволят в дальнейшем изучить структуру сопутствующей патологии у больных, перенесших COVID-19, оценить качество медикаментозной терапии на амбулаторном этапе, проанализировать отдаленные исходы, выявить группы высокого риска развития фатальных и нефатальных осложнений, что может быть использовано для подготовки системы здравоохранения к следующей волне пандемии.

Ограничения исследования. Исследование носило наблюдательный характер, в статье представлена информация только о качестве фармакотерапии сопутствующих ССЗ на догоспитальном этапе. Она получена из историй болезни, при опросе пациентов в стационаре или при телефонном контакте примерно через 1-2 нед после выписки, при этом данные о продолжительности догоспитального этапа получены исключительно на основании опроса пациента.

Заключение

По данным регистра ТАРГЕТ-ВИП, у больных с COVID-19 период от возникновения симптомов заболевания до госпитализации был значимо короче у умерших, чем у выживших пациентов, а также у лиц, которым потребовалось проведение ИВЛ. Доля лиц с наличием в анамнезе хотя бы одного ССЗ составляла примерно половину от всей когорты пациентов. Частота назначения на догоспитальном этапе соответствующей современным клиническим рекомендациям значимой для улучшения прогноза кардиоваскулярной фармакотерапии (антигипертензивных препаратов, статинов, антиагрегантов и антикоагулянтов (у пациентов с ФП) была явно недостаточной.

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 Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

References / Литература

1. COVID-19 Coronavirus pandemic [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus>.
2. Boytsov SA, Martsevich SY, Kutishenko NP et al. Registers in cardiology: their principles, rules and real-word potential. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(1):4-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. 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.
3. Konradi AO, Villevalde SV, Duplyakov DV, et al. An open-label multicenter observational study (registry) of patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with involvement of the cardiovascular system or with baseline severe cardiovascular diseases: rationale, design, and implications for clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1):4287 (In Russ.) [Конради А.О., Вилле-вальде С.В., Дупляков Д.В., и др. Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики. Российский Кардиологический Журнал. 2021;26(1):4287]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4287.
4. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4165 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)": анализ 1000 пациентов. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):4165]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4165.
5. Munblit D, Nekliudov NA, Bugaeva P, et al. StopCOVID cohort: an observational study of 3,480 patients admitted to the Sechenov University hospital network in Moscow city for suspected COVID-19 infection. Clin Infect Dis. 2021;73(1):1-11. DOI:10.1093/cid/ciaa1535.
6. Fang L, Karakulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 2020;8(4):e21. DOI:10.1016/S2213-2660(20)30116-8.
7. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. Rev Clin Esp (Barc). 2020;220(8):480-94. DOI:10.1016/j.rceng.2020.07.003.
8. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: results from the Brazilian COVID-19 registry. Int J Infect Dis. 2021;107:300-10. DOI:10.1016/j.ijid.2021.01.019.
9. Drapkina OM, Karpov OE, Loukianov MM, et al. Experience of creating and the first results of the prospective hospital registry of patients with suspected or confirmed coronavirus infection (COVID-19) and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP). Preventive Medicine. 2020;23(8):6-13 (In Russ.) [Драпкина О.М., Карпов О.Е., Лукьянов М.М., и др. Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (TARGET-VIP). Профилактическая Медицина. 2020;23(8):6-13]. DOI:10.17116/profmed2020230816.
10. Drapkina OM, Karpov OE, Lukyanov MM, et al. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2727 (In Russ.) [Драпкина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М., и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (TARGET-VIP): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2020;19(6):2727]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2727.
11. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ. 2020;369:m1966. DOI:10.1136/bmj.m1966.
12. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369:m1985. DOI:10.1136/bmj.m1985.
13. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry («Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2»). Kardiologiya. 2021;61(9):20-32 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2). Кардиология. 2021;61(9):20-32]. DOI:10.18087/cardio.2021.9.n1680.
14. Drapkina OM, Drozdova LY, Boytsov SA, et al. Interim guidelines: "outpatient care for patients with chronic diseases subject to outpatient care in the context of the COVID-19 pandemic". Preventive Medicine. 2020;23(3-2):4-41 (In Russ.) [Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Бойцов С.А. и др. Временные методические рекомендации: "оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащими диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Профилактическая Медицина. 2020;23(3-2):4-41]. DOI:10.17116/profmed2020230324.

About the Authors / Сведения об Авторах:

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

Карпов Олег Эдуардович [Oleg E. Karpov]
ORCID 0000-0002-5227-0657

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

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

Пулин Андрей Алексеевич [Andrey A. Pulin]
ORCID 0000-0002-9499-4979

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]
ORCID 0000-0001-6395-2584

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

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

Диндикова Валерия Александровна [Valeria A. Dindikova]
ORCID 0000-0001-6826-860X

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

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

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

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

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

Смирнов Александр Андреевич [Alexander A. Smirnov]
ORCID 0000-0002-6061-2565

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

Будаева Ирина Владимировна [Irina V. Budaeva]
ORCID 0000-0002-4789-5863

Никошнова Елена Сергеевна [Elena S. Nikoshnova]
ORCID 0000-0003-0294-9618

Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии

Нелидова А.В., Ливзан М.А., Николаев Н.А., Кролевец Т.С.*

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время стала одной из важнейших проблем здравоохранения во всех странах мира вследствие высокой распространенности данного заболевания. В структуре смертности больных с НАЖБП первое место занимает не патология печени (цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома), а сердечно-сосудистые события: острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда. В исследованиях показано, что наличие выраженного фиброза печени (F3-4) при НАЖБП не только повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и на 69% повышает риск общей смертности за счет сердечно-сосудистых причин. Степень повышения риска связана со степенью активности неалкогольного стеатогепатита. В данной статье рассмотрены возможные патогенетические факторы формирования сердечно-сосудистых рисков у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, предложена идея стратификации сердечно-сосудистых рисков у данных пациентов с учетом изменений структуры печени (фиброза) и функции (клинико-биохимической активности) и описаны основные направления медикаментозного лечения с учетом общих патогенетических механизмов для неалкогольной жировой болезни печени и ССЗ. Обсуждена роль ожирения, локальных жировых депо, адипокинов, эндотелиальной дисфункции в качестве ведущих патогенетических факторов увеличения кардиоваскулярного риска у пациентов с НАЖБП. Среди патогенетически обоснованных препаратов в условиях поли- и коморбидности могут быть рассмотрены гиполипидемические (статины, фибраты), антагонисты рецептора ангиотензина II, бета-адреноблокаторы и др. По данным многочисленных исследований, становится очевидным, что оценка сердечно-сосудистых рисков у пациентов с НАЖБП позволит назначать кардиологические препараты, подбирая индивидуализированные схемы терапии с учетом формы НАЖБП, а с другой стороны – выстраивать курацию с учетом выявленных сердечно-сосудистых рисков.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, неалкогольная жировая болезнь печени, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Нелидова А.В., Ливзан М.А., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):880-888. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-14.

Cardiovascular Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Relationship and Pathogenetic Aspects of Pharmacotherapy

Nelidova A.V., Livzan M.A., Nikolaev N.A., Krolevets T.S.*

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The association of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular risk is currently one of the actively studied areas. The incidence of non-alcoholic fatty liver disease continues to grow worldwide. In the structure of mortality rate of patients with non-alcoholic fatty liver disease, the first place is occupied by cardiovascular events: stroke and myocardial infarction. Studies have shown that the presence of severe liver fibrosis (F3-4) in NAFLD not only increases the risk of cardiovascular diseases (CVD), but also increases the risk of overall mortality by 69% due to mortality from cardiovascular causes. The degree of increased risk is associated with the degree of activity of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Despite the large number of works on this topic, we do not have a clear opinion on the impact on cardiovascular risk, interaction and the contribution of various factors, as well as algorithms for managing patients with non-alcoholic fatty liver disease to reduce the risk of cardiovascular diseases. This article describes the pathogenetic factors of formation of cardiovascular risks in patients with non-alcoholic fatty liver disease, proposed the idea of stratification of cardiovascular risks in these patients, taking into account changes in the structure of the liver (fibrosis) and function (clinical and biochemical activity) and also it describes the main directions of drug therapy, taking into account the common pathogenetic mechanisms for non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases. The role of obesity, local fat depots, adipokines, and endothelial dysfunction as the leading pathogenetic factors of increased cardiovascular risk in patients with NAFLD is discussed. Among pathogenetically justified drugs in conditions of poly - and comorbidity, hypolipidemic (statins, fibrates), angiotensin II receptor antagonists, beta-blockers, etc. can be considered. According to numerous studies, it becomes obvious that the assessment of cardiovascular risks in patients with NAFLD will probably allow prescribing cardiological drugs, selecting individualized therapy regimens, taking into account the form of NAFLD, and on the other hand, building curation taking into account the identified cardiovascular risks.

Keywords: cardiovascular risk, non-alcoholic fatty liver disease, endothelial dysfunction.

For citation: Nelidova A.V., Livzan M.A., Nikolaev N.A., Krolevets T.S. Cardiovascular Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Relationship and Pathogenetic Aspects of Pharmacotherapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):880-888. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-14.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mts-8-90@mail.ru

Received/Поступила: 16.04.2020

Accepted/Принята в печать: 02.11.2020

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) определяется как приобретенное метаболическое заболевание, ассоциированное с инсулинорезистентностью, возникающее при отсутствии употребления пациентом алкоголя в гепатотоксических дозах, наследственных заболеваний или приема лекарственных препаратов, способствующих развитию стеатоза печени, что отражено как в российских, так и европейских рекомендациях [1-3]. НАЖБП включает в себя жировую дистрофию (стеатоз), неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени. Также выделяют 4 стадии фиброза при НАЖБП [2].

НАЖБП в настоящее время стала одной из важнейших проблем здравоохранения во всех странах мира из-за высокой распространенности данного заболевания и встречается почти у каждого третьего жителя нашей планеты. Так, в западных странах НАЖБП диагностируется у 20-30% населения, в странах Азии – у 5-18%, а в Российской Федерации более чем у 37% взрослого населения, обратившегося в амбулаторные лечебные учреждения, что обусловлено, прежде всего, высокой распространенностью метаболических факторов, участвующих в формировании данного заболевания [2, 4]. Более половины пациентов с НАЖБП не предъявляют жалоб, характерных для этого заболевания, и изменения в печени у них диагностируются случайно на основании результатов дополнительных исследований [3, 4]. Отсутствие специфических для НАЖБП симптомов затрудняет своевременную диагностику, и часто пациенты уже с диагностированной НАЖБП не проходят должного обследования для уточнения формы и стадии заболевания [4, 5]. Такие пациенты часто остаются недообследованы по НАЖБП [5-7]. Увеличение заболеваемости НАЖБП и ее склонность к прогрессированию определяют необходимость поиска эффективных неинвазивных и доступных методов диагностики этого заболевания с определением его форм и прогноза [4-9].

Патогенетические взаимосвязи НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний

В структуре смертности больных с НАЖБП первое место занимает не патология печени (цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома), а сердечно-сосудистые события: острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда [3, 10, 11]. В крупных эпидемиологических исследованиях показано, что НАЖБП связана с высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от их традиционных факторов риска, и является независимым фактором риска прогрессирования атеросклероза и формирования сердечно-сосудистых осложнений [12-15]. Наличие НАЖБП вне связи с другими факторами

риска увеличивает вероятность возникновения ССЗ в 4,12 раза по сравнению с пациентами без НАЖБП [16]. В исследованиях показано, что наличие выраженного фиброза печени (F3-4) при НАЖБП не только повышает риск ССЗ, но и на 69% повышает риск общей смертности от сердечно-сосудистых причин. Наличие у пациента неалкогольного стеатогепатита также увеличивает риск ССЗ, при этом степень повышения риска коррелирует с его активностью [17-19]. Однако опубликованные данные о влиянии стеатоза и более ранних стадий фиброза печени на сердечно-сосудистый риск не позволяют сделать однозначные выводы.

Таким образом, НАЖБП может рассматриваться не как самостоятельное гастроэнтерологическое заболевание, а как заболевание, требующее междисциплинарного подхода. Настоящий обзор подготовлен с целью систематизации имеющихся данных об общих факторах риска и патогенетических факторах ССЗ и НАЖБП, а также поиска ассоциативных связей между НАЖБП и риском ССЗ. В качестве возможных патогенетических факторов формирования сердечно-сосудистых рисков рассматриваются инсулинорезистентность, гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция, увеличение оксидативного стресса, системное воспаление и нарушения адипокинового профиля [3, 7, 20].

НАЖБП и ССЗ в настоящее время необходимо рассматривать с позиции общих факторов риска для данных патологических состояний. В российском эпидемиологическом исследовании у 76% амбулаторных пациентов с НАЖБП имела место атерогенная дислипидемия, у 70% – артериальная гипертензия [2, 21]. Установлена связь между НАЖБП и ранним атеросклерозом при наличии инсулинорезистентности. У пациентов с НАЖБП выявлены изменения поток-опосредованной дилатации, увеличение толщины комплекса интима-медиа, которые являются проявлениями эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [22, 23].

Развитие неалкогольного стеатогепатита у пациента с НАЖБП увеличивает общую смертность на 35-85% и в 5 раз увеличивает риск смерти от ССЗ независимо от всех других сердечно-сосудистых рисков [24-28]. Повышение уровня трансаминаз и γ -глутамилтранспептидазы являются независимыми предикторами развития ССЗ и смерти от сердечно-сосудистых осложнений, хотя неалкогольный стеатогепатит не всегда сопровождается повышением уровня печеночных проб [29]. У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом выше риск ССЗ и в 5 раз выше смертность от них [26].

При неалкогольном стеатогепатите нарушается обмен холестерина и развивается системное воспаление, что ведет к прогрессированию атеросклероза [23]. В развитии данных механизмов обсуждается роль микродоменов плазматической мембраны – липидных

рафтов [30]. В своем составе они содержат гликофосфолипиды и холестерин, избыток холестерина способствует образованию большого количества липидных рафтов в клеточных мембранах, в том числе, и мембранах эндотелиоцитов. Особое внимание с позиции сердечно-сосудистых рисков у больных с неалкогольным стеатогепатитом обращается на роль липидных рафтов в образовании сигнального пути инсулинового рецептора и сигнального пути с участием toll-like-рецепторов, опосредующих секрецию NF-κB фактора, что приводит к развитию хронического воспаления и апоптозу [26, 30].

Доказана взаимосвязь неалкогольного стеатогепатита и ранних проявлений атеросклероза, таких как дисфункция эндотелия, уменьшение эластичности артерий и нарушение сосудистого тонуса, увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [20, 31]. Отмечено, что инсулинорезистентность и нарушения метаболизма у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом сопровождаются увеличением толщины эпикардального жира [32]. Также при неалкогольном стеатогепатите у пациентов с ССЗ выше риск развития нарушений ритма сердца (фибрилляции предсердий, желудочковых нарушений ритма), сердечной недостаточности, нарушений свертывающей системы крови, чаще развивается безболевого ишемия миокарда, чем у больных без НАЖБП [33–39].

ССЗ, сопровождающиеся активацией симпатoadреналовой системы, повышением уровня ангиотензина II, повышением общего периферического сопротивления сосудов, венозным застоем в большом круге кровообращения способствуют повреждению гепатоцитов, нарушению их функционирования и развитию фиброза в последующем [29, 40]. Таким образом, можно предположить взаимное отрицательное влияние НАЖБП и ССЗ, которое приводит к более быстрому прогрессированию обоих.

Роль ожирения, локальных жировых депо и адипокинов

Ожирение в настоящее время приобрело масштаб эпидемии и является глобальной проблемой [41, 42]. Доказано, что у лиц с абдоминальным типом ожирения выше риск развития ССЗ и НАЖБП по сравнению с пациентами, имеющими избыточную массу тела или другой тип ожирения [8, 16, 41, 43]. Связано это со способностью висцеральной жировой ткани продуцировать гормоны. Особая роль отводится периваскулярной жировой ткани и эпикардальному жиру в патогенезе ССЗ у пациентов с НАЖБП [20, 44, 45]. Данная жировая ткань рассматривается как паракринная ткань, которая продуцирует адипокины, в свою очередь, адипокины способствуют развитию воспалительного процесса в сердце и сосудах [31, 41]. При

ожирении и сахарном диабете увеличенный объем периваскулярной жировой ткани способствует развитию сосудистой инсулинорезистентности. Также данная ткань является активным регулятором сосудистых функций (тонуса, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток) и играет роль в развитии ключевых этапов атерогенеза [20, 31, 41]. Аналогичный процесс происходит и в сосудах печени, что способствует развитию и прогрессированию НАЖБП [20]. Эпикардальный жир, а точнее, его толщина коррелирует как с атеросклеротическими изменениями в сосудах, так и с выраженностью стеатоза печени, и рассматривается как ранний маркер инсулинорезистентности и независимый фактор риска ССЗ. Увеличение эпикардального жира приводит к нарушению обменных процессов в миокарде, нарушению его диастолической функции, развитию жировой дистрофии и фиброза миокарда [3, 12, 31, 32, 41, 45].

У пациентов с ожирением риск ССЗ выше при наличии абдоминального типа ожирения [41]. Данный тип ожирения сопровождается повышенным липолизом в жировой ткани и образованием большого количества свободных жирных кислот (СЖК), которые поступают непосредственно в печень. Избыточное количество СЖК в печени ведет к синтезу триглицеридов в гепатоцитах, которые поступают в кровь в составе липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Большое количество СЖК, поступающих в гепатоциты, способствует образованию липотоксичных соединений, которые повреждают митохондрии, что ведет к более быстрому окислению СЖК с образованием активных форм кислорода [12, 26, 40, 43]. Повышенная продукция активных форм кислорода запускает оксидативный дистресс и последующее воспаление, которые усугубляют процессы атерогенеза. Роль системного воспаления имеет значение как в развитии и прогрессировании фиброза печени, так и в развитии атеросклероза [10, 12, 20, 24, 26, 40]. Часть СЖК вовлекается в глюконеогенез, в результате чего в печени синтезируется избыточное количество глюкозы и тормозится захват и разрушение инсулина. Кроме того, СЖК стимулируют секрецию инсулина, что способствует гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и прогрессированию метаболических нарушений [8, 24, 46].

Имеющиеся на настоящий момент данные позволяют сделать вывод, что важную роль в патогенезе НАЖБП и ССЗ играют адипокины и медиаторы воспаления (адипонектин, лептин, резистин, апелин, висфатин, ретинолсвязывающий протеин А, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), С-реактивный белок, интерлейкины (ИЛ) 1, 1β, 6, 8, 10 и др.) [11, 12, 44, 47, 48].

В висцеральной жировой ткани продуцируется большое количество адипокинов. Особое значение имеет адипонектин, так как он потенцирует эффекты инсулина

и обладает целым рядом плейотропных эффектов [11, 43]. Адипонектин, образующийся в адипоцитах, свое антиатерогенное действие оказывает через замедление скорости окисления липопротеидов низкой плотности, замедление пролиферации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, блокирование трансформации макрофагов в пенистые клетки. Противовоспалительный эффект адипонектина реализуется посредством подавления экспрессии молекул адгезии, Е-селектина на поверхности эндотелиальных клеток и повышения синтеза ИЛ-10. Также данный адипокин способствует снижению продукции СЖК жировой тканью, стимуляции образования гликогена в печени, а через угнетение ядерного фактора транскрипции NF-κB уменьшает процессы апоптоза и фиброза, оказывая ангио- и кардиопротективное действие [11, 31, 43, 46–48].

С другой стороны, целый ряд адипокинов способствуют снижению чувствительности периферических тканей к действию инсулина и прогрессированию метаболических нарушений. К данным адипокинам относятся лептин, резистин, висфатин, ретинол-связывающий протеин А, фетуин-А и другие [25, 43, 49–51].

Белая жировая ткань продуцирует лептин, потенцирующий развитие системного воспаления за счет стимуляции экспрессии молекул адгезии на эндотелии, что способствует проникновению в ткани макрофагов и моноцитов, которые продуцируют цитокины с высокой воспалительной активностью – ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1, моноцитарный хемотаксический белок-1 [11, 29, 41, 31, 50, 52]. Лептин также потенцирует β-окисление жирных кислот и обладает профиброгенным действием, что реализуется через увеличение образования трансформирующего фактора роста β и проколлагена I типа, увеличение пролиферации эндотелиоцитов и продукции ими активных форм кислорода. Также доказано отрицательное влияние лептина на уровень адипонектина и оксида азота (NO). При наличии у пациента инсулинорезистентности и повышенного уровня лептина отмечается снижение синтеза данных веществ, что ухудшает течение атеросклероза и НАЖБП [43, 53].

При повышении уровня лептина отмечено увеличение уровня другого адипокина – резистина. Резистин активирует NF-κB и тем самым стимулирует продукцию макрофагами ФНО-α и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12) [49]. У пациентов с НАЖБП и атерогенной дислипидемией отмечено значимое снижение адипонектина при одновременном повышении уровней лептина и резистина [43, 49, 54, 55].

Еще один адипокин, который заслуживает внимания в контексте изучения сердечно-сосудистых рисков при НАЖБП – висфатин. Повышенный уровень висфатина выявлен у пациентов с метаболическими нарушениями,

данный адипокин продуцируется адипоцитами различной локализации, в том числе, периваскулярной жировой тканью и эпикардальным жиром, где он реализует свои паракринные эффекты. Висфатин описан как маркер эндотелиальной дисфункции, воспалительного процесса и является независимым фактором риска атерогенных заболеваний. Он способствует повышению уровней ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β, а также способствует развитию фиброза миокарда [51].

Развитию фиброза в печени и сосудах у пациентов с сахарным диабетом способствует высокий уровень ретинол-связывающего протеина А, который синтезируется в печени. Описано, что повышение его уровня ассоциируется с высоким кардиометаболическим риском. Ретинол-связывающий протеин А действует подобно лиганду Toll-4-подобных рецепторов, тем самым усиливая инсулинорезистентность, атерогенную дислипидемию и системное воспаление [11].

Грелин – многофункциональный пептидный гормон, роль которого в развитии НАЖБП, его влияние на уровень лептина, инсулина, функции кардиомиоцитов и эндотелиоцитов в настоящее время изучаются. Рецепторы к грелину (GHS-R1α) есть в большом количестве в жировой ткани, также такие рецепторы выявлены в эндотелиоцитах, гладкомышечных волокнах сосудов, в печени. Грелин ингибирует секрецию лептина и инсулина, низкий уровень этого гормона ассоциируется с инсулинорезистентностью. Описано кардиопротективное и вазодилатирующее действие грелина: он уменьшает проявления эндотелиальной дисфункции у лиц с метаболическим синдромом, стимулируя выработку NO и активируя NO-синтазу [43, 56].

Повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-1β, ИЛ-6, моноцитарный хемотаксический белок 1, ФНО-α) способствует увеличению синтеза гепатоцитами белков острой фазы воспаления и повышению риска развития ССЗ [12, 31, 47, 57]. Продemonстрирован значимо более высокий уровень С-реактивного белка в крови у лиц с абдоминальным типом ожирения, в отличие от пациентов с другими типами ожирения и избыточной массой тела [44, 58]. ФНО-α способствует снижению образования аполипопротеина В-100 в гепатоцитах, что ведет к прогрессированию атерогенной дислипидемии, а также вместе с ИЛ-6 запускает воспалительные реакции и стимулирует синтез С-реактивного белка гепатоцитами [11].

Роль эндотелиальной дисфункции

Одним из основных патогенетических факторов, играющих важную роль во взаимосвязи НАЖБП и ССЗ, является эндотелиальная дисфункция [12, 59–62]. Эндотелий – это ткань, продуцирующая ряд биологически активных веществ, которые играют ведущую

роль в регуляции тонуса сосудов, процессах адгезии и коагуляции, а также проницаемости и ремоделировании сосудов [63].

Эндотелий синусоидов печени не имеет базальной мембраны, что связано с его избирательной проницаемостью для различных веществ [61, 62]. Причинно-следственные связи инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции остаются предметом научных дискуссий.

С одной стороны, следствием инсулинорезистентности является гипергликемия, которая способствует развитию эндотелиальной дисфункции, а с другой – развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов с НАЖБП может затруднять прохождение инсулина через эндотелий в межклеточный матрикс и его взаимодействие с инсулиновыми рецепторами [60].

В своей работе С.Н. Мехтиев и О.А. Мехтиева [62] предложили выделить 4 стадии функциональной перестройки эндотелия:

- I стадия эндотелиальной дисфункции — повышение синтетической активности эндотелиоцитов;
- II стадия — развитие дисбаланса секреции факторов, регулирующих сосудистый тонус, систему гемостаза и перичеллюлярного взаимодействия, реализующегося в сбое естественной барьерной функции эндотелиальной выстилки с формированием повышенной ее проницаемости для различных компонентов плазмы. В печени это реализуется повышением воздействия агрессивных факторов на синусоидальную мембрану гепатоцитов;
- III стадия — дистрофия и истощение эндотелиальных клеток с ускоренным развитием апоптоза и слущиванием их в просвет синусоида, с последующим прогрессированием синусоидального фиброгенеза и формированием базальной мембраны. Появление базальной мембраны первоначально является своеобразной компенсацией разрушенной эндотелиальной сети, что ухудшает контакт синусоидального полюса гепатоцита с кровью из синусоидов с последующей утратой возможности детоксикации. Повреждение эндотелиальной сети печени ведет к выработке факторов, стимулирующих неоангиогенез, альтернативный синусоидальному руслу, что дополнительно активизирует фиброгенез в зоне портальных трактов;
- IV стадия — развитие системной эндотелиальной дисфункции вследствие разобщения печеночного и общего кровотока. Это связано с появлением базальной мембраны у синусоидальных эндотелиоцитов, что приводит впоследствии к развитию синусоидальной портальной гипертензии, нарушению тока крови к синусоидальному полюсу гепатоцита, уклонению вазоактивных веществ в системный кровоток.

Разобщение общего и печеночного кровотока приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой

системы (РААС) [29, 62], вследствие чего происходит повышение уровня ангиотензина-II, который способствует синтезу провоспалительных цитокинов, активации звездчатых клеток Ито, их преобразованию в миофибробласты, синтезу внеклеточного коллагенового матрикса [64]. Помимо РААС, процесс фиброза в печени и других тканях регулируется цито- и хемокинами, каспазами, белками острой фазы, интегринами, рецепторами активатора пролиферации пероксисом (PPAR), факторами роста (VEGF, PDGF), которые вырабатываются звездчатыми клетками Ито, гепатоцитами, эндотелиоцитами, и макрофагами [25, 57, 60, 61, 64].

Развитие эндотелиальной дисфункции уже на начальных этапах сопровождается снижением уровня NO. NO участвует в реализации всех эффектов эндотелиальных биологически активных веществ, и его снижение ведет к патологическим изменениям процессов вазодилатации, адгезии, пролиферации, повышению активности макрофагов. В эксперименте показано, что при НАЖБП развивается системная эндотелиальная дисфункция, формирующаяся в печени до развития фиброза или воспаления, а значит, она может служить ранним маркером прогрессирования НАЖБП. Нарушение функций эндотелиоцитов синусоидов и снижение NO ведет к активации макрофагов, повышению уровня металлопротеиназ и протеаз в пространстве Диссе, что также способствует развитию и прогрессированию фиброза печени [12, 31, 65, 66].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция у больных НАЖБП играет важную роль в патогенезе фиброза печени и развитии ССЗ, и является связующим патогенетическим звеном. В связи с этим необходим поиск наиболее ранних маркеров дисфункции эндотелия, их взаимосвязи со степенью фиброза печени и возможных путей коррекции дисфункции эндотелия с целью профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с НАЖБП. Необходимо дальнейшее изучение кардиометаболических факторов риска у пациентов с НАЖБП. Ведение таких пациентов должно быть направлено, в том числе, на коррекцию общих факторов риска в образе жизни пациентов, модификацию факторов риска, которые будут не только снижать риск прогрессирования заболеваний печени, но и риск сердечно-сосудистых событий.

Патогенетические аспекты фармакотерапии

Можем ли мы снизить риск сердечно-сосудистых событий у пациента, имеющего коморбидную патологию (ССЗ и НАЖБП), назначив ему не только кардиопрепараты, но и проведя коррекцию патогенетических факторов НАЖБП? Этот вопрос сегодня остается

открытым и требует проведения дальнейших исследований.

Коморбидные и полиморбидные пациенты при проведении медикаментозного лечения требуют особого внимания при назначении лекарственных препаратов, и важным является принцип безопасности проводимой фармакотерапии [67]. При назначении гиполипидемической терапии у пациентов с НАЖБП необходимо учитывать степень выраженности изменений в печени, механизмы взаимодействия препаратов с обменными процессами печени и другими лекарственными препаратами. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность применения статинов у пациентов с НАЖБП, снижение сердечно-сосудистых рисков у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и инсулинорезистентностью [20, 68, 69]. Статины уменьшают доставку СЖК в печень, влияют на обмен адипонектина, который, в свою очередь, способствует снижению явлений инсулинорезистентности. Описано положительное влияние статинов на течение НАЖБП, уменьшение активности воспалительного процесса и фиброза в печени [70, 71]. Однако необходимо помнить, что на фоне терапии статинами возможно дозозависимое повышение уровня трансаминаз, и трехкратное превышение верхней границы норм аланиновой и аспарагиновой трансаминаз является противопоказанием для назначения статинов и поводом для снижения их дозы или отмены [72, 73].

При повышении уровня триглицеридов и снижении уровня липопротеинов высокой плотности предпочтительно назначение фибратов [74]. Фибраты являются агонистами PPAR, что проявляется в снижении инсулинорезистентности, уменьшении атерогенной дислипидемии, снижении уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α) и белков острой фазы (С-реактивного белка, фибриногена), улучшению эндотелиальной функции. При этом необходимо помнить о возможности развития гепатита на фоне приема фибратов и осуществлять мониторинг клинических и лабораторных показателей [7, 25, 67, 75, 76].

Также положительное влияние на обмен глюкозы и липидов у пациентов с НАЖБП оказывают блокаторы рецептора ангиотензина II (БРА II). Эти препараты повышают чувствительность жировой ткани к инсулину, повышают кровоснабжение поджелудочной железы, способствуя улучшению ее функции [77, 78]. Наибольшее влияние на углеводный и жировой обмен БРА II оказывают у больных с сахарным диабетом 2 типа. Продemonстрированы снижение инсулинорезистентности, гиполипидемические эффекты и уменьшение стеатоза печени при приеме данных препаратов, в том числе, за счет стимуляции PPAR. Роль РААС в воспалении, пролиферации, образовании оксидатив-

ного стресса, апоптозе и фиброгенезе является доказанной [25, 29, 79]. Ангиотензин II способствует инактивации NO, что уменьшает проявления функционального симпатолита, ведет к гипоксии тканей, развитию оксидативного стресса и фиброза [31]. Таким образом, назначение БРА II способствует уменьшению фиброгенеза в печени путем снижения синтеза коллагена, миграции клеток, пролиферации миофибробластов и уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов. При сочетании у пациента НАЖБП и артериальной гипертензии БРА II являются препаратами выбора [69, 79, 80].

Также восстановление механизма функционального симпатолита описано для небиволола за счет его непосредственного воздействия на сосуды. Данный препарат способствует экспрессии генов β_2 -адренорецепторов и фосфорилированию эндотелиальной NO-синтазы, а также, обладая свойствами β_2 -агониста, он может оказывать дополнительное кардиопротективное действие при его приеме [81].

В литературе имеются данные о различных методах немедикаментозного и медикаментозного лечения пациентов с НАЖБП с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий: противодиабетические, гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы, витамины Д и Е, ацетилсалициловая кислота, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, агонисты фарнезоидных рецепторов, хирургические методы лечения [3, 31, 73, 82]. Однако остается неясным алгоритм индивидуализированного подбора терапии пациентам с НАЖБП в зависимости от степени риска развития сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Данные многочисленных исследований показывают взаимосвязь между НАЖБП и высоким риском сердечно-сосудистых событий, однако до сих пор остается не решена задача по стратификации характеристик НАЖБП в отношении формирования данных исходов и количественная оценка каждого из показателей. Видимо, назрела необходимость оценивать риск ССЗ в зависимости от формы НАЖБП (клинико-биохимической активности неалкогольного стеатогепатита) и стадии фиброза печени.

Если провести аналогию с имеющейся классификацией хронической болезни почек, ориентированной на прогноз и степень сердечно-сосудистого риска, то и для НАЖБП в отношении риска и прогноза возможно выделить ключевые маркеры, а также оценить вклад изменений структуры печени (фиброза) и функции (клинико-биохимической активности) у больных НАЖБП. Это позволит ранжировать их в отношении риска развития ССЗ и возникновения сердечно-сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда).

Таким образом, имеющиеся данные требуют анализа с позиции стратификации сердечно-сосудистого риска. Оценив данные риски у пациентов с НАЖБП, мы будем иметь возможность, с одной стороны, назначать кардиологические препараты, подбирая индивидуализированные схемы терапии, с учетом характеристик

(формы) НАЖБП, а с другой – при ведении пациентов с НАЖБП выстраивать их терапию с учетом выявленных сердечно-сосудистых рисков.

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

References / Литература

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
2. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(2):24-42 (In Russ.) [Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2016;26(2):24-42]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
3. Lazebnik LB, Radchenko VG, Golovanova EV, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (recommendations for therapists, 2nd edition). Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2017;138(2):22-37 (In Russ.) [Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голванова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2017;138(2):22-37].
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):7384. DOI:10.1002/hep.28431.
5. Maev IV, Kuznetsova EI, Andreev DN, Dicheva DT. Current and future approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. Consilium Medicum. 2015;17(8):20-7 (In Russ.) [Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Consilium Medicum. 2015;17(8):20-7].
6. Abd El-Kader S.M., El-Den Ashmawy E.M. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. World J Hepatol. 2015;7(6):846-858. DOI:10.4254/wjh.v7.i6.846.
7. Balukova EV. Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of cardiovascular events. Russian Medical Journal. 2013;21(13):737-40 (In Russ.) [Балукова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и риск кардиоваскулярных событий. Русский Медицинский Журнал. 2013;21(13):737-40].
8. Drapkina OM, Smirin VI, Ivashkin VT. Non-alcoholic fatty liver disease - a modern view of the problem. Lechashiy Vrach. 2010;5:57-61 (In Russ.) [Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени - современный взгляд на проблему. Лечащий Врач. 2010;5:57-61].
9. Akhmedov VA, Gaus OV. Current Non-Invasive Methods for Diagnosing Liver Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Doctor.Ru. 2017;2(131):11-4 (In Russ.) [Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные методы неинвазивной диагностики фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Доктор.Ру. 2017;2(131):11-4].
10. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. J Hepatol. 2016;65:589-600. DOI:10.1016/j.jhep.2016.05.01.
11. Drapkina OM, Yafarova AA. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: scientific problem state. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):645-650. (In Russ.) [Драпкина О.М., Яфарова А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):645-50]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-65014.
12. Drapkina OM, Korneeva ON. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(4):424-9 (In Russ.) [Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):424-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.
13. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10:646-50. DOI:10.1016/j.cgh.2011.12.039.
14. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(6):330-44. DOI:10.1038/nrgastro.2013.41.
15. Shirokova EN. Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks. Consilium Medicum. 2017;8(2):74-6 (In Russ.) [Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски. Consilium Medicum. 2017;8(2):74-6]. DOI:10.26442/2075-1753_19.8.2.74-76.
16. Drapkina OM, Korneeva ON. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases in women. How big is the influence of gender? Serdce. 2011;10(4):224-8 (In Russ.) [Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания у женщин. Насколько велико влияние пола? Сердце. 2011;10(4):224-8].
17. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. Hepatology. 2013;57:1357-65. DOI:10.1002/hep.26156.
18. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, et al. The Framingham risk score and heart disease in non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2012;32:945-50. DOI:10.1111/j.1478-3231.2011.02753.x.
19. Wong VW, Wong GL, Yip GW, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut. 2011;60:1721-7. DOI:10.1136/gut.2011.242016.
20. Patil R, Sood GK. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. World J Gastrointest Pathophysiol. 2017;8(2):51-8. DOI:10.4291/wjgp.v8.i2.51.
21. Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2015;6:31-41 (In Russ.) [Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2015;6:31-41].
22. Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006;2(6):335-48. DOI:10.1038/ncpendmet0190.
23. Drapkina OM, Chaparkina SO. The relationship of metabolic syndrome, aseptic inflammation and endothelial dysfunction. Rossijskie Medicinskie Vesti. 2007;12(3):67-75 (In Russ.) [Драпкина О.М., Чапаркина С.О. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия. Российские Медицинские Вести. 2007;12(3):67-75].
24. Brouwers MCGJ, Simons N, Stehouwer CDA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. Diabetologia. 2020;63(2):253-60. DOI:10.1007/s00125-019-05024-3.
25. Tana C, Ballestri S, Ricci F, et al. Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(17):3104. DOI:10.3390/ijerph16173104.
26. Vovk EI. Non-alcoholic fatty liver disease as pro-atherogenic disease: diagnosis and treatment in general practice. Russian Medical Journal. 2017;1(2):68-79 (In Russ.) [Вовк Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике. Русский Медицинский Журнал. 2017;1(2):68-79].
27. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. BMJ. 2019;367:15367. DOI:10.1136/bmj.15367.
28. Ratzliff V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol. 2010;53(2):372-84. DOI:10.1016/j.jhep.2010.04.008.
29. Drapkina OM. RAAS and fibrosis. Hepatocardial connections. Russian Medical Journal. 2011;19(18):1136-9 (In Russ.) [Драпкина О.М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи. Русский Медицинский Журнал. 2011;19(18):1136-9].
30. Vesnina LE. Lipid rafts: their role in the regulation of the functional state of cell membranes. Aktual'nye Problemy Sovremennoj Mediciny. 2013;1(2):5-10 (In Russ.) [Веснина Л.Э. Липидные рафты: роль в регуляции функционального состояния клеточных мембран. Актуальные Проблемы Современной Медицины. 2013;1(2):5-10].
31. Ismaiel A, Dumitrescu DL. Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis—Literature Review. Front Med (Lausanne). 2019;6:202. DOI:10.3389/fmed.2019.00202.
32. Iacobellis G, Barbarini G, Letizia C, Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. Obesity (Silver Spring). 2014;22:332-6. DOI:10.1002/oby.20624.
33. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015;62(1 Suppl):S47-64. DOI:10.1016/j.jhep.2014.12.012.
34. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. N Engl J Med. 2010;363:1341-50. DOI:10.1056/NEJMra0912063.
35. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? Atherosclerosis. 2013;230(2):258-67. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052.
36. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24(6):663-9. DOI:10.1016/j.numed.2014.01.005.
37. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2014;20(7):1724-45. DOI:10.3748/wjg.v20.i7.1724.
38. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with an Increased Incidence of Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes. PLoS ONE. 2013;8(2):e57183. DOI:10.1371/journal.pone.0057183.
39. Bonapace S, Perseghin G, Molon G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012;35(2):389-95. DOI:10.2337/dc11-1820.

40. Myazin RG. Nafld and cardiovascular risks: clinic, diagnostic, features of therapy. Meditsinskyi Sovet. 2019;12:82-6 (In Russ.) [Мязин Р.Г. НАЖБП и сердечно-сосудистые риски: клиника, диагностика, особенности терапии. Медицинский Совет. 2019;12:82-6]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-12-82-86.
41. Azimova MO, Blinova NV, Zhernakova YuV, Chazova IE. Obesity as a predictor for cardiovascular disease development: role of localized fat depot. Systemic Hypertension. 2018;15(3):39-43 (In Russ.) [Азимова М.О., Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Ожирение как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний: роль локальных жировых депо. Системные гипертензии. 2018;15(3):39-43]. DOI:10.26442/2075-082X_2018.3/39-43.
42. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2020 Jan 16]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/world-health-statistics>.
43. Livzan MA, Kolbina MV, Matoshina IV, et al. Hormones adipose tissue and non-alcoholic fatty liver disease at metabolic syndrome. Diary of Kazan Medical School. 2014;1(4):44-8 (In Russ.) [Ливзан М.А., Колбина М.В., Матюшина И.В., и др. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме. Дневник Казанской Медицинской Школы. 2014;1(4):44-8].
44. Liu KM, Khlynova OV. NAFLD as a model of a patient with high cardiovascular risk. Mezhdunarodnyi Nauchno-issledovatel'skiy Zhurnal. 2017;5(59):147-51 (In Russ.) [Лю К.М., Хлынова О.В. НАЖБП как модель пациента с высоким кардиоваскулярным риском. Международный Научно-исследовательский Журнал. 2017;5(59):147-51]. DOI:10.23670/IRJ.2017.59.023.
45. Fracanzani AL, Pisano G, Consonni D, et al. Epicardial Adipose Tissue (EAT) Thickness Is Associated with Cardiovascular and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. PLoS ONE. 2016;11(9):e0162473. DOI:10.1371/journal.pone.0162473.
46. Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? Diabetes Mellitus. 2017;20(5):335-42 (In Russ.) [Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? Сахарный Диабет. 2017;20(5):335-42]. DOI:10.14341/DM9372.
47. Akhmedov VA. Interrelation of cardiac-vascular complications and non-alcoholic fatty liver disease. Russian Medical Journal. 2018;1(II):86-8 (In Russ.) [Ахмедов В.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени. Русский Медицинский Журнал. 2018;1(II):86-8].
48. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2019;20(9):2215. DOI:10.3390/ijms20092215.
49. Verbovati AF, Tzanava IA, Verbovaya NI, Galkin RA. Resistin is a marker of cardiovascular diseases. Obesity and Metabolism. 2017;14(4):5-9 (In Russ.) [Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовая Н.И., Галкин Р.А. Резистин - маркер сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение и Метаболизм. 2017;14(4):5-9]. DOI:10.14341/OMET201745-9.
50. Livzan MA, Lapteva IV, Krolevets TS, Cherkaschenko NA. Leptin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity and overweight. Medical Council. 2015;13:58-63 (In Russ.) [Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С., Черкашченко Н.А. Лептинорезистентность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. Медицинский Совет. 2015;13:58-63]. DOI:10.21518/2079-701X2015-13-58-63.
51. Romacho T, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C. Visfatin/Nampt: An Adipokine with Cardiovascular Impact. Mediators Inflamm. 2013;2013:1-15. DOI:10.1155/2013/946427.
52. Livzan MA, Lapteva IV, Miller TS. Role leptin and leptin resistance to organization non-alcoholic fatty liver disease in persons with obesity and overweight. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2014;108(8):27-33 (In Russ.) [Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2014;108(8):27-33].
53. Fedorova TA, Ivanova EA, Semenenko NA, et al. Clinical and laboratory aspects of chronic heart failure in patients with metabolic syndrome. Effektivnaya Farmakoterapiya. 2019;15(20):12-9 (In Russ.) [Федорова Т.А., Иванова Е.А., Семененко Н.А., и др. Клинико-лабораторные аспекты хронической сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом. Эффективная Фармакотерапия. 2019;15(20):12-9]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-20-10-16.
54. Livzan MA, Gaus OV, Nikolaev NA, Krolevets TS. NAFLD: comorbidity and associated diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;170(10):57-65 (In Russ.) [Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2019;170(10):57-65]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65.
55. Gencer B, Auer R, de Rekeneire N, et al. Association between resistin levels and cardiovascular disease events in older adults: The health, aging and body composition study. Atherosclerosis. 2016;245:181-6. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.004.
56. Gruzdeva OV, Borodkina DA, Belik EV, et al. Ghrelin Physiology and Pathophysiology: Focus on the Cardiovascular System. Kardiologiya. 2019;59(3):60-7 (In Russ.) [Груздева О.В., Бородинкина Д.А., Белик Е.В., и др. Грелин - физиология и патофизиология: в центре внимания сердечно-сосудистая система. Кардиология. 2019;59(3):60-7]. DOI:10.18087/cardio.2019.3.10220.
57. Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dyleva YuA, et al. The role of immune cells in the development of adipose tissue dysfunction in cardiovascular diseases. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):92-8 (In Russ.) [Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., и др. Роль иммунных клеток в развитии дисфункции жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. Российский Кардиологический Журнал. 2019;24(4):92-8]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-4-92-98.
58. Livzan M, Akhmedov V, Krolevets T, et al. The informative value of non-invasive liver fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Ter Arkhiv. 2016;88(12):62-8 (In Russ.) [Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Кролевец Т.С., и др. Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Терапевтический Архив. 2016;88(12):62-8]. DOI:10.17116/terarkh2016881262-68.
59. Persico M, Masarone M, Damato A, et al. Non alcoholic fatty liver disease and eNOS dysfunction in humans. BMC Gastroenterol. 2017;17(1):35-44. DOI:10.1186/s12876-017-0592-y.
60. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OY, et al. The role of endothelial dysfunction in the progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity and chronic kidney disease. Wiad Lek. 2019;72(4):523-6. DOI:10.36740/WLek201904103.
61. Pasarin M, La Mura V, Gracia-Sancho J, et al. Sinusoidal Endothelial Dysfunction Precedes Inflammation and Fibrosis in a Model of NAFLD. PLoS ONE. 2012;7(4):e32785. DOI:10.1371/journal.pone.0032785.
62. Mehtiev SN, Mehtieva OA. Fat hepatic disease as a factor of risk change in cardiovascular «disasters» in patients with arterial hypertension. Lechashiy Vrach. 2015;5:66-71 (In Russ.) [Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Жировая болезнь печени как фактор изменения риска сердечно-сосудистых «катастроф» у больных артериальной гипертензией. Лечащий Врач. 2015;5:66-71].
63. Kade AH, Zanin SA, Gubareva EA, et al. Physiological functions of the vascular endothelium. Fundamental'nye Issledovaniya. 2011;11(3):611-7 (In Russ.) [Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., и др. Физиологические функции сосудистого эндотелия. Фундаментальные Исследования. 2011;11(3):611-7].
64. Tsykunov VM, Andreev VP, Kravchuk RI, Kandratovich IA. Clinical cytology of the liver: ito stellate cells (hepatic stellate cells). Journal of the Grodno State Medical University. 2016;4(4):90-9 (In Russ.) [Цыркунов В.М., Андреев В.П., Кравчук Р.И., Кондратович И.А. Клиническая цитология печени: звездчатые клетки Ито. Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета. 2016;4(4):90-9].
65. Gaus OV, Akhmedov VA. The impact of metabolic syndrome on the structural and functional state of the liver parenchyma. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2016;7(7):32-7 (In Russ.) [Гаус О.В., Ахмедов В.А. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 как индикатор прогрессирующего течения неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2016;7(7):32-7].
66. Livzan MA, Lapteva IV, Krolevets TS. Assessment of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors for non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2016;131(7):25-31 (In Russ.) [Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С. Уровень матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов как неинвазивный маркер функционального состояния печени при неалкогольной жировой болезни. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2016;7(131):25-31].
67. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkova VI, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):5-56 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненкова В.И., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(6):5-56]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
68. Zvenigorodskaya LA, Samsonova NG, Melnikova NV, Cherkasova EA. Hypolipidemic therapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2010;7:25-33 (In Russ.) [Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Мельникова Н.В., Черкашова Е.А. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2010;7:25-33].
69. Dicheva DT, Kuznetsova EI. Modern aspects of nonalcoholic fatty liver disease patients treatment. Consilium Medicum. 2018;20(8):20-3 (In Russ.) [Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Современные аспекты лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Consilium Medicum. 2018;20(8):20-3]. DOI:10.26442/2075-1753_2018.8.20-23.
70. Drapkina O.M. Statin safety revisited data. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(2):143-8 (In Russ.) [Драпкина О.М. К вопросу о безопасности статинов. Обзор данных. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):143-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-2-143-14884.
71. Pose E, Trebicka J, Mookerjee RP, et al. Statins: Old drugs as new therapy for liver diseases? J Hepatol. 2019;70(1):194-202. DOI:10.1016/j.jhep.2018.07.019.
72. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis. 2015;47(1):4-11. DOI:10.1016/j.dld.2014.07.170.
73. Korneeva ON, Drapkina OM. How to avoid statin hepatotoxicity in patients with obesity and liver disease? Focus on the combination of ursodeoxycholic acid and atorvastatin. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(6):81-4 (In Russ.) [Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Как избежать гепатотоксичности при назначении статинов у пациентов с ожирением и сопутствующей патологией печени? Фокус на комбинацию урсодезоксихолевой кислоты и atorvastatina. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2012;11(6):81-4]. DOI:10.15829/1728-8800-2012-6-81-84.
74. 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.
75. Kostapanos MS, Kei A, Elisaf MS. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. 2013;5(9):470-8. DOI:10.4254/wjh.v5.i9.470.
76. Ionova ZI, Sergeeva EG, Berkovich OA, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor α and γ -2 in primary and secondary prophylaxis of atherosclerosis. The Scientific Notes of the Pavlov University. 2016;23(2):15-20 (In Russ.) [Ионова З.И., Сергеева Е.Г., Беркович О.А., и др. Роль рецепторов активатора пролиферации пероксисом-альфа и гамма-2 в первичной и вторичной профилактике атеросклероза. Ученые записки Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета Имени Академика И. П. Павлова. 2016;23(2):15-20]. DOI:10.24884/1607-4181-2016-23-2-15-20.

77. Leonova MV. Clinical pharmacology of angiotensin II receptor blockers: valsartan. Meditsinskiy Sovet. 2014;(17):66-71 (In Russ.) [Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана. Медицинский Совет. 2014;(17):66-71]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-17-66-71.
78. Yarek-Martynova IR, Shamkhalova MSh. Organoprotective effects of angiotensin II receptor blockers in patients with type 2 diabetes mellitus. Sacharniy Diabet. 2010;(2):58-61 (In Russ.) [Ярек-Мартинова И.Р., Шамхалова М.Ш. Органопротективные эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный Диабет. 2010;(2):58-61].
79. Kuzmina-Krutetskaya SR, Zakharova NV. Angiotensin II receptor blockers effectiveness in congestive heart failure. Diagnostika, Lechenie, Profilaktika Neinfekcionnyh Bolezney Cheloveka. 2011;3(40):159-66 (In Russ.) [Кузьмина-Крутецкая С.Р., Захарова Н.В. Эффективность использования сартанов при застойной сердечной недостаточности. Диагностика, Лечение, Профилактика Неинфекционных Болезней Человека. 2011;3(40):159-66].
80. Medvedev IN, Kuimova TA. The role and place of angiotensin II receptor blockers in the treatment of arterial hypertension in the metabolic syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2007;5(67):97-9 (In Russ.) [Медведев И.Н., Кумова Т.А. Роль и место блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. Российский Кардиологический Журнал. 2007;5(67):97-9].
81. Shaydyuk OYu, Taratukhin EO. Pleiotropic effect of nebivolol: recent data. Russian Journal of Cardiology. 2015;9(125):92-5 (In Russ.) [Шайдук О.Ю., Таратухин Е.О. Плейотропные эффекты небиволола: новые данные. Российский Кардиологический Журнал. 2015;9(125):92-5]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-09-92-95.
82. Nelson JE, Roth CL, Wilson LA, et al. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of non-alcoholic steatohepatitis in adults with non-alcoholic fatty liver disease: Possible role for MAPK and NF-κB? Am J Gastroenterol. 2016;111(6):852-63. DOI:10.1038/ajg.2016.51.

About the Authors / Сведения об авторах:

Нелидова Анастасия Владимировна [Anastasiya V. Nelidova]

eLibrary SPIN 1506-3007, ORCID 0000-0003-0149-6119

Ливзан Мария Анатольевна [Maria A. Livzan]

eLibrary SPIN 1961-4082, ORCID 0000-0002-6581-7017

Николаев Николай Анатольевич [Nikolay A. Nikolaev]

eLibrary SPIN 8807-9519, ORCID 0000-0002-3758-4930

Кролевец Татьяна Сергеевна [Tatyana S. Krolevets]

eLibrary SPIN 8043-5634, ORCID 0000-0002-7452-7230

Гиперурикемия: особенности рациона питания

Швабская О.Б.*, Измайлова О.В., Карамнова Н.С., Драпкина О.М.

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

Связь гиперурикемии (ГУ) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), сахарным диабетом, метаболическим синдромом, болезнями почек продемонстрирована в многочисленных исследованиях. ГУ – основной патогенетический фактор развития подагры, ассоциирована с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности. ГУ включена в перечень факторов, определяющих сердечно-сосудистый риск. По данным эпидемиологических исследований отмечается высокая распространенность ГУ в мире и ее рост в последние десятилетия. Выявлен целый ряд факторов, способствующих повышению риска ГУ. К немодифицируемым факторам относятся пол, возраст, генетические факторы, к модифицируемым – характер питания и образ жизни. Дисбаланс в характере питания, увеличение продолжительности жизни, рост распространенности ожирения, увеличение использования лекарственных препаратов (особенно диуретиков) рассматриваются как факторы, способствующие росту ГУ. Обзор выполнен с целью обобщения имеющихся сведений о влиянии характера питания, отдельных продуктов и нутриентов на уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови и риск развития ГУ. В обзоре представлены результаты научных исследований, демонстрирующих связь ГУ с потреблением продуктов, богатых пуринами (субпродуктов, красного мяса, рыбы, морепродуктов, бобовых), потреблением алкоголя, подслащенных фруктозой напитков, кофе, молочных продуктов, овощей и фруктов. Коррекция питания – важный и необходимый шаг для профилактики и лечения ГУ. В обзоре рассмотрены основные принципы диетотерапии при ГУ и представлены рекомендации по питанию для пациентов. Для эффективной профилактики и лечения ГУ необходима обязательная коррекция рациона.

Ключевые слова: пищевые привычки, характер питания, гиперурикемия, подагра, мочевая кислота, пурины.

Для цитирования: Швабская О.Б., Измайлова О.В., Карамнова Н.С., Драпкина О.М. Гиперурикемия: особенности рациона питания. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):889-899. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-04.

Hyperuricemia: Features of the Diet

Shvabskaia O.B.*, Izmailova O.V., Karamnova N.S., Drapkina O.M.

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

The association of hyperuricemia (HU) with cardiovascular disease (CVD), diabetes, metabolic syndrome, and kidney disease has been demonstrated in numerous studies. HU is the main pathogenetic factor in the development of gout and is associated with an increase in overall and cardiovascular mortality. HU is included in the list of factors determining cardiovascular risk. According to epidemiological studies, there is a high prevalence of HU in the world and its increase in recent decades. A number of factors have been identified that contribute to the increased risk of HU. Non-modifiable factors include gender, age, genetic factors, and modifiable factors include diet and lifestyle. Nutritional unbalances, increased life expectancy, increased prevalence of obesity, and increased use of drugs (especially diuretics) are seen as contributing factors to the rise in HU. The review was carried out to summarize the available information on the effect of dietary habits, individual foods and nutrients on serum uric acid (SUA) levels and the risk of developing HU. The review presents the results of scientific studies demonstrating the relationship of HU with the consumption of foods rich in purines (offal, red meat, fish, seafood, legumes), alcohol consumption, drinks sweetened with fructose, coffee, dairy products, vegetables and fruits. Diet correction is an important and necessary step in the prevention and treatment of HU. The article reviews the basic principles of dietary management in HU and provides dietary recommendations for patients. For effective prevention and treatment of HU, a mandatory correction of the diet is required.

Key words: dietary habits, diet, hyperuricemia, gout, uric acid, purines.

For citation: Shvabskaia O.B., Izmailova O.V., Karamnova N.S., Drapkina O.M. Hyperuricemia: Features of the Diet. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):889-899. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-04.

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

Введение

Гиперурикемия признана одним из наиболее важных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) наряду с отягощенной наследственностью, артериальной гипертензией (АГ), ожирением, гиперхолестеринемией и курением. В Европейских и Российских клинических рекомендациях ГУ выделена как фактор, определяющий сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ [1,2]. Оценка уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови включена в алгоритм обследования лиц с АГ и ССЗ [2].

По данным эпидемиологических исследований отмечается высокая распространенность ГУ в мире и ее стремительный рост за последние десятилетия. Распространенность ГУ в России составляет 16,8%, при значительном преобладании среди мужчин – 25,3% и 11,3% среди женщин [3]. В популяции жителей США таких особенностей не отмечается и распространенность ГУ составляет 20,2% у мужчин и 20,0% у женщин, но в распространенности подагры половые различия прослеживаются – 5,2% среди мужчин и 2,7% среди женщин [4]. В период с 1960-х по 1990-е гг. показатели распространенности подагры и ГУ в США возросли более чем 2 раза и продолжали расти до 2007-2008 гг. [5]. По данным мета-анализа 44 ис-

Received/Поступила: 01.07.2021

Accepted/Принята в печать: 04.08.2021

следований распространенность ГУ в мире составила 13,3% (среди мужчин 19,4% и 7,9% среди женщин), а подагры – 1,1% [4]. Отмечено увеличение распространенности ГУ в Ирландии с 2006 по 2014 гг. с 19,7% до 25,0% у мужчин и с 20,5% до 24,1% у женщин [6].

Исследователи отмечают возрастные и гендерные различия в распространенности ГУ [3,4,6-8]. Более низкий уровень МК в сыворотке крови, наблюдаемый у женщин, связан с гипоурикемическим эффектом эстрогенов [9,10]. С возрастом риск ГУ увеличивается, эксперты связывают это с сопутствующими возрастным факторами, такими как АГ, сахарный диабет (СД) и прием диуретиков [5]. Риск развития ГУ и подагры варьирует в зависимости от расы и этнической принадлежности [5,11], что частично можно объяснить и возможной генетической предрасположенностью [12].

Повышенным уровнем МК считается уровень ≥ 360 мкмоль/л (6,0 мг/дл) у женщин и ≥ 420 мкмоль/л (7,0 мг/дл) у мужчин [2]. По мере увеличения концентрации уратов в крови увеличивается образование кристаллов МК, что приводит к отложению их в суставах, сухожилиях и других тканях, а также в почках с образованием камней [13]. Увеличение уровня МК в крови (>420 мкмоль/л) является облигатным ФР развития подагры. Чем выше уровень МК, тем выше риск развития подагры, хотя формирование кристаллов возможно и при более низком уровне показателя МК, прежде всего у женщин [14]. При отсутствии симптомов подагры ГУ характеризуют как асимптоматическую (бессимптомную) [15].

Факторы развития гиперурикемии

Исследователями выявлен ряд факторов, способствующих повышению риска развития ГУ: немодифицируемые (пол, возраст, генетические факторы) и модифицируемые – характер питания (потребление этанол- и пуринсодержащих продуктов, фруктозы) и образ жизни [11]. Также выделяют факторы, связанные с повышенным синтезом пуринов и/или выработкой уратов, и факторы, которые ингибируют экскрецию и клиренс уратов [9].

К гиперпродукции пуринов и/или уратов приводят такие заболевания, как миело- и лимфопролиферативные синдромы, злокачественные опухоли, псориаз, ожирение, гипоксия/ишемия тканей (инфаркт миокарда, эпилептический статус); генетические нарушения (синдром Леша-Найхана и другие), прием некоторых лекарственных препаратов.

Снижение почечной экскреции уратов встречается при хронической почечной недостаточности любой этиологии, наследственной уратной нефропатии, поликистозе почек, АГ, метаболическом синдроме, ожирении, инсулинорезистентности, преэклампсии, ке-

тоацидозе и лактацидозе, гипотиреозе, гиперпаратиреозе, саркоидозе, болезни Дауна, обезвоживании, голодании. Часто используемые препараты, снижающие почечную экскрецию уратов, могут привести к повышению МК: петлевые и тиазидные диуретики, противотуберкулезные препараты (пиразинамид и этамбутол), аспирин в низких дозах (≤ 325 мг/день), иммунодепрессанты (циклоsporин, такролимус), леводопа, никотиновая кислота, бета-блокаторы, слабительные средства (при злоупотреблении) [9,16,17].

Большинство исследователей признают, что ГУ является одним из важных ФР ССЗ и метаболических нарушений. Во многих исследованиях продемонстрирована связь ГУ с ожирением, заболеваниями почек. С другой стороны, эти заболевания увеличивают вероятность развития ГУ [9,13,15,18-24].

ГУ ассоциирована с повышением общей смертности и смертности от ССЗ [25-27]. В многоцентровом ретроспективном исследовании URRAN (Италия, $n=22714$) выявлена независимая связь между уровнем МК и общей и сердечно-сосудистой смертностью (относительный риск (ОР)=1,53 и 2,08 соответственно) [27]. Также отмечено, что уровни МК, повышающие риск смерти, значительно ниже тех, которые используются для определения ГУ в клинической практике: для общей смертности – 4,7 мг/дл, для сердечно-сосудистой – 5,6 мг/дл [25]. ГУ является независимым ФР фатального инфаркта миокарда [28].

Был опубликован объединяющий мнения зарубежных и российских экспертов обновленный экспертный консенсус по диагностике и лечению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском, в котором была отмечена важность ГУ как ФР ССЗ, и предложен алгоритм ведения пациентов с ГУ, включающий 5 шагов [29-31]. Согласно мнению экспертов, оптимальный целевой уровень МК должен составлять 6 мг/дл (360 мкмоль/л), а для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском – 5 мг/дл (300 мкмоль/л).

ГУ является динамическим состоянием. Снижение уровня МК в сыворотке крови является важным фактором профилактики хронических неинфекционных заболеваний, при этом, изменение образа жизни предпочтительнее фармакологического вмешательства [32]. Снижение массы тела и регулярная физическая активность – основные рекомендации по коррекции образа жизни для лиц с ГУ и избыточным весом/ожирением [29-31]. Применение энергоредуцированных рационов для снижения массы тела приводит к уменьшению уровня МК [33,34]. Отмечено снижение МК у лиц с морбидным ожирением и СД после проведения бариатрической операции [35], но в ближайшем послеоперационном периоде отмечается повышение МК [34,36].

Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и гиперурикемия

Связь характера питания с ГУ не вызывает сомнений. Важную роль в повышении МК оказывает нарушение режима питания, энергоизбыточность рациона, потребление большого количества мясных продуктов и продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров, алкоголя и сладких напитков. Напротив, рационы здорового питания способствуют снижению МК.

Данные рандомизированного клинического исследования (РКИ) продемонстрировали, что применение рациона DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), широко рекомендуемого для профилактики и лечения АГ, влияет на уровень МК [37]. В целом диета DASH способствует снижению МК на 0,35 мг/дл (95% доверительный интервал [ДИ]: -0,65, -0,05) по сравнению с контрольной диетой ($p=0,02$). Влияние диеты DASH на уровень МК почти отсутствовало при исходном уровне МК < 5 мг/дл, при уровне МК 5-6 мг/дл ее концентрация снижалась на 0,45 мг/дл, при 6-7 мг/дл – на 0,76 мг/дл и при ≥ 7 мг/дл – на 1,29 мг/дл [37].

Средиземноморская диета, одна из самых известных моделей здорового питания, оказывает положительное влияние на уровень МК и, следовательно, на риск развития подагры. Результаты исследований IKARIA (281 женщина и 257 мужчин без ССЗ), ATTICA (2380 мужчин и женщин без ССЗ и заболеваний почек) и PREDIMED (4449 лиц 55-80 лет с СД или 3 ФР ССЗ) продемонстрировали обратную ассоциацию приверженности к данной диете и риска ГУ [38,39]. В исследовании PREDIMED у 43,8% людей отмечено снижение МК при соблюдении средиземноморской диеты без потери массы тела и увеличения физической активности. Реверсия ГУ была значимо выше в группе с самой высокой исходной приверженностью к диете (ОР=1,73 [95%ДИ 1,04-2,89]). Показана обратная связь между исходным соблюдением диеты и распространенностью ГУ ($p=0,01$) [39].

Результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ продемонстрировали много гендерных ассоциаций ГУ с факторами образа жизни, в частности, с питанием, курением и употреблением алкоголя. Выявлены разнонаправленные ассоциации ГУ у женщин и мужчин с индексом массы тела (ИМТ), возрастом, разумной пищевой эмпирической моделью (высокая приверженность к потреблению овощей, фруктов, молочных продуктов), потреблением алкоголя. Без половых различий ИМТ имел самый высокий вклад в риск ГУ, у женщин наибольшее влияние оказывали возраст, приверженность к эмпирической модели питания и употребление алкоголя, тогда как у мужчин – статус курения, режим питания и употребление алкоголя. Высокая приверженность к разумной эмпирической модели питания была связана со сни-

жением вероятности ГУ как у женщин (ОР=0,84 [95%ДИ 0,77-0,93]), так и у мужчин (ОР=0,85 [95%ДИ 0,75-0,96]) по сравнению с 1-м квартилем. Никаких статистически значимых ассоциаций с другими пищевыми моделями, в том числе с мясной, не было обнаружено. Относительно низкий вклад характера питания в прогнозирование ГУ, уступающий ИМТ, возрасту и потреблению алкоголя у женщин, а также ИМТ и статусу курения у мужчин, свидетельствует о том, что характеристики эмпирических моделей питания могут объяснить лишь небольшую часть вариативности вероятности ГУ [13].

Результаты исследования, изучающего две популяции европеоидов из Австралии и Норвегии, показали, что более высокое потребление продуктов, богатых углеводами, кальцием и витамином В2, связано с более низким уровнем МК, в то время как повышенное потребление жира, но не белка или общего потребления энергии, было связано с более высоким уровнем МК. Среди отдельных продуктов питания высокое потребление молочных продуктов, зерновых и фруктов ассоциировалось с более низким уровнем МК, в то время как потребление мяса, яиц, пива и крепких алкогольных напитков – с повышенным уровнем МК. Пищевые волокна, железо, тиамин и фолат также показали сильную положительную связь с ГУ, но только в австралийской когорте, что можно объяснить потреблением продуктов, обогащенных витаминами В1 и В9, нежирного красного мяса, тогда как в Норвегии обогащение продуктов не распространено, и мясо употребляется реже [32].

Метаболизм мочевой кислоты

МК является конечным продуктом обмена пуриновых оснований в результате ферментативного окисления ксантина под воздействием ксантинооксидазы. Экзогенный пул пуринов вариателен и значительно зависит от характера питания. Эндогенная продукция МК происходит в основном в печени, кишечнике и других тканях – мышцах, почках и эндотелии сосудов. Пурины выполняют множество важных функций в клетке, участвуют в передаче сигналов, являются структурными компонентами некоторых коферментов, играют важную роль в нейротрансмиссии, физиологии тромбоцитов, мышц. В физиологических условиях в клетке поддерживается сбалансированное соотношение между синтезом и распадом пуринов. Производство и метаболизм МК – это сложные процессы, в которых участвуют различные факторы, регулирующие выработку и выведение этого соединения почками и кишечником. Почки выводят примерно 2/3 образующейся МК, остальное выводится через желудочно-кишечный тракт [16]. В организме человека свыше 98% МК превращается в мононатриевый урат, соль

МК, по ее концентрации и определяется уровень кислоты. В отличие от животных в организме человека МК не может быть окислена до растворимого соединения аллантаина из-за отсутствия фермента уриказы, который, по мнению ряда исследователей, был утрачен в процессе эволюции [16,40].

Пищевые источники пуринов

Избыточное потребление пуринов – важнейший фактор развития ГУ. Имеются данные о линейной зависимости различных доз пищевых нуклеотидов с уровнем урикемии и величиной урикозурии. Пурины – это натуральные вещества, которые содержатся во всех клетках организма и практически во всех продуктах питания. Для определения количества пуринов в продуктах учитывают суммарное содержание нескольких типов пуринов (аденина, гуанина, гипоксантина и ксантина). Для пациентов с подагрой и ГУ большое значение имеют общее количество и типы потребляемых пуринов, особенно – гипоксантина. При сравнении соотношения четырех пуриновых оснований продукты можно разделить на две группы: одна содержит в основном аденин и гуанин, а другая – преимущественно гипоксантин. В зерновых, бобовых, соевых и молочных продуктах, водорослях, грибах и овощах более 60% от общего количества пуринов представлено аденином и гуанином. Субпродукты (печень, почки и желудок) содержат в основном аденин и гуанин в количестве 59,3-90,7% от общего количества пуринов. Большая часть икры рыб и более половины моллюсков также содержат в основном аденин и гуанин. С другой стороны, большая часть мяса животных и рыб содержат гипоксантин в количестве >50% от общего содержания (от 50,8% в говяжьем языке до 80,9% в прессованной ветчине). Рыба, содержащая значительное количество гуанина (сайра, сардина, радужная форель, макрель, корюшка), за счет его присутствия в ее коже приобретает характерный «металлический» цвет [41].

Мясо и морепродукты. Результаты Национального обследования здоровья и питания в США (NHANES, 14809 лиц >20 лет) подтверждают связь большого потребления мяса и морепродуктов с высоким уровнем МК, с увеличением общего потребления мяса или морепродуктов возрастал уровень МК. Различия в значениях МК между крайними квинтилями потребления составили для мяса 0,48 мг/дл (95%ДИ 0,34-0,61; $p<0,001$) и для морепродуктов – 0,16 мг/дл (95%ДИ 0,06-0,27; $p=0,005$). Связи потребления общего белка с уровнем МК не выявлено [42].

Результаты крупного проспективного когортного исследования здоровья мужчин продемонстрировали повышенный риск подагры при высоком потреблении мяса (ОР=1,41; 95%ДИ 1,07-1,86; $p=0,02$), но не выявили связь с потреблением общего и животного

белка. Риск, связанный с потреблением растительного белка, составлял (ОР=0,73; 95%ДИ 0,56-0,96), а молочного белка – 0,52 (95%ДИ 0,40-0,68). Среди отдельных мясных продуктов только потребление говядины, свинины или баранины в качестве основного блюда было связано с повышенным риском подагры ($p=0,01$). Увеличение потребления морепродуктов увеличивало риск подагры (ОР=1,51; 95%ДИ 1,17-1,95; $p=0,02$) [43]. В проспективном Национальном исследовании здоровья бегунов США (NRHS, 5291 мужчин, $7,74\pm 1,84$ лет наблюдения) отмечено повышение риска развития подагры при более высоком потреблении мяса (на порцию/сутки) (ОР=1,45; 95%ДИ 1,06-1,92; $p=0,002$) [44]. В исследовании PREDIMED показано, что частое употребление большого количества мяса, рыбы и морепродуктов приводило к увеличению уровня МК, тогда как уменьшение частоты и количества их потребления влекло снижение МК. Потребление менее 1 порции красного мяса в день по сравнению с более высоким потреблением связано со снижением риска ГУ на 23% [39].

Кофе. Исследования последних лет не подтверждают рекомендации по ограничению кофе в рационе пациентов с ГУ и/или подагрой. Обратная связь между уровнем МК и частотой употребления кофе впервые показана в японском поперечном исследовании (2240 мужчин). У употребляющих менее одной чашки кофе в день средняя концентрация МК составила 60 мг/л, а у тех, кто пил ≥ 5 чашек – 56 мг/л, однако для зеленого чая (другого основного источника кофеина в Японии) такой связи не наблюдалось [45]. Защитное действие потребления кофе подтверждается и другими работами. Результаты японского исследования (12948 человек 50-74 лет) показали обратную связь потребления кофе с МК и ГУ у мужчин, у женщин эта связь была более слабой, но статистически значимой [46]. Скорректированное по возрасту среднее значение МК было на 0,37 мг/дл ниже у мужчин, потребляющих ≥ 7 чашек кофе в день, чем у тех, кто кофе не пил. Соответствующая разница в многофакторном анализе составила 0,27 мг/дл. Эти обратные ассоциации не зависели от других ФР ГУ (ИМТ, курение, употребление алкоголя, АГ, СД и потребление морепродуктов) [46].

Результаты Национального обследования здоровья и питания (1988-1994 г.г.) в США (14758 участников, возраст ≥ 20 лет) подтверждают обратную связь уровня МК с потреблением кофе, но не с чаем или общим потреблением кофеина. После поправки на возраст и пол уровень МК у лиц, потреблявших кофе от 4 до 5 и ≥ 6 чашек в день, был ниже, чем у тех, кто его не употреблял, на 0,26 мг/дл (95%ДИ 0,11-0,41; $p<0,001$) и 0,43 мг/дл (95%ДИ 0,22-0,65; $p<0,001$) соответственно. Для употребляющих ≥ 6 чашек кофе в день риск ГУ составил 0,57 (95%ДИ 0,35-0,94; $p=0,001$).

Общее количество кофеина, содержащегося в кофе и других напитках, а также потребление чая не были связаны с уровнем МК. Умеренная обратная корреляция наблюдалась с кофе без кофеина ($p=0,035$), что привело к выводу, что гипоурикемический эффект был вызван другими веществами, помимо кофеина [47]. Аналогичные результаты получены в ходе 12-летнего проспективного когортного исследования (45869 мужчин), которые продемонстрировали обратную связь длительного потребления кофе с риском возникновения подагры. ОР подагры при потреблении 4-5 и ≥ 6 чашек кофе в день составил 0,60 (95%ДИ 0,41-0,87) и 0,41 (95%ДИ 0,19-0,88; $p=0,009$) соответственно. При потреблении кофе без кофеина 1-3 и ≥ 4 чашки/день (ОР=0,67; 95%ДИ 0,54-0,82) и 0,73 (95%ДИ 0,46-1,17; $p=0,002$) соответственно. Общий кофеин из всех источников и потребление чая не были связаны с риском подагры [48]. Среди возможных механизмов влияния потребления кофе на уровень МК выделяют снижение инсулинорезистентности. Фенолхлорогеновая кислота, содержащаяся в кофе и являющаяся сильным антиоксидантом, может повышать чувствительность к инсулину и снижать уровень инсулина и глюкозы в сыворотке крови. Кроме того, помимо кофеина, ксантины, присутствующие в кофе, могут ингибировать ксантиноксидазу [45-47]. По мнению других авторов современных данных недостаточно для подтверждения связи между потреблением кофе и более низким риском развития ГУ, необходимы дальнейшие проспективные исследования и РКИ. Результаты систематического обзора и метаанализа 11 наблюдательных исследований показали отсутствие значимой разницы в уровнях МК (SMD=-0,09; 95%ДИ -0,23-0,05; $p=0,21$) между самой высокой и самой низкой категориями потребления кофе, ОР ГУ составил 0,84 (95%ДИ 0,65-1,09; $p=0,20$), однако выявлена значимая обратная связь между потреблением кофе и заболеваемостью подагрой (ОР=0,43; 95%ДИ 0,31-0,59; $p<0,001$) [49].

Фруктоза. В настоящее время фруктоза является основным подсластителем, используемым в пищевых продуктах, а также основным компонентом сахарозы (столового сахара). Фруктоза единственный углевод, в результате метаболизма которого образуется МК как побочный продукт. Было установлено, что помимо распада пуриновых нуклеотидов фруктоза индуцирует образование пуринов *de novo* за счет увеличения деградации аденозинтрифосфата до аденозинмонофосфата в процессе фосфорилирования. Образующийся дефицит фосфата способствует расщеплению аденозинмонофосфата далее до МК. Кроме того, фруктоза может увеличить резистентность к инсулину и привести к последующей гиперинсулинемии, что, в свою очередь, с уменьшением экскреции МК, может привести к ГУ

[11]. Результаты исследования NHANES-III продемонстрировали ассоциации между потреблением подслащенных безалкогольных напитков и уровнем МК. Уровень МК повышался с увеличением потребления напитков, разница в значениях МК между крайними категориями потребления составила 0,4 мг/дл [50]. Связь между потреблением фруктозы из сахаросодержащих газированных напитков и повышенным риском ГУ и развития подагры отмечена и в двух больших проспективных когортных исследованиях медицинских работников (51529 мужчин, 78906 женщин). По сравнению с эталонным уровнем потребления (<1 порция/мес) ОР подагры у мужчин для 5-6 порций/нед составил 1,29 (95%ДИ 1,00-1,68), для одной порции в день – 1,45 (95%ДИ 1,02-2,08), а для ≥ 2 порций в день – 1,85 (95%ДИ 1,08-3,16; $p=0,002$), диетические же безалкогольные напитки на риск подагры не влияли [51,52]. Риск возникновения подагры у женщин при употреблении одной порции подслащенных напитков и ≥ 2 был еще выше – 1,74 (95%ДИ 1,19-2,25) и 2,39 (95%ДИ 1,34-4,26; $p<0,001$) соответственно [52]. Результаты исследования случай-контроль (2076 человек, 44% женщин) в Шотландии продемонстрировали значимую положительную связь между потреблением подслащенных напитков и уровнем МК ($p=0,008$) [53].

Фрукты. Фрукты и фруктовые соки являются источником фруктозы. Результаты NHANES-III продемонстрировали умеренную связь между потреблением апельсинового сока и уровнем МК: уровень МК у лиц, потребляющих ≥ 1 порции сока в день был выше, чем у не употребляющих на 0,17 мг/дл [50]. Общее потребление фруктовых соков (по содержанию свободной фруктозы лидирует апельсиновый сок – 17%) также было связано с риском развития подагры у мужчин [51] и женщин [52]. По сравнению с лицами, потреблявшими менее стакана фруктового сока в месяц ОР развития подагры у тех, кто потреблял ≥ 2 стакана апельсинового или яблочного сока в день, составлял 1,82 (95%ДИ 1,11-3,00) для мужчин и 2,42 (95%ДИ 1,27-4,63) для женщин. По сравнению с мужчинами, которые потребляли менее одного фрукта в месяц, ОР подагры у употребляющих одно яблоко или апельсин в день составлял 1,64 [51]. У женщин продукты, богатые фруктозой (яблоки или апельсины), не были значительно связаны с риском подагры, так же, как и общее потребление фруктов ($p=0,8$) [52]. В проспективном Национальном исследовании здоровья бегунов (NRHS, США, 5291 мужчин), отмечено снижение частоты подагры при более высоком потреблении фруктов: риск подагры был на 50% ниже у потреблявших более 2 фруктов в день, чем у мужчин, съедающих менее 1 фрукта в день. При увеличении потребления фруктов ОР со-

ставил 0,73 (95%ДИ 0,62-0,84; $p < 0,0001$). Уровень МК был значимо связан с потреблением фруктов ($-0,04 \pm 0,01$ мг/дл на порцию/сут, $p = 0,002$). Однако влияние потребления фруктов на уровень МК нельзя связывать только с содержанием в них фруктозы, фрукты и ягоды являются источником витамина С, пищевых волокон, катехинов, флавонолов, калия, которые могут влиять на связь фруктозы и МК [54]. По мнению автора, увеличенное потребление фруктов сопровождается повышенным присутствием пищевых волокон в рационе и, вероятно, этим объясняется положительное действие на уровень МК, а не специфическим эффектом фруктов как таковых [44]. Ряд исследователей показывают потенциальные механизмы влияния фруктов на уровень МК. Флавонолы и катехины могут блокировать производство МК, связанное с активностью ксантиноксидазы и окислительным стрессом. Витамин С обладает способностью снижать концентрацию МК, вызывая урикозурию за счет воздействия на проксимальные каналцы почек, а калий может смягчать уратиндуцированную эндотелиальную дисфункцию. Пищевые волокна фруктов и ягод влияют на метаболизм фруктозы, замедляют скорость реабсорбции в тонком кишечнике. Содержание фруктозы, витамина С и других антиоксидантов отличается в разных видах фруктов, зависит от сезона, климатических и географических условий выращивания, степени зрелости фруктов и плодов, применения ультрафиолетового облучения при производстве соков с целью бактериологической безопасности [54]. Диета, богатая фруктами и овощами, обычно приводит к ощелачиванию мочи и способствует выведению МК с мочой [55,56]. Результаты исследований демонстрируют значительную корреляцию между высоким потреблением витамина С как с пищей, так и в виде биологически активных добавок, и более низким уровнем МК, что, вероятно, связано с его урикозурическим эффектом [57].

Вишня. Большое внимание в последние годы привлекает использование вишни и продуктов из нее в качестве средства для лечения подагры и уменьшения ее проявлений. Вишня по сравнению с другими фруктами содержит большее количество флавоноидов, преимущественно, антоцианов, обладающих антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, которые могут оказывать положительный эффект при лечении подагры. В исследованиях *in vitro* использование продуктов из вишни подавляло секрецию интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли- α . Было показано, что черешня и вишня обладают способностью ингибировать ферменты циклооксигеназы [58], в систематическом обзоре (6 исследований, 2019 г.) отмечено, что у лиц с подагрой, регулярно пивших экстракт/сок вишни, наблюдалось меньшее количество

обострений заболевания, чем у не употребляющих такой сок [59]. Однако исследований, изучающих способность вишни и продуктов из нее снижать уровень уратов, очень мало, и нет РКИ по использованию этой ягоды в лечении подагры [58].

Бобовые относятся к группе продуктов с умеренным и высоким содержанием пуринов. При этом бобовые имеют низкий гликемический индекс, служат источником пищевых волокон и витаминов группы В, железа, цинка и других важных минералов, являются диетическим предиктором увеличения продолжительности жизни у пожилых людей и входят в рацион здорового питания. Работы последних лет показывают, что пурины растительного происхождения не влияют на ГУ и риск развития подагры. Результаты проспективного когортного исследования (Сингапур, $n = 63257$) показали, что соя и несоевые бобовые (горох, фасоль и чечевица) связаны со снижением риска подагры, ОР при сравнении крайних квартилей составил 0,86 (95%ДИ 0,75-0,9; $p = 0,018$) и 0,83 (95%ДИ 0,73-0,95; $p = 0,012$) соответственно [60]. Потребление > 3 порций бобовых в неделю было связано с более низким риском ГУ (ОР=0,74; 95%ДИ 0,63-0,87) [39], однако канадские исследователи D.R. Garrel и соавт., изучавшие эффект воздействия 80 г казеина, лактальбумина и изолята соевого белка на уровень ГУ у 10 здоровых мужчин и женщин, отметили увеличение МК при введении сои, в двух других вариантах было значимое снижение уровня МК [61]. В реальной жизни потребление такого количества соевого белка малореалистично, так как соответствует 1000 г тофу или 400-450 г соевых сосисок, высокая энергоемкость соевых продуктов также исключает потребление большого количества соевого протеина одномоментно. В другом исследовании оценено влияние потребляемых продуктов, богатых пуринами (говяжья печень, филе пикши и соевые бобы), на метаболизм МК у 18 здоровых мужчин в течение 3-х нед. Порции блюд содержали одинаковое количество белка (50 г) и пуринов, но отличались по компонентному составу пуриновых оснований. Через 120 мин после приема внутрь отмечалось увеличение МК во всех трех группах ($p < 0,05$), максимально после употреблении пикши – на 0,34 мг/дл и значимо меньше – после печени и сои (на 0,15 и 0,25 мг/дл соответственно). Через 240 мин уровни МК вернулись к исходным значениям во всех группах [62]. Учитывая имеющиеся на сегодня данные о влиянии растительных пуринов на метаболизм МК и обратной связи потребления бобовых и увеличения риска ГУ и подагры, полное исключение данных продуктов из рациона лиц, больных подагрой или с ГУ, является чрезмерным.

Овощи. В исследовании PREDIMED употребление овощей ≥ 2 порции/день и использование соуса со-

фрито (помидоры, лук, специи, чеснок, тушеные с оливковым маслом) показало обратную связь с ГУ (ОР 0,88; 95%ДИ 0,76-1,01) и (ОР 0,85; 95%ДИ 0,74-0,98), соответственно, с сохранением значимости после корректировки на другие потенциальные ФР [39]. Отсутствие связи между потреблением богатых пуринами овощей, включая цветную капусту, шпинат, бобовые, и уровнем МК было продемонстрировано в Шотландском исследовании случай-контроль (n=2076; p=0,38) [53]. Результаты проспективного исследования мужчин показали отсутствие связи потребления отдельных богатых пуринами растительных продуктов с риском развития подагры [43]. Это ставит под сомнение целесообразность рекомендаций по исключению/резкому ограничению потребления богатых пуринами овощей лицам с ГУ и пациентам с подагрой.

Молочные продукты практически не содержат пурины и могут рассматриваться как альтернативные источники животного белка в рационе лиц с ГУ и подагрой. Результаты исследования в Шотландии продемонстрировали обратную связь потребления молочных продуктов, кальция и лактозы с уровнем МК. Молочные продукты показали протективный эффект в отношении МК для обезжиренного молока и низкокалорийного йогурта: $\beta = -4,4$ ммоль/дл (p=0,02) и $\beta = -11,7$ ммоль/дл (p=0,04) соответственно, тогда как потребление жирного молока и йогурта такого эффекта не имели. Кальций и лактоза показали значимые обратные ассоциации с МК: $\beta = -4,5$ (p=0,003) и $\beta = -4,9$ (p=0,0007) соответственно [53]. Однако анализ 2-х летнего РКИ приема биологически активной добавки цитрата кальция 323 здоровыми мужчинами старше 40 лет не показал защитного эффекта кальция при подагре [63], не была продемонстрирована и связь с лактозой в исследовании ученых из Новой Зеландии [64]. Обратная связь между потреблением молочных продуктов и уровнем МК продемонстрирована и в исследовании NHANES III: лица, потребляющие молоко или йогурт ≥ 1 раз в день имели уровень МК ниже, чем люди, не употребляющие эти продукты, разница составила -0,25 (95%ДИ -0,40 – -0,09; p < 0,001) и -0,26 (95%ДИ -0,41 – -0,12; p < 0,001) соответственно. ОР для потребляющих молочные продукты составил 0,74 (95%ДИ 0,55-0,99; p=0,05) [42]. Результаты исследования здоровья мужчин показали снижение заболеваемости подагрой с увеличением потребления для всех молочных продуктов (ОР 0,56; 95%ДИ 0,42-0,74; p < 0,001) и обезжиренного молока (ОР 0,54; 95%ДИ 0,40-0,73; p < 0,001) [43].

Несмотря на протективный эффект молочных продуктов при ГУ и подагре, остается неясным гипоурикемический механизм. Одно из объяснений связано с относительно низким содержанием пуринов в молоч-

ных продуктах по сравнению с другими источниками белка. Оротовая кислота, содержащаяся в молоке, обладает урикозурическим эффектом [64]. Кроме того, потребление обезжиренных молочных продуктов может свидетельствовать об уменьшении жирового компонента рациона, что также способствует снижению ГУ и риска подагры [31].

Алкоголь. Гиперурикемическое действие алкоголя связано с образованием МК и уменьшением ее экскреции почечными канальцами. Алкоголь также приводит к снижению аденозинтрифосфата в печени. Важно отметить, что употребление алкоголя увеличивает уровень МК больше, чем употребление обычных богатых пуринами продуктов, таких как мясо и морепродукты. Риск развития подагры зависит от типа и количества потребляемого алкогольного напитка, два или более стакана пива в день увеличивают риск подагры в 2,5 раза по сравнению с не употребляющими пиво лицами, а такая же частота потребления крепких спиртных напитков увеличивает риск подагры в 1,6 раза. Пиво – единственный алкогольный напиток, содержащий пурины, усиливающие гиперурикемический эффект этанола [42,43,65,66]. Рост риска развития подагры при повышенном употреблении алкоголя, как пива, так и вина, продемонстрирован в исследовании мужчин-бегунов (ОР=1,19; 95%ДИ 1,12-1,26; p < 0,0001). Риск подагры у мужчин, потреблявших более 15 г этанола в день по сравнению с непьющими, был выше на 93% [44]. Риск развития ГУ среди потребляющих алкоголь постепенно увеличивается с ростом объема и частоты потребления, что было продемонстрировано в исследовании японских мужчин с нормоурикемией (4011 человек, возраст 20-54 лет). С поправкой на возраст по отношению к непьющим у потребляющих <10,0 порций в неделю, 10,0-19,9; 20,0-29,9 и для $\geq 30,0$ порций в неделю ОР составил 1,22 (95%ДИ 0,95-1,58), 1,6 (95%ДИ 1,23-2,09), 2,13 (95%ДИ 1,60-2,83) и 2,52 (95%ДИ 1,81-3,52) соответственно. Была продемонстрирована отдельная доза-ответная связь между потреблением пива, саке и риском ГУ [67]. Увеличение риска ГУ, связанное с употреблением алкогольных напитков, продемонстрировано и в проспективном 12-летнем исследовании мужчин (США, n=47150). Величина ассоциации риска подагры была наибольшей для пива и крепких спиртных напитков, вино не было связано с риском возникновения подагры. Для пьющих ≥ 2 бокала вина в день по сравнению с теми, кто пил менее одного бокала в месяц (ОР 1,05; 95%ДИ 0,64-1,72) нулевая ассоциация сохранялась независимо от сорта вина (p > 0,4) [65]. В другом исследовании показано, что потребление вина ≥ 7 бокалов в неделю связано с более высокой частотой ГУ [39].

Рекомендации

Индивидуальный риск ГУ представляет собой сложное взаимодействие между не модифицируемыми (возраст, пол, раса и генетика) и модифицируемыми факторами (характер питания, массы тела и образ жизни), и контроль за рационом питания при ГУ и подагре очевиден. По уровню содержания пуринов японские исследователи разделяют продукты на 5 групп: очень низкое содержание (<50 мг на 100 г продукта), низкое (50-100 мг), умеренное (100-200 мг), высокое (200-300 мг) и очень высокое (>300 мг) [41]. Отечественные авторы выделяют 3 группы продуктов по содержанию пуринов на 100 г (табл. 1): высокое (более 150 мг); умеренное (50-150 мг) и низкое (<50 мг). Отдельно можно выделить продукты с очень высоким содержанием пуринов – более 200 мг [68].

Новые открытия в этой области подчеркивают важность не только количества пуринов, содержащихся в пищевых продуктах, но их качественного состава, особенно – содержания гипоксантина, который считается более урикогенным, чем другие пурины. Более 60% общего количества пуринов во всех злаках, бобах, соевых продуктах, морских водорослях, молочных продуктах, грибах и овощах приходится на аденин и гуанин, тогда как более 50% общих пуринов в большинстве мясных продуктов и рыбы составляет гипоксантин. Влияние пищевых пуринов на уровень МК дополнительно модифицируется частотой потребления, биодоступностью, присутствием других растительных компонентов в пище. Кроме того, такие методы обработки, как тушение, варка, приготовление на пару могут снизить содержание пуринов, следовательно, диетические рекомендации не должны основываться

исключительно на среднем содержании пуринов в продукте.

Основными задачами для рациона лиц с ГУ является ограничение введения экзогенного пула пуринов, снижение уровня МК в сыворотке крови и сдвиг мочи в щелочную сторону. Средний ежедневный прием пищи взрослого человека содержит около 600-1000 г пуринов [40], в Японии для профилактики подагры и ГУ рекомендуется ежедневное потребление пуринов с пищей <400 мг. При диетотерапии подагры по данным Института питания содержание пищевых пуринов не должно превышать 200 мг, т. е. употребление продуктов, содержащих >200 мг пуринов на 100 г пищи, особенно с высоким содержанием гипоксантина, считается высоким риском ГУ. По этой причине продукты с высоким содержанием пуринов (группа А) рекомендуется исключить из рациона.

Количество белка должно соответствовать физиологическим потребностям, при этом в приоритете молочные продукты и яйца, которые практически не содержат пурины (<13 мг). Большая часть мяса, птицы и мясных продуктов, субпродукты содержат большое количество пуринов, преимущественно, за счет гипоксантина. Особенно богаты пуринами мясо молодых животных и птиц, печень, почки, семенники, язык, при этом потребление печени за счет преобладания в ее составе гуанина (мало влияющим на уровень МК) не стоит исключать из рациона полностью. Около 90% сырой рыбы содержат более 100 мг пуринов, а в некоторых видах рыб наблюдается высокое содержание пуринового основания гуанина, который, как показали исследования, не влияет на уровень МК: это сардина,

Table 1. The amount of purines in food (mg per 100 g) [41,68].

Таблица 1. Содержание пуринов в пищевых продуктах (мг на 100 г продукта) [41,68]

Группа А	Группа В	Группа С
Высокий уровень (150-1000 мг)	Умеренный уровень (50-150 мг)	Низкий уровень (0-50 мг)
Сардины	Мясо	Овощи
Печень	Рыба	Фрукты, ягоды
Почки	Мидии, крабы	Молоко, молочные продукты
Мясные, рыбные бульоны	Мозги	Сыр
Рыбные консервы	Шпик соленый	Яйца
Цыпленок	Грибы	Крупы
Телятина	Шпинат, щавель	Хлеб
Анчоусы	Петрушка	Орехи
Язык	Цветная капуста	Икра рыб (кроме минтая)
Копчености	Брокколи	Мед
Пивные дрожжи	Баклажаны	Соевое молоко
Нори (сухие)	Зеленый перец	Тофу
Шиитаке (сухие)	Бобовые	
Тофу сублимированный	Соя ферментированная	

сайра, радужная форель, макрель, и поэтому их можно периодически включать в рацион из-за высокой пищевой ценности и полезных омега-3 жирных кислот. Количество пуринов во многих моллюсках, консервированной и сушеной рыбе превышает 150 мг/100г. Много пуринов в мясе криля, камчатском крабе, некоторых видах креветок, и напротив, кальмары, некоторые виды икры рыбы содержат лишь небольшое количество пуринов, много пуринов содержится во всех рыбных консервах, лидером являются анчоусы. Учитывая эти данные, можно включать в рацион нежирные сорта мяса и рыбу в отварном виде, не чаще 2-х р/нед. Рекомендуемое соотношение животных и растительных белков составляет 1:1,5. До 60% пищевых пуринов мясных и рыбных продуктов переходит в бульон, поэтому не рекомендуются к употреблению мясные, куриные и рыбные бульоны.

Ссылаясь на исследования влияния бобовых на уровень ГУ и риск развития подагры, учитывая их значимую роль в структуре здорового питания, такую пищу целесообразно вводить в рацион. Рекомендуются к употреблению бобовые (фасоль, чечевица, маш, нут и др.), а также соевые продукты, за исключением ферментированной сои, бобов мунг и черной чечевицы.

Ограничиваются в рационе жиры животного происхождения, обладающие доказанным гиперурикемическим действием [17], следует избегать употребления свиного и кулинарного жира, не использовать сливочное масло для приготовления пищи.

Ограничивается потребление подслащенных напитков, количество добавленных сахаров не должно превышать 5% от суточной калорийности. При этом общее содержание углеводов не сокращается, но предпочтение отдается продуктам с низким гликемическим индексом и высоким содержанием пищевых волокон [69].

Обогащение рациона овощами, фруктами и ягодами, особенно, добавление цитрусовых, способствует ощелачиванию мочи. Увеличение pH мочи помогает сохранению в коллоидно-растворимом состоянии солей МК, препятствуя их выпадению в осадок. Не стоит полностью отказываться от потребления овощей, содержащих более 50 мг пурина (цветная капуста, брокколи, баклажан, зеленый перец), так как основная часть представлена пуринами, не оказывающими значимого гиперурикемического эффекта. Петрушка, содержащая 288,9 мг пуринов, обычно используется в небольших количествах (не более 2 г), поэтому действие пурина, получаемого от употребления петрушки, будет ограничено. Помимо того, что растительная пища с высоким содержанием пуринов имеет более

низкую долю гипоксантина, фрукты, овощи и пищевые травы содержат еще различные фитохимические вещества и микронутриенты, обладающие антиоксидантным и противовоспалительным свойствами, а также подавляют синтез МК. Некоторые лекарственные растения (сумах, имбирь, листья сельдерея и др.) представляют собой потенциальный источник ингибиторов ксантинооксидазы [40], кроме того, фрукты и овощи содержат витамин С, снижающий уровень МК. Вишня, особенно сок черной вишни, используется для облегчения симптомов подагры и снижения уровня МК [58].

Для увеличения ренальной экскреции МК рекомендуемое количество свободной жидкости (при отсутствии противопоказаний) увеличивается до 2 л/сут за счет употребления щелочных минеральных вод, морсов, соков. Разрешается употребление кофе. В рационе ограничивается количество поваренной соли, не рекомендуется употребление алкоголя, особенно пива и крепких алкогольных напитков.

При сочетании гиперурикемии/подагры с ожирением показано назначение разгрузочных дней 1-2 р/нед. С этой целью целесообразно использовать контрастные рационы с низким содержанием пуринов: фруктовые (1,5 кг яблок или апельсинов), овощные (1,5 кг в любом наборе за исключением овощей с высоким содержанием пуринов), творожно-кефирные (400 г нежирного творога и 500 г кефира).

Закключение

Большинство рассмотренных в обзоре исследований посвящено влиянию потребления продуктов и отдельных нутриентов на уровень МК в сыворотке крови. В некоторых исследованиях демонстрируется противоречивые данные, что обосновывает проведение более крупных проспективных РКИ для накопления доказательной базы и подтверждения данных. Представленный в статье аналитический обзор и рекомендации по построению рациона могут быть использованы при консультировании лиц с ГУ с учетом их индивидуальных вкусовых предпочтений и наличия коморбидных состояний. Стоит резюмировать, что ГУ является алиментарно-зависимым ФР, а в большинстве случаев – полностью алиментарно-обусловленным, и, соответственно, алиментарно-управляемым состоянием, поэтому диетологическая коррекция рациона питания является обязательным подходом в контроле за ГУ, а также в профилактике и лечении подагры.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Kobalava ZH, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(1):153-9 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(2):153-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheum*. 2019;71(6):991-9. DOI:10.1002/art.40807.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136-41. DOI:10.1002/art.30520.
- Arun Kumar UA, Browne LD, Li X, et al. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006-2014: A cohort study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0198197. DOI:10.1371/journal.pone.0198197.
- Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:762820. DOI:10.1155/2015/762820.
- Song P, Wang H, Xia W, et al. Prevalence and correlates of hyperuricemia in the middle-aged and older adults in China. *Sci Rep*. 2018;8(1):4314. DOI:10.1038/s41598-018-22570-9.
- Stewart DJ, Langlois V, Noone D. Hyperuricemia and Hypertension: Links and Risks. *Integr Blood Press Control*. 2019;12:43-62. DOI: 10.2147/IBPC.S184685.
- Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br Med J*. 1973;1(5851):449-51. DOI:10.1136/bmj.1.5851.449.
- MacFarlane LA, Kim SC. Gout: a review of non-modifiable and modifiable risk factors. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(4):581-604. DOI:10.1016/j.rdc.2014.07.002.
- Butler F, Alghubayshi A, Roman Y. The Epidemiology and Genetics of Hyperuricemia and Gout across Major Racial Groups: A Literature Review and Population Genetics Secondary Database Analysis. *J Pers Med*. 2021;11(3):231. DOI: 10.3390/jpm11030231.
- Maksimov SA, Shalnova SA, Balanova YA, et al. Hyperuricemia versus lifestyle in men and women of the Russian Federation population. *Russian Open Medical Journal*. 2020;9:e0214. DOI:10.15275/rusomj.2020.0214.
- Gout. Clinical guidelines. Association of Rheumatologists of Russia, 2018 [cited 2021 May 01]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_327120/ (In Russ.) [Подagra. Клинические рекомендации. Ассоциация ревматологов России, 2018 [цитировано 01.05.2021]. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_327120/].
- Yeliseyev MS, Yeliseyeva MYe. Modern Aspects of Pathogenesis and Correction of Hyperuricemia and Associated Conditions. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(8):32-40 (In Russ.) [Елисеев М.С., Елисеева М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. *Эффективная Фармакотерапия*. 2019;15(8):32-40]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40.
- Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;8-14. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
- Valsaraj R, Kumar S.A, Kumar G.K, et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(2):93-100. DOI:10.1016/j.dsx.2020.01.007.
- Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2017;69(6):1036-44. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998.
- Piani F, Cicero AFG, Borghi C. Uric Acid and Hypertension: Prognostic Role and Guide for Treatment. *J Clin Med*. 2021;10(3):448. DOI:10.3390/jcm10030448.
- Ali N, Perveen R, Rahman S, et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: A study on Bangladeshi adults. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206850. DOI:10.1371/journal.pone.0206850.
- Han T, Lan L, Qu R, et al. Temporal Relationship Between Hyperuricemia and Insulin Resistance and Its Impact on Future Risk of Hypertension. *Hypertension*. 2017;70(4):703-11. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09508.
- Nagahama K, Iseki K, Inoue T, et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res*. 2004;27(4):227-33. DOI:10.1291/hyres.27.227.
- Park JH, Jo YI, Lee JH. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1291-304. DOI:10.3904/kjim.2020.410.
- Zhang Y, Zhang M, Yu X, et al. Association of hypertension and hypertriglyceridemia on incident hyperuricemia: an 8-year prospective cohort study. *J Transl Med*. 2020;18(1):409. DOI:10.1186/s12967-020-02590-8.
- Virdis A, Masi S, Casiglia E, et al. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. *Hypertension*. 2020;75(2):302-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643.
- Otaki Y, Kanta T, Ichikawa K, et al. Possible burden of hyperuricaemia on mortality in a community-based population: a large-scale cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):8999. DOI:10.1038/s41598-021-88631-8.
- Zuo T, Liu X, Jiang L, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):207. DOI:10.1186/s12872-016-0379-z.
- Casiglia E, Tikhonoff V, Virdis A, et al. Serum uric acid and fatal myocardial infarction: detection of prognostic cut-off values: The URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) study. *J Hypertens*. 2020;38(3):412-9. DOI:10.1097/HJH.0000000000002287.
- Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J*. 2018;25(5):545-63. DOI:10.5603/CJ.2018.0116.
- Chazova IE, Zernakova JV, Kisliak OA, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension*. 2019;16(4):8-21 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Системные Гипертензии*. 2019;16(4):8-21]. DOI:10.26442/2075082X.2019.4.190686.
- Borghi C, Domenik-Karłowicz J, Tykarski A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J*. 2021;28(1):1-14. DOI:10.5603/CJ.a2021.0001.
- Zykova SN, Storhaug HM, Toft I, et al. Cross-sectional analysis of nutrition and serum uric acid in two Caucasian cohorts: the AusDiab Study and the Tromsø study. *Nutr J*. 2015;14:49. DOI:10.1186/s12937-015-0032-1.
- Vedder D, Walrabenstein W, Heslinga M, et al. Dietary Interventions for Gout and Effect on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(12):2955. DOI:10.3390/nu11122955.
- Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1870-82. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211472.
- Liu W, Zhang H, Han X, et al. Uric acid level changes after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Ann Transl Med*. 2019;7(14):332. DOI:10.21037/atm.2019.06.66.
- Dalbeth N, Chen P, White M, et al. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):797-802. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203970.
- Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Sodium Intake on Serum Uric Acid. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(12):3002-9. DOI:10.1002/art.39813.
- Stamostergiou J, Theodoridis X, Ganochoriti V, et al. The role of the Mediterranean diet in hyperuricemia and gout. *Mediterr J Rheumatol*. 2018;29(1):21-5. DOI:10.31138/mjr.29.1.21.
- Guasch-Ferré M, Bulló M, Babio N, et al. Mediterranean diet and risk of hyperuricemia in elderly participants at high cardiovascular risk. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(10):1263-70. DOI:10.1093/gerona/glt028.
- Hafez RM, Abdel-Rahman TM, Naguib RM. Uric acid in plants and microorganisms: Biological applications and genetics - A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):475-86. DOI:10.1016/j.jare.2017.05.003.
- Kaneko K, Aoyagi Y, Fukuchi T, et al. Total Purine and Purine Base Content of Common Foodstuffs for Facilitating Nutritional Therapy for Gout and Hyperuricemia. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(5):709-21. DOI:10.1248/bpb.b13-00967.
- Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):283-9. DOI:10.1002/art.20761.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1093-103. DOI:10.1056/NEJMoa035700.
- Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1480-7. DOI:10.1093/ajcn/87.5.1480.
- Kiyohara C, Kono S, Honjo S et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *Br J Nutr*. 1999;82(2):125-30.
- Pham N.M, Yoshida D, Morita M, et al. The relation of coffee consumption to serum uric acid in Japanese men and women aged 49-76 years. *J Nutr Metab*. 2010;2010:930757. DOI:10.1155/2010/930757.
- Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):816-21. DOI:10.1002/art.22762.
- Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2049-55. DOI:10.1002/art.22712.
- Zhang Y, Yang T, Zeng C, et al. Is coffee consumption associated with a lower risk of hyperuricaemia or gout? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(7):e009809. DOI:10.1136/bmjopen-2015-009809.
- Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi H.K. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2008;59(1):109-16. DOI:10.1002/art.23245.

51. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336:309-12. DOI:10.1136/bmj.39449.819271.BE.
52. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA*. 2010;304(20):2270-278. DOI:10.1001/jama.2010.1638.
53. Zgaga L, Theodoratou E, Kyle J, et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7(6):e38123. DOI:10.1371/journal.pone.0038123.
54. Nakagawa T, Lanasa MA, Johnson RJ. The effects of fruit consumption in patients with hyperuricemia or gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(7):1133-41. DOI:10.1093/rheumatology/kez128.
55. Kanbara A, Hakoda M, Seyama I. Urine alkalization facilitates uric acid excretion. *Nutr J*. 2010;9:45. DOI:10.1186/1475-2891-9-45.
56. Kanbara A, Miura Y, Hyogo H, et al. Effect of urine pH changed by dietary intervention on uric acid clearance mechanism of pH-dependent excretion of urinary uric acid. *Nutr J*. 2012;11:39. DOI:10.1186/1475-2891-11-39.
57. Brzezińska O, Styrzyński F, Makowska J, Walczak K. Role of Vitamin C in Prophylaxis and Treatment of Gout-A Literature Review. *Nutrients*. 2021;13(2):701. DOI:10.3390/nu13020701.
58. Collins MW, Saag KG, Singh JA. Is there a role for cherries in the management of gout? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11. DOI:10.1177/1759720X19847018.
59. Chen PE, Liu CY, Chien WH, et. Effectiveness of Cherries in Reducing Uric Acid and Gout: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:9896757. DOI:10.1155/2019/9896757.
60. Teng GG, Pan A, Yuan JM, Koh WP. Food Sources of Protein and Risk of Incident Gout in the Singapore Chinese Health Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1933-42. DOI:10.1002/art.39115.
61. Garrel DR, Verdy M, PetitClerc C, et al. Milk- and soy-protein ingestion: acute effect on serum uric acid concentration. *Am J Clin Nutr*. 1991;53(3):665-9. DOI:10.1093/ajcn/53.3.665.
62. Brulé D, Sarwar G, Savoie L. Changes in serum and urinary uric acid levels in normal human subjects fed purine-rich foods containing different amounts of adenine and hypoxanthine. *J Am Coll Nutr*. 1992;11(3):353-8. DOI:10.1080/07315724.1992.10718238.
63. Dalbeth N, Horne A, Gamble GD, et al. The effect of calcium supplementation on serum urate: analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):195-7. DOI:10.1093/rheumatology/ken416.
64. Dalbeth N, Wong S, Gamble GD, et al. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1677-82. DOI:10.1136/ard.2009.124230.
65. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004;363(9417):1277-81. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16000-5.
66. Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2004;51(6):1023-9. DOI:10.1002/art.20821.
67. Nakamura K, Sakurai M, Miura K, et al. Alcohol intake and the risk of hyperuricaemia: A 6-year prospective study in Japanese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(11):989-96. DOI:10.1016/j.numecd.2011.01.003.
68. Gapparova KM, Sharafetdinov KhKh. Diet for gout. In: Tutel'yan VA, Nikitiuk DB, eds. *Nutritional science and clinical nutrition. National guidelines*. Moscow: GOETAR-Media; 2020. p.482-6 (In Russ.) Гаппарова К.М., Шарафетдинов Х.Х. Лечебное питание при подагре. В: Тутельян В.А, Никитюк Д.Б, ред. Нутрициология и клиническая диетология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020; с. 482-6].
69. Juraschek SP, McAdams-Demarco M, Gelber AC, et al. Effects of Lowering Glycemic Index of Dietary Carbohydrate on Plasma Uric Acid Levels: The OmniCarb Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheum*. 2016;68(5):1281-9. DOI:10.1002/art.39527.

About the Authors / Сведения об авторах:

Швабская Ольга Борисовна [Olga B. Shvabskaia]
eLibrary SPIN 1193-2792, ORCID 0000-0001-9786-4144
Измайлова Ольга Викторовна [Olga V. Izmailova]
eLibrary SPIN 5597-8420, ORCID 0000-0002-7989-6844

Карамнова Наталья Станиславовна [Natalia S. Karamnova]
eLibrary SPIN 2878-3016, ORCID 0000-0002-8604-712X
Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов: кто под угрозой?

Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Выжигин Д.А.*, Новосел Е.О., Галлингер К.В.

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

Онкологические заболевания остаются одной из самых распространенных причин смертности в мире, уступая первенство лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы. В то же время смертность от онкологических заболеваний в связи с разработкой новых химио- и таргетных препаратов и совершенствованием существующих протоколов лечения неуклонно снижается. Улучшение прогноза онкологических больных приводит к неожиданному результату – большее количество пациентов сталкивается с побочными эффектами лечения рака. Значимым фактором, снижающим эффективность лечения онкологических больных, становится кардиотоксичность, проявляющаяся в т.ч. нарушениями ритма сердца. Одной из наиболее частых и стойких аритмий у всех возрастных категорий пациентов, особенно пожилых, является фибрилляция предсердий (ФП). Учитывая тот факт, что в пожилом возрасте высока распространенность злокачественных новообразований и коморбидных состояний, предрасполагающих к появлению ФП, можно ожидать наличия ассоциации между этими двумя состояниями. Следовательно, ФП может представлять собой дополнительный фактор, негативно влияющий на тактику лечения и прогноз пациентов со злокачественными новообразованиями. С помощью баз данных «PubMed», «Scopus» и «Cohrane» был проведен всесторонний поиск с использованием ключевых слов «рак», «фибрилляция предсердий» и «кардиотоксичность». Изучались публикации, анализирующие наличие взаимосвязи между ФП и онкологическими заболеваниями. В обзоре литературы рассмотрена 61 публикация о распространенности ФП у онкологических больных, классификации, механизмах развития, влиянии противоопухолевых препаратов и других методов лечения на данную группу пациентов. В число подобных статей входят клинические рекомендации, согласованные мнения экспертов, систематические обзоры, мета-анализы и ранее публиковавшиеся обзоры литературы. Отдельно представлена проблема диагностики кардиотоксических осложнений, в т.ч. аритмий, и их мониторингу у онкологических пациентов. В связи с этим в последние годы особенное значение приобретает медицинское направление, получившее название «кардиоонкология». Междисциплинарное взаимодействие врачей различных специальностей позволит своевременно, на субклиническом этапе, выявлять кардиотоксические проявления и оптимизировать противоопухолевое лечение.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Выжигин Д.А., Новосел Е.О., Галлингер К.В. Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов: кто под угрозой? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):900-907. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-03.

Atrial Fibrillation in Cancer Patients: Who is at Risk?

Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Vyzhigin D.A.*, Novosel E.O., Gallinger K.V.
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Cancer is the second leading cause of mortality in the world, second only to cardiovascular diseases. Simultaneously cancer mortality has been steadily decreasing due to the development of new chemotherapy and targeted drugs and the improvement of existing treatment protocols. Improving the prognosis of treatment of cancer patients leads to an unexpected result - more patients are faced with side effects of cancer treatment. Cardiotoxicity, including arrhythmia, has become a significant factor to reduce the effectiveness of cancer patient's treatment. Atrial fibrillation is frequent and persistent a rhythm disorder, affecting all categories of patients, especially the elderly. An association between these two conditions can be expected, considering the fact that in old age the prevalence of malignant neoplasms and comorbid pathology predisposing to the onset of AF is high. Therefore, AF may be an additional factor negatively influencing the prognosis and treatment tactics in patients with malignant neoplasms. A comprehensive search was conducted using the keywords "cancer", "atrial fibrillation" and "cardiotoxicity" using the PubMed, Scopus and Cochrane databases. We reviewed publications having the relationship between AF and cancer. The literature review considered 61 publications on the prevalence of AF in cancer patients, classification, mechanisms of development, the effect of anticancer drugs and other treatment methods on this group of patients. Analyzed articles include clinical guidelines, consensus expert opinions, systematic reviews, meta-analyses, and previously published reviews of the literature. The problem of cardiotoxic complications diagnostics is evaluated separately, incl. arrhythmias, and their monitoring in cancer patients. Therefore, the direction of medicine named "Cardio-oncology" comes to the fore. Interdisciplinary interaction will allow identify cardiotoxic manifestations at the sub-clinical stage and optimize anticancer treatment.

Keywords: cardiotoxicity, cardio-oncology, atrial fibrillation.

For citation: Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Vyzhigin D.A., Novosel E.O., Gallinger K.V. Atrial Fibrillation in Cancer Patients: Who is at Risk? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):900-907. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-03.

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

Received/Поступила: 17.06.2021

Accepted/Принята в печать: 25.06.2021

Введение

Онкологические заболевания остаются одной из самых распространенных причин смертности в мире, уступая первенство лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Согласно базе данных GLOBOCAN в 2020 г. в мире было выявлено более 19 млн новых случаев злокачественных новообразований, что превышает аналогичные значения 2019 г. более чем на 1 млн [1]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства по изучению рака прогнозируют, что к 2040 г. количество заболевших злокачественными новообразованиями в мире достигнет более 28 млн в год [2].

В то же время смертность от онкологических заболеваний в связи с разработкой новых химио- и таргетных препаратов и совершенствованием протоколов лечения снижается: по данным Американского онкологического общества в США за период с 1991 г. по 2020 гг. отмечается снижение уровня смертности на 31%, результатом чего стало примерно 3,2 млн спасенных жизней [3]. В России по данным А.Д. Каприна и соавт. также отмечается снижение летальности в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования с 29,2% в 2009 г. до 21,7% в 2019 г. [4].

Улучшение прогноза онкологических больных приводит к неожиданному результату – большее количество пациентов сталкивается с побочными эффектами лечения рака, так, одним из значимых факторов, снижающих эффективность лечения онкологических заболеваний, является кардиотоксичность [5]. У пациентов с новообразованиями, в т.ч. успешно прошедших лечение, сердечно-сосудистые заболевания и опосредованная ими летальность могут возникать преждевременно [6].

Фибрилляция предсердий (ФП) у всех категорий пациентов является одной из наиболее частых и стойких аритмий, выявляемой у 1-2% населения, ее распространенность увеличивается с возрастом: до 3,8% после 60 лет и до 9% после 80 лет [7]. Учитывая, что в пожилом возрасте высока распространенность злокачественных новообразований и коморбидной патологии, предрасполагающей к появлению ФП, можно ожидать наличия ассоциации между этими двумя состояниями. Следовательно, ФП может представлять собой дополнительный фактор, негативно влияющий на прогноз и тактику лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. В связи с этим в последние годы новое направление, получившее название кардиоонкология, приобретает актуальность [8]. Междисциплинарное взаимодействие кардиологов, онкологов и химиотерапевтов позволит выявлять кардиотоксические проявления химиотерапии на ранних этапах и оптимизировать противоопухолевое лечение [9].

Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов

В данном обзоре рассматривается ФП, впервые диагностированная после постановки диагноза и/или начала лечения онкологического заболевания. Asteggiano R. и соавт. предложили классификацию, согласно которой все аритмии у онкологических пациентов делятся на 3 группы [10]:

- 1) Связанные с онкологическим заболеванием – новообразования сердца или метастазы в сердце, поражающие миокард и проводящие пути, нарушающие или замедляющие проведение сердечного импульса, что приводит к синоатриальной/атриовентрикулярной блокаде или запуску механизма re-entry и, как следствие, к рецидивирующим предсердным или желудочковым аритмиям.
- 2) Вызванные онкологическим заболеванием – развивающийся амилоидоз сердца с прямым повреждением проводящей системы или паранеопластический процесс, приводящий к развитию электролитных нарушений или гиперпродукции провоспалительных или иных факторов, изменяющих потенциал действия клеток.
- 3) Вызванные лечением онкологического заболевания.

Первые публикации, содержащие информацию о том, что злокачественные новообразования могут быть предрасполагающим фактором к развитию ФП появились в 40-50-х годах XX века [11]. Впоследствии были опубликованы данные о развитии ФП во время или после проведения химио- и/или лучевой терапии. С той поры установление причинно-следственной связи между воздействием противоопухолевого лечения и развитием аритмии остается сложной задачей [12].

Мета-анализ 5 наблюдательных исследований показал, что у пациентов с онкологическими заболеваниями риск развития ФП на 47% выше по сравнению с пациентами без рака (отношение шансов [ОШ] 1,47; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,31-1,66; $p < 0,001$) [13]. H. Kattelus и соавт. [14] в долгосрочном проспективном исследовании со средним сроком наблюдения 16,3 года продемонстрировали, что онкологические пациенты подвержены более высокому риску развития ФП (отношение рисков 2,47; 95% ДИ 1,57-3,88). С.В. Jakobsen и соавт. [15] в общенациональном когортном исследовании проанализировали данные Датского регистра и установили, что общая заболеваемость ФП среди пациентов с онкологическими заболеваниями составила 17,4 на 1000 человеко-лет по сравнению с 3,7 на 1000 человеко-лет в общей популяции, при этом разница увеличивалась с возрастом. Однако различия в частоте выявления ФП могут быть объяснены различиями в способах опре-

деления нарушений ритма и возрасте участников исследования.

Возникновение ФП у онкологических больных является безусловным отрицательным прогностическим фактором даже в краткосрочной перспективе [16]. Наиболее опасным осложнением ФП является кардиоэмболический инсульт, поскольку он характеризуется наиболее высокой смертностью и функциональными последствиями [17]. По данным В.В. Navi и соавт. [18] среди выборки в четверть миллиона участников частота развития инсульта у онкологических пациентов в течение 6 мес вдвое превышала показатели у больных без рака (3% и 1,6% соответственно). В других исследованиях было показано, что при развитии ФП у онкологических пациентов происходит 3-х и 5-ти кратное увеличение риска развития сердечной недостаточности и инсульта, соответственно, и 2-кратное повышение уровня смертности [19,20].

Механизмы развития фибрилляции предсердий у онкологических пациентов

Под воздействием различных триггеров, в т.ч. онкологического заболевания, запускаются процессы ремоделирования миокарда, приводящие к развитию ФП [21]. ФП вызывает дальнейшие структурные и электрофизиологические изменения, которые создают устойчивый аритмогенный субстрат, способствующий сохранению аритмии [22].

Электрофизиологические нарушения

Воздействие химиотерапевтических препаратов приводит к электрофизиологическому ремоделированию миокарда в виде нарушения оттока ионов кальция, сверхбыстро активируемого исходящего калиевого тока, деполяризующего натриевого тока и тока кальциевых каналов L-типа. Нарушения тока различных ионов сопровождаются снижением потенциала действия и эффективного рефрактерного периода, таким образом способствуя развитию и поддержанию ФП [23]. Электрофизиологическое ремоделирование может быть связано и с аномально избыточным высвобождением ионов кальция из саркоплазматического ретикулума (СР) во время диастолы, опосредованного Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназой II (CaMKII), которая регулирует активность ионных кальциевых каналов и кальмодулина [24].

Окислительный стресс

Противоопухолевые препараты могут провоцировать появление активных форм кислорода посредством активирования ряда процессов переноса электрона под действием различных редуктаз и НАДН-дегидрогеназы [25]. Свободные радикалы активируют процесс перекисного окисления липидов, нарушают целостность

мембран митохондрий и микросом, что приводит к повреждению митохондриального ДНК, потере оксида азота, изменениям в экспрессии генов и нарушению процессов аутофагии в клетках, в т.ч. миокарда.

Апоптоз

Противоопухолевые препараты активируют рецепторы рианодина СР, что способствует резкому увеличению внутриклеточной концентрации кальция. Это вызывает изменения потенциала митохондриальной мембраны, разрыв ее внешней части с высвобождением цитохрома С и апоптоз-индуцирующих факторов, приводящих к гибели кардиомиоцитов [26].

Системное воспаление

Было высказано предположение, что системное воспаление, связанное с онкологическим процессом, может способствовать ремоделированию предсердий [27]. К веществам, влияющим на активность хронического воспалительного процесса, относят: фактор некроза опухоли- α , транскрипционный фактор NF- κ B и фактор ингибирования миграции макрофагов. Повышенная концентрация медиаторов воспаления, таких как интерлейкин (ИЛ) 6 и высокочувствительный реактивный белок также признаны фактором риска ФП.

Иммунный ответ

Регуляция иммунного ответа у пациентов со злокачественными новообразованиями и ФП может быть потенциальной мишенью для лечения онкологических заболеваний. Циклофосфамид вызывает фиброз миокарда и гипертрофию сердечной мышцы, а также изменение экспрессии некоторых цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли- α , что может дополнительно способствовать возникновению ФП [28].

Дисбаланс вегетативной нервной системы

Дисбаланс вегетативной нервной системы, возникающий из-за повышения симпатической активности, вызываемой выраженным болевым синдромом, а также другими формами физического или эмоционального стресса также может быть предрасполагающим фактором для развития ФП [29].

Гиперкоагуляция

При ФП аномальные концентрации различных протромботических факторов, таких как фактор фон Виллебранда, тканевый фактор роста и фактор роста эндотелия сосудов обнаруживаются как в ткани эндокарда, так и в кровотоке [30]. Воздействие тромбина на фибробласты предсердий, которые индуцирует фосфорилирование рецептора, активируемого протеазой,

приводит к повышению индуцируемости и нестабильности ФП, усилению отложения коллагена в предсердиях и профибротическому и провоспалительному ответу фибробластов предсердий, что в итоге становится субстратом для развития ФП.

Развитие ФП во время лечения онкологических заболеваний

Послеоперационные осложнения

Послеоперационная ФП – частое и хорошо известное осложнение хирургического лечения онкологических заболеваний, чаще возникающее при выполнении торакальных оперативных вмешательств у пациентов старше 65 лет, с ожирением, ранее существовавшими сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями [31]. При хирургическом лечении рака легких ФП развивается у 10-20% пациентов в течение 2-3 дней после операции [32]. Послеоперационная ФП возникала у 12,6% пациентов с колоректальным раком, которым проводилась плановая колэктомия, а также у 9,2% пациентов с раком пищевода после эзофагэктомии [33, 34]. Согласно мета-анализу, в котором анализировались результаты 53 исследований, изучавших впервые возникшую ФП в качестве побочного эффекта после проведения эзофагэктомии, частота развития ФП составила 16,5% [35].

Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов

Антрациклины

Одним из наиболее широко используемых препаратов данной группы является доксорубин, который подавляет экспрессию Ca^{2+} -АТФазы СР, нарушая регуляцию токов ионов кальция. Применение доксорубина также может привести к опосредованной CaMKII утечке ионов кальция из СР, что может нарушить равновесие внутриклеточного содержания ионов кальция и увеличить частоту возникновения ФП [36]. При применении стандартных доз доксорубина вызывает либо острую пароксизмальную ФП, возникающую во время или в течение нескольких часов после инфузии, и отсроченную ФП через несколько месяцев/лет после лечения. Частота ФП составляла от 7,7 до 10,3% у пациентов с раком молочной железы и лимфомами в нерандомизированных небольших исследованиях [12], в частности, М. Аміока и соавт. описали 249 пациентов с лимфомой без исходной кардиомиопатии [37]. После курса лечения антрациклинами у пятнадцати участников (6%) развилась ФП (средний период наблюдения 34 мес).

Алкилирующие агенты

Кардиотоксичность группы алкилирующих агентов наиболее хорошо изучена на примере цисплатина. Отрицательное воздействие на миокард реализуется

за счет митохондриальной дисфункции, усиления эндоплазматического ретикулярного стресса, апоптоза клеток, продукции активных форм кислорода и активации системного воспаления [38]. Р.Н. Лара и соавт. показали, что при внутривенном применении в низких дозах (20-30 мг/м²) цисплатин вызывает острую ФП у 10% пациентов [39], а при интраоперационной перфузии высоких доз цисплатина в перикардальную полость при мезотелиоме плевры частота ФП возросла до 19% [40]. В других исследованиях было показано, что интраоперационное введение цисплатина после экстраплевральной пневмонэктомии также по поводу мезотелиомы плевры вызвало появление цисплатининдуцированной ФП у 23,9% (22 из 92 пациентов) и 86,4% (19 из 22 пациентов) соответственно [41, 42].

Анти-HER2 блокаторы

Экспериментальное исследование подтвердило, что кардиотоксичность, вызванная трастузумабом, связана с усилением продукции активных форм кислорода в миокарде, развитием апоптоза кардиомиоцитов и изменениями их ультраструктуры [43]. Систематический обзор и мета-анализ М. Yuan и соавт. продемонстрировал, что у пациенток с раком молочной железы частота развития ФП при лечении трастузумабом составила 1,2% [44].

Антиметаболиты

Отмечены лишь единичные случаи развития ФП при лечении онкологических пациентов антиметаболитами, так, у 60-летнего мужчины в течение первых 24 ч после назначения фторурацила была выявлена ФП [45]. А.Н. Meydan и соавт. при изучении кардиотоксичности фторурацила констатируют, что ФП возникла у 1 из 231 пациента через несколько часов после инфузии лейковорина в сочетании с непрерывной инфузией фторурацила по схеме de Gramont [46].

Противоопухолевые препараты растительного происхождения

S.G. Arbuck и соавт. показали, что паклитаксел может приводить к развитию аритмий, в т.ч. ФП и даже внезапной смерти, этот эффект становится более значимым с увеличением времени получения препарата и его дозировки [47]. В клиническом исследовании II фазы 58 пациенток с раком молочной железы получили в среднем 19 курсов паклитаксела еженедельно в дозах от 60 до 90 мг/м², что соответствовало средней кумулятивной дозе 1280 мг/м² [48]. ФП развилась у одной пациентки, что соответствует 1,7%. В другом ретроспективном исследовании были проанализированы результаты лечения 139 афроамериканцев, получавших паклитаксел каждые 1-3 нед в дозе от 75 до 200 мг/м² [49]. ФП возникла у 1% пациентов в

срок от одних суток до восьми лет после введения.

С. Gridelli и соавт. применяли винорелбин в комбинации с гемцитабином и гемцитабин изолированно [50]. В группе винорелбин+гемцитабин у четырех пациентов (8,1%) развились серьезные кардиотоксические осложнения, сопровождающиеся ФП или трепетанием предсердий.

Антиэстрогены

Тамоксифен является распространенным блокатором эстрогенов, часто применяющимся для лечения рака молочной железы и яичников. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании U. Veronesi и соавт. у женщин, получавших тамоксифен после гистерэктомии, ФП возникала чаще по сравнению с плацебо (ОШ=1,73; 95% ДИ 1,01-2,98) [51].

Иммуноterapia

ИЛ-2 представляет собой гликопротеин, продуцируемый активированными лимфоцитами, который вызывает пролиферацию Т-клеток и обладает значительной противоопухолевой активностью при метастатическом поражении при почечно-клеточной карциноме и злокачественной меланоме. У пораженных пациентов экспрессия ИЛ-6 была высока, что было тесно связано с продолжительностью ФП [52]. 199 пациентов прошли 310 курсов лечения, аритмия возникла у 6% пациентов, 11 из которых отказались от лечения, а у двоих наблюдалось рецидивирование ФП.

Таргетная терапия

Ритуксимаб

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело человека/мыши, направленное против антигена CD20. Препарат широко применяется для лечения онкогематологических заболеваний. Описаны его побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, включая ФП, возникающую во время или сразу после инфузии ритуксимаба в стандартных дозах (375 мг/м²) [53]. Во II фазе многоцентрового исследования 120 пациентам с В-клеточными лимфомами ритуксимаб вводился в течение 4 нед [54]. ФП на фоне терапии возникла у 3 пациентов (2,5%).

Ингибиторы тирозинкиназы

Распространенность развития ФП, вызванной ингибиторами тирозинкиназы, низкая (<1%), за исключением сорафениба с зафиксированной частотой развития ФП 5,1% при его использовании в сочетании с фторурацилом [55]. В рандомизированных исследованиях частота развития ФП при использовании ибрутиниба со стандартной схемой приема (420-560

мг/д), без очевидного дозозависимого эффекта, составила 3,6-7,2% при диапазоне периода наблюдения от 9,4 до 20 мес [56-58].

Ингибиторы иммунных контрольных точек

Ингибиторы иммунных контрольных точек в первую очередь нацелены на две ключевые цели: цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (ипилимумаб) и иммунные контрольные точки с программируемой смертью 1 (пембролизумаб, ниволумаб, авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб) [59].

Применение моноклональных антител не было напрямую связано со специфическими аритмогенными побочными эффектами. Тем не менее, отмечались редкие случаи тяжелого иммуноопосредованного миокардита [60]. Таким образом, увеличение инфильтрации сердечных макрофагов может способствовать патогенезу аритмий в сочетании с миокардитом, связанным с этими агентами.

Лучевая терапия

Применение лучевой терапии злокачественных новообразований позволило значительно снизить смертность от онкологических заболеваний. Несмотря на отсутствие четких доказательств, предполагается, что замещение миокарда соединительной тканью в результате воздействия ионизирующего излучения может спровоцировать развитие ФП из-за возникновения и развития фиброза миокарда и сердечной недостаточности [61].

Диагностика кардиотоксических осложнений у онкологических пациентов

Согласно клиническим рекомендациям Американского общества клинической онкологии (ASMO) [62] и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [63] перед проведением потенциально кардиотоксичной терапии пациенту с онкологическим заболеванием необходимо провести комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, определение липидограммы и сердечных биомаркеров (тропонин, натрий-уретический пептид). ЭКГ позволяет оценить продолжительность интервала QT, удлинение которого ассоциировано с развитием жизнеугрожающих аритмий. Количественная оценка фракции выброса, сократимости левого желудочка (ЛЖ) и его диастолической функции до начала потенциально кардиотоксичной схемы химиотерапии может способствовать выявлению лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Достижения в области эхокардиографической визуализации позволяют использовать новые параметры для мониторинга кардиотоксичности при лечении онкологиче-

ских заболеваний. Анализ глобальной продольной деформации различных камер сердца может способствовать раннему выявлению дисфункции миокарда на стадии доклинических проявлений, а также подкреплять подозрения в ситуациях, при которых изменение фракции выброса ЛЖ в динамике могут быть обусловлены не противоопухолевой терапией, а вариабельностью методики. Однако роль различных биомаркеров и точное время их определения у конкретного пациента, получающего химиотерапию, пока еще окончательно не выяснены.

Для бессимптомных пациентов с нормальной фракцией выброса ЛЖ, получающих терапию антрациклинами, рекомендовано периодическое (каждые 3-6 нед или перед каждым курсом лечения) определение содержания сердечных биомаркеров в условиях одной и той же лаборатории. Также необходимо повторно оценивать систолическую функцию ЛЖ общепринятыми методами визуализации после суммарной дозы доксорубина 250 мг/кг² или эквивалентной ей дозы другого антрациклина, после каждой дополнительной дозы доксорубина ≈ 100 мг/кг² и при окончании химиотерапии.

У онкологических пациентов, получающих трастузумаб, визуализация сердца показана каждые 3 мес, также может быть полезным и определение сердечных биомаркеров. Бессимптомные больные, получающие химиотерапевтическое лечение, нуждаются в мониторинге кардиотоксичности, который может включать периодические осмотры, определение сердечных биомаркеров и/или визуализацию сердца. Бессимптомным больным с нормальной сократимостью сердца после лечения кардиотоксичными препаратами показано периодическое обследование с целью исключения доклинической дисфункции ЛЖ, что подразумевает определение кардиальных маркеров и визуализацию сердца спустя 6-12 мес, в последующем – один раз в 2 года, и, возможно, периодически в отдаленном будущем.

Согласно клиническим рекомендациям по кардиотоксичности ASMO, ESMO и французской рабочей группы по кардиоонкологии пациентам, получающим ибрутиниб, при появлении кардиотоксических осложнений рекомендовано проведение суточного мониторирования ЭКГ в дополнение к обычному кардиоонкологическому обследованию; у бессимптомных больных предложено рассмотреть такую возможность [64]. С учетом частоты выявления аритмий, в т.ч. ФП у онкологических пациентов во время и после лечения предлагается оценить возможность включения суточного мониторирования ЭКГ в состав комплексного обследования.

Закключение

Основными механизмами развития ФП при наличии злокачественного новообразования и его противоопухолевом лечении являются электрофизиологические нарушения, оксидативный стресс, апоптоз, системное воспаление, иммунный ответ и повреждение миокарда. Необходимо проведение дополнительных эпидемиологических исследований для установления конкретного вида рака, при котором больной наиболее подвержен риску развития ФП. В настоящее время известно, что чаще всего ФП возникает на фоне хирургического лечения новообразований торакальной или абдоминальной локализации, применения доксорубина, цисплатина, трастузумаба, паклитаксела, ибрутиниба. Предлагается оценить возможность включения суточного мониторирования ЭКГ в состав комплексного обследования кардиоонкологического пациента с учетом значительного риска развития нарушений ритма сердца. Таким образом, для лечения онкологических пациентов с ФП требуется междисциплинарный подход с участием онколога и кардиолога для повышения эффективности терапии, что предполагает дальнейшее развитие кардиоонкологии.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

- Globocan 2020: All cancers. WHO, International Agency for Research on Cancer [cited 2021 April 30]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>.
- Cancer tomorrow: Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age. WHO, International Agency for Research on Cancer [0-85+] [cited 2021 April 30]. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bubbles?sexes=0&mode=population&types=0>.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33. DOI:10.3322/caac.21654.
- Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, ed. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow: LLC "Helvetika"; 2020 (In Russ.) [Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Москва: ООО "Тельветика"; 2020].
- Vasyuk YA, Yushchuk EN, Nesvetov VV. Cardiooncology: a new challenge of our time. Cardiovascular complications of antitumor treatment. Moscow: KlinMedConsulting; 2019 (In Russ.) [Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В. Кардиоонкология: новый вызов нашего времени: сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения: монография. Москва: КлиМедКонсалтинг; 2019].
- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(9):547-58. DOI:10.1038/nrcardio.2015.65.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2020;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Novosel YeO, Agapov IS. Cardiac arrhythmias and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment - myth or reality? *Siberian Medical Journal*. 2020;35(1):13-21 (In Russ.) [Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения - миф или реальность? Сибирский Медицинский Журнал. 2020;35(1):13-21]. DOI:10.29001/2073-8552/2020-35-1-13-21.
- Ostroumova OD, Chernyayeva MS, Kochetkov AI, et al. Drug-induced atrial fibrillation associated with the use of anticancer drugs. *Bezopasnost' i Risk Farmakoterapii*. 2020;8(4):178-90 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Черняева М.С., Кочетков А.И., и др. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с применением противоопухолевых лекарственных средств. Безопасность и Риск Фармакотерапии. 2020;8(4):178-90]. DOI:10.30895/2312-7821-2020-8-4.
- Asteggiano R, Norbiato C, Marengo S, Parrini I. Cancer and arrhythmias. *e-Journal of Cardiology Practice*. 2021;19(21) [cited 2021 April 30]. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-19/cancer-and-arrhythmias>.
- Bailey CC, Betts RH. Cardiac arrhythmias following pneumonectomy. *N Engl J Med*. 1943;229:356-9. DOI:10.1056/NEJM194308262290902.
- Alexandre J, Molsehi JJ, Bersell KR, et al. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: Current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2018;189:89-103. DOI:10.1016/j.pharmthera.2018.04.009.
- Yuan M, Zhang Z, Tse G, et al. Association of Cancer and the Risk of Developing Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract*. 2019;2019:8985273. DOI:10.1155/2019/8985273.
- Kattelus H, Kesäniemi YA, Huikuri H, Ukkola O. Cancer increases the risk of atrial fibrillation during long-term follow-up (OPERA study). *PLOS ONE*. 2018;13(10):e0205454. DOI:10.1371/journal.pone.0205454.
- Jakobsen CB, Lamberts M, Carlson N, et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study. *BMC Cancer*. 2018;19(1):1105. DOI:10.1186/s12885-019-6314-9.
- Lardaro T, Self WH, Barrett TW. Thirty-day mortality in ED patients with new onset atrial fibrillation and actively treated cancer. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2015; 33(10), 1483-1488. DOI:10.1016/j.ajem.2015.07.033.
- Sorogue M, Miljkovic MD. Atrial Fibrillation and Stroke Risk in Patients With Cancer: A Primer for Oncologists. *Journal of Oncology Practice*. 2019; 15(12), 641-650. DOI:10.1200/jop.18.00592.
- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 70(8), 926-938. DOI:10.1016/j.jacc.2017.06.047.
- Khan MA, Ahmed F, Neynes L, Mamas MA. Atrial fibrillation in heart failure: the sword of Damocles revisited. *World J Cardiol*. 2013;5(7):215-27. DOI:10.4330/wjcv.v5.i7.215.
- Guo Y, Tian Y, Wang H, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation. *Chest*. 2015;147(1):109-19. DOI:10.1378/chest.14-0321.
- Yang X, Li X, Yuan M, et al. Anticancer Therapy-Induced Atrial Fibrillation: Electrophysiology and Related Mechanisms. *Front Pharmacol*. 2018;9:1058. DOI:10.3389/fphar.2018.01058.
- Voigt N, Heijman J, Wang Q, et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Atrial Arrhythmogenesis in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2013;129(2):145-56. DOI:10.1161/circulationaha.113.006641.
- Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Implications. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008; 1(1), 62-73. DOI:10.1161/circpep.107.754564.
- Neef S, Dybkova N, Sossalla S, et al. CaMKII-Dependent Diastolic SR Ca²⁺ Leak and Elevated Diastolic Ca²⁺ Levels in Right Atrial Myocardium of Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Res*. 2010;106(6):1134-44. DOI:10.1161/circresaha.109.203836.
- Yang X, Li Y, Li Y, et al. Oxidative Stress-Mediated Atherosclerosis: Mechanisms and Therapies. *Front Physiol*. 2017;8:600. DOI:10.3389/fphys.2017.00600.
- Gen W, Tani M, Takeshita J, et al. Mechanisms of Ca²⁺ overload induced by extracellular H₂O₂ in quiescent isolated rat cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*. 2001;96(6):623-9. DOI:10.1007/s003950170014.
- Chu G, Versteeg HH, Verschuur AJ, et al. Atrial fibrillation and cancer - An unexplored field in cardiovascular oncology. *Blood Rev*. 2019;35:59-67. DOI:10.1016/j.bire.2019.03.005.
- Znaheid Y, Wang YT, Shan ZL, et al. Role of inflammation in the initiation and maintenance of atrial fibrillation and the protective effect of atorvastatin in a goat model of aseptic pericarditis. *Molecular Medicine Reports*. 2014;11(4):2615-23. DOI:10.3892/mmr.2014.3116.
- Guzzetti S. Systemic Inflammation, Atrial Fibrillation, and Cancer. *Circulation*. 2002;106(9):e40. DOI:10.1161/01.cir.0000028399.42411.13.
- Schieppati F, Russo D, Falanga A. Cancer Tissue Procoagulant Mechanisms and the Hypercoagulable State of Patients with Cancer. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(7):756-64. DOI:10.1055/s-0035-1564040.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. 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.
- Roselli EE, Murthy SC, Rice TW, et al. Atrial fibrillation complicating lung cancer resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(2):438-44. DOI:10.1016/j.jtcvs.2005.02.010.
- Siu CW, Tung HM, Chu KW, et al. Prevalence and Predictors of New-Onset Atrial Fibrillation After Elective Surgery for Colorectal Cancer. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(s1):120-3. DOI:10.1111/j.1540-8159.2005.00024.
- Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, et al. Atrial fibrillation after esophageal cancer surgery: an analysis of 207 consecutive patients. *Surg Today*. 2013;44(5):839-47. DOI:10.1007/s00595-013-0616-3.
- Schizas D, Kosmopoulos M, Giannopoulos S, et al. Meta-analysis of risk factors and complications associated with atrial fibrillation after oesophagectomy. *Br J Surg*. 2019;106(5):534-47. DOI:10.1002/bjs.11128.
- Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. 2013;21(1):15-25. DOI:10.1038/cdd.2013.67.
- Amioka M, Sairaku A, Ochi T, et al. Prognostic Significance of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Treated With Anthracyclines. *Am J Cardiol*. 2016;118(9):1386-89. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.07.049.
- Ma H, Jones KR, Guo R, et al. Cisplatin compromises myocardial contractile function and mitochondrial ultrastructure: Role of endoplasmic reticulum stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37(4):460-5. DOI:10.1111/j.1440-1681.2009.05323.x.
- Lara PN. The Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor UCN-01 Plus Cisplatin in Advanced Solid Tumors: A California Cancer Consortium Phase I Pharmacokinetic and Molecular Correlative Trial. *Clin Cancer Res*. 2005;11(12):4444-50. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-04-2602.
- Richards WG, Zellos L, Bueno R, et al. Phase I to II Study of Pleurectomy/Decortication and Intraoperative Intracavitary Hyperthermic Cisplatin Lavage for Mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1561-7. DOI:10.1200/jco.2005.04.6813.
- Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(2):405-11. DOI:10.1016/j.jtcvs.2009.02.046.
- Zellos L, Richards WG, Capalbo L, et al. A phase I study of extrapleural pneumonectomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with amifostine cytoprotection for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(2):453-8. DOI:10.1016/j.jtcvs.2008.07.055.
- ElZarrad MK, Mukhopadhyay P, Mohan N, et al. Trastuzumab Alters the Expression of Genes Essential for Cardiac Function and Induces Ultrastructural Changes of Cardiomyocytes in Mice. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79543. DOI:10.1371/journal.pone.0079543.
- Yuan M, Tse G, Zhang Z, et al. The incidence of atrial fibrillation with Trastuzumab treatment: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2018;36(6):e12475. DOI:10.1111/1755-5922.12475.
- Aziz SA, Trambou NA, Mohi-ud-Din K, et al. Supraventricular arrhythmia: A complication of 5-fluorouracil therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1998;10(6):377-8. DOI:10.1016/s0936-6555(98)80033-2.
- Meydan N. Cardiotoxicity of de Gramont's Regimen: Incidence, Clinical Characteristics and Long-term Follow-up. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35(5):265-70. DOI:10.1093/jjco/hyi071.
- Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1993;15:117-30.
- Lombardi D, Crivellari D, Scuderi C, et al. Long-term, weekly one-hour infusion of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II monoinstitutional study. *Tumori*. 2004;90(3):285-8.
- Kaminen P, Prakasa K, Hasan SP, et al. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc*. 2003;95(10):977-81.
- Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, et al. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine+vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients. *Lung Cancer*. 2001;31(2-3):277-84. DOI:10.1016/s0169-5002(00)00194-x.
- Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Tamoxifen for the Prevention of Breast Cancer: Late Results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial Among Women With Hysterectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(9):727-37. DOI:10.1093/jnci/djk154.
- Issac TT, Dokanish H, Lakkis NM. Role of Inflammation in Initiation and Perpetuation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(21):2021-8. DOI:10.1016/j.jacc.2007.06.054.
- Pasquali C, Minetto P, Arboscio E, et al. Cardiovascular adverse events complicating the administration of rituximab: Report of two cases. *Tumori*. 2013;99(6):288e-92e. DOI:10.1700/1390.15471.
- Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. European Phase II Study of Rituximab (Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody) for Patients With Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma and Previously Treated Mantle-Cell Lymphoma, Immunocytoma, and Small B-Cell Lymphocytic Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(2):317-7. DOI:10.1200/jco.2000.18.2.317.

55. Petrini I, Lencioni M, Ricasoli M, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with 5-fluorouracil infusion in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;69(3):773-80. DOI:10.1007/s00280-011-1753-2.
56. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2425-37. DOI:10.1056/nejmoa1509388.
57. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):200-11. DOI:10.1016/s1470-2045(15)00465-9.
58. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2016;387(10020):770-8. DOI:10.1016/s0140-6736(15)00667-4.
59. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(1):98-106. DOI:10.1097/joc.0000000000000239.
60. Lee HC, Huang KTL, Wang XL, et al. Autoantibodies and Cardiac Arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2011;8(11):1788-95. DOI:10.1016/j.hrthm.2011.06.032.
61. Mery B, Guichard JB, Guy JB, et al. Atrial fibrillation in cancer patients: Hindsight, insight and foresight. *Int J Cardiol.* 2017;240:196-202. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.03.132.
62. Armenian SH, Lacchetti C, Barac, 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.
63. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. 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.
64. Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(18):e018403. DOI:10.1161/JAHA.120.018403.

About the Authors / Сведения об авторах:

Васюк Юрий Александрович [Yuriy A. Vasyuk]
eLibrary SPIN 2265-5331, ORCID 0000-0003-2913-9797
Шупенина Елена Юрьевна [Yelena Y. Shupenina]
eLibrary SPIN 2090-9938, ORCID 0000-0001-6188-4610
Выжигин Дмитрий Александрович [Dmitriy A. Vyzhigin]
eLibrary SPIN 9175-7217, ORCID 0000-0003-1195-2974

Новосел Евгения Олеговна [Yevgeniya O. Novosel]
eLibrary SPIN 8536-7910, ORCID 0000-0002-9873-8665
Галлингер Карина Вадимовна [Karina V. Gallinger]
eLibrary SPIN 5820-5967, ORCID 0000-0002-5426-6803

Применение антикоагулянтов после выписки больных COVID-19: что мы знаем к концу 2021 года

Явелов И.С.*

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

В обзоре критически анализируются основания для продленного применения антикоагулянтов после выписки больных с COVID-19, не имеющих к ним других показаний. Представлены данные о частоте встречаемости тромботических и тромбоэмболических осложнений после выписки больных с COVID-19. Рассмотрены результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований EXCLAIM, ADOPT, MAGELLAN, APEX и MARINER по продленному применению антикоагулянтов для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями до начала пандемии COVID-19. Проанализированы результаты первого проспективного рандомизированного контролируемого исследования MICHELLE по изучению эффективности и безопасности применения прямого перорального антикоагулянта ривароксабана в дозе 10 мг 1 р/сут после выписки больных, перенесших COVID-19, имеющих факторы риска возникновения как минимум венозных тромбоэмболических осложнений. Представляется, что в настоящее время для определения целесообразности продленного применения антикоагулянтов в дозах, предназначенных для первичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, после выписки больных, перенесших COVID-19 и не нуждающихся в применении препаратов этой группы по другим показаниям, лучше всего подходит модифицированная шкала IMPROVE VTE с учетом концентрации D-димера в крови во время госпитализации. При этом наиболее изученный подход к использованию антикоагулянтов – прием перорального антикоагулянта ривароксабана в дозе 10 мг 1 р/сут в течение 35 сут (и, возможно, вплоть до 45) после выписки.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий, профилактика, гепарин, эноксапарин, прямые оральные антикоагулянты, ривароксабан, апиксабан, бетриксабан.

Для цитирования: Явелов И.С. Применение антикоагулянтов после выписки больных COVID-19: что мы знаем к концу 2021 года. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):908-915. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-07.

Anticoagulants after Discharge in Patients with COVID-19: What we Know at the End of 2021

Yavelov I.S.*

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

This review discusses reasons for prolonged use of anticoagulants after discharge of patients with COVID-19 without additional indication for anticoagulation. Data regarding rate of thrombotic and thromboembolic complications in patients with COVID-19 after discharge from the hospital are presented. Large randomized controlled trials EXCLAIM, ADOPT, MAGELLAN, APEX and MARINER with prolonged use of anticoagulants in patients hospitalized with acute nonsurgical diseases before pandemic of COVID-19 are discussed. The first prospective randomized controlled trial MICHELLE with direct oral anticoagulant rivaroxaban in a dose 10 mg once daily after discharge of patients with COVID-19 with high risk at least venous thromboembolism are analyzed. It seems that the most relevant approach for the determination of indications for prolonged use of anticoagulants in doses dedicated for primary prevention of venous thromboembolism after discharge of patients with COVID-19 without apparent indication for anticoagulation is a modified IMPROVE VTE risk score with the addition of elevated in-hospital D-dimer level. And the most well-studied approach for anticoagulation in these patients is a direct peroral anticoagulant rivaroxaban 10 mg once daily for 35 (and possibly up to 45) days after discharge.

Key words: COVID-19, venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, prevention, heparin, enoxaparin, direct oral anticoagulants, rivaroxaban, apixaban, betrixaban.

For citation: Yavelov I.S. Anticoagulants after Discharge in Patients with COVID19: What we Know at the End of 2021. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):908-915. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-07.

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

Введение

В настоящее время активно обсуждаются сохраняющиеся риски тромботических и тромбоэмболических осложнений после выписки больных с COVID-19. Очевидно, что во многих случаях патологические процессы, запущенные в активной фазе COVID-19, продолжают действовать и после выписки [1]. Так, во многих случаях длительное время сохраняется повышенная концентрация D-димера в крови, что указывает

на сохраняющуюся активацию системы свертывания крови, и которая является фактором риска возникновения как минимум венозных тромбоэмболических осложнений [2].

Вместе с тем накапливаются факты, свидетельствующие, что риски тромбозов и тромбоэмболий после COVID-19 могут быть переоценены. Так, по данным R. Patel и соавт. [3], частота тромбозов с симптомами за 30 дней после выписки у 163 больных с COVID-19, не получавших антикоагулянтов, составляла 2,5%, из них тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочных артерий

Received/Поступила: 01.12.2021

Accepted/Принята в печать: 03.12.2021

(ТЭЛА) – 0,6%. При этом частота крупных кровотечений составляла 0,7%, клинически значимых некрупных кровотечений – 2,9% [3]. Частота ТГВ/ТЭЛА с симптомами за 42 дня после выписки у 1877 больных с COVID-19, не получавших антикоагулянтов, составляла 0,48% и существенно не отличалась от отмеченной годом ранее у выписанных после нехирургических заболеваний до пандемии COVID-19 (0,31%) [4]. Среди 140 больных с COVID-19, не получавших антикоагулянтов после выписки, за 2 мес только у 1 развилась ТЭЛА (0,71%) [5]. У 152 больных с COVID-19, не имевших показаний к назначению антикоагулянтов, за 42 дня после выписки ТГВ/ТЭЛА с симптомами отмечены в 2,6% случаев [6]. При этом профилактическую дозу низкомолекулярного гепарина в течение 7 дней после выписки получали всего 3% из них.

При ретроспективном анализе медицинских баз данных ($n=220588$) в Северной Каролине (США) частота ТГВ/ТЭЛА после выписки составила 1,0% у больных с подтвержденным COVID-19 и 1,1% – при не подтвержденном [7]. Однако в этом исследовании учитывались события в пределах 30 дней после тестирования на COVID-19 и, соответственно, период наблюдения после выписки был небольшим.

Наконец, в проспективном регистре CORE-19, включавшем данные о 4906 больных с COVID-19, последовательно поступивших с 1 марта по 31 мая 2020 г., в течение 90 дней после выписки частота ТГВ/ТЭЛА составила 1,55%, артериальных событий (инсульт, инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда не при инфаркте, острое событие со стороны нижних конечностей, системная тромбоэмболия) – 1,71%, крупных кровотечений – 1,73% при общей смертности 4,83%. При этом скрининга для выявления этих неблагоприятных исходов не проводилось (то есть, речь идет в основном о событиях с симптомами), и профилактическую дозу антикоагулянтов после выписки получали 13,2% больных [8].

Таким образом, частота клинически выраженных венозных и артериальных тромбозов в ближайшие месяцы после выписки больных с COVID-19 представляется в целом невысокой и сопоставимой с частотой серьезных кровотечений. Однако очевидно, что это не исключает пользы от продления использования антикоагулянтов у надлежащим образом отобранных больных с высоким риском тромботических осложнений и не слишком высокой опасностью кровотечений. Так, по данным регистра CORE-19, независимыми предикторами совокупности тромботических осложнений и смерти были возраст старше 75 лет (относительный риск [ОР] 3,66; $p<0,001$), венозные тромбоэмболические осложнения в анамнезе (ОР 2,99; $p<0,001$), ишемическая болезнь сердца (ОР 1,5; $p=0,032$), атеросклероз артерий нижних конечностей

(ОР 2,04; $p=0,024$), окклюзирующий атеросклероз сонных артерий (ОР 2,02; $p<0,001$), хроническая болезнь почек (ОР 2,10; $p<0,001$), лечение в блоке интенсивной терапии (ОР 2,22; $p<0,001$), более низкий уровень лимфоцитов (ОР 0,97; $p<0,001$), а также сумма баллов ≥ 4 по шкале IMPROVE-DD (модификация шкалы IMPROVE с добавлением уровня D-димера в стационаре – 2 балла в случаях, когда он более чем в 2 раза выше верхнего референсного уровня) (ОР 1,51; $p=0,023$). Характерно, что при использовании профилактических доз антикоагулянтов после выписки риск указанных событий уменьшался (ОР 0,54; $p=0,003$) [8].

Соответственно, очевидно, что необходимы проверенные критерии отбора больных, перенесших COVID-19, у которых польза от продленного использования антикоагулянтов перевесит риск возникновения серьезных кровотечений. Ими могут служить подходы к отбору больных в рандомизированные контролируемые исследования, продемонстрировавшие преимущества такого подхода.

До последнего времени представления о целесообразности продления использования антикоагулянтов после выписки больных с COVID-19 основывались на экстраполяции данных, полученных на больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями до начала пандемии COVID-19.

Применение антикоагулянтов после выписки нехирургических больных: данные, полученные до начала пандемии COVID-19

До начала пандемии COVID-19 продление применения антикоагулянтов после выписки больных с нехирургическими заболеваниями изучалось как мера профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. Соответственно, для длительного применения выбирались дозы антикоагулянтов, предназначенные для первичной профилактики ТГВ, и в исследования не включались больные, нуждающиеся в применении более высоких (лечебных) доз антикоагулянтов. Критерии отбора больных в рандомизированные контролируемые исследования по продленному использованию антикоагулянтов у нехирургических больных до начала пандемии COVID-19 представлены в табл. 1. Во все эти исследования включались категории больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, в чем-то похожие на больных с COVID-19.

Исследование EXCLAIM

В проспективном многоцентровом международном (370 лечебных учреждений в 20 странах) контролируемом исследовании EXCLAIM, включавшем 5963 больных, после периода подкожных инъекций энок-

Table 1. Selection criteria for randomized controlled trials on the prolonged use of anticoagulants in non-surgical patients before the COVID-19 pandemic

Таблица 1. Критерии отбора в рандомизированные контролируемые исследования по продленному использованию антикоагулянтов у нехирургических больных до начала пандемии COVID-19

Признак	Рандомизированное контролируемое исследование				
	EXCLAIM (n=5963) [9,10]	ADOPT (n=6528) [11]	MAGELLAN (n=8101) [12]	APEX (n=7513) [13]	MARINER (n=12024) [14]
Возраст	Возраст ≥ 40 лет	Возраст ≥ 40 лет	Возраст ≥ 40 лет	Возраст ≥ 40 лет	Возраст ≥ 40 лет
Длительность госпитализации	На постельном режиме ≤ 3 сут	С ожидаемым пребыванием в стационаре ≥ 3 сут	Давность болезни < 3 сут	–	Госпитализированные в течение 3-10 сут, получавшие до рандомизации профилактические дозы препаратов гепарина
Причина госпитализации	Госпитализированные с ХСН III-IV ФК по NYHA, острой дыхательной недостаточностью, после раннего периода ишемического инсульта, острой инфекции без септического шока или активного злокачественного новообразования	Госпитализированные с декомпенсацией ХСН, острой дыхательной недостаточностью, инфекцией без септического шока с дополнительными факторами риска, острым ревматическим заболеванием с дополнительными факторами риска или воспалением толстого кишечника с дополнительными факторами риска	Госпитализированные с декомпенсацией ХСН III-IV ФК по NYHA, активным злокачественным новообразованием, острым ишемическим инсультом с парезом нижних конечностей, острым инфекционным заболеванием с дополнительными факторами риска, острым ревматическим заболеванием с дополнительными факторами риска, острой дыхательной недостаточностью с дополнительными факторами риска	Госпитализированные с декомпенсацией ХСН, дыхательной недостаточностью, острой инфекцией без септического шока, острым ревматическим заболеванием, острым ишемическим инсультом	Госпитализированные с сердечной недостаточностью с ФВ $\leq 45\%$, острой дыхательной недостаточностью или обострением ХОБЛ, острой инфекцией, острым воспалительным заболеванием, включая ревматическое, острым ишемическим инсультом
Дополнительные условия	Строгий постельный режим или малая подвижность или постельный режим с правом пользования ванной комнатой в сочетании с возрастом > 75 лет, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе или злокачественным новообразованием.	Умеренное или выраженное ограничение подвижности (ходьба по палате/до туалета или строгий постельный режим/прикроватный стул).	Ожидаемая полная иммобилизация ≥ 1 сут или ограниченная подвижность ≥ 4 сут с последующей уменьшенной подвижностью.	Выраженная иммобилизация 24 часа, затем ожидаемая выраженная или умеренная иммобилизация ≥ 3 сут.	Сумма баллов по модифицированному индексу IMPROVE VTE ≥ 4 или сумма баллов по модифицированному индексу IMPROVE VTE = 2-3 в сочетании с концентрацией D-димер в крови во время госпитализации ≥ 2 раз выше верхнего референсного уровня
Дополнительные факторы риска	–	Дополнительные факторы риска (как минимум 1): возраст ≥ 75 лет, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, злокачественное новообразование, ИМТ ≥ 30 кг/м ² , гормональная терапия эстрогенами, ХСН или хроническая дыхательная недостаточность	Дополнительные факторы риска (как минимум 1): возраст ≥ 75 лет, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, злокачественное новообразование в анамнезе, ИМТ ≥ 35 кг/м ² , ХСН III-IV ФК по NYHA в анамнезе и ряд других	Дополнительные факторы риска (как минимум 1): возраст ≥ 75 лет или возраст 60–74 года и D-димер ≥ 2 раз выше верхнего референсного уровня или возраст 40–59 лет и D-димер ≥ 2 раз выше верхнего референсного уровня и ТГВ/ТЭЛА в анамнезе или злокачественное новообразование	

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ФВ – фракция выброса, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИМТ – индекс массы тела, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии

сапарина в дозе 40 мг 1 р/сут в течение 10 ± 4 сут больных рандомизировали к продлению введения эноксапарина еще на 28 ± 4 сут или переходу на плацебо [9, 10]. Продленное использование профилактической дозы эноксапарина приводило к снижению суммы случаев проксимального ТГВ и ТЭЛА (4,0 и 2,5% соответственно; $p < 0,05$), ТГВ/ТЭЛА с симптомами (1,0 и 0,2% соответственно; $p < 0,05$). При этом возросла частота крупных кровотечений (с 0,3 до 0,8% соответственно; $p < 0,05$). При дальнейшем анализе оказалось, что польза от продленного применения эноксапарина прослеживается в основном у женщин, больных старше 75 лет и при выраженном нарушении подвижности. С учетом незначительного положительного влияния на ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями, увеличения риска крупных кровотечений и неясности, к каким категориям больных относятся полученные результаты, исследование EXCLAIM не стало основанием для регистрации нового показания к назначению эноксапарина, и вопрос о целесообразности продленной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у нехирургических больных оставался открытым. В настоящее время ни один из низкомолекулярных гепаринов не одобрен для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у нехирургических больных после выписки из стационара.

Исследование ADOPT

В проспективном многоцентровом международном (302 лечебных учреждений в 35 странах) клиническом исследовании с двойной маскировкой ADOPT 6528 больных были рандомизированы в группу подкожных инъекций эноксапарина в дозе 40 мг 1 р/сут 6-14 сут или приема прямого перорального антикоагулянта апиксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут в течение 30 сут [11]. Рандомизация осуществлялась в ранние сроки госпитализации, и основной анализ предусматривал учет совокупности событий в ближайшие 30 сут, среди которых были как возникшие в период сравнения апиксабана с эноксапарином, так и при его дальнейшем сравнении с плацебо. В итоге по сумме случаев смерти от венозных тромбоэмболических осложнений, ТЭЛА с симптомами, ТГВ и симптомами или бессимптомного проксимального ТГВ (по данным рутинной ультрасонографии вен нижних конечностей в конце исследования) прием профилактической дозы апиксабана в течение 30 сут не превзошел 6-14-дневные инъекции профилактической дозы эноксапарина (2,71% против 3,06% соответственно; $p = 0,44$). Продленное использование апиксабана сопровождалось увеличением частоты крупных кровотечений (0,47% против 0,19% соответственно; $p = 0,04$), по риску суммы случаев крупных и клинически значимых некрупных кровотечений статистически значимых различий между груп-

пами не было. Однако при более детальном анализе стало ясно, что в период сравнения с эноксапарином эноксапарин и апиксабан имели сопоставимые показатели эффективности и безопасности, в то время как при продленном использовании и сопоставлении с плацебо апиксабан, с одной стороны, снижал частоту тромботических осложнений, с другой – увеличивал риск кровотечений.

Исследование MAGELLAN

В проспективном многоцентровом международном (556 лечебных учреждений в 52 странах) клиническом исследовании с двойной маскировкой MAGELLAN 8101 больной был рандомизирован в группу подкожных инъекций эноксапарина в дозе 40 мг 1 р/сут 10 ± 4 сут или приема прямого перорального антикоагулянта ривароксабана в дозе 10 мг 1 р/сут в течение 35 ± 4 сут [12]. Рандомизация осуществлялась в ранние сроки госпитализации, и основной анализ предусматривал учет совокупности событий в ближайшие 35 сут, среди которых были как возникшие в период сравнения ривароксабана с эноксапарином, так и при его дальнейшем сравнении с плацебо. В итоге по сумме случаев смерти от венозных тромбоэмболических осложнений, ТЭЛА с симптомами, ТГВ с симптомами и бессимптомного проксимального ТГВ (по данным рутинной ультрасонографии вен нижних конечностей в конце исследования) прием профилактической дозы ривароксабана в течение 35 сут был менее эффективен, чем длительное профилактическое введение эноксапарина (4,4 против 5,7% соответственно; $p = 0,02$). Продленное использование ривароксабана сопровождалось увеличением совокупной частоты крупных и клинически значимых некрупных кровотечений (4,1% против 1,7% соответственно; $p < 0,001$), включая крупные кровотечения (1,1% против 0,4% соответственно; $p < 0,001$). При этом в первые 10 сут профилактическая доза ривароксабана не отличалась от профилактической дозы эноксапарина по эффективности и давала больше кровотечений.

Исследование APEX

В проспективном многоцентровом международном (460 лечебных учреждений в 35 странах) клиническом исследовании с двойной маскировкой APEX 7513 больных были рандомизированы в группы подкожных инъекций эноксапарина в дозе 40 мг 1 р/сут 10 ± 4 сут или приема прямого перорального антикоагулянта бетриксабана в дозе 80 мг 1 р/сут в течение 35-42 сут [13]. Рандомизация осуществлялась в ранние сроки госпитализации, и основной анализ предусматривал учет совокупности событий, среди которых были как возникшие в период сравнения бетриксабана

с эноксапаринном, так и при его дальнейшем сравнении с плацебо. В итоге по сумме случаев смерти от венозных тромбоэмболических осложнений, ТЭЛА с симптомами, ТГВ и симптомами и бессимптомного проксимального ТГВ (по данным рутинной ультразвукографии вен нижних конечностей в конце исследования) прием бетриксабана в течение 35-42 сут был эффективнее не столь длительного профилактического введения эноксапарина у всех включенных больных, а также в когорте больных с повышенным уровнем D-димера ≥ 2 раз выше верхнего референсного уровня или в возрасте ≥ 75 лет. Аналогичная тенденция отмечалась в когорте больных с уровнем D-димера ≥ 2 раз выше верхнего референсного уровня. Продленное использование бетриксабана сопровождалось увеличением совокупной частоты крупных и клинически значимых некрупных кровотечений (3,1% против 1,6% соответственно; $p < 0,001$), по частоте крупных кровотечений статистически значимых различий между группами не было.

Таким образом, общей особенностью исследований ADOPT, MAGELLAN и APEX является начало изучения в ближайшее время после госпитализации с анализом частоты событий за весь срок наблюдения, включающий как период сопоставления с эноксапаринном, так и продленное применение прямого перорального антикоагулянта в сравнении с плацебо. Очевидно, что такой подход к изучению не оптимален для ответа на вопрос о целесообразности продленного использования антикоагулянтов, при этом в каждом из этих исследований в плацебо-контролируемой части профилактическая доза прямого перорального антикоагулянта была эффективной, но способствовала увеличению риска кровотечений. Это указывает на важность поиска больных с оптимальным соотношением пользы и риска при продленном применении антикоагулянтов.

Исследование MARINER

Исследование MARINER существенно отличалось от рассмотренных выше клинических испытаний с продленным использованием прямых пероральных антикоагулянтов – оно было наиболее крупным, больные распределялись на группы при выписке, после периода профилактического введения препаратов гепарина в стационаре в ходе наблюдения учитывались только эпизоды ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями. Очевидно, эти особенности в наибольшей степени соответствуют основной цели изучения – поиску ответа на вопрос о практической целесообразности продолжения использования антикоагулянтов после выписки больных с нехирургическими заболеваниями [14].

В это проспективное многоцентровое международное (671 лечебное учреждение в 36 странах) пла-

цебо-контролируемое исследование при выписке были рандомизированы 12024 больных, получавших в стационаре профилактические дозы низкомолекулярного или нефракционированного гепарина в течение 3-10 сут. Для отбора больных использовался модифицированная шкала IMPROVE VTE с учетом концентрации D-димера в крови во время госпитализации (табл. 2). Не включали больных с показаниями к использованию антикоагулянтов, получающих два антиагреганта, с активным злокачественным новообразованием, клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин, кровотечением в ближайшие 3 мес, высоким риском кровотечений и другими противопоказаниями к использованию ривароксабана. Применение ривароксабана в дозе 10 мг 1 р/сут (у больных с клиренсом креатинина ≥ 30 и ниже 50 мл/мин – 7,5 мг 1 р/сут) или плацебо продолжалось 45 сут.

Частота неблагоприятных исходов была небольшой, и статистически значимых различий по совокупной частоте случаев смерти от венозных тромбоэмболических осложнений или ТГВ/ТЭЛА с симптомами отмечено не было (0,8% против 1,1% соответственно; $p = 0,14$). При этом эпизоды ТГВ/ТЭЛА с симптомами значимо реже возникали при продленном использовании профилактической дозы ривароксабана (ОР 0,44 при 95% границах доверительного интервала 0,22-0,89). При продленном использовании профилактической дозы ривароксабана снижался также риск суммы случаев ТГВ с симптомами, не смертельной ТЭЛА с симптомами, инфаркта миокарда, не геморрагического инсульта или смерти от

Table 2. Modified IMPROVE VTE risk score and criteria for inclusion in the MARINER study

Таблица 2. Модифицированная шкала IMPROVE VTE и критерии включения в исследования MARINER [14]

Фактор риска	Балл
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	3
Известная тромбофилия (дефицит протеинов С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование (кроме карциномы кожи – не меланомы) в любое время последние 5 лет в состоянии ремиссии* более 6 мес без активной химиотерапии/дополнительного лечения	2
Пребывание в отделении (блоке) интенсивной терапии	1
Полная иммобилизация ≥ 1 дня* (нахождение в кровати или на стуле с выходом в ванную комнату или без него)	1
Возраст > 60 лет	1
* отличия от исходной шкалы IMPROVE VTE.	
Критерии включения в исследования MARINER: сумма баллов по модифицированной шкале IMPROVE ≥ 4 или сочетание суммы баллов 2-3 с концентрацией D-димера в крови во время госпитализации как минимум в 2 раза выше верхнего референсного уровня.	

сердечно-сосудистых причин (ОР 0,72; 95% доверительный интервал 0,52-1,00; $p=0,049$) [15]. При сравнении с плацебо продленное использование ривароксабана сопровождалось увеличением совокупной частоты крупных и клинически значимых некрупных кровотечений (0,85% против 1,42% соответственно; $p=0,004$) при том, что по частоте крупных кровотечений статистически значимых различий между группами не было (за исключением крупных кровотечений, требующих переливания как минимум 2 доз эритроцитарной массы).

При дальнейшем анализе оказалось, что уменьшенная доза ривароксабана (7,5 мг 1 р/сут) неэффективна и, соответственно, нужна доза 10 мг 1 р/сут.

Рассмотрев результаты исследований MAGELLAN и MARINER, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) 14 октября 2019 г. одобрило применение ривароксабана для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у больных с острыми нехирургическими заболеваниями и риском ТГВ/ТЭЛА, не имеющих высокого риска кровотечений, с формулировкой: «Ксарелто показано для применения с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений и связанной с ними смерти во время госпитализации и на постгоспитальном этапе для взрослых пациентов, госпитализированных из-за острого заболевания, которое имеет риск тромбоэмболических осложнений, связанный с ограничением подвижности или другими факторами риска венозных тромбоэмболических осложнений и не имеют высокого риска кровотечений. При применении Ксарелто с целью первичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений факторами высокого риска кровотечений являются: бронхоэктазы в анамнезе, легочная кавитация, легочное кровотечение, активный рак, желудочно-кишечное кровотечение в течение 3 мес до терапии, двойная антитромбоцитарная терапия. Госпитализированным из-за острого заболевания пациентам с высоким риском кровотечений применение Ксарелто с целью первичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений не показано» [16]. Ривароксабан рекомендуется применять в дозе 10 мг 1 р/сут у больных с клиренсом креатинина ≥ 15 мл/мин как в стационаре, так и на постгоспитальном этапе в течение 31-39 сут.

Применение антикоагулянтов после выписки больных с COVID-19

Первым проспективным рандомизированным контролируемым исследованием по продленному использованию антикоагулянтов при COVID-19 стало исследование MICHELLE.

Исследование MICHELLE

Результаты этого клинического испытания были представлены на ежегодном конгрессе Европейского кардиологического общества 29 августа 2021 г. [17].

В многоцентровое (14 лечебных учреждений в Бразилии) проспективное рандомизированное открытое исследование MICHELLE было включено 320 больных с COVID-19 в возрасте 18 лет и старше, выписанных после, как минимум, 3 сут лечения в стационаре, и во время госпитализации получавших профилактические дозы парентеральных антикоагулянтов (подкожные инъекции эноксапарина в дозе 40 мг 1 р/сут или нефракционированного гепарина в дозе 5000 ЕД 2 или 3 р/сут). К необходимым условиям относили сумму баллов ≥ 4 по модифицированной шкале IMPROVE VTE или сочетание суммы баллов по этой шкале 2 или 3 с повышенной концентрацией D-димера при выписке (см. табл. 2). При этом в отличие от исследования MARINER учитывалась концентрация D-димера в стационаре, превышающая верхний референсный уровень (> 500 нг/мл) [17].

Средний возраст рандомизированных больных составил 57 лет, средняя продолжительность госпитализации – 15 дней, в отделении интенсивной терапии лечилась половина больных. Клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин отмечен в 96% случаев, антиагреганты принимали 5% больных. D-димер во время госпитализации был повышен у абсолютного большинства – 92% изученных больных, и на основании суммы баллов по модифицированной шкале IMPROVE VTE 2 или 3 с повышенной концентрацией D-димера были включены 62% больных.

Не включали больных с высоким риском кровотечений (любое кровотечение в предшествующие 6 мес; крупная операция, биопсия паренхиматозного органа или крупная травма в предшествующие 4 нед; внутричерепное кровотечение в анамнезе; любое внутричерепное новообразование; активная язва желудка или 12-перстной кишки; активное злокачественное новообразование), с клиренсом креатинина < 30 мл/мин, при уровне тромбоцитов в крови $< 50 \times 10^9$ /л; с существенным заболеванием печени; с показаниями к использованию антикоагулянтов после выписки; получавших двойную антитромбоцитарную терапию во время госпитализации. Очевидно, что столь строгие критерии невключения во многом стали причиной низкой частоты клинически значимых кровотечений при продленном использовании антикоагулянта.

На 35 сут оценивалась совокупность событий, связанных с возникновением венозных или артериальных тромбозов – сумма случаев ТГВ/ТЭЛА с симптомами, смерти от ТГВ/ТЭЛА, ТГВ/ТЭЛА, выявленных при ультрасонографии вен нижних конечностей или компьютерной томографии с контрастированием легочных ар-

терий в конце исследования, артериальных тромбоэмболий с симптомами, инфаркта миокарда, не геморрагического инсульта, крупных осложнений со стороны нижних конечностей и сердечно-сосудистой смерти.

Применение прямого перорального антикоагулянта ривароксабана в дозе 10 мг 1 р/сут в сравнении с отсутствием антикоагулянтной терапии позволило снизить суммарную частоту этих событий с 9,43% до 3,14%, что соответствовало снижению риска на 67% ($p=0,03$). Число больных, которые должны получать профилактическую дозу антикоагулянта для предотвращения одного неблагоприятного исхода, составляло всего 16. Этот эффект отмечался у больных моложе и старше 60 лет, с индексом массы тела ниже и выше 30 кг/м², с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин и выше, с суммой баллов по модифицированной шкале IMPROVE VTE 2-3 и выше, с концентрацией D-димера ниже и выше 500 нг/мл, принимавших и не принимавших антиагреганты) [18].

Такое преимущество было достигнуто за счет предотвращения ТГВ/ТЭЛА осложнений с клиническими проявлениями или приведших к смерти, в то время как артериальные тромботические события фактически отсутствовали (отмечен только 1 эпизод артериального тромбоза в контрольной группе).

Крупных кровотечений не было, частота клинически значимых некрупных и других кровотечений была невысокой, и не возросла (по 2 клинически значимых некрупных кровотечения в группе, а при учете любых кровотечений – 2 в группе ривароксабана и 1 в группе контроля).

Эти результаты стали первым свидетельством пользы продленной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после выписки у отдельных категорий больных с COVID-19, полученными в (пока небольшом) проспективном рандомизированном контролируемом исследовании. Они также поддерживают применение в качестве критерия отбора больных для длительной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений модифицированную шкалу IMPROVE VTE в сочетании с учетом уровня D-димера в стационаре. При этом очевидно, что в исследование включали больных не с самыми тяжелыми проявлениями COVID-19 (в стационаре они получали только профилактические дозы парентеральных антикоагу-

лянтов, при отборе учитывалось незначительное повышение концентрации D-димера в крови). Однако есть все основания полагать, что продленное применение антикоагулянтов принесет пользу и более тяжелым больным. Кроме того, поскольку учитывалось незначительное увеличение концентрации D-димера в крови, очевидно, что число выигрывающих от продления использования профилактической дозы антикоагулянта после выписки достаточно велико. Тем не менее, остается открытым вопрос о соотношении пользы и риска продленного использования антикоагулянта при более высокой вероятности возникновения кровотечений.

Заключение

С учетом фактов, накопленных к концу 2021 г. представляется, что для определения показаний к продленному использованию антикоагулянтов в дозах, предназначенных для первичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, после выписки больных, перенесших COVID-19 и не нуждающихся в применении препаратов этой группы по другим показаниям, лучше всего подходит модифицированная шкала IMPROVE VTE с учетом концентрации D-димера в крови во время госпитализации. Наиболее изученный подход к использованию антикоагулянтов – прием прямого перорального антикоагулянта ривароксабана в дозе 10 мг 1 р/сут в течение 35 сут (и, возможно, вплоть до 45) после выписки. При этом неизвестно, можно ли распространить эти данные на профилактические дозы других антикоагулянтов. Остается также неясным, стоит ли дольше использовать антикоагулянты у больных с сохраняющимися факторами риска венозных тромбоэмболических осложнений (например, со стойко повышенной концентрацией D-димера в крови), при каком риске кровотечений желательно отказаться от продленного использования антикоагулянтов. Вместе с тем очевидно, что о длительном применении более высоких доз антикоагулянтов в ситуациях, когда единственным показанием к ним является перенесенный COVID-19, речь в настоящее время не идет.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, et al. COVID-19-associated coagulopathy and anti-thrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol*. 2021;8(7):e524-e533. DOI:10.1016/S2352-3026(21)00105-8.
2. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost*. 2021;19(4):1064-1070. DOI:10.1111/jth.15267.
3. Patel R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1342-6. DOI: 10.1182/blood.2020007938.
4. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1347-50. DOI:10.1182/blood.2020008086.
5. Bourguignon A, Beaulieu C, Belkaid W, et al. Incidence of thrombotic outcomes for patients hospitalized and discharged after COVID-19 infection. *Thromb Res*. 2020;196:491-3. DOI:10.1016/j.thromres.2020.10.017.
6. Salisbury R, Iotchkova V, Jaafar S, et al. Incidence of symptomatic, image-confirmed venous thromboembolism following hospitalization for COVID-19 with 90-day follow-up. *Blood Adv*. 2020;4(24):6230-9. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003349.
7. Roubinian NH, Dusendang JR, Mark DG, et al. Incidence of 30-Day Venous Thromboembolism in Adults Tested for SARS-CoV-2 Infection in an Integrated Health Care System in Northern California. *JAMA Intern Med*. 2021;181(7):997-1000. DOI:10.1001/jamainternmed.2021.0488.
8. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al., behalf of the Northwell COVID-19 Research Consortium. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*. 2021;137(20):2838-47. DOI:10.1182/blood.2020010529.
9. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;22(1):31-8. DOI:10.1007/s11239-006-7732-5.
10. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al., EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153(1):8-18. DOI:10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004.
11. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al, ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2167-77. DOI:10.1056/NEJMoa1110899.
12. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al., MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013;368(6):513-23. DOI:10.1056/NEJMoa1111096.
13. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al., for the APEX Investigators. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2016;375(6):534-44. DOI:10.1056/NEJMoa1601747.
14. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al., for the MARINER Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1118-27. DOI:10.1056/NEJMoa1805090.
15. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Post-Discharge Prophylaxis With Rivaroxaban Reduces Fatal and Major Thromboembolic Events in Medically Ill Patients. *JACC*. 2020;75(25):3140-7. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.071.
16. XARELTO (rivaroxaban) tablets, for oral use. Highlights of prescribing information [cited 2021 Nov 15]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s001lbl.pdf.
17. Ribeiro MS, Dusilek C, Itinose K, et al., on behalf of the MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. 2021 Dec 15;S0140-6736(21)02392-8. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02392-8.
18. Ramacciotti E, Agati LB, Calderaro D, et al. Medically ill hospitalized Patients for COVID-19 Thrombosis Extended Prophylaxis with rivaroxaban Therapy: Rationale and Design of the MICHELLE Trial. *Am Heart J*. 2021;242:115-22. DOI:10.1016/j.ahj.2021.08.016.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Явелов Игорь Семенович [Igor S. Yavelov]

ORCID 0000-0003-2816-1183

Защита функции почек как важный компонент комплексного подхода к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий

Павлова Т.В.*

Самарский государственный медицинский университет Россия, 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

Увеличение продолжительности жизни населения закономерно сопровождается ростом распространенности заболеваний, для которых пожилой и старческий возраст являются факторами риска. К таким нозологиям, в том числе, относятся фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая болезнь почек (ХБП), которые зачастую протекают сочетанно. В этом случае значительно повышается риск развития как тромбозов, так и геморрагических осложнений вследствие взаимногоотягчающего влияния этих заболеваний. Кроме того, в данной группе больных отмечена высокая частота коронарных событий, и основной причиной смерти пациентов с ФП и ХБП являются сердечно-сосудистые осложнения. Следовательно, такие пациенты требуют комплексного подхода при лечении, а их ведение является сложной клинической задачей. Прямой оральный антикоагулянт ривароксабан наиболее изучен в популяции коморбидных пациентов с ФП и ХБП и доказал высокую эффективность и безопасность у данных больных в рандомизированных контролируемых исследованиях. Кроме того, ривароксабан показал значительное снижение риска инфаркта миокарда у широкого спектра пациентов, а также возможность сохранности функции почек в большей мере по сравнению с терапией варфарином и вероятное положительное влияние на снижение риска ухудшения когнитивных функций. Однократный режим дозирования может способствовать повышению приверженности лечению, являющейся ключевым условием обеспечения вышеперечисленных эффектов. Таким образом, перечисленные факторы позволяют достичь комплексной защиты коморбидных пациентов с ФП и ХБП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, коморбидные состояния, антикоагулянты, приверженность лечению.

Для цитирования: Павлова Т.В. Защита функции почек как важный компонент комплексного подхода к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):916-926. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-08.

Renal Function Protection as an Important Component of a Comprehensive Approach to the Management of Patients with Atrial Fibrillation

Pavlova T.V.*

Samara State Medical University, Samara, Russia

The increase in the life expectancy of the population is accompanied by an increase in the prevalence of diseases for which old and senile age are risk factors. Atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) are two diseases that can coexist in a patient. The risk of ac thromboembolic and hemorrhagic events in this case increases due to the mutual aggravating influence of these diseases. In addition, these patients have a high incidence of coronary events, and cardiovascular complications are the main cause of death in patients with AF and CKD. Consequently, such patients require an integrated approach to treatment, and their management is a complex clinical task. The direct oral anticoagulant rivaroxaban has been most studied in a population of comorbid AF and CKD patients and has proven a high efficacy and safety profile in these patients in randomized controlled trials. In addition, rivaroxaban has shown a significant reduction in the risk of myocardial infarction in various patients, as well as the possibility of preserving renal function to a greater extent compared with warfarin therapy, and a possible positive effect on reducing the risk of cognitive impairment. A single dosing regimen can improve adherence to treatment, which is one of the key conditions for achieving the above effects. Thus, these factors make it possible to achieve comprehensive protection of comorbid patients with AF and CKD.

Key words: atrial fibrillation, chronic kidney disease, comorbid conditions, anticoagulants, adherence to treatment.

For citation: Pavlova T.V. Renal function protection as an important component of a comprehensive approach to the management of patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):916-926. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-08.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ptvsam63@mail.ru

Введение

Популяционные исследования, проведенные за последнее десятилетие, свидетельствуют об увеличении распространенности хронической болезни почек (ХБП) среди населения всех стран мира. Так, согласно результатам крупнейшего мета-анализа, включившего данные о 6908440 пациентах, средняя частота встречаемости ХБП составляет около 13,4% (11,7-15,1%), а ХБП 3-5 стадий – 10,6% (9,2-12,2%) [1]. При этом

среди лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) поражение почек встречается еще чаще. Например, у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) распространенность ХБП, согласно данным российского популяционного исследования РЕКВАЗА, значительно выше, чем в общей популяции, и достигает 47% [2]. Результаты другого отечественного анализа, опубликованного в 2020 г., показали, что среди 2983 пациентов с ФП, лечившихся в кардиологических стационарах, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м² было выявлено у 794 человек (27%). Из них доля больных с ХБП 3б-5 стадий

Received/Поступила: 09.11.2021

Accepted/Принята в печать: 18.12.2021

составила 65%, а у 35% пациентов было впервые зарегистрировано снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [3].

Более того, к настоящему моменту установлено, что основной причиной смерти пациентов с ХБП являются ССЗ [4], при этом в случае сочетанного течения ХБП и ФП прогноз больных значительно ухудшается. Опубликованы результаты работ, подтверждающих наличие подобного взаимного отягощения [5,6]. Так, исследование, включавшее 81088 американцев с ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) без установленного ранее диагноза ФП показало, что в течение пятилетнего периода наблюдения доказанный эпизод ФП развился у 6269 лиц (7,7%), при этом смертность в группе больных с ФП составила 145 на 1000 пациенто-лет в сравнении с 51 на 1000 пациенто-лет в группе синусового ритма ($p < 0,001$) [5]. На повышение риска инсульта и смерти при сочетании ХБП и ФП указывают и результаты шведского анализа, выполненного среди пациентов с ХБП ($n=116184$) [6]. Средний период наблюдения составил 3,9 года, по истечении которого ФП, подтвержденная инструментальными методами обследования, была зарегистрирована у 13412 больных (12%). Также было установлено, что у лиц с уровнем СКФ <30 мл/мин/1,73 м² частота возникновения ФП была выше, чем в группе больных с СКФ в диапазоне 45-60 мл/мин/1,73 м² – 46,3 и 29,4 на 1000 пациенто-лет соответственно ($p < 0,001$). В случае возникновения ФП смертность пациентов увеличивалась в сравнении с лицами с синусовым ритмом (205,1 против 67,5 на 1000 пациенто-лет соответственно, $p < 0,001$); возрастала и частота инсультов (53,8 против 16,6 на 1000 пациенто-лет соответственно, $p < 0,001$). Данные датского национального регистра [7], включавшего в целом 132372 больных с неклапанной ФП, доказали, что у лиц с ФП и ХБП повышен риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в сравнении с больными без поражения почек (отношение рисков [ОР] 1,49; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,38-1,59; $p < 0,001$). О статистически значимом повышении риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП в случае присоединения ФП сообщают и N. Bansal и соавт. [8]. Так, риск инфаркта миокарда (ИМ) возрастал в 3,64 раза, инсульта – в 2,66 раза, смерти – в 3,3 раза [8].

Достаточно высокую частоту сочетанного поражения сердца и почек можно объяснить несколькими патогенетическими механизмами. Во-первых, данные заболевания имеют общие факторы риска, способствующие их развитию – это пожилой возраст, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет, курение, ожирение. Например, согласно

исследованию L. Taroі и соавт. такие заболевания, как АГ, ХСН и ХОБЛ у пожилых пациентов с ХБП являются независимыми предикторами ФП, при этом частота ее возникновения прямо пропорциональна исходному количеству факторов риска [9]. Во-вторых, снижение функциональной активности почек приводит к вторичному ремоделированию сердечно-сосудистой системы и нарушению гемодинамики, что в сочетании с электролитными изменениями может способствовать манифестации ФП. В-третьих, наличие фоновой ФП негативно влияет на функцию почек вследствие уменьшения их перфузии, тромбоэмболий почечных артерий и последующего склерозирования почечной ткани.

Таким образом, прогрессирование ХБП и персистирование ФП – процессы не только взаимосвязанные, но и усугубляющие течение друг друга. Кроме того, как при ФП, так и при ХБП развиваются такие патофизиологические изменения, как гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, внутрипочечная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, недостаточность эндогенных механизмов, обеспечивающих эффективный салурез и натрийурез [10]. На основании изучения взаимосвязанных нарушений со стороны почек и сердца была предложена концепция «кардиоренального континуума», которая рассматривает изменения, описанные выше, как звенья единого патологического процесса [11,12]. Сочетанное течение ФП и ХБП характеризуется не только повышенным риском ТЭО, но и увеличением частоты кровотечений, что обусловлено как особенностями патогенеза данных заболеваний, так и механизмом действия антикоагулянтов [7,13]. Тем не менее, антикоагулянтная терапия является обязательным компонентом лечения и показана подавляющему числу больных с ФП, так как значительно улучшает их прогноз [7,13,14].

Именно поэтому ведение пациента с ФП требует от врача понимания механизмов, способствующих вовлечению в патологический процесс почек, а также особого внимания к оценке их состояния. Кроме того, при лечении подобных пациентов целесообразно использовать именно те антикоагулянтные препараты, которые доказали свое протективное действие в отношении почечной функции по итогам крупных клинических исследований. Однако до настоящего времени публикуются работы, свидетельствующие о ненадлежащем качестве лечения пациентов с ФП: так, результаты проспективного регистра GARFIELD-AF, включавшего 28628 пациентов с ФП, показали несоответствие лечения, назначаемого врачами в реальной клинической практике, современным рекомендациям [13]. В итоге авторы работы делают особый акцент на необходимости назначения оптимальной антикоагулянтной терапии с учетом наличия сопутствующей пато-

логии, включая и ХБП [13]. Эти выводы подтверждаются еще целым рядом работ, в том числе, и отечественных [15-18].

Фармакокинетические особенности и ограничения применения антикоагулянтов у пациентов с хронической болезнью почек

В настоящее время в Российской Федерации для длительного применения у пациентов с ФП используются четыре оральных антикоагулянта (ОАК) – антагонист витамина К (АВК) варфарин и три прямых оральных антикоагулянта (ПОАК) – апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан [19-22]. Каждый из перечисленных лекарственных препаратов позволяет достичь состояния терапевтической гипокоагуляции, однако необходимо учитывать, что они различаются между собой по механизму действия, особенностям метаболизма и наличию плейотропных влияний.

Механизм действия АВК варфарина заключается в блокаде активной формы витамина К, участвующей в заключительных стадиях синтеза четырех факторов свертывания крови – II, VII, IX и X, вследствие чего активность последних значительно уменьшается [22]. Варфарин более 60 лет применяется в клинической медицине, однако его использование всегда было сопряжено с ощутимым, обременяющим влиянием на качество жизни пациентов. Вследствие небольшого терапевтического окна обязательным является регулярный лабораторный контроль выраженности его гипокоагуляционного действия с использованием международного нормализованного отношения (МНО), что требует периодического, как правило, ежемесячного посещения лечебного учреждения. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) это ограничение становится еще более значимым, так как частое посещение поликлиник может быть сопряжено с более высоким риском заражения COVID-19 пациентов с ФП, являющихся, как правило, пожилыми и относящихся к группе высокого риска. Кроме того, у некоторых пациентов отмечается непредсказуемость фармакодинамики и фармакокинетики варфарина, что приводит к необходимости еще более частого определения МНО. Недостатком варфарина является также медленное начало и прекращение действия, а также большое количество пищевых и лекарственных взаимодействий. Кроме того, в последние годы было доказано, что варфарин, блокируя активацию витамина К, подавляет не только синтез факторов свертывания крови, но других витамин К-зависимых белков. Один из них – матриксный Gla-протеин является мощным ингибитором кальцификации артериальных сосудов, поэтому снижение функциональной активности последнего вследствие воздействия варфарина приводит к быстро прогрессирующему отложению кальция в

стенке артерий. Этот феномен в настоящее время считается одним из побочных эффектов длительной терапии варфарином [23,24]. Исследования показали, что чем дольше продолжается данное лечение, тем больше выражена кальцификация коронарных артерий [25]. Об этом неблагоприятном свойстве варфарина особенно важно помнить при ведении пациентов с сопутствующим атеросклерозом, так как точечные отложения кальция в атеросклеротических бляшках приводят к их дестабилизации, способствуя разрывам и последующему тромбированию просвета артерий с клинической манифестацией острого коронарного синдрома (ОКС).

Кроме того, большой клинический опыт применения АВК варфарина у больных с ХБП показывает, что по мере снижения функции почек поддерживать уровень гипокоагуляции в целевом диапазоне становится все сложнее, в связи с чем ощутимо возрастает риск возникновения больших кровотечений [26-28]. Увеличивается количество сообщений и о развитии острого повреждения почек (ОПП) на фоне терапии варфарином [29,30], при этом указывается, что летальность в случае возникновения ОПП возрастает на 65% [31]. Причиной ОПП считаются гломерулярные кровоизлияния, при этом авторы особо подчеркивают, что у больных в этот момент отсутствуют другие возможные причины повреждения почек, а значения МНО соответствуют терапевтическому диапазону [30]. Таким образом, применение варфарина у пациентов с нарушением функции почек требует особой осторожности.

В течение последних лет в различных клинических ситуациях все более широко используются антикоагулянты нового поколения, механизм действия которых состоит в «прямой» блокаде активных центров молекул IIa или Xa факторов свертывания крови [19-21]. Согласно актуальной версии клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) от 2020 г., именно эти антикоагулянты являются препаратами выбора для профилактики ТЭО у большинства пациентов с ФП [32]. Американское национальное проспективное когортное исследование ORBIT-AF II установило, что уже с 2013 по 2016 гг. практикующие врачи у 75% пациентов с впервые возникшей ФП выбирали в качестве стартовой антикоагулянтной терапии именно ПОАК, а не варфарин [33]. Такой приоритет обусловлен, в первую очередь, лучшим профилем эффективности и безопасности ПОАК. Кроме того, ПОАК имеют преимущества перед варфарином у пациентов с ФП и ХБП: так, в 2019 г. были опубликованы результаты объединенного анализа четырех РКИ фазы III, сравнивавших профили эффективности и безопасности варфарина со всеми ПОАК в целом у пациентов с ФП и ХБП [34]. В исследование было включено 70952 пациента, из которых ХБП была диагностирована у 45265

(64%). ПОАК принимали 41942 больных (59%), варфарин – 29010 (41%). Авторы оценивали целый ряд показателей, в том числе, и «чистую клиническую выгоду», которая свидетельствует о целесообразности проведения какого-либо терапевтического вмешательства. В рамках данного анализа чистая клиническая выгода означала степень снижения количества серьезных ишемических событий по сравнению с количеством развившихся серьезных кровотечений. Было установлено, что польза от применения ПОАК прогрессивно повышалась по мере нарастания почечной дисфункции и составляла 0,72 при отсутствии ХБП, 1,59 – при легкой степени ХБП, и 2,74 – при умеренной степени ХБП. В целом ПОАК по сравнению с варфарином показали снижение риска развития инсультов и системных ТЭО на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,73-0,88; $p<0,01$), смерти от всех причин – на 9% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,84-0,99; $p=0,031$), и больших кровотечений – на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66-0,96; $p=0,017$).

Различия и результаты рандомизированных контролируемых исследований III фазы, изучавших прямые оральные антикоагулянты

У больных с ХБП выбор в пользу конкретного ПОАК должен быть сделан с учетом особенностей его фармакокинетики и фармакодинамики в данной клинической ситуации, а также с учетом наличия доказательной базы профиля эффективности и безопасности, полученного в соответствующей популяции пациентов и с учетом возможностей влияния на прогноз за счет нивелирования рисков снижения функции почек, коронарных осложнений и низкой приверженности терапии, являющейся ключевым условием обеспечения ее положительного эффекта. Каждый из ПОАК элиминируется из организма с участием почек, однако доля данного пути выведения различна, и достигает максимума у дабигатрана этексилата – 85% [19]. Дабигатрана этексилат противопоказан при клиренсе креатинина (КлКр) <30 мл/мин [19]. Доля почечной экскреции ривароксабана и апиксабана примерно одинакова, и составляет 33% и 27% соответственно [20,21]. Пороговое значение КлКр, при котором данные препараты могут быть назначены, составляет 15 мл/мин [20,21]. Возможность применения ПОАК у больных с ФП и ХБП была изучена, в первую очередь, в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) ROCKET AF (ривароксабан), RE-LY (дабигатрана этексилат) и ARISTOTLE (апиксабан), однако количество пациентов с ХБП, участвовавших в них, и дизайны исследований существенно различались [35-37].

Следует особо подчеркнуть, что только в РКИ ROCKET AF у пациентов с нарушением функции почек (КлКр <50 мл/мин) исходно было запланировано изучение спе-

циальной сниженной дозировки ривароксабана – 15 мг/сут, в то время как в дизайнах РКИ RE-LY и ARISTOTLE подобное снижение дозы для пациентов с недостаточностью почечной функции предусмотрено не было [37-40]. Основой для создания именно такого дизайна РКИ ROCKET AF послужили результаты более раннего исследования по изучению влияния нарушенной функции почек различной степени выраженности на фармакокинетику, фармакодинамику и показатели безопасности однократного приема ривароксабана [38]. Было установлено, что выведение ривароксабана почками уменьшается по мере нарастания их дисфункции, но это влияние было умеренным даже у пациентов с тяжелым нарушением функции почек. Кроме того, было доказано предсказуемое антикоагулянтное и дозозависимое действие ривароксабана с быстрым началом (в пределах 2-4 ч) и периодом полувыведения 7-11 ч и 11-13 ч для молодых и пожилых людей соответственно. Биодоступность ривароксабана при пероральном приеме дозы 10 мг составляет 80-100% [39].

Учитывая полученные результаты, в РКИ III фазы ROCKET AF исходно было запланировано применение ривароксабана в дозе 15 мг/сут при снижении КлКр <50 мл/мин, в то время как лица с КлКр ≥ 50 мл/мин принимали ривароксабан в дозе 20 мг/сут [36]. Число пациентов с КлКр в диапазоне 30-49 мл/мин составило 20,7% ($n=2\,950$), а по сравнению с пациентами с КлКр ≥ 50 мл/мин они были старше (71 год и 79 лет соответственно) и имели более высокую частоту тромбоэмболических и геморрагических событий, независимо от группы антикоагулянтного лечения. Важно отметить, что пациенты с ФП и сниженной функцией почек, включенные в ROCKET AF, имели наиболее высокий риск инсульта в сравнении с пациентами, участвующими в РКИ других ПОАК (средний балл по шкале CHADS₂ в ROCKET AF составил 3,7 против 2,6 в ARISTOTLE, в RE-LY цифра не приведена; доля пациентов с суммой баллов 3-6 по CHADS₂ составила 91% в ROCKET AF и по 45% в – ARISTOTLE и RE-LY) [36,41,42]. В популяции «по протоколу» у пациентов, получавших ривароксабан 15 мг/сут, частота регистрации первичных конечных точек (инсульт или системная эмболия) составила 2,32 на 100 пациенто-лет в сравнении с 2,77 на 100 пациенто-лет в группе больных, получавших варфарин. Эти результаты свидетельствуют о благоприятном профиле эффективности ривароксабана независимо от почечной функции – у пациентов с КлКр >50 мл/мин частота регистрации первичных конечных точек составила 1,57 на 100 пациенто-лет в группе ривароксабана и 2,00 на 100 пациенто-лет – в группе варфарина. В популяции «в соответствии с назначенным лечением» частота первичной конечной точки в группе пациентов,

получавших ривароксабан 15 мг/сут, составила 2,95 на 100 пациенто-лет в сравнении с 3,44 на 100 пациенто-лет в группе варфарина (ОР 0,86; 95% ДИ 0,63-1,17). Таким образом, по сравнению с варфарином назначение сниженной дозы ривароксабана пациентам с КлКр < 50 мл/мин показало профиль эффективности, сопоставимый с полученным в общей популяции исследования ROCKET AF.

Частота возникновения первичной конечной точки безопасности (большие и клинически значимые небольшие кровотечения) была сопоставима с группой варфарина у пациентов, получавших 15 мг ривароксабана (ОР 0,98; 95% ДИ 0,84-1,14). В группе ривароксабана такие показатели безопасности, как частота кровотечений в жизненно важные органы и частота фатальных кровотечений были ниже на 45% и 61% соответственно, чем в группе варфарина (ОР 0,55; 95% ДИ 0,30-1,00 и ОР 0,39; 95% ДИ 0,15-0,99 соответственно). При этом более низкая частота фатальных кровотечений в группе ПОАК ривароксабана соответствовала результатам, полученным у пациентов с сохраненной функцией почек (ОР 0,55; 95% ДИ 0,32-0,93) [38].

В РКИ RE-LY больные рандомизировались в группы приема дабигатрана этексилата в дозах 110 мг 2 р/сут или 150 мг 2 р/сут в соотношении 1:1 без учета почечной функции. Согласно опубликованным данным число пациентов со сниженной почечной функцией (КлКр 31-49 мл/мин) в РКИ RE-LY составило 3554 (20%), при этом только 1196 из них (9,9%) получали сниженную дозу дабигатрана этексилата [39]. В соответствии с инструкцией, утвержденной Росздравнадзором, у больных с ФП при КлКр 30-50 мл/мин дабигатрана этексилат должен использоваться в полной дозе (150 мг 2 р/сут), и в отсутствие других факторов риска кровотечений снижение дозы не требуется [19].

Дозирование апиксабана в регистрационном РКИ ARISTOTLE проходило сложнее – для снижения его дозы до 2,5 мг 2 р/сут было необходимо наличие двух критериев из следующих трех: уровень сывороточного креатинина ≥ 133 мкмоль, масса тела ≤ 60 кг, возраст ≥ 80 лет. В итоге число пациентов с КлКр в диапазоне 25-50 мл/мин составило 3017 (17%), а сниженная доза апиксабана была назначена лишь 149 из них, что составляет 1,6% от общего числа пациентов, получавших апиксабан [40].

Таким образом, в отличие от апиксабана и дабигатрана этексилата только ривароксабан изучался в РКИ в сниженной («почечной») дозировке (15 мг/сут) у пациентов с ФП и ХБП (КлКр 30-49 мл/мин). В итоге данный дизайн РКИ ROCKET AF обосновал простоту подбора дозы ривароксабана у больных с ФП и ХБП. Кроме того, в сравнении с пациентами, включенными в РКИ RE-LY и ARISTOTLE, популяция больных

в исследовании ROCKET AF характеризовалась самым высоким риском ТЭО и была наиболее «возрастной» и коморбидной, что в целом соответствует среднестатистическим характеристикам российской популяции больных с ФП [2,37,39,40]. При этом именно такие характеристики пациентов, как пожилой возраст, сопутствующие ХСН и ХБП являются факторами, способствующими прогрессированию почечной дисфункции [43].

Таким образом, единственный критерий для снижения дозы ривароксабана – уровень КлКр < 50 мл/мин [32]. Однако необходимо помнить, что расчет данного показателя для выбора дозы любого ПОАК должен быть выполнен с использованием формулы Кокрофта-Голта [44], так как именно этот метод расчета применялся во всех регистрационных РКИ с антикоагулянтами. Оценка СКФ посредством других формул (MDRD, CKD-EPI) может привести к необоснованному снижению или повышению доз этих лекарственных препаратов. Например, Z. Hijazi и соавт. сообщают, что корреляция между формулами Кокрофта-Голта и CKD-EPI составляет всего лишь 0,49 [45]. Данный результат подтверждается и итогами отечественной работы, целью которой было определение потенциального влияния различных методов оценки нарушения функции почек на дозу ПОАК у пациентов с ФП [46]. В итоге было установлено, что при сравнении СКФ, рассчитанной по формулам MDRD и CKD-EPI, с КлКр, вычисленным по формуле Кокрофта-Голта, расхождение полученных значений снижения функции почек наблюдалось в 23,4% и 27,6% случаев соответственно. Авторы делают вывод, что данные расхождения могли приводить как к необоснованному снижению дозы ПОАК (10,6% и 17,0% соответственно), так и к назначению избыточной дозы (12,8% и 10,6% соответственно) [46].

Таким образом, у пациентов с ФП, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, корреляция между расчетными показателями, характеризующими почечную функцию, и вычисленными с использованием разных методов, существенно различается. Следовательно, формулы расчета Кокрофта-Голта, MDRD и CKD-EPI не являются взаимозаменяемыми, и применение формул расчета СКФ (MDRD и CKD-EPI) вместо КлКр (Кокрофт-Голт) для оценки функции почек может сопровождаться ошибками при выборе дозы ПОАК у значительной доли пациентов и, следовательно, приводить к увеличению риска тромбоэмболических или геморрагических осложнений.

Использование необоснованно низких доз прямых оральных антикоагулянтов

Неблагоприятные последствия нарушения рекомендованного режима дозирования были оценены в

когортном исследовании, включавшем 55644 пациентов с ФП [47]. Целью анализа являлось изучение клинической эффективности и безопасности сниженных доз ПОАК (апиксабан 2,5 мг 2 р/сут, дабигатрана этексилат 110 мг 2 р/сут и ривароксабан 15 мг 1 р/сут) в сравнении с варфарином у пациентов с ФП, которые ранее не принимали ОАК. Результаты показали, что при лечении апиксабаном в сниженной дозе была зарегистрирована более высокая частота возникновения ТЭО – 4,8%, в то время как на фоне приема дабигатрана этексилата, ривароксабана и варфарина частота ТЭО составляла 3,3%, 3,5% и 3,7% соответственно. Сопоставление эффективности каждого из ПОАК с варфарином установило, что значение ОР для апиксабана достигло 1,19 (95% ДИ 0,95-1,49), для дабигатрана этексилата – 0,89 (95% ДИ 0,77 до 1,03) и для ривароксабана – 0,89 (95% ДИ 0,69-1,16). Оценка безопасности приема каждого из ПОАК в сравнении с варфарином показало, что величина ОР для апиксабана составила 0,96 (0,73-1,27), для дабигатрана этексилата – 0,80 (0,70-0,92) и для ривароксабана – 1,06 (0,87-1,29).

Аналогичные результаты были получены еще в одном масштабном исследовании, включавшем 14865 пациентов с ФП [48]. Авторы провели анализ особенностей дозирования ПОАК у пациентов с ХБП в реальной клинической практике и оценили исходы (ишемический инсульт/системная эмболия и большие кровотечения), связанные с изменением приема препарата. Показания к снижению дозы ПОАК в соответствии с существующим рекомендациям имели 1473 пациента, однако у 43,0% из них было зарегистрировано применение необоснованно завышенных доз, что ассоциировалось с более высоким риском возникновения большого кровотечения (ОР 2,19; 95% ДИ 1,07-4,46), но без статистически значимого различия по частоте инсульта. Среди 13392 пациентов без показаний к снижению дозы ПОАК из-за нарушения функции почек у 13,3% была снижена доза, при этом в группе больных, принимавших апиксабан, недостаточная дозировка приводила к повышению риска развития инсульта (ОР 4,87; 95% ДИ 1,30-18,26), но без статистически значимого снижения больших кровотечений. В группах пациентов, получавших дабигатрана этексилат или ривароксабан, статистически значимых взаимосвязей между применением сниженной дозы и риском развития тромботических осложнений не было. Авторы делают вывод, что в повседневной клинической практике дозы ПОАК, назначенные врачами, достаточно часто не соответствуют дозам, рекомендованным в инструкциях к их применению. В случае превышения дозировки такой подход может привести к уменьшению безопасности антикоагулянтного лечения без повышения его эффективности. У пациентов, принимающих

апиксабан, уменьшение рекомендованной дозы сопровождалось снижением эффективности без улучшения безопасности. Таким образом, практикующим врачам необходимо четко знать, что для изменения дозы любого из ПОАК существуют строгие показания, которые должны быть учтены при назначении больным антикоагулянтной терапии.

Для успешного лечения антикоагулянтами необходимо не только адекватно оценивать исходную функцию почек, но и на фоне последующего лечения ПОАК проводить регулярный мониторинг почечной функции, частота которого зависит от значения КлКр. Согласно формуле, указанной в рекомендациях ЕОК, необходимая частота лабораторного контроля рассчитывается как отношение значения КлКр, полученного при последнем расчете, к 10 [14,32]. Полученное значение представляет собой количество месяцев, через которое пациенту необходимо повторить определение уровня креатинина сыворотки крови с последующим расчетом КлКр по формуле Кокрофта-Голта для своевременного выявления тех больных, которым требуется коррекция дозы ПОАК [49].

Влияние прямых оральных антикоагулянтов на почечные исходы у пациентов с фибрилляцией предсердий

Патогенетические механизмы негативного влияния варфарина на функцию почек были описаны выше, однако к настоящему моменту представлены доказательства того, что влияние каждого из ПОАК на почечную функцию при длительном применении различно. Интерес представляют данные, полученные при анализе административной базы данных США, включавшей результаты лабораторных исследований 9769 пациентов с неклапанной ФП, которые начали принимать ОАК в период с 01.10.2010 по 30.04.2016 гг. [50]. Сравнение ПОАК в целом с варфарином установило их преимущества по таким конечным точкам, как снижение расчетной СКФ на $\geq 30\%$ от начального уровня (ОР 0,77; 95% ДИ 0,66-0,89; $p < 0,001$), удвоение исходного уровня креатинина сыворотки крови (ОР 0,62; 95% ДИ 0,40-0,95; $p = 0,03$), развитие ОПП (ОР 0,68; 95% ДИ 0,58-0,81; $p < 0,001$). Однако вклад каждого из ПОАК в этот суммарный результат был различен. Так, дабигатран влиял на два показателя (риски снижения СКФ – на 28% [$p = 0,01$] и развития ОПП – на 45% [$p < 0,001$]), в то время как ривароксабан – на три показателя (риски снижения СКФ на 27% [$p < 0,001$], удвоения креатинина на 53% [$p < 0,01$] и развития ОПП на 31% [$p < 0,001$]). Интересным представляется тот факт, что апиксабан не показал влияния ни на одну из конечных точек [50]. Данные результаты отражены в американских рекомендациях по ведению пациентов с ФП, которые указывают, что у пациентов с ФП прием

дабигатрана и ривароксабана может быть ассоциирован с более низким риском неблагоприятных почечных исходов, чем прием варфарина [51].

Важными также представляются данные исследования RIVAL, показавшие возможность отсрочить момент наступления терминальной стадии ХБП, способной значительно ухудшить прогноз и качество жизни пациента с ФП [52]. Так, терапия ривароксабаном сопровождалась статистически значимым снижением риска развития как острого повреждения почек, так и риска развития ХБП 5 стадии или потребности в гемодиализе по сравнению с варфарином (ОР 0,81; 95% ДИ 0,75-0,87; ОР 0,82, 95% ДИ 0,74-0,91 соответственно). Более того, согласно результатам РКИ, представленного на конгрессе ЕОК 2020, терапия ривароксабаном у пациентов с ФП и тяжелой ХБП (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²) сопровождалась улучшением динамики показателей функции почек в сравнении с варфарином [53]. Данное исследование включало пациентов с ФП и ХБП 4 стадии или транзиторным устойчивым снижением СКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м² (n=109), которые были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу приема ривароксабана 15 мг/сут (n=73) или варфарина (n=36). Авторы отмечают, что в группе ривароксабана при сравнении с группой варфарина зафиксировано значимое улучшение динамики уровня креатинина и СКФ (по формулам СКД-EPI и Кокрофта-Голта) [53]. Накопленные клинические данные позволяют предположить возможность сохранности функции почек при применении ривароксабана в большей мере в сравнении с варфарином, что важно учитывать при принятии клинических решений, особенно для пациента с ФП и сопутствующей ХБП.

Влияние коморбидности на профиль эффективности и безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов

Наличие сопутствующей патологии обязательно должно быть учтено при выборе конкретного антикоагулянта. Выше было подчеркнуто, что наиболее частой причиной смерти пациентов как с ФП, так и с ХБП являются ССЗ [4,54], именно поэтому доказанное протективное влияние на сердечно-сосудистую систему является важным критерием при выборе ПОАК. Несколько крупных мета-анализов показали, что на фоне длительной терапии ривароксабаном у пациентов с ФП отмечалось снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: так, мета-анализ, включавший 28 РКИ и 138948 пациентов как с ФП, так и синусовым ритмом, получавших антикоагулянты по другим показаниям, установил, что риск развития ИМ/ОКС был выше для дабигатрана этексилата (ОР 1,30; 95% ДИ 1,04-1,63; p=0,021) и ниже – для ривароксабана (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69-0,89; p < 0,001)

в сравнении с препаратом сравнения. При этом апиксабан не продемонстрировал значимого влияния на риск развития ИМ/ОКС [55]. Аналогичные данные были получены еще в одном мета-анализе с 27 РКИ (по 9 РКИ с каждым из ПОАК) [56]. В РКИ с дабигатрана этексилатом участвовали 36966 пациентов, при этом на фоне его приема было зарегистрировано повышение риска неблагоприятных коронарных событий (ОР 1,45; 95% ДИ 1,14-1,86). При лечении апиксабаном (n=47559) статистически значимых преимуществ в отношении частоты сердечно-сосудистых эпизодов установлено не было (ОР 0,89; 95% ДИ 0,78-1,03), в то время как объединенный анализ РКИ, оценивавших ривароксабан (n=52979 больных), установил, что риск развития ИМ/ОКС на фоне его приема был снижен на 19% (ОР 0,54; 95% ДИ 0,39-0,76).

Оценке вероятности возникновения ИМ при использовании ривароксабана был специально посвящен мета-анализ девяти РКИ [57], при этом показанием к его назначению в качестве антикоагулянта могли быть ФП, ОКС, профилактика и лечение тромбоза глубоких вен и/или тромбоза легочной артерии. Общее число больных составило 53827. В качестве препаратов сравнения применялись варфарин, эноксапарин или плацебо. В итоге ривароксабан ассоциировался со значительно более низким риском ИМ по сравнению со всеми контрольными препаратами (ОР 0,82; 95% ДИ 0,72-0,94; p=0,004).

Таким образом, авторы всех приведенных выше мета-анализов делают вывод, что существует значительная неоднородность кардиопротективного действия различных ПОАК, и эти различия целесообразно учитывать при выборе конкретного антикоагулянта. Следует подчеркнуть, что во всех проведенных исследованиях наилучшие показатели по снижению риска сердечно-сосудистых событий получены для ривароксабана, при этом данная закономерность сохранялась при различных заболеваниях – ФП, ОКС, венозные тромбозы и ТЭО.

Показатели безопасности антикоагулянтной терапии

Вопросы безопасности антикоагулянтного лечения всегда вызывают пристальное внимание практикующих врачей. Ранее уже было указано, что большинство пациентов с ФП относятся к старшей возрастной группе и имеют ряд сопутствующих заболеваний, что закономерно повышает риск развития кровотечений различной степени тяжести. Как было указано выше, результаты ROCKET-AF, подтвердившие высокие показатели безопасности применения ривароксабана как у пациентов с ФП в целом, так и у более уязвимой группы больных – с ФП и ХБП, в частности. Кроме того, в РКИ ROCKET AF было установлено, что в группе

сочетанного течения ФП и ХБП средний возраст больных был еще выше, чем возраст пациентов с ФП в общей популяции [36]. Применение ПОАК у гериатрических пациентов в РКИ широко не изучалось – доля пациентов ≥ 80 лет была в среднем около 15%, а ≥ 90 лет – менее 1% [58-60]. Именно поэтому особую научно-практическую ценность имеет специально спланированное мультицентровое проспективное когортное исследование SAFIR-AC с ривароксабаном, выполненное в группе лиц старческого возраста (≥ 80 лет с ФП) [61], при этом доля лиц старше 90 лет составила 23%. Целью работы было сравнение риска геморрагических осложнений у больных, принимавших ривароксабан или АВК. Группа ривароксабана включала 995 пациентов (средний возраст 86,0 лет), группа АВК – 908 больных (средний возраст 86,4 года), длительность наблюдения составляла 12 мес. Частота больших кровотечений была статистически значимо ниже в группе ривароксабана (7,4 на 100 пациенто-лет) в сравнении с АВК (14,6 на 100 пациенто-лет; ОР 0,53; 95% ДИ 0,33-0,85; $p=0,009$). Ривароксабан показал выраженные преимущества перед АВК и по частоте внутримозговых кровотечений – 1,3 и 4,0 на 100 пациенто-лет соответственно (ОР 0,26; 95% ДИ 0,09-0,80; $p<0,05$). Также был установлен меньший риск смертельных кровотечений, в основном – за счет значимо меньшей частоты внутримозговых кровотечений (на 41% и 74% соответственно, в двух моделях), которые составили около двух третей от всех фатальных геморрагических осложнений. Частота желудочно-кишечных кровотечений была также ниже при лечении ривароксабаном, однако различие в риске их развития не было подтверждено в двух статистических моделях. Следует особо подчеркнуть, что для других ПОАК аналогичные проспективные наблюдательные исследования у пациентов старческого возраста с ФП не проводились.

О благоприятном профиле эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с ФП и ХБП свидетельствует и ретроспективное исследование RELOAD ($n=41412$), в котором препаратом сравнения был АВК фенпрокумон, при этом средний возраст больных составил 76,9 и 77,2 лет соответственно [62]. Частота развития первичной конечной точки (ишемический инсульт) была значительно ниже у пациентов, получавших ривароксабан (2,40 и 3,51 случая на 100 пациенто-лет соответственно; ОР 0,72; 95% ДИ 0,55-0,94; $p=0,015$). Таким образом, результаты данного исследования вновь показали преимущества по показателям эффективности и безопасности ривароксабана в сопоставлении с АВК у пожилых пациентов с ФП и ХБП.

Значительное снижение частоты развития неблагоприятных событий было установлено и в проспективном

исследовании, сравнивавшем профили эффективности ривароксабана ($n=6\,876$) и варфарина ($n=13\,597$) у пациентов с ФП в реальной клинической практике, в том числе, и в подгруппе больных с ХБП [63], средний период наблюдения составил 27 мес. На фоне приема ривароксабана было установлено снижение риска развития инсульта на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73-0,91), в первую очередь – за счет тяжелых инсультов (оценка по шкале инсульта Национальных институтов здоровья 16-42; ОР 0,52; 95% ДИ 0,33-0,82). Уменьшение риска общей смертности в группе ривароксабана достигало 31% при наличии сопутствующей ХБП (ОР 0,69; 95% ДИ 0,59-0,81) и 14% – у пациентов без установленного диагноза ХБП (ОР 0,86; 95% ДИ 0,78-0,94). Таким образом, было показано повышение пользы от применения ривароксабана по мере нарастания почечной дисфункции. Авторы полагают, что результаты этого наблюдательного исследования могут помочь в выборе антикоагулянта для профилактики ТЭО у пациентов с неклапанной ФП [63].

Благоприятный профиль безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов с ФП и ХБП поздних стадий был доказан в отечественном исследовании, представленном на конгрессе ЕОК 2020 г. и упоминавшемся ранее [53]. За первичную конечную точку было принято развитие больших, малых и малых клинически значимых кровотечений по шкалам BARC (Bleeding Academic Research Consortium) и ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Средний период наблюдения составил 18 мес. Было установлено, что у пациентов, принимавших ривароксабан, статистически значимо реже в сравнении с варфарином развивались малые кровотечения по шкалам BARC (42,4% и 72,2%, $p<0,01$) и ISTH (36,9% и 61,1%, $p<0,01$), а также все клинически значимые (малые клинические значимые и большие) кровотечения по шкале ISTH (10,9% и 27,7%, $p=0,03$). Число повторных госпитализаций составило 65 (43% пациентов) в группе ривароксабана, 27 (48% пациентов) – в группе варфарина ($p=0,57$), из них 24 (36,9%) и 11 (40,7%) – в группах ривароксабана и варфарина соответственно – по экстренным причинам ($p=0,96$).

Изучение ривароксабана у пациентов с ФП и ХБП продолжается, в настоящее время проводится включение подобных больных в проспективное исследование XARENO, по результатам которого будут оценены не только стандартные конечные точки по эффективности и безопасности, но и влияние на сохранность функции почек [64].

Таким образом, к настоящему моменту накоплен целый ряд убедительных доказательств безопасности при применении ривароксабана даже у пациентов с высоким риском развития кровотечений, а также у пациентов с различными факторами риска развития

геморрагий – старческого возраста, сопутствующей ХБП или тяжелой ХБП.

Одним из факторов, влияющих на эффективность и безопасность лечения любым антикоагулянтом, является нарушение пациентами рекомендованного режима приема лекарственных средств. Наиболее часто данная проблема возникает в старших возрастных группах вследствие забывчивости пациентов – в 87,5% случаев у пожилых больных (60-74 года) и в 97,0% – у больных старческого возраста (≥ 75 лет) [65]. При этом пациенты могут или не принять препарат вообще, или выпить лишнюю дозу. Влияние на своевременный прием препаратов оказывает и наличие когнитивных нарушений, частота встречаемости которых, как правило, прогрессирует с возрастом. Более того, на фоне ФП когнитивные расстройства и деменция встречаются значительно чаще [66-69], если же больные переносят инсульт, риск развития деменции у них возрастает еще в 2,4-2,7 раза [66,70]. В данном контексте чрезвычайно интересными представляются результаты, полученные в наблюдательном популяционном когортном исследовании, включавшем 53236 пациентов с ФП без деменции, которым впервые был назначен ОАК (варфарин, ривароксабан, дабигатрана этексилат или апиксабан) [71]. Средний возраст пациентов достигал 70,7 лет; 41,3% из них – женщины. Средний период наблюдения составил 20,2 мес, по истечении которого пациенты, принимавшие ПОАК, имели более низкий риск развития деменции в сравнении с варфарином (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69-0,90), независимо от возраста, пола, анамнеза инсульта и сосудистых заболеваний.

Важным преимуществом ривароксабана при длительном лечении больных с ФП является однократный

режим его приема в отличие от апиксабана и дабигатрана, которые по данному показанию должны приниматься 2 р/сут. Установлено, что однократный прием препарата повышает приверженность пациентов к лечению [41], кроме того, календарная упаковка ривароксабана, маркированная по дням недели, облегчает контроль за своевременностью его приема, исключая также и возможность применения ривароксабана второй раз в один и тот же день.

Заключение

Многофакторный подход к лечению пациентов с ФП, в том числе с ХБП, может способствовать улучшению прогноза жизни больных и снижению частоты неблагоприятных событий, так как для таких пациентов существует целый ряд рисков, способных разрушить их жизнь. Ривароксабан продемонстрировал благоприятный профиль эффективности и безопасности в сравнении с варфарином в отношении сложной группы пациентов с ФП и ХБП, наряду с этим при применении ривароксабана была показана возможность сохранности фильтрационной функции почек в большей мере в сравнении с варфарином, а также возможность защиты от коронарных событий при высокой приверженности к терапии, являющейся ключевым условием обеспечения перечисленных эффектов терапии.

Отношения и Деятельность: Публикация подготовлена при поддержке АО «БАЙЕР».

Relationships and Activities: The publication was prepared with the support of BAYER.

PP-M_RIV-RU-0063-1

References / Литература

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158765. DOI:10.1371/journal.pone.0158765.
- Boytsov SA, Loukianov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50 (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сопутствующая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):44-50]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.
- Chashkina MI, Kozlovskaya NL, Andreev DA, et al. Prevalence of Advanced Chronic Kidney Disease in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Hospitalized in Cardiology Departments. *Kardiologiya*. 2020;60(2):41-6 (In Russ.) [Чашкина М.И., Козловская Н.Л., Андреев Д.А., и др. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. Кардиология. 2020;60(2):41-6]. DOI:10.18087/cardio.2020.2.n823.
- Thompson S, James M, Wiebe N, et al., for the Alberta Kidney Disease Network. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(10):2504-11. DOI:10.1681/ASN.2014070714.
- Bansal N, Fan D, Hsu CY, et al. Incident Atrial Fibrillation and Risk of Death in Adults With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001303. DOI:10.1161/jaha.114.001303.
- Carrero JJ, Trevisan M, Sood MM, et al. Incident Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke in Adults with Chronic Kidney Disease: The Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) Project. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(9):1314-20. DOI:10.2215/CJN.04060318.
- Olesen JB, Lip GYH, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-35. DOI:10.1056/NEJMoa1105594.
- Bansal N, Xie D, Sha D, et al. Cardiovascular Events after New-Onset Atrial Fibrillation in Adults with CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(12):2859-69. DOI:10.1681/ASN.2018050514.
- Tapoi L, Ureche C, Sascau R, et al. Atrial fibrillation and chronic kidney disease conundrum: an update. *J Nephrol*. 2019;32(6):909-17. DOI:10.1007/s40620-019-00630-1.
- Vizir VA, Berezin AE. Cardiorenal syndrome. Arterial Hypertension. 2011;16(2):24-9 (In Russ.) [Визир В. А., Березин А. Е. Кардиоренальный синдром. Артериальная Гипертензия. 2011;16(2):24-9].
- Garcia-Donaire A, Ruilope LM. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. *Int J Nephrol*. 2011;2011:975782. DOI:10.4061/2011/975782.
- Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(2):99-111. DOI:10.1038/nrneph.2012.279.
- Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191592. DOI:10.1371/journal.pone.0191592.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76. DOI:10.1093/europace/ebab065.

15. Wilke T, Bauer S, Mueller S, et al. Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A Systematic Literature Review. *Patient*. 2017;10(1):17-37. DOI:10.1007/s40271-016-0185-9.
16. Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV. Analysis of antithrombotic therapy for atrial fibrillation in international and Russian registries. *Good Clinical Practice*. 2019;(1):83-96 (In Russ.) [Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В. Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах. *Качественная Клиническая Практика*. 2019;(1):83-96. DOI:10.24411/2588-0519-2019-10066.
17. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(3):e005969. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969.
18. Efimova OI, Sergeeva MA, Pavlova TV, et al. A patient with cardioembolic stroke: characteristics and features. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(2):30-8 (In Russ.) [Ефимова О.И., Сергеева М.А., Павлова Т.В., и др. Пациент с кардиоэмболическим инсультом: характерные черты и особенности. *Фундаментальная и Клиническая Медицина*. 2020;5(2):30-8]. DOI:10.23946/2500-0764-2020-5-2-30-38.
19. Instructions for use of the medicinal product for medical use of the medicinal product Pradaxa [cited 2021 Oct 10]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=75b5e26e-ff3f-497b-a70f-18e99d17ceb1&t= (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения лекарственного препарата Прадакса [цитировано 10.10.2021]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=75b5e26e-ff3f-497b-a70f-18e99d17ceb1&t=].
20. Instructions for use of the medicinal product for medical use of the medicinal product Xarelto [cited 2021 Oct 10]. Available from: Instructions for use of the medicinal product for medical use of the medicinal product Eliquis (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения лекарственного препарата Ксарелто [цитировано 10.10.2021]. Доступно на: Instructions for use of the medicinal product for medical use of the medicinal product Eliquis].
21. Instructions for use of the medicinal product for medical use of the medicinal product Eliquis [cited 2021 Oct 10]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=291bccfb-6170-4654-bb0b-c492c5379eaf&t= (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения лекарственного препарата Эликвис [цитировано 10.10.2021]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=291bccfb-6170-4654-bb0b-c492c5379eaf&t=].
22. Instructions for use of the medicinal product for medical use of the medicinal product Warfarin [cited 2021 Oct 10]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dd70e50d-f9aa-42c8-be0b-44d6562a0994&t= (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения лекарственного препарата Варфарин [цитировано 10.10.2021]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dd70e50d-f9aa-42c8-be0b-44d6562a0994&t=].
23. Pankratov YV, Pigarova EA, Dzeranova L.K. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, the Gla-protein matrix and vnekostnye effects. *Ozhirenie I Metabolizm* 2013;(2):11-8 (In Russ.) [Панкратов Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты. *Ожирение и Метаболизм* 2013;(2):11-8].
24. Han KH, O'Neill WC. Increased Peripheral Arterial Calcification in Patients Receiving Warfarin. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):e002665. DOI:10.1161/JAHA.115.002665.
25. Weijs B, Blaauw Y, Renneberg RJ, et al. Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: an observational study in low-risk atrial fibrillation patients. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2555-62. DOI:10.1093/eurheartj/ehr226.
26. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Chest*. 2016;149(4):951-9. DOI:10.1378/chest.15-1719.
27. Weir MR, Berger JS, Ashton V, et al. Impact of renal function on ischemic stroke and major bleeding rates in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with warfarin or rivaroxaban: a retrospective cohort study using real-world evidence. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(10):1891-900. DOI:10.1080/03007995.2017.1339674.
28. Jain N, Reilly RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(2):278-87. DOI:10.2215/CJN.02170218.
29. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):1121-6. DOI:10.1053/j.ajkd.2009.04.024.
30. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation related nephropathy. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):461-7. DOI:10.1111/jth.13229.
31. Brodsky SV, Nadassy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. 2011;80(2):181-9. DOI:10.1038/ki.2011.44.
32. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
33. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Factors associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with new-onset atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II (ORBIT-AF II). *Am Heart J*. 2017;189:40-7. DOI:10.1016/j.ahj.2017.03.024.
34. Gu ZC, Kong LC, Yang SF, et al. Net clinical benefit of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation and chronic kidney disease: a trade-off analysis from four phase III clinical trials. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(5):410-9. DOI:10.21037/cdt.2019.07.09.
35. 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.
36. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342.
37. 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.
38. Kubitz D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):703-12. DOI:10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x.
39. Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012;26(1):27-32. DOI:10.1111/j.1472-8206.2011.00981.x.
40. 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.
41. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehs274.
42. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
43. Hu L, Xiong Q, Chen Z, Fu L, et al. Factors Associated with a Large Decline in Renal Function or Progression to Renal Insufficiency in Hospitalized Atrial Fibrillation Patients with Early-Stage CKD. *Int Heart J*. 2020;61(2):239-48. DOI:10.1536/ihj.19-205.
44. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. DOI:10.1159/000180580.
45. Hijazi Z, Granger CB, Hohnloser SH, et al. Association of Different Estimates of Renal Function With Cardiovascular Mortality and Bleeding in Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(18):e017155. DOI:10.1161/JAHA.120.017155.
46. Fedorova DN, Lazarev PV. The role of various methods of kidney function assessment in dosing of oral anticoagulants in atrial fibrillation patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;28(3):21-4 (In Russ.) [Федорова Д.Н., Лазарев П.В. Значение методов оценки функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий для принятия решения о коррекции дозы прямых оральных антикоагулянтов. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2019;28(3):21-4]. DOI:10.32756/0869-5490-2019-3-21-24.
47. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017;356:j510. DOI:10.1136/bmj.j510.
48. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779-90. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.600.
49. Hawkins NM, Jhund PS, Pozzi A, et al. Severity of renal impairment in patients with heart failure and atrial fibrillation: implications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose adjustment. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1162-71. DOI:10.1002/ehf.614.
50. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21):2621-32. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
51. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-32. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
52. Coleman CI, Kreutz R, Sood N, et al. Rivaroxaban's Impact on Renal Decline in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A US MarketScan Claims Database Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619868535. DOI:10.1177/1076029619868535.
53. Chashkina MI, Andreev DA, Kozlovskaya NL, et al. Safety indicators of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologiya*. 2020;60(11):94-100 (In Russ.) [Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л., и др. Показатели безопасности ривароксана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. *Кардиология*. 2020;60(11):94-100. DOI:10.18087/cardio.2020.11.n1322.
54. Airy M, Schold JD, Jolly SE, et al. Cause-Specific Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Am J Nephrol*. 2018;48(1):36-45. DOI:10.1159/000491023.
55. Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001592.
56. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):707-17. DOI:10.1111/bcp.12376.
57. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis*. 2013;24(8):628-35. DOI:10.1097/MCA.0000000000000031.
58. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). 2014;130(2):138-46. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.

59. 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.
60. Coppens M, Eikelboom J, Ezekowitz M, et al. Dabigatran Versus Warfarin in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Results from the RE-LY Trial. *Circulation*. 2012;126 (suppl 21):A15537.
61. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376-82. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317923.
62. Bonnemeier H, Huelsebeck M, Kloss S. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus a vitamin K antagonist in patients with renal impairment treated for non-valvular atrial fibrillation in Germany - A retrospective cohort study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;23:100367. DOI:10.1016/j.ijcha.2019.100367.
63. Alberts M, Chen YW, Lin JH, et al. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin. *Stroke*. 2020;51(2):549-55. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.025554.
64. Factor XA – Inhibition in RENal Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation – Observational Registry (XARENO) [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02663076>.
65. Kachkovskiy MA, Krasnoslobodskaya OV. Adherence to drug therapy in patients with atrial fibrillation. *RUDN Journal of Medicine*. 2010;(4):229-33 (In Russ.) [Качковский М.А., Краснослободская О.В. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. *Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: Медицина*. 2010;(4):229-33].
66. Kwok CS, Loke YK, Hale R, et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;76(10):914-22. DOI:10.1212/WNL.0b013e31820f2e38.
67. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012;9(11):1761-8. DOI:10.1016/j.hrthm.2012.07.026.
68. Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF, et al. Correlates of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e006014. DOI:10.1161/JAHA.117.006014.
69. Rivard L, Khairy P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2017;33(12):1556-1564. DOI:10.1016/j.cjca.2017.09.024.
70. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):338-46. DOI:10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
71. Kim D, Yang PS, Jang E, Yu HT, et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23(2):184-95. DOI:10.1093/europace/eaab192.

About the Authors / Сведения об авторах:

Павлова Татьяна Валентиновна [Tatyana V. Pavlova]

ORCID 0000-0003-3301-1577

Лекарственно-индуцированная фибрилляция/трепетание предсердий

Остроумова О.Д.¹, Черняева М.С.^{2,3*}, Кочетков А.И.¹, Воробьева А.Е.⁴, Бахтеева Д.И.³, Корчагина С.П.⁵, Бондарец О.В.⁴, Бойко Н.Д.³, Сычев Д.А.¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента, Москва, Россия

³ Госпиталь для ветеранов войн № 2, Москва, Россия

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

⁵ Медицинский центр MedSwiss, Москва, Россия

Лекарственно-индуцированная фибрилляция/трепетание предсердий (ЛИФП/ТП) представляет собой серьезное и потенциально угрожающее жизни осложнение фармакотерапии. Цель работы: систематизация и анализ данных научной литературы о лекарственных средствах (ЛС), применение которых может вызвать развитие ЛИФП/ТП, а также об эпидемиологии, патофизиологических механизмах, факторах риска, клинической картине, диагностике и дифференциальной диагностике, лечении и профилактике ЛИФП/ТП. Анализ литературы показал, что многие группы ЛС могут вызывать развитие ЛИФП/ТП, с большей частотой – на фоне приема противоопухолевых ЛС, ЛС для лечения сердечно-сосудистой, бронхолегочной и центральной нервной систем. Механизмы и основные факторы риска развития ЛИФП/ТП окончательно не установлены и известны лишь для отдельных ЛС, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения. Основные симптомы ЛИФП/ТП обусловлены выраженностью тахикардии и их влиянием на параметры центральной гемодинамики. Для диагностики необходимо проведение электрокардиограммы (ЭКГ), холтеровского мониторирования ЭКГ и эхокардиографии. Дифференциальный диагноз следует проводить с ФП/ТП, которые могут быть вызваны иными причинами, а также с другими нарушениями ритма и проводимости. Успешное лечение ЛИФП/ТП базируется на принципе быстрого распознавания и немедленной отмены ЛС (если это возможно), применение которого потенциально явилось причиной развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Выбор стратегии ведения: контроль частоты сердечных сокращений или контроль ритма, а также способ достижения (медикаментозно или немедикаментозно) зависит от конкретной клинической ситуации. Для профилактики ЛИФП/ТП необходимо проинструктировать пациентов о возможных симптомах и рекомендовать самоконтроль пульса. Практикующим врачам важно иметь настороженность в отношении риска возникновения ЛИФП/ТП ввиду многообразия ЛС, которые потенциально могут стать причиной развития данной НЛР.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, нежелательные лекарственные реакции, противоопухолевые лекарственные средства, бисфосфонаты, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства, иммунодепрессанты, местные анестетики, анаболические стероиды, никотин.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Черняева М.С., Кочетков А.И., Воробьева А.Е., Бахтеева Д.И., Корчагина С.П., Бондарец О.В., Бойко Н.Д., Сычев Д.А. Лекарственно-индуцированная фибрилляция/трепетание предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):e1-e18. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-12-11.

Drug-Induced Atrial Fibrillation / Atrial Flutter

Ostroumova O.D.¹, Chernyaeva M.S.^{2,3*}, Kochetkov A.I.¹, Vorobieva A.E.⁴, Bakhteeva D.I.³, Korchagina S.P.⁵, Bondarets O.V.⁴, Boyko N.D.³, Sychev D.A.¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President, Moscow, Russia

³ Hospital for War Veterans No. 2, Moscow, Russia

⁴ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimova, Moscow, Russia

⁵ MedSwiss Medical Center, Moscow, Russia

Drug-induced atrial fibrillation / flutter (DIAF) is a serious and potentially life-threatening complication of pharmacotherapy. Purpose of the work: systematization and analysis of scientific literature data on drugs, the use of which can cause the development of DIAF, as well as on epidemiology, pathophysiological mechanisms, risk factors, clinical picture, diagnosis and differential diagnosis, treatment and prevention of DIAF. Analysis of the literature has shown that many groups of drugs can cause the development of DIAF, with a greater frequency while taking anticancer drugs, drugs for the treatment of the cardiovascular, bronchopulmonary and central nervous systems. The mechanisms and main risk factors for the development of DIAF have not been finally established and are known only for certain drugs, therefore, this section requires further study. The main symptoms of DIAF are due to the severity of tachycardia and their influence on the parameters of central hemodynamics. For diagnosis, it is necessary to conduct an electrocardiogram (ECG) and Holter monitoring of an ECG and echocardiography. Differential diagnosis should be made with AF, which may be caused by other causes, as well as other rhythm and conduction disturbances. Successful treatment of DIAF is based on the principle of rapid recognition and immediate discontinuation of drugs (if possible), the use of which potentially caused the development of adverse drug reactions (ADR). The choice of management strategy: heart rate control or rhythm control, as well as the method of achievement (medication or non-medication), depends on the specific clinical situation. For the prevention of DIAF, it is necessary to instruct patients about possible symptoms and recommend self-monitoring of the pulse. It is important for practitioners to be wary of the risk of DIAF due to the variety of drugs that can potentially cause this ADR.

Keywords: drug-induced atrial fibrillation, adverse drug reactions, anticancer drugs, bisphosphonates, glucocorticoids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, immunosuppressants, local anesthetics, anabolic steroids, nicotine.

For citation: Ostroumova O.D., Chernyaeva M.S., Kochetkov A.I., Vorobieva A.E., Bakhteeva D.I., Korchagina S.P., Bondarets O.V., Boyko N.D., Sychev D.A. Drug-Induced Atrial Fibrillation / Atrial Flutter. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):e1-e18. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-11.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): doctor@cherniaeva.ru

Received/Поступила: 04.08.2021

Accepted/Принята в печать: 28.09.2021

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) (синоним «мерцательная аритмия») – это наджелудочковая тахикардия, которая характеризуется быстрой и нерегулярной активацией предсердий без дискретной записи Р волны на электрокардиограмме (ЭКГ) [1]. Трепетание предсердий (ТП) – это одна из форм ФП, при которой происходит очень частое, но упорядоченное сокращение предсердий (до 200-440, чаще 240-340/мин) с равномерным или неравномерным проведением на желудочки. По клиническим проявлениям ТП мало отличается от ФП, однако характеризуется несколько большей стойкостью пароксизмов и большей резистентностью к антиаритмическим препаратам [2].

Несмотря на значимый прогресс в лечении пациентов с ФП, данная аритмия остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности (СН), внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Наличие ФП ассоциируется с двукратным повышением риска смерти от всех причин у женщин и 1,5-кратным увеличением риска смерти от всех причин у мужчин [3-5]. Распространенность ФП составляет приблизительно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше [6,7] и значительно увеличивается у пожилых людей [2,9]. Так, в возрастной группе 60-69 лет частота ФП достигает 6%, у лиц 70-89 лет – 9-14%, а в возрасте ≥90 лет – 22% [8]. Кроме того, в ближайшие годы прогнозируется резкое увеличение числа пациентов с ФП [1]. Распространенность ТП примерно в 10 раз меньше, чем ФП, но эти нарушения ритма часто сосуществуют [10,11].

В обновленных европейских рекомендациях по диагностике и лечению ФП от 2020 г. [1] и в российских рекомендациях по ФП 2020 г. [12] выделяют немодифицируемые (возраст, мужской пол, этническая принадлежность, генетические факторы) и модифицируемые (сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия [АГ], патология клапанного аппарата сердца, СН, курение, злоупотребление алкоголем и др.) факторы риска развития ФП. Различные этиологические факторы вызывают комплекс патофизиологических изменений в предсердиях и/или в области устьев легочных вен, включая формирование фиброза в ответ на растяжение камер, жировую инфильтрацию, воспаление, апоптоз,

некроз и гипертрофию миоцитов, сосудистое ремоделирование, ишемию, отложение амилоида, симпатическую гипериннервацию, дисфункцию ионных каналов и нарушения транспорта ионов Ca^{2+} [13,14].

В последнее время все больше внимания уделяется влиянию различных лекарственных средств (ЛС) на риск развития ФП или ТП. Несмотря на то, что ЛС уже давно признаны причиной развития других аритмий, таких как, например, синусовая брадикардия или *torsades de pointes*, впервые влияние ЛС на риск развития ФП/ТП было всесторонне рассмотрено лишь в 2004 г. C.S. van der Hooft и соавт. [15]. С тех пор ежегодно появляется новая информация о лекарственно-индуцированной (ЛИ) ФП/ТП [16]. ЛИФП/ТП может быть ассоциировано с приемом ЛС, оказывающих влияние на сердечно-сосудистую [17], бронхолегочную [15,16,18], центральную нервную системы [19], ЛИФП/ТП могут вызывать противоопухолевые ЛС [20], а также ЛС, влияющие на мочеполовую систему, бисфосфонаты, глюкокортикоиды (ГКС), нестероидные противовоспалительные ЛС, иммунодепрессанты, местные анестетики, анаболические стероиды, никотин и другие [21].

Цель работы – систематизация и анализ данных научной литературы о ЛС, применение которых может вызвать развитие ЛИФП/ТП, а также об эпидемиологии, патофизиологических механизмах, факторах риска, клинической картине, диагностике и дифференциальной диагностике, лечении и профилактике ЛИФП/ТП.

Препараты, прием которых ассоциируются с развитием ЛИФП/ТП, перечислены в табл. 1 [22-228].

Эпидемиология

Распространенность ЛИФП/ТП не изучена. В ряде исследований выявлена частота развития ЛИФП/ТП при приеме отдельных ЛС, кроме того, для некоторых ЛС описаны клинические случаи возникновения ЛИФП/ТП, тем не менее, для многих ЛС частота развития ЛИФП/ТП остается неизвестной (см. табл. 1).

По данным некоторых авторов, частота ЛИФП на фоне приема противоопухолевых ЛС может достигать 32% для цисплатина [181-186], а сочетание лечения цисплатином с экстраплевральной пневмонэктомией может приводить к развитию ЛИФП до 66% случаев

Table 1. Medicines associated with the development of drug-induced atrial fibrillation and / or atrial flutter

Таблица 1. Лекарственные средства, прием которых ассоциируется с развитием лекарственно-индуцированных ФП и/или ТП

Лекарственное средство	Частота	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности ¹
ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы			
Кардиотонические ЛС			
Аденозин [22-40]	1-12%	Способствует эктопической активности области устьев легочных вен; укорочению эффективного рефрактерного периода предсердий и развитие re-entry; повышению вегетативного и симпатического тонуса; замедлению внутрипредсердной проводимости; нарушению автоматизма и повышению возбудимости кардиомиоцитов	B
Добутамин [41-59]	0-18% ОШ 3,35 (95% ДИ 1,38-8,12)	Повышение внутриклеточного цАМФ, приводит к накоплению цитозольного Ca^{2+} , вызывает деполяризацию в области устьев легочных вен и в ткани предсердий; ведет к укорочению эффективного рефрактерного периода предсердий и развитию re-entry; повышает симпатический тонус	A
Допамин [41,60]	23,3%	Повышение симпатического тонуса; замедление внутрипредсердной проводимости; укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий; нарушение обмена Ca^{2+}	B
Левосимендан [58]	0-9,1%	Гипотензия (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	A
Милринон [46, 61-66]	2,9-5% 28,9% после операции на сердце	Тот же, что у добутамина	A
Антиаритмические ЛС			
Амиодарон [67-72]	9%	По типу macro re-entry; амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз	B
Атенолол [73]	Нет данных	Неизвестен	C
Дигоксин [72-78]	Нет данных	Повышение вегетативного тонуса; замедление внутрипредсердной проводимости; нарушение автоматизма и повышение возбудимости кардиомиоцитов; укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий у пациентов с пароксизмальной формой ФП	C
Пропафенон [67, 79,80]	6%	По типу macro re-entry	C
Флекаинид ² [79,81,82]	1,3%	Замедление внутрипредсердной проводимости; укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий; по типу macro re-entry	C
Блокаторы кальциевых каналов			
Верапамил [83-88]	5%	Повышение симпатического тонуса; сокращение предсердного рефрактерного периода; перегрузка левого предсердия у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией; индукция оксидативного стресса; гипотензия (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	C
Дилтиазем [83, 84]	Нет данных		C
Нифедипин [89]	Клинический случай (n=1)	Сосудорасширяющее действие на периферическую сосудистую сеть провоцирует глубокий компенсаторный адренергический импульс	C
Другие сердечно-сосудистые лекарственные средства			
Ивабрадин [90-96]	1,3% ОШ 1,35 (95% ДИ 1,19-1,53) [55]; ОР 1,15 (95% ДИ 1,07-1,24) [57]; ОР 1,24 (95% ДИ 1,08-1,42) [58]	Неизвестен	A
Изосорбитамононитрат [15,73]	Нет данных	Неизвестен	C
Лозартан [73]	Нет данных	Неизвестен	C
Тиазидные диуретики (хлорталидон) [73, 97]	Описание клинических случаев (n=3)	Электролитный дисбаланс: гипокалиемия (вызывает эктопическую активность и сокращает продолжительность потенциала действия предсердий)	C
Антиагреганты			
Тикагрелор [98]	Описание клинического случая (n=1)	Увеличение концентрации аденозина в плазме (способствует эктопической активности области устьев легочных вен; укорочению эффективного рефрактерного периода предсердий и развитию re-entry; повышению вегетативного и симпатического тонуса; замедлению внутрипредсердной проводимости; нарушению автоматизма и повышению возбудимости кардиомиоцитов)	C

Table 1. Medicines associated with the development of drug-induced atrial fibrillation and / or atrial flutter

Таблица 1. Лекарственные средства, прием которых ассоциируется с развитием лекарственно-индуцированных ФП и/или ТП (продолжение)

Лекарственное средство	Частота	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности ¹
Противовоспалительные лекарственные средства			
Ибупрофен [99]	Описание клинического случая (n=1)	Электролитный дисбаланс (гиперкалиемия)	C
ГКС: метилпреднизолон [100-109]	1,8%; ОР 2,49 (95% ДИ 1,56-3,97)	Задержка натрия и воды, что приводит к повышению АД; усиление транспорта ионов K ⁺ в клетку; укорочение потенциала действия миокарда предсердий	B
ГКС ингаляционный: флутиказона пропионат [110]	Описание клинического случая (n=1)	Неизвестен	C
Нестероидные противовоспалительные препараты [111-112]	ОР 1,44 (95% ДИ 1,08-1,91)	Неизвестен	B
Нестероидные противовоспалительные препараты: Неселективные ингибиторы ЦОГ-2 [112]	ОР 1,33 (95% ДИ 1,26-1,41)	Неизвестен	B
Нестероидные противовоспалительные препараты: Селективные ингибиторы ЦОГ-2 [112]	ОР 1,50 (95% ДИ 1,42-1,59)	Неизвестен	B
Лекарственные средства, влияющие на центральную нервную систему			
Атропин [113]	Описание клинических случаев (n=2)	Повышение симпатического тонуса	C
Ацетилхолин [114, 115]	16,6%	Повышение вегетативного тонуса; коронарная вазоконстрикция/тромбоз	B
Клозапин [116]	Описание клинического случая (n=1)	Неизвестен	C
Лакосамид [117,118]	1,5%	Неизвестен	A
Морфин [119-121]	ОР 4,37 (95% ДИ 3,56-5,36)	Гипотензия (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	B
Морфин + кодеин [121]	ОШ 0,99 (95% ДИ 0,937-1,003)		B
Оланзапин [122-124]	Описание клинических случаев (n=3)	Повышение симпатического тонуса и снижение парасимпатического тонуса	C
Ондансетрон [125,126]	Описание клинических случаев (n=2)	Коронарная вазоконстрикция/тромбоз; угнетение рефлекса Бецольда-Яриша	C
Палиперидон [12n=7]	Описание клинического случая (n=1)	Неизвестен	C
Суматриптан [128,129]	Описание клинических случаев (n=2)	Нарушение автоматизма и повышение возбудимости кардиомиоцитов; коронарная вазоконстрикция / ишемия миокарда	C
Тразодон [130]	Описание клинического случая (n=1)	Нарушения проводимости и возбудимости желудочков	C

Table 1. Medicines associated with the development of drug-induced atrial fibrillation and / or atrial flutter

Таблица 1. Лекарственные средства, прием которых ассоциируется с развитием лекарственно-индуцированных ФП и/или ТП (продолжение)

Лекарственное средство	Частота	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности ¹
Трамадол [131]	ОШ 1,35 (95% ДИ 1,16,-1,57)	Не известен	B
Флуоксетин [132,133]	Описание клинических случаев (n=2)	Прямой кардиотоксический эффект, повышение уровня серотонина в центральной нервной системе (повышение тонуса блуждающего нерва)	C
Противоопухолевые лекарственные средства			
Алемтузумаб [134,135]	12,5%	Коронарная вазоконстрикция/тромбоз; высвобождение провоспалительных цитокинов; миокардит, перикардит; нарушения гомеостаза кальция	B
Гемцитабин+Винорелбин [136-140]	8,2%	Медленное внутрисердечное проведение; высвобождение провоспалительных цитокинов; фиброз/гипертрофия миокарда	B
Доксорубин [141-145]	5,8-13,8%	Усиление симпатических влияний; гипотония; развитие дилатационной кардиомиопатии; подавление экспрессии Cx43/Cx45 генов в сердце; СаМКII-опосредованная потеря Са ²⁺ ; подавление экспрессии Са ²⁺ -АТФ-азы саркоплазматического ретикула; удлинение интервала QT на ЭКГ; продуцирование активных форм кислорода; митохондриальная дисфункция и апоптоз кардиомиоцитов	B
Доцетаксел [146]	Описание клинического случая (n=1)	Коронарная вазоконстрикция/тромбоз; сердечная недостаточность высвобождение провоспалительных цитокинов; гипотония (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	C
Ибрутиниб [147-151]	3-12% ОР 4,69 (95% ДИ 2,17-7,64)	Торможение передачи сигнала по PI3K/AKT/mTOR-сигнальному пути в сердце	A
Интерлейкин-2 [152]	4,3%	Повышение концентрации цитокинов в плазме крови; миокардит, перикардит; гипотония (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	B
Интерлейкин-2 + Интерферон-альфа [153]	4,3%	Повышение концентрации цитокинов в плазме крови	B
Интерлейкин-2 + Лимфокин-активированные киллеры [154]	8%	Повышение концентрации цитокинов в плазме крови; миокардит, перикардит; гипотония (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	B
Ифосфамид [155]	10%	Неизвестен	B
Карбоплатин [156]	3,1%	Неизвестен	B
Леналидомид [157]	Нет данных	Клеточная пролиферация, апоптоз кардиомиоцитов	C
Мелфалан [158-163]	6,6-8,3% [158-161]; 1,7-22,5% [162,163] у пожилых	Электролитные нарушения	B
Митоксантрон [164]	1,4%	Снижение фракции выброса левого желудочка, развитие необратимой кардиомиопатии и сердечной недостаточности	B
Паклитаксел [165-169]	2% - ТП 0,18-1,7% ФП	Медленное внутрисердечное проведение; коронарная вазоконстрикция/тромбоз; сердечная недостаточность; высвобождение провоспалительных цитокинов; гипотония (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	B
Ритуксимаб [170]	2,5%	Высвобождение провоспалительных цитокинов	B
Сорафениб/Сунитиниб [171]	Описание клинического случая (n=1)	Удлинение интервала QTc на ЭКГ, снижение концентрации NO, увеличение продукции эндотелина-1, ингибирование 5'АМФ-активируемой протеинкиназы и К ⁺ каналов, усиление накопления липидов, продуцирование активных форм кислорода, митохондриальные нарушения и апоптоз кардиомиоцитов; коронарная вазоконстрикция/тромбоз; сердечная недостаточность; фиброз/гипертрофия миокарда	C
Тамоксифен [172]	ОР 1,73 (95% ДИ 1,01-2,98)	Неизвестен	A
Трастузумаб [173-176]	19,9%	Повышенная продукция активных форм кислорода в миокарде, апоптоз кардиомиоцитов, изменения в ультраструктуре клетки, окислительный стресс, блокирование межклеточной сигнализации белка ErbB2-ErbB4; сердечная недостаточность	B

Table 1. Medicines associated with the development of drug-induced atrial fibrillation and / or atrial flutter

Таблица 1. Лекарственные средства, прием которых ассоциируется с развитием лекарственно-индуцированных ФП и/или ТП (продолжение)

Лекарственное средство	Частота	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности ¹
Фторурацил [177,178]	0,4%	Коронарная вазоконстрикция/тромбоз; ишемически-реперфузионные повреждения миокарда; сердечная недостаточность; высвобождение провоспалительных цитокинов; миокардит, перикардит; гипотония (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	B
Цетуксимаб+ Цисплатин [179]	4,7%	Неизвестен	B
Циклофосфамид [175,180]	2,2%	Миокардит, перикардит	B
Цисплатин [181-187]	6,6-32% [181-186]; до 66% [187] в сочетании с экстраплевральной пневмонэктомией	Дисфункция левого желудочка, снижение сократимости миокарда, дисфункция митохондрий, усиление эндоплазматического ретикулярного стресса, апоптоз кардиомиоцитов, продукция активных форм кислорода, воспаление, активация ФНО-α и NF-κB (транскрипционный фактор NF-κB); электролитные нарушения	B
Бронхолитические лекарственные средства			
Аминофиллин/ Теofilлин [188-193]	5,4-8,3%	Нарушение автоматизма и повышение возбудимости кардиомиоцитов	B
Теofilлин + Ципрофлоксацин [194-197]	9,1%	Межлекарственное взаимодействие приводит к повышению уровня концентрации теofilлина в сыворотке крови, особенно, у пациентов старше 60 лет. Нарушение автоматизма и повышение возбудимости кардиомиоцитов	B
Ипратропия бромид [197]	Описание клинического случая (n=1)	Неизвестен	C
Кленбутерол [198]	Описание клинического случая (n=1)	Неизвестен	C
Псевдоэфедрин [199]	Описание клинических случаев (n=3)	Неизвестен	C
Сальбутамол [200]	Описание клинического случая (n=1)	Повышение симпатического тонуса	C
Салметерол [201]	0,9% (95% ДИ 0,1-3,1)	Неизвестен	A
Тиотропия бромид [202]	1,7 на 100 человеко-лет	Неизвестен	B
Формотерол/ Салметерол [202]	2,41 на 100 человеко-лет	Неизвестен	B
Лекарственные средства, влияющие на мочеполовую систему			
Варденафил [203]	Описание клинического случая (n=1)	Сокращение продолжительности потенциала действия предсердий/эффективного рефрактерного периода; повышение симпатического тонуса; гипотензия (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	C
Гексопреналин [204]	Описание клинического случая (n=1)	Сокращение продолжительности потенциала действия предсердий/эффективного рефрактерного периода; повышение симпатического тонуса	C
Йохимбина гидрохлорид [205]	Описание клинического случая (n=1)	Норадренергическая блокада альфа-2- адренергических рецепторов в центральной нервной системе	C
Силденафил [206,207]	Описание клинических случаев (n=2)	Сокращение продолжительности потенциала действия предсердий/эффективного рефрактерного периода; повышение симпатического тонуса; гипотензия (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	C

Table 1. Medicines associated with the development of drug-induced atrial fibrillation and / or atrial flutter

Таблица 1. Лекарственные средства, прием которых ассоциируется с развитием лекарственно-индуцированных ФП и/или ТП (продолжение)

Лекарственное средство	Частота	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности ¹
Иммунодепрессанты			
Азатиоприн [208-210]	Описание клинических случаев (n=3)	Неизвестен	C
Метотрексат/ Этанерцепт [211]	Описание клинического случая (n=1)	Нарушения гомеостаза ионов кальция	C
Финголимод [212,213]	0,5%	Укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий	B
Циклоспорин [214,215]	Описание клинических случаев (n=2)	Неизвестен	C
Местные анестетики			
Бупивакаин [216]	Описание клинического случая (n=1)	Медленное внутрисердечное проведение; уменьшение продолжительности предсердного потенциала действия предсердий/эффективного рефрактерного периода предсердий	C
Бисфосфонаты			
Алендронат [217-220]	0,5% ОР 1,86 (95% ДИ 1,09-3,15) [217]; ОР 1,58 (95% ДИ 1,07-2,33) [218]; ОР 1,97 (95% ДИ 1,59-2,43) [219]	Медленное внутрисердечное проведение; фиброз/гипертрофия миокарда; нарушения гомеостаза кальция; высвобождение провоспалительных цитокинов; электролитные нарушения	A
Золедроновая кислота [221,222]	0,8-2,2%		A
Другие лекарственные средства			
Анаболические стероиды [223,224]	Описание клинических случаев (n=2)	Фиброз/гипертрофия миокарда; повышение симпатического тонуса	C
Кофеин [225]	Нет данных	Симпатомиметические эффекты в результате повышения уровня катехоламинов	C
Никотин [226-228]	Описание клинических случаев (n=3)	Повышение автоматизма предсердий; сокращение продолжительности потенциала действия предсердий/эффективного рефрактерного периода; повышение симпатического тонуса; фиброз/гипертрофия миокарда; сердечная недостаточность	C
¹ Определение уровня доказательств [16]: уровень А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В – данные нерандомизированных клинических исследований, проспективных обсервационных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай-контроль», метаанализа (-ов) и / или post-hoc исследований; уровень С – публикация (-и) клинического случая или серий случаев; ² Лекарственное средство не зарегистрировано в РФ для применения. 5'АМФ – 5'аденозинмонофосфат, АД – артериальное давление, АТФ-аза – аденозинтрифосфатаза, ГКС – глюкокортикоиды, ДИ – доверительный интервал, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), ОР – относительный риск, ОШ – отношение шансов, ТП – трепетание предсердий, ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа, ФП – фибрилляция предсердий, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат, ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2, ЭКГ – электрокардиограмма, АКТ – протеинкиназа В, СаМКII – Ca ²⁺ /кальмодулин-зависимая протеинкиназа II, Сх43/Сх45 – коннексоны 43 и 45, ErbB2-ErbB4 – рецептор эпидермального фактора роста человека (тип 2 и тип 4), mTOR – мишень рапамицина млекопитающих, NF-κB – ядерный фактор κB, NO – оксид азота, PI3K – ферменты фосфоинозитид-3-киназа, K ⁺ – ионы калия, Ca ²⁺ – ионы кальция.			

[187]. Лечение мелфаланом пожилых больных может приводить к развитию ЛИФП в 22% случаев [162,163] и в 6,6-8,3% случаев – у пациентов разных возрастных групп [158-161]. ЛИФП может возникнуть при лечении трастузумабом – в 19,9% случаев [173-176], доксорубицином – в 13,8% [141-145], ибрутинибом – в

12% [147-151], алектумабом – в 12,5% [134,135], ифосфамидом – в 10% случаев [155]. Частота развития ЛИФП на фоне приема ЛС для лечения заболеваний бронхолегочной системы максимальна на фоне приема теофиллина или аминофиллина – до 8,3% [188-193].

Среди кардиотонических ЛС частота ЛИФП достигает 23,3% для допамина [41,60], 18% – для добутамина [41-59] и 12% – для аденозина [22-40]. Известно, что прием антиаритмических ЛС способен также провоцировать развитие ЛИФП: пропафенона – в 6% случаев [67,79,80], амиодарона – в 9% [67-72] и флекаинида (не зарегистрирован в Российской Федерации для применения) – в 1,3% случаев [79,81,82]. Кроме того, в литературе существуют данные том, что прием других ЛС, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциирован с развитием ЛИФП, достигая 5% для верапамила [83-88] и 1,3% – для ивабрадина [90-96]. Опубликованы клинические случаи возникновения ЛИФП на фоне терапии тикагрелором [98], тиазидными диуретиками [73,97], нифедипином [89].

Риск возникновения ЛИФП также повышен при приеме противовоспалительных ЛС – метилпреднизолона (относительный риск [ОР] 2,49, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,56-3,97) [100-109] и нестероидных противовоспалительных средств (ОР 1,50, 95% ДИ 1,42-1,59) [112], а также при приеме ЛС, влияющих на центральную нервную систему: для морфина – ОР 4,37 (95% ДИ 3,56-5,36) [119-121], для трамадола – отношение шансов (ОШ) 1,35 (95% ДИ 1,16,-1,57) [131]. Частота развития ЛИФП при введении ацетилхолина может достигать 16,6% [114,115], для других ЛС, влияющих на центральную нервную систему (клозапин, оланзапин, ондансетрон, палиперидон, суматриптан, тразодон, флуоксетин), описаны лишь отдельные клинические случаи возникновения ЛИФП/ТП.

Реже встречается ЛИФП на фоне приема бисфосфонатов (в 2,2% случаев на фоне лечения золедроновой кислотой) [217-222]. Для ряда групп ЛС (ЛС, влияющие на мочеполовую систему [203-207], иммунодепрессанты [208-215], анестетики [216] и другие [223-228]) описаны лишь отдельные клинические случаи возникновения ЛИФП/ТП.

Патофизиологические механизмы

Механизмы, при помощи которых отдельные ЛС вызывают ФП или ТП, суммированы в табл. 1, однако не для всех ЛС в настоящее время они известны, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Как правило, ФП развивается вследствие воздействия фокальных триггеров электрической нестабильности миокарда, находящихся в области устьев легочных вен, что приводит к нарушению образования импульса, или в результате распространения множества независимых мелких волн возбуждения по сократительному миокарду предсердий (в том числе, с формированием феномена re-entry), приводя, в свою оче-

редь, к нарушению проводимости импульса [229]. Вышеуказанные механизмы не являются сугубо изолированными и могут сочетаться друг с другом. В соответствии с теорией множественных волн, становление ФП происходит по мере непрерывного и, вероятно, хаотического распространения в миокарде предсердий волн возбуждения из нескольких независимых эктопических триггерных зон [18]. В том случае, если количество фронтов волн не уменьшается ниже порогового уровня, создаются предпосылки для персистенции ФП. Согласно модели феномена re-entry ее функционирование зависит как минимум от двух важнейших параметров: возбудимости миокарда предсердий и его эффективного рефрактерного периода [18]. Количество одновременно сосуществующих в единицу времени волн возбуждения определяется массой миокарда предсердий и длиной волны (длина волны есть произведение скорости проведения и эффективного рефрактерного периода) [18]. Соответственно, число волн возбуждения будет больше, и вероятность непрерывного функционирования очага(-ов) re-entry и риск дебюта и персистенции ФП будет выше, если проводимость миокарда предсердий ниже, его масса больше, эффективный рефрактерный период меньше и длина волн короче [230,231]. Длина волны влияет и на развитие ТП, которое можно рассматривать как тахикардию по типу macro re-entry. В данной ситуации цепь macro re-entry включает в себя межпредсердную перегородку, боковую стенку предсердия и кавотрикуспидальный перешеек между кольцевым пространством трехстворчатого клапана и нижней поллой веной [229].

Для инициирования ФП в виде пароксизмальной формы требуется триггерный импульс. В дальнейшем для поддержания ФП и перехода ее в персистирующую и затем в перманентную форму необходимо, чтобы триггерные импульсы сначала трансформировались в функциональные очаги re-entry, а в последующем стали уже фиксированными, формируя электрофизиологический субстрат, что возможно уже при наличии структурного ремоделирования сердца [232]. Теоретически ЛИФП может возникать посредством фармакологической стимуляции, которая способствует либо образованию эктопических импульсов, либо ведет к модуляции основного субстрата за счет сокращения длины волн возбуждения в сердечной мышце, которые исходно зависят от проводимости миокарда предсердий и его эффективного рефрактерного периода [73].

Основные состояния, которые могут предрасполагать к развитию ФП, включают активацию вегетативной нервной системы, местное или системное воспаление, фиброз и растяжение миокарда предсердий. Так, например, известно, что дебюту пароксизмальной ФП часто предшествуют кратковременные изменения ве-

гетативного тонуса [233]. Как парасимпатическая, так и симпатическая активация изменяют внутриклеточную кальциевую динамику и могут сокращать продолжительность потенциала действия и рефрактерность миокарда, а катехоламины – способствовать развитию ранней и отсроченной постдеполяризации [234,235]. Например, известно, что во время симпатовагальной стимуляции снижается реполяризация предсердий на фоне транзиторного повышения кальциевого тока, что может predispose к ранней постдеполяризации и служить триггером электрической нестабильности [234,235]. Результатом этого является эктопическое возбуждение в устьях легочных вен [234,235]. Помимо этих нейрогормональных влияний, к проаритмогенным эффектам ведут структурные изменения в предсердиях и нарушения в механике последних. В экспериментальных моделях механо-электрическая обратная связь, ассоциированная с растяжением предсердий, была связана с изменениями в периоде их рефрактерности. Кроме того, фиброз миокарда предсердий может существенно модулировать их проводимость вплоть до развития проаритмического феномена re-entry. Таким образом, ФП может быть результатом ряда процессов, которые являются следствием основного патофизиологического состояния, и на которые оказывают влияние сопутствующие факторы риска. Многие ЛС, которые связаны с повышением риска развития ФП, модифицируют эти факторы риска или влияют на состояния, лежащие в основе патофизиологического механизма развития ФП [73].

В развитии ЛИФП обсуждается [18] роль множества механизмов, среди них – прямое воздействие ЛП на электрофизиологические свойства миокарда предсердий (в виде усиления эктопической электрической активности, замедления атриальной проводимости, укорочение эффективного рефрактерного периода и/или потенциала действия), прямое повреждение миокарда (фиброз, гипертрофия, ишемия, СН, нарушение сопряжения кальций-зависимых процессов, индукция воспаления и, соответственно, миокардита, перикардита), влияние на тонус его симпатической и парасимпатической иннервации, стимуляция высвобождения провоспалительных цитокинов, потенцирование оксидативного стресса и ионного дисбаланса. В дополнение к этому ЛС могут усиливать изначально существующие электрические нарушения в миокарде (например, при наличии исходной суправентрикулярной экстрасистолы) посредством его электрофизиологического и структурного ремоделирования [18].

Механизмы развития ФП и ТП на фоне приема противоопухолевых ЛС очень подробно описали Х. Yang с соавт. [176]. В числе этих механизмов – электрофизиологическое ремоделирование миокарда, воспаление, иммунный ответ, а также продукция ак-

тивных форм кислорода и апоптоз [236,237]. Влияние противоопухолевых ЛС на электрофизиологическое ремоделирование может происходить за счет нарушения оттока K^+ из клетки и работы Na^+ и Ca^{2+} каналов. Эти изменения приводят к укорочению потенциала действия и сокращению предсердного рефрактерного периода и, следовательно, к индукции ФП [238]. В значительной степени электрофизиологическое ремоделирование также может быть связано с перегрузкой кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} в результате их высвобождения из саркоплазматического ретикулума во время диастолы, что является ключевым звеном в инициации ФП [239-246]. Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMKII) играет жизненно важную роль в развитии ФП, регулируя ионные каналы кардиомиоцитов и кальмодулин [242,247], а прием некоторых противоопухолевых ЛС может вызывать CaMKII-опосредованную утечку Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и, следовательно, приводить к развитию ФП [248].

В контексте применения противоопухолевых ЛС, следует отметить, что в инициации, поддержании и прогрессировании ФП хорошо изучена роль воспаления [249]: повышение уровня ряда медиаторов воспаления приводит к электрическому и структурному ремоделированию миокарда, среди них С-реактивный белок, интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-2, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и др. [250,251]. С другой стороны, к структурному ремоделированию предсердий может приводить системное воспаление, которое непосредственно связано с онкологической патологией в результате нарушения гомеостаза ФНО- α , транскрипционного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) и фактора торможения миграции макрофагов [252]. NF- κ B, являясь редокс-чувствительным фактором транскрипции, вызывает воспаление и структурное ремоделирование путем активации ФНО- α , индуцируемого синтазой оксида азота и ИЛ- β [253]. Для ряда противоопухолевых ЛС была выявлена кардиотоксичность через активацию ФНО- α и NF- κ B [254], а также в результате изменения экспрессии некоторых цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α , что в свою очередь способствует развитию ФП [255].

Прием некоторых противоопухолевых ЛС может запускать механизм окислительного стресса в результате продуцирования супероксид-аниона ($O_2^{\cdot-}$), пероксида водорода (H_2O_2) и гидроксильных радикалов ($OH^{\cdot}$) через серию процессов переноса электронов под действием различных редуктаз и NADH-дегидрогеназ [256,257]. Эти свободные радикалы вызывает митохондриальное и микросомальное перекисное окисление липидов, которое повреждает различные клетки организма, включая кардиомиоциты. Производство

активных форм кислорода является одним из основных факторов кардиотоксических побочных эффектов, в том числе, противоопухолевых ЛС. Например, увеличение продукции активных форм кислорода находит свое отражение в повреждении митохондриальной ДНК, подавлении образования оксида азота (NO), в изменении экспрессии генов и нарушении баланса процессов аутофагии [258,259].

Биологическая роль процессов апоптоза заключается в элиминации старых и дефектных (поврежденных, мутантных, инфицированных) клеток и поддержании многих клеточных функций. Окислительный стресс повышает чувствительность организма к воздействию неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды и усугубляет последствия их влияния [260]. Это не только связано с возникновением и развитием различных заболеваний, но также имеет тесную связь с апоптозом [261], причем, в этом процессе главную роль играют ионы Ca^{2+} . Противоопухолевые препараты стимулируют формирование окислительного стресса в кардиомиоцитах, приводя к накоплению активных форм кислорода в их цитоплазме, что открывает рианодин-чувствительные каналы (класс кальциевых каналов) в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов с высвобождением массивного пула ионов Ca^{2+} во внутриклеточную среду. В таких условиях система элиминации ионов Ca^{2+} из кардиомиоцитов выходит из строя, что еще больше увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} [262]. Повышение концентрации ионов Ca^{2+} во внутриклеточной среде кардиомиоцитов сначала вызывает изменения потенциала митохондриальной мембраны, а затем – митохондриальный отек и разрыв наружной мембраны, что приводит к высвобождению цитохрома C и факторов, индуцирующих апоптоз, запуская тем самым непосредственно апоптоз кардиомиоцитов [263].

Предложены потенциальные механизмы развития ФП и на фоне других ЛС [264]. Так, препараты, стимулирующие β -адренорецепторы, реализуют такое влияние за счет укорочения эффективного рефрактерного периода миокарда предсердий, увеличения содержания циклического аденозинмонофосфата и кальция в цитозоле, повышения автоматизма клеточных элементов сердца и потенцирования постдеполяризации области устья легочных вен [264]. Аденозин сходным образом укорачивает эффективный рефрактерный период предсердий и стимулирует эктопическую активность в зоне устьев легочных вен. Алкоголь усиливает способствует гиперсимпатикотонии, укорачивает эффективный рефрактерный период, увеличивает электромеханическую задержку между предсердиями, а также может повышать тонус блуждающего нерва. Эффекты бисфосфонатов в контексте ЛИФП требуют дальнейшего изучения, однако считается, что эти ЛС,

в дополнение к укорочению рефрактерного периода и потенциала действия, могут вести к высвобождению провоспалительных цитокинов, а амиодарон может приводить к ЛИФП через развитие тиреотоксикоза [264].

Факторы риска

Общие факторы риска развития ЛИФП или ТП окончательно не установлены, и в настоящее время продолжают изучаться, тем не менее, существуют данные о факторах риска развития ЛИФП/ТП на фоне терапии отдельными ЛС. Так, результаты исследования S. Strickberger и соавт. [22] показали, что примерно у 10% пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта при рецидивировании пароксизмальной наджелудочковой тахикардии внутривенное введение аденозина чаще сопровождается возникновением ЛИФП. Было отмечено, что после купирования пароксизмальной наджелудочковой тахикардии введением аденозина у пациентов, у которых затем возникала ФП, на фоне приема аденозина статистически значимо чаще встречались преждевременные предсердные комплексы (в 100% случаев) по сравнению с больными, у которых ЛИФП не развивалась (58% случаев, $p < 0,001$), следовательно, их наличие, по мнению авторов, может являться предиктором ФП, вызванной приемом аденозина. В то же время по данным этого исследования ЛИФП на фоне введения аденозина не ассоциирована с полом или возрастом пациентов, наличием ФП/ТП в анамнезе, а также с типом аритмии, по поводу которой был назначен аденозин.

Независимые факторы риска для ФП, вызванной приемом добутамина, включают возраст (ОШ 1,37 на каждые 10 лет; 95% ДИ 1,13-1,65), наличие ФП в анамнезе (ОШ 18,4; 95% ДИ 12,2-27,7), а также наличие в анамнезе одновременно ФП и СН (ОШ 7,98; 95% ДИ 4,11-15,5) [59]. Факторы риска для развития ФП, возникающей во время проведения стресс-эхокардиографии на фоне приема добутамина, включают АГ, гипертрофию миокарда левого желудочка, увеличение диаметра левого предсердия, наличие митральной регургитации [43,59]. Самым сильным предиктором индуцированной добутином ФП является наличие ФП в анамнезе [43,59].

Увеличение размера левого предсердия (> 40 мм) может быть фактором риска развития вызванного приемом амиодарона ТП, тогда как возраст, пол, наличие структурных заболеваний сердца, функция левого желудочка или продолжительность исходно существующей ФП не оказывали влияния на риск ее развития [67].

Риск развития новых случаев ФП на фоне применения высоких доз ГКС повышен у пациентов с такой сопутствующей патологией, как бронхиальная астма,

хроническая обструктивная болезнь легких (ОШ 4,02; 95% ДИ 2,07-7,81), ревматические, аллергические заболевания или гемобластозы (ОШ 7,90; 95% ДИ 4,47-13,98) [108].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Клиническая картина. Симптомы ЛИФП/ТП идентичны таковым при ФП/ТП другого генеза и обусловлены выраженностью тахикардии и влиянием на параметры центральной гемодинамики (уровень артериального давления и сердечный выброс). К ним относятся [16]: усталость, ощущение сердцебиения, головокружение, одышка, гипотония, боль в грудной клетке (особенно, если у пациента имеется ишемическая болезнь сердца), симптомы СН, предобморочные состояния, обмороки. По большому счету симптомы ЛИФП/ТП неотличимы друг от друга (и от ряда других тахикардий).

Время дебюта ЛИФП/ТП варьирует в зависимости от конкретного ЛС. Например, индуцированная аденозином ФП/ТП, начинается в течение 1 мин после его введения [24], ТП, индуцированное амиодароном или пропафеноном, возникает в среднем через $5 \pm 5,5$ мес после начала лечения данными препаратами, в то время как ТП, индуцированное флекаинидом (не зарегистрирован в РФ для применения), было зарегистрировано в среднем уже через 2 мес после иницирования терапии [67,81].

Продолжительность эпизодов ЛИФП/ТП также различается при приеме конкретных ЛС: в случае ФП, связанной с приемом альбутерола, эпизод длился несколько часов, тогда как ТП, связанное с приемом амиодарона или пропафенона может потребовать специального лечения для купирования приступа аритмии [81,265].

Симптомы, обусловленные развитием ЛИФП/ТП, потенциально могут вызвать необходимость госпитализации пациента, в том числе, в реанимационное отделение, хотя о длительном пребывании в стационаре в результате возникновения ЛИФП/ТП в литературных источниках не сообщается. Теоретически ЛИФП может привести к развитию инсульта, однако таких данных в настоящее время в литературе также не представлено, так же, как и не сообщается о летальных исходах в связи с развитием ЛИФП/ТП [16].

Диагностика. Для диагностики ЛИФП/ТП и в целом для диагностики ФП/ТП необходимо проведение ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ, а также эхокардиографии для исключения структурной патологии сердца и оценки систолической и диастолической функции миокарда [16]. Для выявления именно лекарственно-индуцированного характера ФП/ТП необходимо установить временную связь с приемом подозреваемого

препарата, и, если в случае с ФП, связанной с приемом аденозина, такая связь очевидна [17], то в других случаях необходим тщательный сбор фармакологического анамнеза по специальным алгоритмам [16, 266].

Дифференциальный диагноз следует проводить с ФП/ТП, обусловленными другими причинами, а также другими нарушениями ритма и проводимости (синусовой тахикардией, предсердной тахикардией, атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией, функциональной тахикардией и желудочковой тахикардией) [16]. Наличие ЛИФП/ТП более вероятно при назначении тех ЛС, которые, согласно инструкции по медицинскому применению и/или по литературным данным, могут вызвать развитие ФП/ТП, особенно у пациентов, которые не имеют факторов риска развития ФП/ТП, не связанных с приемом ЛС (например, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, СН, порок сердца или гипертиреоз), или у тех, кто перенес операцию на грудной клетке в предшествующие 2-5 дней.

Лечение. Для лечения ЛИФП/ТП необходимо прекратить прием ЛС, предположительно вызвавшего ФП/ТП, если это возможно [16]. В ряде случаев ФП, вызванная аденозином, купировалась, спонтанно-синусовый ритм восстанавливался в 67% случаев, и лишь только в 33% случаев требовалось проведение кардиоверсии [22], поэтому в случае ФП, связанной с приемом аденозина, специального лечения может не потребоваться. Пациентам, у которых синусовый ритм не восстановился спонтанно, рекомендуется медикаментозная кардиоверсия [229]. ЛС для медикаментозной кардиоверсии включают амиодарон и пропафенон, а также дофетилид, флекаинид и ибутилид (не зарегистрированы в РФ для применения) [1,16]. Если ФП была вызвана ЛС, блокирующим натриевые каналы (амиодарон, пропафенон или флекаинид (не зарегистрирован в РФ для применения)), для восстановления синусового ритма рекомендуется электрическая кардиоверсия или в/в введение ибутилида (не зарегистрирован в РФ для применения). Пациентам с сохраненной фракцией выброса левого желудочка можно вводить β -адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов (БКК) внутривенно. Из БКК предпочтение отдается дилтиазему, а не верапамилу из-за более низкого риска симптоматической гипотонии [267]. У пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка следует избегать внутривенного введения БКК и β -адреноблокаторов из-за высокого риска развития декомпенсации СН, им рекомендуют внутривенное введение дигоксина или амиодарона [229]. У пациентов с тахисистолической формой ФП, у которых медикаментозная пульс-урежающая терапия оказалась неэффективна, показана электрическая кардиоверсия [1].

Следует помнить, что если пароксизм ФП продолжается более 48 ч или длительность эпизода ФП неизвестна, до проведения электрической или медикаментозной кардиоверсии пациентам необходимо выполнить чрезпищеводную эхокардиографию для исключения наличия тромба в полости левого предсердия [1, 16]. Необходимо отметить, что эффективность медикаментозной антиаритмической терапии при ЛИФП/ТП в специальных исследованиях не изучалась, но, если медикаментозная антиаритмическая терапия не привела к восстановлению синусового ритма необходима электрическая кардиоверсия [16].

У пациентов с ФП, у которых развивается ТП, индуцированная амиодароном или пропafenоном, для купирования использовалась радиочастотная катетерная абляция перешейка между трикуспидальным кольцом и нижней полой веной, позволяя пациентам оставаться на антиаритмической лекарственной терапии для продолжения лечения ФП [67, 72]. С.Т. Tai и соавт. [67] сообщили об успешной радиочастотной катетерной абляции для лечения ЛИФП у 90-100% пациентов: пароксизмы не рецидивировали у 14 из 15 пациентов в течение 1 года наблюдения.

Если ЛИФП/ТП является результатом передозировки теофиллина, можно назначить активированный уголь [268], в качестве альтернативы может быть проведен постоянный гемодиализ с фильтрацией [192].

Наличие кардиотоксических эффектов на фоне применения противоопухолевых ЛС требует мультидисциплинарного подхода, необходимо совместное ведение пациента кардиологом и онкогематологом (в зарубежной литературе – Cardio-Onco-Hematology Team) [269]. Для снижения частоты возникновения ФП на фоне приема противоопухолевых ЛС необходимо выявлять и корректировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также диагностировать и лечить сопутствующие заболевания, ассоциированные с повышенным риском развития ФП. Ни наличие ФП (в настоящий момент или в анамнезе), ни наличие факторов риска развития ФП не являются противопоказаниями для лечения противоопухолевыми ЛС, но в такой ситуации необходимо более частое мониторирование состояния пациента на предмет развития кардиотоксических нежелательных реакций, особенно, для пациентов с уже диагностированной ФП. Пациенты с впервые диагностированной ФП должны быть незамедлительно обследованы кардиологом и онкогематологом для выработки оптимальной стратегии лечения, чтобы предотвратить перерывы в терапии онкологического заболевания. При этом для большинства пациентов, проходящих активную терапию онкологического заболевания, стратегия контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) считается более предпочтительной, чем стратегия контроля ритма, по-

скольку восстановление ритма в этот период редко бывает успешным [269].

Варианты медикаментозного лечения ЛИФП/ТП [16, 229] включают:

- амиодарон¹ – нагрузочная доза: 150 мг внутривенно в течение 10 мин; поддерживающая инфузия: 1 мг/мин непрерывная инфузия внутривенно в течение 6 ч, 0,5 мг/мин непрерывная инфузия внутривенно в течение 18 ч.
- флекаинид¹ (не зарегистрирован в РФ для применения) – 200-300 мг разовая пероральная доза;
- ибутилид (не зарегистрирован в РФ для применения) – 1 мг в/в в течение 10 мин; повторить со второй дозой 1 мг через 10 мин после первой дозы, если ФП сохраняется;
- пропafenон¹ – 600 мг однократная пероральная доза.

При решении вопроса о назначении антитромботической терапии следует руководствоваться показателями шкалы CHA₂DS₂-VASc, тем не менее, лечение должно быть строго индивидуальным с учетом риска развития кровотечений [1]. Терапия антагонистами витамина К (ABK) обычно проблематична из-за сложности обеспечения стабильных значений международного нормализованного отношения и риска межлекарственных взаимодействий. Для пациентов с механическими сердечными клапанами или ревматическим митральным стенозом средней и тяжелой степени тяжести решение о продолжении лечения ABK или о переходе на длительную внутривенную терапию антикоагулянтами следует принимать в индивидуальном порядке. Информации об использовании прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) при возникновении ЛИФП обнаружить не удалось, однако ПОАК считаются относительно безопасными и могут быть препаратами выбора у пациентов с неклапанной ФП. Выбор конкретного ПОАК должен быть также строго индивидуален для каждого пациента, при этом необходимо учитывать потенциальные межлекарственные взаимодействия, наличие сопутствующих заболеваний, возраст пациента и скорость клубочковой фильтрации [270, 271].

Профилактика. Конкретные меры профилактики для предотвращения ЛИФП/ТП не определены. Пациенты, принимающие ЛС, которые могут вызывать ЛИФП/ТП, должны быть проинструктированы о том, что данное ЛС в редких случаях может привести к ускорению сердечного ритма (учащению пульса), по-

Примечание: ¹ если причиной ЛИФП является препарат, блокирующий натриевые каналы (амиодарон, пропafenон или флекаинид (не зарегистрирован в РФ для применения)), необходимо избегать использования для купирования приступов ЛС, блокирующих натриевые каналы. В этом случае необходимо назначать электрическую кардиоверсию или внутривенное введение ибутилида (не зарегистрирован в РФ для применения).

явлению ощущения «неровного» биения сердца, перебоев в работе сердца. Пациентам следует рекомендовать измерять свой пульс ежедневно, также им следует дать указание проконсультироваться с врачом, если ЧСС увеличивается до 100-120 уд/мин и/или если они ощущают учащенное сердцебиение, головокружение, усталость, слабость, нехватку воздуха или боли в груди и/или если у них появились обмороки [16].

Заключение

Таким образом, анализ данных, имеющихся в литературе, показал, что разные группы ЛС могут вызывать ЛИФП/ТП. Чаще всего ЛИФП/ТП возникает на фоне приема противоопухолевых ЛС, ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы и бронхолегочной системы. Реже ЛИФП/ТП возникает на фоне приема противовоспалительных ЛС, иммунодепрессантов, бисфосфонатов, ЛС, влияющих на мочеполовую систему и других групп ЛС.

Механизмы, при помощи которых ЛС вызывают ФП или ТП, известны не для всех ЛС, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения, т. к. многие ЛС, которые связаны с повышением риска ФП, формируют классические факторы риска развития ФП или влияют на состояния, лежащие в основе патофизиологического механизма развития ФП.

Основные факторы риска развития ЛИФП или ТП окончательно не установлены и в настоящее время продолжают изучаться, тем не менее, существуют данные о факторах риска развития ЛИФП/ТП на фоне терапии отдельными ЛС. У пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта при рецидивировании пароксизмальной наджелудочковой тахикардии внутривенное введение аденозина чаще сопровождается возникновением ЛИФП. Самым сильным предиктором ФП, индуцированной добутамином, является наличие ФП в анамнезе, для развития ФП на фоне приема добутина, возникающей во время проведения стресс-эхокардиографии, факторами риска могут стать: АГ, гипертрофия миокарда левого желудочка, увеличение диаметра левого предсердия или наличие митральной регургитации. ФП, связанная с приемом амиодарона, чаще встречается при увеличении размеров левого предсердия (>40 мм). Риск развития новых случаев ФП на фоне применения высоких доз ГКС повышен у пациентов с такой сопутствующей патологией, как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, ревматические, аллергические заболевания или гемобластозы.

Симптомы ЛИФП/ТП идентичны таковым при ФП/ТП другого генеза, и обусловлены выраженностью тахикардии и влиянием на параметры центральной гемодинамики (уровень артериального давления и сердечный выброс). Для диагностики ЛИФП/ТП, так же, как и в целом для диагностики ФП/ТП необходимо проведение ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ и эхокардиографии. Дифференциальный диагноз следует проводить с ФП/ТП, которые могут быть вызваны иными причинами, а также с другими нарушениями ритма и проводимости.

Лечение нежелательной лекарственной реакции в виде ЛИФП/ТП основывается на принципах быстрого распознавания и немедленной отмены препаратов (если это возможно), применение которых явилось вероятной причиной развития ФП/ТП. Если не произошло спонтанного восстановления синусового ритма после отмены ЛС, может потребоваться медикаментозная или электрическая кардиоверсия в зависимости от конкретной клинической ситуации. В некоторых случаях, стратегия контроля ЧСС может быть предпочтительнее, чем стратегия контроля ритма.

Для профилактики ЛИФП/ТП необходимо проинструктировать пациентов, принимающих ЛС, которые потенциально могут вызвать ЛИФП/ТП, что данное ЛС в редких случаях может привести к ускорению сердечного ритма, рекомендовать измерять свой пульс ежедневно и обратиться к врачу при ухудшении самочувствия.

В связи с многообразием ЛС, которые потенциально могут стать причиной развития ФП/ТП, важно повышать информированность практикующих врачей разных специальностей о возможности развития такой нежелательной лекарственной реакции. Кроме того, необходимо проведение дальнейших исследований в данном направлении для понимания патофизиологических механизмов и факторов риска развития ЛИФП/ТП, а также разработки более четких алгоритмов лечения и профилактики этой нежелательной лекарственной реакции.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Информация о финансировании. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Financing information. The work was carried out without the involvement of grants and financial support from public, non-profit and commercial organizations.

References / Литература

- 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-78. DOI:10.1093/eurpace/euw295.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52. DOI:10.1161/01.cir.98.10.946.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The Am J Med*. 2002;113(5):359-64. DOI:10.1016/S0002-9343(02)01236-6.
- Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case control study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehs469.
- Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44(11):3103-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.00232.
- Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001486. DOI:10.1161/JAHA.114.001486.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.00511.
- Wolf PA, Abbott R, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8. DOI:10.1161/01.str.22.8.983.
- Granada J, Uribe W, Chyou PH, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2242-6. DOI:10.1016/S0735-1097(00)00982-7.
- Halligan SC, Gersh BJ, Brown RD Jr, et al. The natural history of lone atrial flutter. *Ann Intern Med*. 2004;140(4):265-8. DOI:10.7326/0003-4819-140-4-200402170-00008.
- Atrial fibrillation and flutter. Clinical guidelines (2020) [cited 2021 Jul 30]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf (In Russ.) [Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 г. [цитировано 30.06.2021]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf].
- Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, et al. The G-protein-gated potassium current I_K(A_{Ch}) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112(24):3697-706. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.575332.
- Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, et al. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*. 1999;85(5):428-36. DOI:10.1161/01.res.85.5.428.
- van der Hooft CS, Heeringa J, van HG, et al. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2117-24. DOI:10.1016/j.jacc.2004.08.053.
- Tisdale JE, Miller DA. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
- Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Komarova AG, et al. Drug-induced atrial fibrillation associated with the intake of cardiovascular drugs. *Siberian Medical Review*. 2020;(6):5-13. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Черняева М.С., Комарова А.Г., и др. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с приемом сердечно-сосудистых лекарственных средств. Сибирское Медицинское Обозрение. 2020;(6):5-13]. DOI:10.20333/2500136-2020-6-5-13.
- Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Drug-induced atrial fibrillation: does it matter? *Discovery Medicine*. 2012;14(78):295-9.
- Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Maslennikova OM, et al. Drug-induced atrial fibrillation / flutter associated with the use of drugs that affect the central nervous system. *Pharmateca*. 2021;(3):10-7 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Черняева М.С., Масленикова О.М., и др. Лекарственно-индуцированная фибрилляция/трепетание предсердий, ассоциированная с приемом лекарственных средств, влияющих на центральную нервную систему. Фарматека. 2021;(3):10-7]. DOI:10.18565/pharmateca.
- Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Kochetkov AI, et al. Drug-induced atrial fibrillation associated with the use of anticancer drugs. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):178-90. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Черняева М.С., Кочетков А.И., и др. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с применением противоопухолевых лекарственных средств. Безопасность и Риск Фармакотерапии. 2020;8(4):178-90]. DOI:10.30895/2312-7821-2020-8-4-178-190.
- Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Bakhteeva DI, et al. Some groups of drugs which use is associated with development of drug-induced atrial fibrillation. *Medical Alphabet*. 2021;1(11):20-28. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Черняева М.С., Бахтеева Д.И., и др. Отдельные группы лекарственных средств, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий. Медицинский Алфавит. 2021;1(11):20-28]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-11-20-28.
- Strickberger SA, Man KC, Daoud EG. Adenosine-induced Atrial Arrhythmia: A Prospective Analysis. *Ann Intern Med*. 1997;127(6):417-22. DOI:10.7326/0003-4819-127-6-199709150-00001.
- Glatter KA, Cheng J, Dorostkar P, et al. Electrophysiologic effects of adenosine in patients with supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1999;99(8):1034-40. DOI:10.1161/01.cir.99.8.1034.
- Camaiti A, Pieralli F, Olivetto I, et al. Prospective evaluation of adenosine-induced proarrhythmia in the emergency room. *Eur J Emerg Med*. 2001;8(2):99-105 DOI:10.1097/00063110-200106000-00005.
- Belhassen B, Pelleg A, Shoshani D. Atrial Fibrillation Induced by Adenosine Triphosphate. *Am J Cardiol*. 1984;53(9):1405-6. DOI:10.1016/0002-9149(84)90104-8.
- Garratt CJ, Antoniou A, Griffith MJ, Ward DE. Use of Intravenous Adenosine in Sinus Rhythm as a Diagnostic Test for Latent Preexcitation. *Am J Cardiol*. 1990;65(13):868-73. DOI:10.1016/0002-9149(90)91428-9.
- Meurer MK. A 21-year-old Woman With Rapid Atrial Fibrillation After Adenosine Administration. *J Emerg Nurs*. 1991;17(3):135-6.
- Cowell RP, Paul VE, Isley CD. Haemodynamic Deterioration After Treatment With Adenosine. *Br Heart J*. 1994;71(6):569-71. DOI:10.1136/hrt.71.6.569.
- Crosson JE, Etheridge SP, Milstein S. Therapeutic and Diagnostic Utility of Adenosine During Tachycardia Evaluation in Children. *Am J Cardiol*. 1994;74(2):155-60. DOI:10.1016/0002-9149(94)90089-2.
- Tebbenjohannis J, Pfeiffer D, Schumacher B, et al. Intravenous Adenosine During Atrioventricular Reentrant Tachycardia: Induction of Atrial Fibrillation With Rapid Conduction Over an Accessory Pathway. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18(4):743-6. DOI:10.1111/j.1540-8159.1995.tb04673.x.
- Silverman AJ, Machado C, Baga JJ, et al. Adenosine-induced Atrial Fibrillation. *Am J Emerg Med*. 1996;14(3):300-1. DOI:10.1016/S0735-6757(96)90182-5.
- Kaplan IV, Kaplan AV, Fisher JD. Adenosine Induced Atrial Fibrillation Precipitating Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(1):140-1. DOI:10.1111/j.1540-8159.2000.tb00662.x.
- Israel C, Klingeneben T, Grönefeld G. Adenosine-induced Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11(7):825. DOI:10.1111/j.1540-8167.2000.tb00057.x.
- Jonathan RK, Ronn ET, Maully JSh, et al. Induction of Atrial Fibrillation After the Routine Use of Adenosine. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22(2):113-5. DOI:10.1097/01.ped.0000199558.88733.49.
- Matthew C, Jaffar R, Assad M. Atrial Fibrillation During Adenosine Pharmacologic Stress Testing. *J Nucl Cardiol*. 2006;13(4):576-81. DOI:10.1016/j.nuclcard.2006.05.006.
- Stubert T, Lim PB, O'Neill MD, Peters NS. Ultra Rapid Local Activity in Adenosine-Induced Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(5):566-7. DOI:10.1111/j.1540-8167.2007.01044.x.
- Kanei Y, Hanon S, Van-Tosh A, Schweitzer P. Adenosine-induced Atrial Fibrillation During Pharmacologic Stress Testing: Report of Eight Cases and Review of the Literature. *Int J Cardiol*. 2008;129(1):e15-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.05.090.
- Turley AJ, Murray S, Thambyrajah J. Pre-excited Atrial Fibrillation Triggered by Intravenous Adenosine: A Commonly Used Drug With Potentially Life-Threatening Adverse Effects. *Emerg Med J*. 2008;25(1):46-8. DOI:10.1136/emj.2007.051227.
- Park E, Price A, Vidovich MI. Adenosine-induced Atrial Fibrillation During Fractional Flow Reserve Measurement. *Cardiol J*. 2012;19(6):650-1. DOI:10.5603/cj.2012.0121.
- Hoyt WJ Jr, Thomas PE, Snyder CS. Induction of Atrial Fibrillation With Adenosine During a Transesophageal Electrophysiology Study to Risk Stratify a Patient With Asymptomatic Ventricular Preexcitation. *Congenit Heart Dis*. 2013;8(4):E99-E101. DOI:10.1111/j.1747-0803.2012.00682.x.
- Salara V, Mehta NJ, Abdul-Aziz S, et al. Role of postoperative use of adrenergic drugs in occurrence of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Clin Cardiol*. 2005;28(3):131-5. DOI:10.1002/clc.4960280306.
- Kane GC, Hepinstall MJ, Kidd GM, et al. Safety of stress echocardiography supervised by registered nurses: results of a 2-year audit of 15,404 patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(4):337-41. DOI:10.1016/j.echo.2007.08.028.
- Carasso S, Sandach A, Kuperstein R, et al. Atrial fibrillation in dobutamine stress echocardiography. *Int J Cardiol*. 2006;111(1):53-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2005.07.001.
- Mertes H, Sabada SG, Ryan T, et al. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118 patients. *Circulation*. 1993;88:15-9. DOI:10.1161/01.cir.88.1.15.
- Secknus MA, Marwick TH. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3,011 studies over 5 years. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(6):1234-40. DOI:10.1016/S0735-1097(97)00039-9.
- Feneck RO, Sherry KM, Withington PS, et al. Comparison of the Hemodynamic Effects of Milrinone With Dobutamine in Patients After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15(3):30615. DOI:10.1053/jcan.2001.23274.
- Baig MW, Sheard K, Thorley PJ, et al. The Use of Dobutamine Stress Thallium Scintigraphy in the Diagnosis of Syndrome X. *Postgrad Med J*. 1992;68 Suppl 2:S20-4.
- Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, et al. Safety of Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography in Patients With Suspected or Proven Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 1994;73(7):456-9. DOI:10.1016/0002-9149(94)90675-0.
- Wirtz CE. Sustained Atrial Fibrillation After Dobutamine Stress Echocardiography in an Older Patient With Left Atrial Enlargement. *West J Med*. 1995;162(3):268-9.
- Cornel JH, Balk AH, Boersma E, et al. Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9(1):27-32. DOI:10.1016/S0894-7317(96)90101-7.
- Yeo TC, Ng WL, Ling LH, et al. Dobutamine stress echocardiography in the elderly Asian patients. *Ann Acad Med Singap*. 1997;26(2):165-7.
- Pezzano A, Gentile F, Mantero A, et al. [RITED (Registrolitiano Test Eco-Dobutamina): side effects and complications of echo-dobutamine stress test in 3041 examinations]. *Giornale Italiano di Cardiologia*. 1998;28(2):102-11 (In Italian).
- Elhendy A, van Dorburg RT, Bax JJ, et al. Safety, hemodynamic profile, and feasibility of dobutamine stress technetium myocardial perfusion single-photon emission CT imaging for evaluation of coronary artery disease in the elderly. *Chest*. 2000;117(3):649-56. DOI:10.1378/chest.117.3.649.

54. Coisne D, Donal E, Torremocha F, et al. Dobutamine stress echocardiography response of asymptomatic patients with diabetes. *Echocardiography*. 2001;18(5):373-9. DOI:10.1046/j.1540-8175.2001.00373.x.
55. Cortigiani L, Zanetti L, Bigi R, et al. Safety and feasibility of dobutamine and dipyridamole stress echocardiography in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2002;20(7):1423-9. DOI:10.1097/00004872-200207000-00030.
56. Wahl A, Paetsch I, Gollesch A, et al. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1230-6. DOI:10.1016/j.ehj.2003.11.018.
57. Onorati F, Renzulli A, De Feo M, et al. Perioperative enoximone infusion improves cardiac enzyme release after CABG. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(4):409-14. DOI:10.1053/j.jvca.2004.05.016.
58. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297(17):1883-91. DOI:10.1001/jama.297.17.1883.
59. Sheldon SH, Askew JW 3rd, Klarich KW, et al. Occurrence of atrial fibrillation during dobutamine stress echocardiography: incidence, risk factors, and outcomes. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(1):86-90. DOI:10.1016/j.echo.2010.10.008.
60. Argallous M, Motta P, Khandwala F, et al. "Renal dose" dopamine is associated with the risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1327-32. DOI:10.1097/01.ccm.0000166876.41694.ca.
61. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(12):1541-7. DOI:10.1001/jama.287.12.1541.
62. Wright EM, Sherry KM. Clinical and haemodynamic effects of milrinone in the treatment of low cardiac output after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 1991;67(5):585-90. DOI:10.1093/bja/67.5.585.
63. Feneck RO. Intravenous milrinone following cardiac surgery: II. Influence of baseline hemodynamics and patient factors on therapeutic response. The European Milrinone Multicentre Trial Group. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992;6(5):563-7. DOI:10.1016/1053-0770(92)90098-r.
64. Fleming GA, Murray KT, Yu C, et al. Milrinone use is associated with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation*. 2008;118(16):1619-25. DOI:10.1161/CIRCULATION-AHA.108.790162.
65. Smith AH, Owen J, Borgman KY, et al. Relation of milrinone after surgery for congenital heart disease to significant postoperative tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 2011;108(11):1620-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.07.023.
66. Acharya D, Sanam K, Revilla-Martinez M, et al. Infections, Arrhythmias, and Hospitalizations on Home Intravenous Inotropic Therapy. *Am J Cardiol*. 2016;117(6):952-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.12.030.
67. Tai CT, Chiang CE, Lee SH, et al. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(9):1180-7. DOI:10.1111/j.1540-8167.1999.tb00293.x.
68. Donald HSC, Melissa SD. Paroxysmal Atrial Fibrillation Precipitated by Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Five Months After Cessation of Therapy. *J Emerg Med*. 2006;31(1):61-4. DOI:10.1016/j.jemermed.2005.08.011.
69. Ibrahim HK, Talat Y, Bulent MK. Atrial Fibrillation Due to Late Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *Clin Drug Investig*. 2008;28(8):527-31. DOI:10.2165/00044011-200828080-00008.
70. Ostroumova OD, Kachan VO, Kochetkov AI, Krasnov GS. Drug-induced hypothyroidism. *Pharmateca*. 2020;27(3):107-17 (In Russ.). [Остроумова О.Д., Качан В.О., Кочетков А.И., Краснов Г.С. Лекарственно-индуцированный гипотиреоз. *Фарматека*. 2020;27(3):107-17]. DOI:10.18565/pharmateca.2020.3.107-117.
71. Gaisnenok OV. Cardiac arrhythmias in medical practice: clinical case of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2 as a cause of recurrent atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(4):518-21 (In Russ.). [Гайсёнок О.В. Нарушения сердечного ритма в реальной врачебной практике: амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа как причина рецидивирующей фибрилляции предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010;6(4):518-21]. DOI:10.20996/1819-6446-2010-6-4-518-521.
72. Reithmann C, Hoffmann E, Spitzberger G, et al. Catheter Ablation of Atrial Flutter Due to Amiodarone Therapy for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2000;21(7):565-72. DOI:10.1053/ehj.1999.1865.
73. Kaakeh Y, Overholser BR, Lopshire JC, Tisdale E. Drug-Induced Atrial Fibrillation. *Drugs*. 2012;72(12):1617-30. DOI:10.2165/11633140-000000000-00000.
74. Tamargo J, Delpon E, Caballero R. The safety of digoxin as a pharmacological treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(3):453-67. DOI:10.1517/14740338.5.3.453.
75. Sticherling C, Oral H, Horrocks J, et al. Effects of digoxin on acute, atrial fibrillation-induced changes in atrial refractoriness. *Circulation*. 2000;102(20):2503-8. DOI:10.1161/01.cir.102.20.2503.
76. Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *New Engl J Med*. 1997;336(8):525-33. DOI:10.1056/NEJM199702203360801.
77. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289(7):871-8. DOI:10.1001/jama.289.7.871.
78. 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. *Kardiologia*. 2018;58(65):8-158 (In Russ.). [Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(65):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.
79. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, et al. Class IC antiarrhythmic drug induced atrial flutter: electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long term outcome after right atrial isthmus ablation. *Heart*. 2001;85(4):424-9. DOI:10.1136/heart.85.4.424.
80. Murdock CJ. Atrial Flutter in Patients Treated for Atrial Fibrillation With Propafenone. *Am J Cardiol*. 1990;66(7):755-7. DOI:10.1016/0002-9149(90)91144-u.
81. Feld GK, Chen PS, Nicod P, et al. Possible atrial proarrhythmic effects of class 1C antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol*. 1990;66(3):378-83. DOI:10.1016/0002-9149(90)90856-v.
82. Aliot E, De Roy L, Capucci A, et al. Safety of a controlled-release flecainide acetate formulation in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation in outpatients. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2003;52(1):34-40. DOI:10.1016/s0003-3928(02)00183-x.
83. Shenasa M, Kus T, Fromer M, et al. Effect of intravenous and oral calcium antagonists (diltiazem and verapamil) on sustenance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1988;62(7):403-7. DOI:10.1016/0002-9149(88)90967-8.
84. Doiuchi J, Hamada M, Ochi T, et al. Adverse effects of atrial fibrillation and syncope induced by calcium-channel blockers in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 1985;8(3):176-9. DOI:10.1002/clc.4960080311.
85. Isomoto S, Shimizu A, Knoe A, et al. Effects of intravenous verapamil on atrial vulnerability. *Jpn Circ J*. 1994;58(1):1-8. DOI:10.1253/jcj.58.1.
86. Falk RH. Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am J Cardiol*. 1998;82(8A):10N-17N. DOI:10.1016/s0002-9149(98)00735-8.
87. Falk RH, Knowlton AA, Manaker S. Verapamil-induced Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 1988;318(10):640-1. DOI:10.1056/NEJM198803103181014.
88. Garratt C, Linker N, Griffith M, et al. Comparison of Adenosine and Verapamil for Termination of Paroxysmal Junctional Tachycardia. *Am J Cardiol*. 1989;64(19):1310-6. DOI:10.1016/0002-9149(89)90573-0.
89. Parasuraman R, Gandhi MM, Liversedge NH. Nifedipine tocolysis associated atrial fibrillation responds to DC cardioversion. *BJOG*. 2006;113(7):844-5. DOI:10.1111/j.1471-0528.2006.00964.x.
90. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
91. Fox K, Ford I, Gabriel Ph, et al.; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1091-9. DOI:10.1056/NEJMoa1406430.
92. Fox K, Ford I, Steg PG, et al.; SIGNIFY investigators. Bradycardia and Atrial Fibrillation in Patients With Stable Coronary Artery Disease Treated With Ivabradine: An Analysis From the SIGNIFY Study. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3291-6. DOI:10.1093/eurheartj/ehv451.
93. Cammarano C, Silva M, Comee M, et al. Meta-analysis of Ivabradine in Patients With Stable Coronary Artery Disease With and Without Left Ventricular Dysfunction. *Clini Ther*. 2016;38(2):387-95. DOI:10.1016/j.clinthera.2015.12.018.
94. Mengesha HG, Weldearegawi B, Petrucci P, et al. Effect of Ivabradine on Cardiovascular Outcomes in Patients With Stable Angina: Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):105. DOI:10.1186/s12872-017-0540-3.
95. Martin RI, Pogorelova O. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2014;100(19):1506-10. DOI:10.1136/heartjnl-2014-305482.
96. Tanboğa İH, Topçu S, Aksakal E, et al. The Risk of Atrial Fibrillation With Ivabradine Treatment: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of More Than 40000 Patients. *Clin Cardiol*. 2016;39(10):615-20. DOI:10.1002/clc.22578.
97. Emara MK, Saadet AM. Transient atrial fibrillation in hypertensive patients with thiazide induced hypokalaemia. *Postgrad Med J*. 1986;62(734):1125-7. DOI:10.1136/pgmj.62.734.1125.
98. Zhang N, Chen K, Zhao J, et al. Another Side Effect of Ticagrelor: Atrial Fibrillation. *Int J Cardiol*. 2016;212:242-4. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.03.091.
99. McCune KH, O'Brien CJ. Atrial fibrillation induced by ibuprofen overdose. *Postgrad Med J*. 1993;69(810):325-6. DOI:10.1136/pgmj.69.810.325-a.
100. Vashghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L, et al. Incidence of Various Cardiac Arrhythmias and Conduction Disturbances Due to High Dose Intravenous Methylprednisolone in Patients With Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011;309(1-2):75-8. DOI:10.1016/j.jns.2011.07.018.
101. McLuckie AE, Savage RW. Atrial fibrillation following pulse methylprednisolone therapy in an adult. *Chest*. 1993;104(2):622-3. DOI:10.1378/chest.104.2.622.
102. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Recurrent atrial fibrillation associated with pulse administration of high doses of methylprednisolone: a possible prophylactic treatment. *Eur J Neurol*. 2000;7(1):130. DOI:10.1046/j.1468-1331.2000.00026.x.
103. Ueda N, Yoshikawa T, Chihara M, et al. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. *Pediatr Nephrol*. 1988;2(1):29-31. DOI:10.1007/BF00870376.
104. Yamamura K, Ohga S, Nishiyama K, et al. Recurrent atrial fibrillation after high-dose methylprednisolone therapy in a girl with lupus-associated hemophagocytic syndrome. *Lupus*. 2011;20(8):871-5. DOI:10.1177/0961203310392429.
105. Aslam AK, Vasavada BC, Sacchi TJ, Khan IA. Atrial fibrillation associated with systemic lupus erythematosus and use of methylprednisolone. *Am J Ther*. 2001;8(4):303-5. DOI:10.1097/00045391-200107000-00013.
106. Dogukan A, Ilkay E, Poyrazoglu OK, et al. Atrial fibrillation due to oral methylprednisolone in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2008;51(1):63-4. DOI:10.14712/18059694.2017.34.
107. Iqbal FM, Beeharilal PS, Sadat K, et al. Steroid induced atrial fibrillation. *Compr Ther*. 2008;34(2):111-4.
108. van der Hoof CS, Heeringa J, Brusselle GG, et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1016-20. DOI:10.1001/archinte.166.9.1016.

109. De CR, Ruigomez A, Rodriguez LA. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170(16):1450-5. DOI:10.1001/archinternmed.2010.305.
110. Oteri A, Bussolini A, Sacchi M, et al. A case of atrial fibrillation induced by inhaled fluticasone propionate. *Pediatrics.* 2010;126(5):e1237-41. DOI:10.1542/peds.2010-0419.
111. De Caterina R, Ruigomez A, Rodriguez LA. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170(16):1450-5. DOI:10.1001/archinternmed.2010.305.
112. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ.* 2011;343:d3450. DOI:10.1136/bmj.d3450.
113. Merli GJ, Weitz H, Martin JH, et al. Cardiac dysrhythmias associated with ophthalmic atropine. *Arch Intern Med.* 1986;146(1):45-7.
114. Sueda S, Ochi N, Kawada H, et al. Frequency of provoked coronary vasospasm in patients undergoing coronary arteriography with spasm provocation test of acetylcholine. *Am J Cardiol.* 1999;83(8):1186-90. DOI:10.1016/S0002-9149(99)00057-0.
115. Sueda S, Fukuda H, Watanabe K, et al. Clinical characteristics and possible mechanism of paroxysmal atrial fibrillation induced by intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol.* 2001;88(5):570-3. DOI:10.1016/S0002-9149(01)01744-1.
116. Low RA Jr, Fuller MA, Popli A. Clozapine induced atrial fibrillation. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18(2):170. DOI:10.1097/00004714-199804000-00010.
117. Shaibani A, Fares S, Selam, et al. Lacosamide in painful diabetic neuropathy: an 18-week double blind placebo controlled trial. *J Pain.* 2009;10(8):18-28. DOI:10.1016/j.jpain.2009.01.322.
118. De Giorgio CM. Atrial flutter/atrial fibrillation associated with lacosamide for partial seizures. *Epilepsy Behav.* 2010;18(3):322-4. DOI:10.1016/j.yebeh.2010.04.043.
119. Lee CW, Muo CH, Liang JA, et al. Atrial Fibrillation is Associated With Morphine Treatment in Female Breast Cancer Patients: A Retrospective Population-Based Time-Dependent Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3102. DOI:10.1097/MD.00000000000003102.
120. Peacock WF, Holland JE, Diercks DB, et al. Morphine and Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure: An ADHERE Analysis. *Emerg Med J.* 2008;25(4):205-9. DOI:10.1136/emj.2007.050419.
121. Sabzi F, Zokaei AH, Moloudi AR. Predictors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Clin Med Insights Cardiol.* 2011;5:67-75. DOI:10.4137/CMC.S7170.
122. Waters BM, Joshi KG, Flynn J. Olanzapine-Associated New-Onset Atrial Fibrillation. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(3):354-5. DOI:10.1097/JCP.0b013e318173082c.
123. Davis LE, Becher MW, Tlomak W, et al. Persistent choreoathetosis in a fatal olanzapine overdose: drug kinetics, neuroimaging, and neuropathology. *Am J Psychiatry.* 2005;162(1):28-33. DOI:10.1176/appi.ajp.162.1.28.
124. Yaylaci S, Tamer A, Kocayigit I, Gunduz H. Atrial fibrillation due to olanzapine overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(5):440. DOI:10.3109/15563650.2011.588605.
125. Kasinath NS, Malak O, Tetzlaff J. Atrial fibrillation after ondansetron for the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting: a case report. *Can J Anaesth.* 2003;50(3):229-31. DOI:10.1007/BF03017789.
126. Havrilla PL, Kane-Gill SL, Verrico MM, et al. Coronary vasospasm and atrial fibrillation associated with ondansetron therapy. *Ann Pharmacother.* 2009;43(3):532-6. DOI:10.1345/aph.11544.
127. Schneider RA, Lizer MH. Apparent seizure and atrial fibrillation associated with paliperidone. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(22):2122-5. DOI:10.2146/ajhp070615.
128. Morgan DR, Trimble M, McVeigh GE. Atrial fibrillation associated with sumatriptan. *BMJ.* 2000;321(7256):275. DOI:10.1136/bmj.321.7256.275.
129. Devadathan S, Gunning M. Atrial fibrillation following oral sumatriptan administration. *Int J Cardiol.* 2006;107(1):112-3. DOI:10.1016/j.ijcard.2004.11.039.
130. White WB, Wong SH. Rapid atrial fibrillation associated with trazodone hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry.* 1985;42(4):424. DOI:10.1001/archpsyc.1985.01790270114017.
131. Qureshi WT, O'Neal WT, Khodnava Y, et al. Association between opioid use and atrial fibrillation: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):1058-60. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.1045.
132. Buff DD, Brenner R, Kirtane SS, Gilboa R. Dysrhythmia associated with fluoxetine treatment in an elderly patient with cardiac disease. *J Clin Psychiatry.* 1991;52(4):174-6.
133. Roberge RJ, Martin G. Mixed fluoxetine/lozapine overdose and atrial flutter. *Ann Emerg Med.* 1994;23(3):586-90. DOI:10.1016/S0196-0644(94)70083-4.
134. Keating MJ, Cazin B, Coutre S, et al. Campath-1H treatment of T-cell polymorphic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):205-13. DOI:10.1200/JCO.2002.20.1.205.
135. Lenihan DJ, Alencar AJ, Yang D, et al. Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood.* 2004;104(3):655-8. DOI:10.1182/blood-2003-07-2345.
136. Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, et al. MILES Investigators. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer.* 2001;31(2-3):277-84. DOI:10.1016/S0169-5002(00)00194-x.
137. Tavil Y, Arslan U, Okay K, et al. Atrial fibrillation induced by gemcitabine treatment in a 65-year-old man. *Oncologie.* 2007;30(5):253-5. DOI:10.1159/000100930.
138. Santini D, Tonini G, Abbate A, et al. Gemcitabine-induced atrial fibrillation: a hitherto unreported manifestation of drug toxicity. *Ann Oncol.* 2000;11(4):479-81. DOI:10.1023/a:1008380208045.
139. Ciotti R, Belotti G, Facchi E, et al. Sudden cardiopulmonary toxicity following a single infusion of gemcitabine. *Ann Oncol.* 1999;10(8):997. DOI:10.1023/a:1008305716918.
140. Ferrari D, Carbone C, Codeca C, et al. Gemcitabine and atrial fibrillation: a rare manifestation of chemotherapy toxicity. *Anticancer Drugs.* 2006;17(3):359-61. DOI:10.1097/00001813-200603000-00016.
141. Numico G, Castiglione F, Granetto C, et al. Single-agent pegylated liposomal doxorubicin (Caelix) in chemotherapy pretreated non-small cell lung cancer patients: a pilot trial. *Lung Cancer.* 2002;35(1):59-64. DOI:10.1016/S0169-5002(01)00269-0.
142. Kilickap S, Barista I, Akgul E, et al. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *South Med J.* 2007;100(3):262-5. DOI:10.1097/01.smj.0000257382.89910.fe.
143. Dindogru A, Barcos M, Henderson ES, Wallace HJR. Electrocardiographic changes following adriamycin treatment. *Med Pediatr Oncol.* 1978;5(1):65-71. DOI:10.1002/mpo.2950050110.
144. Oster MW, Rakowski TJ. Myocardial injury immediately following adriamycin administration. *Med Pediatr Oncol.* 1981;9(5):463-5. DOI:10.1002/mpo.2950090508.
145. Montella L, Caraglia M, Addeo R, et al. Atrial fibrillation following chemotherapy for stage III diffuse large B-cell gastric lymphoma in a patient with myotonic dystrophy (Steinert's disease). *Ann Hematol.* 2005;84(3):192-3. DOI:10.1007/s00277-004-0867-6.
146. Palma M, Mancuso A, Grifalchi F. Atrial fibrillation during adjuvant chemotherapy with docetaxel: a case report. *Tumori.* 2002;88(6):527-9.
147. Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibuprofen use: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2016;128(1):138-40. DOI:10.1182/blood-2016-05-712828.
148. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of atrial fibrillation and bleeding diathesis associated with ibuprofen treatment: a systematic review and pooled analysis of four randomized controlled trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(1):31-37.e13. DOI:10.1016/j.clml.2016.09.010.
149. Caldeira D, Alves D, Costa J, et al. Ibuprofen increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(2):e0211228. DOI:10.1371/journal.pone.0211228.
150. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG, et al. Rhythm and conduction disturbances in patients treated with ibuprofen. *Clinical Hematology Oncology.* 2019;12(2):220-30 (In Russ.) [Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., и др. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибупрофеном. *Клиническая Онкогематология.* 2019;12(2):220-30]. DOI:10.21320/2500-2139-2019-12-2-220-230.
151. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma.* 2017;58(7):1630-9. DOI:10.1080/10428194.2016.1257795.
152. Lee RE, Lotze MT, Skibber JM, et al. Cardiorespiratory effects of immunotherapy with interleukin-2. *J Clin Oncol.* 1989;7(1):7-20. DOI:10.1200/JCO.1989.7.1.7.
153. Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, et al. Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer: five-year follow-up of the Cytokine Working Group Study. *Cancer J Sci Am.* 1997;3(3):157-62.
154. Margolin KA, Rayner AA, Hawkins MJ, et al. Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy of solid tumors: analysis of toxicity and management guidelines. *J Clin Oncol.* 1989;7(4):486-98. DOI:10.1200/JCO.1989.7.4.486.
155. Quezada ZM, Wilson WH, Cunnion RE, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med.* 1993;118(1):31-6. DOI:10.7326/0003-4819-118-1-199301010-00006.
156. Illiano A, Barletta E, De Marino V, et al. New triplet chemotherapy combination with carboplatin, paclitaxel and gemcitabine plus amifostine support in advanced non small cell lung cancer: a phase II study. *Anticancer Res.* 2000;20(5C):3999-4003.
157. Pérez Persona E, Mesa MG, García Sánchez PJ, González Rodríguez AP. Lenalidomide treatment for patients with multiple myeloma: diagnosis and management of most frequent adverse events. *Adv Ther.* 2011;28 Suppl 1:11-6. DOI:10.1007/s12325-010-0102-x.
158. Olivieri A, Corvatta L, Montanari M, et al. Paroxysmal atrial fibrillation after high-dose melphalan in five patients autotransplanted with blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(10):1049-53. DOI:10.1038/sj.bmt.1701217.
159. Moreau P, Milpied N, Mahé B, et al. Melphalan 220 mg/m² followed by peripheral blood stem cell transplantation in 27 patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(10):1003-6. DOI:10.1038/sj.bmt.1701763.
160. Phillips GL, Meisenberg B, Reece DE, et al. Amifostine and autologous hematopoietic stem cell support of escalating-dose melphalan: a phase I study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10(7):473-83. DOI:10.1016/j.bbmt.2004.03.001.
161. Feliz V, Saiyad S, Ramarao SM, et al. Melphalan-induced supraventricular tachycardia: incidence and risk factors. *Clin Cardiol.* 2011;34(6):356-9. DOI:10.1002/clc.20904.
162. Sirohi B, Powles R, Treleaven J, et al. The role of autologous transplantation in patients with multiple myeloma aged 65 years and over. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(5):533-9. DOI:10.1038/sj.bmt.1702188.
163. Mileskin LR, Seymour JF, Wolf MM, et al. Cardiovascular toxicity is increased, but manageable, during high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients aged 60 years and older. *Leuk Lymphoma.* 2005;46(11):1575-9. DOI:10.1080/1042819050023588.
164. Zingler VC, Nabauer M, Jahn K. Assessment of potential cardiotoxic side effects of mitoxantrone in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2005;54(1):28-33. DOI:10.1159/000087242.
165. Kamineni P, Prakasa K, Hasan SP, et al. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(10):977-81.
166. Lombardi D, Crivellari D, Scuderi C, et al. Long-term, weekly one-hour infusion of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II monoinstitutional study. *Tumori.* 2004;90(3):285-8.
167. Arbusk SG, Strauss H, Rowinsky E, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993;(15):117-30.
168. Guglin M, Aljaye M, Saiyad S, et al. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace.* 2009;11(12):1579-86. DOI:10.1093/europace/eup300.

169. Moscetti L, Ramponi S, Maccaglia C, et al. Atrial fibrillation in a patient with non-small-cell carcinoma of the lung in the course of paclitaxel therapy. *Clin Ter*. 1998;149(5):377-9.
170. Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(2):317-24. DOI:10.1200/JCO.2000.18.2.317.
171. Mego M, Reckova M, Obertova J, et al. Increased cardiotoxicity of sorafenib in sunitinib-pretreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2007;18(11):1906-7. DOI:10.1093/annonc/mdm489.
172. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(9):727-37. DOI:10.1093/jnci/djk154.
173. Olin RL, Desai SS, Fox K, Davidson R. Non-myopathic cardiac events in two patients treated with trastuzumab. *Breast J*. 2007;13(2):211-2. DOI:10.1111/j.1524-4741.2007.00408.x.
174. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer*. 2009;100(5):684-92. DOI:10.1038/sj.bjc.6604909.
175. Kupari M, Volin L, Suokas A, et al. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings. *Bone Marrow Transplant*. 1990;5(2):91-8.
176. Yang X, Li X, Yuan M, et al. Anticancer therapy-induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms. *Front Pharmacol*. 2018;9:1058. DOI:10.3389/fphar.2018.01058.
177. Aziz SA, Trambao NA, Mohi-ud-Din K, et al. Supraventricular arrhythmia: a complication of 5-fluorouracil therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1998;10(6):377-8. DOI:10.1016/s0936-6555(98)80033-2.
178. Meydan N, Kundak I, Yavuzsen T, et al. Cardiotoxicity of de Gramont's regimen: incidence, clinical characteristics and long-term follow-up. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35(5):265-70. DOI:10.1093/jjco/hyi071.
179. Pfister DG, Su YB, Kraus DH, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1072-8. DOI:10.1200/JCO.2004.00.1792.
180. Ifran A, Kaptan K, Beyan C. High-dose cyclophosphamide and MESNA infusion can cause acute atrial fibrillation. *Am J Hematol*. 2005;80(3):247. DOI:10.1002/ajh.20441.
181. Bischiniotis TS, Lafaras CT, Patogiannis DN, et al. Intrapericardial cisplatin administration after pericardiocentesis in patients with lung adenocarcinoma and malignant cardiac tamponade. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46(5):324-9.
182. Eskilsson J, Albertsson M, Mercke C. Adverse cardiac effects during induction chemotherapy treatment with cis-platin and 5-fluorouracil. *Radiother Oncol*. 1988;13(1):41-6. DOI:10.1016/0167-8140(88)90296-4.
183. Menard O, Martinet Y, Lamy P. Cisplatin-induced atrial fibrillation. *J Clin Oncol*. 1991;9(1):192-3. DOI:10.1200/JCO.1991.9.1.192.
184. Tomkowski WZ, Wiśniewska J, Szturmowicz M, et al. Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *Support Care Cancer*. 2004;12(1):53-7. DOI:10.1007/s00520-003-0533-x.
185. Tillemann TR, Richards WG, Zellos L, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(2):405-11. DOI:10.1016/j.jtcvs.2009.02.046.
186. Richards WG, Zellos L, Bueno R, et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1561-7. DOI:10.1200/JCO.2005.04.6813.
187. Zellos L, Richards WG, Capalbo L, et al. A phase I study of extrapleural pneumonectomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with amifostine cytoprotection for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(2):453-8. DOI:10.1016/j.jtcvs.2008.07.055.
188. Patel AK, Skatrud JB, Thomsen JH. Cardiac Arrhythmias Due to Oral Aminophylline in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest*. 1981;80(6):661-5. DOI:10.1378/chest.80.6.661.
189. Varriale P, Ramaprasad S. Aminophylline Induced Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1993;16(10):1953-5. DOI:10.1111/j.1540-8159.1993.tb00987.x.
190. Chazan R, Karwat K, Tyminska K, et al. Cardiac arrhythmias as a result of intravenous infusions of theophylline in patients with airway obstruction. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1995;33(3):170-5.
191. Henderson A, Wright DM, Pond SM. Management of Theophylline Overdose Patients in the Intensive Care Unit. *Anaesth Intensive Care*. 1992;20(1):56-62. DOI:10.1177/0310057X92000111.
192. Okada S, Teramoto S, Matsuoka R. Recovery From Theophylline Toxicity by Continuous Hemodialysis With Filtration. *Ann Intern Med*. 2000;133(11):922. DOI:10.7326/0003-4819-133-11-200012050-00024.
193. Poukkula A, Korhonen UR, Huikuri H, Linnauto M. Theophylline and Salbutamol in Combination in Patients With Obstructive Pulmonary Disease and Concurrent Heart Disease: Effect on Cardiac Arrhythmias. *J Intern Med*. 1989;226(4):229-34. DOI:10.1111/j.1365-2796.1989.tb01385.x.
194. Raoof S, Wollschlaeger C, Khan FA. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med*. 1987;82(4A):115-8.
195. Holden R. Probable fatal interaction between ciprofloxacin and theophylline. *BMJ*. 1988;297(6659):1339. DOI:10.1136/bmj.297.6659.1339.
196. Richardson JP. Theophylline Toxicity Associated With the Administration of Ciprofloxacin in a Nursing Home Patient. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38(3):236-8. DOI:10.1111/j.1532-5415.1990.tb03497.x.
197. O' Driscoll BR. Supraventricular tachycardia caused by nebulized ipratropium bromide. *Thorax*. 1989;44(4):312. DOI:10.1136/thx.44.4.312.
198. Daubert GP, Mabasa VH, Leung VW, Aaron C. Acute clenbuterol overdose resulting in supraventricular tachycardia and atrial fibrillation. *J Med Toxicol*. 2007;3(2):56-60. DOI:10.1007/BF03160909.
199. MacMahon JR. Letter: Atrial fibrillation and sympathomimetics. *J Pediatr*. 1974;84(4):613. DOI:10.1016/s0022-3476(74)80701-8.
200. Patane S, Marte F, La Rosa FC, La Rocca R. Atrial fibrillation associated with chocolate intake abuse and chronic salbutamol inhalation abuse. *Int J Cardiol*. 2010;145(2):e74-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2008.12.159.
201. Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA, et al. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):319-28. DOI:10.1097/MD.0b013e31818f8c02.
202. Michele J, Stephan FL, Wentworth C 3rd, et al. Comparative Safety of Long-Acting Inhaled Bronchodilators: A Cohort Study Using the UK THIN Primary Care Database. *Drug Saf*. 2007;30(12):1151-60. DOI:10.2165/00002018-200730120-00007.
203. Veloso HH, de Paola AA. Atrial fibrillation after vardenafil therapy. *Emerg Med J*. 2005;22(11):823. DOI:10.1136/emj.2004.015982.
204. Frederiksen MC, Toig RM, Depp R. III. Atrial fibrillation during hexoprenaline therapy for premature labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;145(1):108-9. DOI:10.1016/0002-9378(83)90350-2.
205. Varkey S. Overdose of yohimbine. *BMJ*. 1992;304(6826):548. DOI:10.1136/bmj.304.6826.548-a.
206. Hayashi K, Minezaki KK, Narukawa M, et al. Atrial fibrillation and continuous 161. hypotension induced by sildenafil in an intermittent WPW syndrome patient. *Jpn Heart J*. 1999;40(6):827-30. DOI:10.1536/jhj.40.827.
207. Awan GM, Calderon E, Dawood G, Alpert MA. Acute, symptomatic atrial fibrillation after sildenafil citrate therapy in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am J Med Sci*. 2000;320(1):69-71. DOI:10.1097/00004411-200007000-00011.
208. Cassinotti A, Massari A, Ferrara E., et al. New onset of atrial fibrillation after introduction of azathioprine in ulcerative colitis: case report and review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(9):875-8. DOI:10.1007/s00228-007-0328-y.
209. Riccioni G, Bucciarelli V, Di Ilio E, et al. Recurrent atrial fibrillation in a patient with ulcerative colitis treated with azathioprine: case report and review of the literature. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(1):247-9. DOI:10.1177/039463201102400131.
210. Dodd HJ, Tatnall FM, Sarkany I. Fast atrial fibrillation induced by treatment of psoriasis with azathioprine. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6497):706. DOI:10.1136/bmj.291.6497.706.
211. Wooten MD, Reddy GV, Johnson RD. Atrial fibrillation occurring in a patient taking etanercept plus methotrexate for rheumatoid arthritis. *Del Med J*. 2000;72(12):517-19.
212. Paolicelli D, Manni A, Drenzo V, et al. Long-term Cardiac Safety and Tolerability of Fingolimod in Multiple Sclerosis: A Postmarketing Study. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(10):1131-6. DOI:10.1002/jcph.519.
213. Rolf L, Muris A, Damoiseau J, et al. Paroxysmal atrial fibrillation after initiation of fingolimod for multiple sclerosis treatment. *Neurology*. 2014;82(11):1008-9. DOI:10.1212/WNL.0000000000000218.
214. Wallemacq PE, Lesne ML. Accidental massive IV administration of cyclosporine in man. *Drug Intell Clin Pharm*. 1985;19(1):29-30. DOI:10.1177/106002808501900106.
215. LoVecchio FA, Goltz HR. Atrial fibrillation following acute overdose with oral cyclosporine. *Ann Pharmacother*. 2000;34(3):405. DOI:10.1345/aph.19134.
216. Prtila MG, Prtilas V. Dysrhythmia occurring during epidural anesthesia with bupivacaine. *The Mt Sinai J Med*. 1982;49(2):130-2.
217. Heckbert S, Guo L, Steven RC, et al. Use of Alendronate and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):826-31. DOI:10.1001/archinte.168.8.826.
218. Grosso A, Douglas I, Hingorani A. Oral Bisphosphonates and Risk of Atrial Fibrillation and Flutter in Women: A Self-Controlled Case-Series Safety Analysis. *PLoS One*. 2009;4(3):e4720. DOI:10.1371/journal.pone.0004720.
219. Herrera L, Leal I, Lapi F, et al. Risk of Atrial Fibrillation Among Bisphosphonate Users: A Multicenter, Population-Based, Italian Study. *Osteoporosis Int*. 2015;26(5):1499-506. DOI:10.1007/s00198-014-3020-y.
220. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, et al. Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporosis Int*. 1993;3(3):S29-S39. DOI:10.1007/BF01623005.
221. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-22. DOI:10.1056/NEJMoa067312.
222. Konsta M, Bourina VK, Dania V, Iliopoulos A. Atrial Fibrillation Following Intravenous Zoledronic Acid for Osteoporosis. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(4):239-40. DOI:10.1097/RHU.0000000000000114.
223. Lau DH, Stiles MK, John B, et al. Atrial fibrillation and anabolic steroid abuse. *Int J Cardiol*. 2007;117(2):e86-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.11.199.
224. Sullivan ML, Martinez CM, Gallagher EJ. Atrial fibrillation and anabolic steroids. *J Emerg Med*. 1999;17(5):851-7. DOI:10.1016/s0736-4679(99)00095-5.
225. Frost L, Vestergaard P. Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(3):578-82. DOI:10.1093/ajcn/81.3.578.
226. Choraquidi NL, Aronow WS, DeLuca AJ. Nicotine gum-induced atrial fibrillation. *Heart Dis*. 2003;5(2):100-1. DOI:10.1016/01.hdx.0000061700.11321.1a.
227. Stewart PM, Catterall JR. Chronic nicotine ingestion and atrial fibrillation. *Br Heart J*. 1985;54(2):222-3. DOI:10.1136/hrt.54.2.222.
228. Rigotti NA, Eagle KA. Atrial fibrillation while chewing nicotine gum. *JAMA*. 1986;255(8):1018.

229. Craig TJ, Samuel LW, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.022.
230. Smeets JL, Allesie MA, Lammers WJ, et al. The Wavelength of the Cardiac Impulse and Reentrant Arrhythmias in Isolated Rabbit Atrium. The Role of Heart Rate, Autonomic Transmitters, Temperature, and Potassium. *Circ Res*. 1986;58(1):96-108. DOI:10.1161/01.res.58.1.96.
231. Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJ, et al. Length of Excitation Wave and Susceptibility to Reentrant Atrial Arrhythmias in Normal Conscious Dogs. *Circ Res*. 1988;62(2):395-410. DOI:10.1161/01.res.62.2.395.
232. Wakili R, Voigt N, Kaab S, et al. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest*. 2011;121(8):2955-68. DOI:10.1172/JCI46315.
233. Ogawa M, Zhou S, Tan AY, et al. Left stellate ganglion and vagal nerve activity and cardiac arrhythmias in ambulatory dogs with pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(4):335-43. DOI:10.1016/j.jacc.2007.03.045.
234. Chen PS, Douglas P. Zipes Lecture. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006;3(11):1373-7. DOI:10.1016/j.hrthm.2006.08.010.
235. Zhou S, Chang CM, Wu TJ, et al. Nonreentrant focal activations in pulmonary veins in canine model of sustained atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(3):H1244-H1252. DOI:10.1152/ajpheart.01109.2001.
236. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. 2014;21(11):1525. DOI:10.1038/cdd.2013.67.
237. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):945-53. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.026.
238. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(1):62-73. DOI:10.1161/CIRCEP.107.754564.
239. Hove-Madsen L, Llach A, Bayes-Genis A, et al. Atrial fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes. *Circulation*. 2004;110(11):1358-63. DOI:10.1161/01.CIR.0000141296.59876.87.
240. Vest JA, Wehrens XH, Reiken SR, et al. Defective cardiac ryanodine receptor regulation during atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111(16):2025-32. DOI:10.1161/01.CIR.0000162461.67140.4C.
241. Chelu MG, Sarma S, Sood S, et al. Calmodulin kinase II-mediated sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak promotes atrial fibrillation in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(7):1940-51. DOI:10.1172/jci37059.
242. Neef S, Dybkova N, Sossalla S, et al. CaMKII-dependent diastolic SR Ca²⁺ leak and elevated diastolic Ca²⁺ levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Circ Res*. 2010;106(6):1134-44. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.109.203836.
243. Dobrev D, Voigt N, Wehrens XH. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2011;89(4):734-43. DOI:10.1093/cvr/cvq324.
244. Voigt N, Heijman J, Wang Q, et al. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(2):145-56. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006641.
245. Voigt N, Li N, Wang Q, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(17):2059-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067306.
246. Xing Y, Gao Y, Chen J, et al. Wenxin-Keli regulates the calcium/calmodulin-dependent protein kinase II signal transduction pathway and inhibits cardiac arrhythmia in rats with myocardial infarction. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:464508. DOI:10.1155/2013/464508.
247. Yang X, Yu C, Li Y, et al. Effects of Wenxin Keli on cardiac hypertrophy and arrhythmia via regulation of the calcium/calmodulin dependent kinase II signaling pathway. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1569235. DOI:10.1155/2017/1569235.
248. Sag CM, Köhler AC, Anderson ME, et al. CaMKII-dependent SR Ca leak contributes to doxorubicin-induced impaired Ca handling in isolated cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(5):749-59. DOI:10.1016/j.yjmcc.2011.07.016.
249. Davtyan KV, Kalemberg AA, Tsareva EN, et al. The role of the inflammatory theory in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(7):110-4 (In Russ.) [Давтян К.В., Калемберг А.А., Царева Е.Н., и др. Роль воспалительной теории в патогенезе фибрилляции предсердий. *Российский Кардиологический Журнал* 2019;24(7):110-4]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-7-110-114.
250. Gedikli O, Dogan A, Altuntas I, et al. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):193-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.09.015.
251. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2004;148(3):462-6. DOI:10.1016/j.ahj.2004.01.026.
252. Guzzetti S, Costantino G, Fundaro C. Systemic inflammation, atrial fibrillation, and cancer. *Circulation*. 2002;106(9):e40. DOI:10.1161/01.ci.0000028399.42411.13.
253. Wang ZX, Wang HQ, Cheng J, et al. Research progress on pathogenesis of atrial fibrillation. *China Medical Herald*. 2018;15:26-9.
254. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):14-25. DOI:10.1093/jnci/djp44.
255. Liu Y, Tan D, Shi L, et al. Blueberry anthocyanins-enriched extracts attenuate cyclophosphamide-induced cardiac injury. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0127813. DOI:10.1371/journal.pone.0127813.
256. Gu JF. The research progress on cardiac toxic mechanism of anthracyclines and prevention treatment measures. *World Notes Antibiot*. 2015;6:241-8. DOI:10.13461/j.cnki.wna.004903.
257. Yang X, Li Y, Li Y, et al. Oxidative stress-mediated atherosclerosis: mechanisms and therapies. *Front Physiol*. 2017;8:600. DOI:10.3389/fphys.2017.00600.
258. O'Neal WT, Lakoski SG, Qureshi W, et al. Relation between cancer and atrial fibrillation (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*. 2015;115(8):1090-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.01.540.
259. Samman TA, Sandesara PB, Hayek SS, et al. Association between oxidative stress and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):1849-55. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.07.028.
260. Beck MA. Selenium and host defence towards viruses. *Proc Nutr Soc*. 1999;58(3):707-11. DOI:10.1017/s0029665199000920.
261. Ozaki M, Deshpande SS, Angkeow P, et al. Inhibition of the Rac1 GTPase protects against nonlethal ischemia/reperfusion-induced necrosis and apoptosis in vivo. *FASEB J*. 2000;14(2):418-29. DOI:10.1096/fasebj.14.2.418.
262. Keefe DL. Anthracycline-Induced cardiomyopathy. *Seminars in oncology* 2001;28(4 suppl 12):2-7. DOI:10.1053/sonc.2001.26431.
263. Gen W, Tani M, Takeshita J, et al. Mechanisms of Ca²⁺ overload induced by extracellular H₂O₂ in quiescent isolated rat cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*. 2001;96(6):623-9. DOI:10.1007/s003950170014.
264. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, et al. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214-e233. DOI:10.1161/CIR.0000000000000905.
265. Breeden CC, Safirstein BH. Spacer-induced Atrial Fibrillation. *N J Med*. 1990;87(2):113-4.
266. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Pharmateca*. 2020;27(6):113-26 (In Russ.) [Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека*. 2020;27(6):113-26]. DOI:10.18565/pharmateca.2020.6.113-126.
267. Phillips BG, Gandhi AJ, Sanoski CA, et al. Comparison of Intravenous Diltiazem and Verapamil for the Acute Treatment of Atrial Fibrillation and Atrial Flutter. *Pharmacotherapy*. 1997;17(6):1238-45.
268. Minton NA, Henry JA. Treatment of Theophylline Overdose. *Am J Emerg Med*. 1996;14(6):606-12. DOI:10.1016/S0735-6757(96)90111-4.
269. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1756-63. DOI:10.1093/eurheartj/ehy453.
270. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-1676. DOI:10.1093/europace/euab065.
271. Sychev D, Mirzaev K, Cherniaeva M, et al. Drug-drug interaction of rivaroxaban and calcium channel blockers in patients aged 80 years and older with nonvalvular atrial fibrillation. *Drug Metab Pers Ther*. 2020;35(3). DOI:10.1515/dmpt-2020-0127.

About the Authors / Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна [Olga D. Ostroumova]
eLibrary SPIN 3910-6585, ORCID 0000-0002-0795-8225
Черняева Марина Сергеевна [Marina S. Cherniaeva]
eLibrary SPIN 2244-0320, ORCID 0000-0003-3091-7904
Кочетков Алексей Иванович [Aleksey I. Kochetkov]
eLibrary SPIN 9212-6010, ORCID 0000-0001-5801-3742
Воробьева Анастасия Евгеньевна [Anastasiya E. Vorobyova]
eLibrary SPIN 8579-3163, ORCID 0000-0003-1183-4716
Бахтеева Дамиря Исаковна [Damiry I. Bakhteeva]
eLibrary SPIN 3664-5299, ORCID 0000-0003-4434-9311

Корчагина Стелла Павловна [Stella P. Korchagina]
eLibrary SPIN4006-4669, ORCID 0000-0001-5581-8182
Бондарец Ольга Валентиновна [Olga V. Bondarec]
eLibrary SPIN 7785-0655, ORCID 0000-0003-1555-1449
Бойко Наталья Дмитриевна [Natalya D. Boyko]
eLibrary SPIN 5018-1458, ORCID 0000-0002-9463-392X
Сычев Дмитрий Алексеевич [Dmitry A. Sychev]
eLibrary SPIN 4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-3680

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Нерешенные вопросы профилактики атеросклероза и применения адекватной липидснижающей терапии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения ишемического генеза

Совместное заключение по итогам Экспертного совета. 7 июля 2021 г.

Президиум Совета экспертов: Бойцов С.А., Пирадов М.А.

Участники: Танащян М.М., Вознюк И.А., Ежов М.В.*, Ощепкова Е.В., Сергиенко И.В., Шамалов Н.А., Янишевский С.Н.

На состоявшемся в Москве 7 июля 2021 г. заседании Экспертного совета кардиологов и неврологов обсуждалась существующая система оказания медицинской помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения атеротромботического генеза при нарушениях липидного обмена, современной доказательной базы гиполипидемической терапии у этой категории пациентов и целесообразности междисциплинарного взаимодействия кардиологов и неврологов.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, нарушения липидного обмена, гиполипидемическая терапия, междисциплинарное взаимодействие.

Для цитирования: Бойцов С.А., Пирадов М.А., Танащян М.М., Вознюк И.А., Ежов М.В., Ощепкова Е.В., Сергиенко И.В., Шамалов Н.А., Янишевский С.Н. Нерешенные вопросы профилактики атеросклероза и применения адекватной липидснижающей терапии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения ишемического генеза. Совместное заключение по итогам экспертного совета. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):927-930. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-10.

Unsolved Issues of Atherosclerosis Prevention and of Adequate Lipid-lowering Therapy in Patients with Acute Ischemic Cerebrovascular Accident

Joint conclusion based on the results of the expert council. Jul 7, 2021

Expert Council Presidium: Boytsov S.A., Piradov M.A.

Participants: Tanashyan M.M., Voznjouk I.A., Ezhov M.V.*, Oschepkova E.V., Sergienko I.V., Shamalov N.A., Yanishevskiy S.N.

The existing system of medical care for patients with acute cerebrovascular accident of atherothrombotic genesis, namely lipid metabolism disorders, the modern evidence base for lipid-lowering therapy in this category of patients and the feasibility of interdisciplinary interaction of cardiologists and neurologists were discussed at a meeting of the expert council of cardiologists and neurologists in Moscow on 2021 July 7.

Key words: acute cerebrovascular accident, lipid metabolism disorders, lipid-lowering therapy, interdisciplinary interaction.

For citation: Boytsov S.A., Piradov M.A., Tanashyan M.M., Voznjouk I.A., Ezhov M.V., Oschepkova E.V., Sergienko I.V., Shamalov N.A., Yanishevskiy S.N. Unsolved Issues of Atherosclerosis Prevention and of Adequate Lipid-lowering Therapy in Patients with Acute Ischemic Cerebrovascular Accident. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):927-930. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-10.

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

7 июля 2021 г. в Москве состоялось заседание Экспертного совета кардиологов и неврологов, организованное при поддержке компании Novartis, посвященное обсуждению существующей системы оказания медицинской помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения атеротромботического генеза (ОНМК) при нарушениях липидного обмена, современной доказательной базы гиполипидемической терапии у этой категории пациентов и целесообразности междисциплинарного взаимодействия кардиологов и неврологов.

Несмотря на снижение в последние годы смертности от болезней системы кровообращения, большую часть которой составляют сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, ее показатели остаются на высоком уровне. ОНМК практически в половине случаев сопровождаются тяжелым течением и плохим прогнозом, представляя большую медико-социальную и экономическую проблему для здравоохранения и общества в целом. Одним из основных направлений ее решения является первичная и вторичная профилактика нарушений мозгового кровообращения, включая применение поведенческих, фармакологических и реабилитационных мер. Важнейшими из них являются контроль артериального давления, уровня

Received/Поступила: 24.11.2021

Accepted/Принята в печать: 17.12.2021

липидов и углеводного обмена при сахарном диабете, часто встречающемся при гипертонической болезни и атеросклерозе [1-3].

В одном из недавно опубликованных мета-анализов была выявлена четкая связь между средними концентрациями холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), достигнутыми при лечении пациентов с повторными транзиторными ишемическими атаками, и снижением абсолютного риска развития ишемического инсульта у пациентов с цереброваскулярными событиями в анамнезе [4]. Результаты других, более ранних исследований также позволяют сформулировать принцип «чем ниже уровень ХС ЛНП, тем меньше вероятность того, что у пациента разовьется атеросклеротическая бляшка» [5]. На основании этих и многих других исследований в данной области становится очевидным целесообразность применения липидснижающей терапии для первичной и вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения атеротромботического генеза в реальной клинической практике.

Большинство рекомендаций международных и российских обществ неврологов при ОНМК атеротромботического генеза особое внимание уделяют назначению липидснижающей терапии с достижением целевых уровней ХС ЛНП [6,7]. Однако в неврологической практике, в отличие от практики кардиологов, вопросы, связанные с липидснижающей терапией, до настоящего времени недостаточно проработаны и не получили должной реализации в системе профилактики нарушений мозгового кровообращения. Например, в США каждый третий из тех, кто имеет факторы риска нарушения мозгового кровообращения, принимает липидснижающую терапию, прежде всего – статины [6]. Согласно последним американским клиническим рекомендациям по вторичной профилактике ишемического инсульта целевой показатель ХС ЛНП – 1,8 ммоль/л [6], а в европейских клинических рекомендациях и национальных рекомендациях по нарушениям липидного обмена – менее 1,4 ммоль/л.

Частота гиперлипидемии у пациентов, перенесших инсульт, достигает 70% [8]. По данным отдельных исследований далеко не всегда проводится адекватная коррекция дислипидемии (достижение целевых уровней ХС ЛНП) у больных с острыми и хроническими формами цереброваскулярной патологии, что свидетельствует о том, что дислипидемия, как один из важных факторов, определяющий прогноз заболевания, не находит должного внимания у врачей-неврологов. В связи с этим вопросы о роли дислипидемии как фактора риска развития острых и хронических форм нарушения мозгового кровообращения атеротромботического генеза и необходимости ее коррекции с использованием липидснижающей терапии и достижением целевых значений ХС ЛНП должны рассматри-

ваться в числе первоочередных в образовательных мероприятиях, проводимых для врачей-неврологов, наряду с другими важными аспектами проблем ангионеврологии.

С 2020 г. согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации пациенты после перенесенного острого коронарного события (инфаркт миокарда), ОНМК, коронарного шунтирования, чрескожного коронарного вмешательства и радиочастотной абляции получают бесплатное лекарственное обеспечение, в том числе, и для коррекции гиперхолестеринемии [9]. Бесплатное обеспечение в течение двух лет коснется 890 тыс. пациентов. Как показали исследования, высокий сердечно-сосудистый риск, при котором также необходимо применение липидснижающей терапии, значительно распространен среди населения [10].

Для профилактики повторного ОНМК большое значение имеет оказание медицинской помощи пациенту после стационарного лечения в амбулаторных условиях. Однако логистика, наблюдение, лечение и проведение профилактики повторного ОНМК и прогрессирования хронической цереброваскулярной недостаточности для этих больных до настоящего времени организованы не оптимально. Проблема может быть в определенной степени решена при широком использовании медицинской информационно-аналитической системы, позволяющей автоматически передавать информацию о пациенте между медицинскими учреждениями, в частности, из стационара в поликлинику.

Проблема преемственности между неврологической и кардиологической службой в ведении больного с перенесенным ОНМК предполагает триаду «регистрация-образование-администрирование». Администрирование должно касаться всего амбулаторного звена, и не должно быть формальным.

В настоящее время создаются кабинеты вторичной профилактики инфаркта миокарда и инсульта. В Москве 56 таких амбулаторных центров, к каждому из которых прикреплено несколько филиалов. В этих кабинетах работают врачи-кардиологи, к которым врачами-неврологами направляются больные, перенесшие инфаркт миокарда/инсульт. В г. Санкт-Петербург функционирует 2 центра вторичной профилактики инсульта, они организованы для пациентов, наблюдающихся в поликлиническом звене и способных самостоятельно передвигаться. Пропускная способность таких центров около 8 тыс. пациентов в год. Нарботанный опыт создания и функционирования центров вторичной профилактики инсульта, включая и проведение эффективной коррекции дислипидемии с достижением целевых уровней ХС ЛНП, может быть использован и в других регионах Российской Федерации.

Несмотря на расширяющуюся в нашей стране в последние годы практику назначения статинов по достижению целевых уровней ХС ЛНП, оказывающих существенное прогностическое влияние на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых и cerebrovasкулярных заболеваний, Россия существенно отстает от ряда других стран (Франция, Германия, Великобритания, США и др.). По данным ведущих специалистов в области липидологии, врачи амбулаторного звена имеют недостаточную подготовку для проведения адекватной липидснижающей терапии и достижения целевых значений ХС ЛНП. Как показали исследования в реальной клинической практике, только у 19% пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом достигается уровень ХС ЛНП ($<1,8$ ммоль/л), а у больных со стабильной ишемической болезнью сердца и ранее перенесенным ОНМК ишемического генеза еще меньше: 17% и 18% соответственно [11]. Одна из причин не назначения врачами липидснижающей терапии (статины), а в случае их назначения – недостаточность дозировок, обеспечивающих достижение целевого ХС ЛНП, по-видимому, опасение развития побочных нежелательных явлений. В связи с этим большой интерес представляют новые инновационные эффективные липидснижающие препараты, позволяющие обеспечивать хорошую переносимость, а следовательно, и хорошую приверженность к проводимому лечению.

Целевые значения ХС ЛНП у больных, перенесших ОНМК ишемического генеза, в настоящее время достаточно жесткие, и составляют $\leq 1,4$ ммоль/л [1], при этом современная липидснижающая терапия позволяет в абсолютном большинстве случаев добиться этих значений. Достижение и поддержание целевого уровня ХС ЛНП в длительной перспективе является механизмом реального управления сердечно-сосудистыми рисками среди населения. Обеспечить решение этой задачи станет возможным с появлением в нашей стране инновационной липидснижающей терапии.

Заключение

В настоящее время одним из важных и нерешенных вопросов профилактики прогрессирования атероскле-

роза и, тем самым – улучшения прогноза заболевания у больных ОНМК атеротромботического генеза является несвоевременное выявление нарушений липидного обмена и неоптимальное лечение гиперхолестеринемии/дислипидемии. Раннее выявление и адекватная коррекция всех факторов риска ОНМК и хронических форм cerebrovasкулярной патологии должны выполняться на уровне первичного звена здравоохранения. Существенным резервом для решения этих задач может быть повышение качества диспансерного наблюдения, которое касается не только пациентов с доказанными заболеваниями, связанными с атеросклерозом, но и лиц с очень высоким и экстремальным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE.

Вместе с тем в рекомендациях Европейского общества кардиологов приведено другое целевое значение – $<1,4$ ммоль/л [2]. Участники Экспертного совета, посвященного нерешенным вопросам профилактики атеросклероза и применения адекватной липидснижающей терапии у больных ОНМК ишемического генеза, высказали мнение о целесообразности принятия единых целевых значений ХС ЛНП, аналогичных рекомендациям Общества кардиологов, для категорий больных очень высокого риска. Указанная категория больных при отсутствии абсолютных противопоказаний должна получать базовую гиполипидемическую терапию при помощи механизмов бесплатного обеспечения пациентов жизненно важными лекарствами, к которым относятся и статины.

В клинической практике после стационарного лечения больных, перенесших ОНМК ишемического генеза, должна быть реализована преемственность в алгоритме их диспансерного наблюдения и лечения в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

Повышению эффективности липидснижающей терапии может способствовать разработка клинических рекомендаций, созданных при совместном участии кардиологов и неврологов.

Отношения и деятельность. Мероприятие проводилось при поддержке компании Новартис.

Relationships and Activities: The Meeting of Experts was supported by Novartis.

References / Литература

1. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat athero-sclerosis. Russian guidelines (VII revision), 2020. Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2020;1(38):7-44 [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотр, 2020. Атеросклероз и Дислипидемии. 2020;1(38):7-44].
2. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
3. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-37. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
4. Millionis H, Ntaios G, Korompoki E, et al. Statin-based therapy for primary and secondary prevention of ischemic stroke: A meta-analysis and critical overview. Int J Stroke. 2020;15(4):377-84. DOI:10.1177/1747493019873594.
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459-2472. DOI:10.1093/eurheartj/ehx144.
6. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2021;52(7):e364-e467. DOI:10.1161/STR.0000000000000375.
7. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical practice guidelines, 2020 [cited 2021 Nov 14]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2 (In Russ.) [Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации, 2020 [цитировано 14.11.2021]. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2].
8. Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Симаненкова В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(1):5-66]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
9. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of January 9, 2020 No. 1n "On approval of the list of medicinal products for medical use to provide for one year on an outpatient basis persons who have suffered stroke, myocardial infarction, as well as who have undergone coronary artery bypass grafting, angioplasty of coronary arteries with stenting and catheter ablation for cardiovascular disease" [cited 2021 Nov 14]. Available from: <https://base.garant.ru/73462529/> (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 января 2020 г. № 1н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли ОНМК, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний» [цитировано 14.10.2021]. Доступно на: <https://base.garant.ru/73462529/>].
10. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):62-7 (In Russ.) [Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.И., и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(4):62-7. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
11. Kuiper JG, Sanchez RJ, Houben E, et al. Use of Lipid-modifying Therapy and LDL-C Goal Attainment in a High-Cardiovascular-Risk Population in the Netherlands. Clin Ther. 2017;39(4):819-27. DOI:10.1016/j.clinthera.2017.03.001.

About the Experts / Сведения об экспертах:

Бойцов Сергей Анатольевич [Sergey A. Boytsov]

ORCID 0000-0001-6998-8406

Пирадов Михаил Александрович [Mikhail A. Piradov]

ORCID 0000-0002-6338-0392

Танащян Маринэ Мовсесовна [Marine M. Tanashyan]

ORCID 0000-0002-5883-8119

Вознюк Игорь Алексеевич [Igor A. Voznjouk]

ORCID 0000-0002-0340-4110

Ежов Марат Владиславович [Marat V. Ezhov]

ORCID 0000-0002-1518-6552

Ощепкова Елена Владимировна [Elena V. Oschepkova]

ORCID 0000-0003-4534-9890

Сергиенко Игорь Владимирович [Igor V. Sergienko]

ORCID 0000-0003-1534-3965

Шамалов Николай Анатольевич [Nikolay A. Shamalov]

ORCID 0000-0001-6250-0762

Янишевский Станислав Николаевич [Stanislav N. Yanishevskiy]

ORCID 0000-0002-6484-286



К юбилею Владимира Семеновича Задюонченко

22 ноября 2021 г. исполнилось 80 лет доктору медицинских наук, профессору кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заслуженному деятелю науки Российской Федерации Владимиру Семеновичу Задюонченко

Владимир Семенович Задюонченко – выпускник лечебного факультета 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института (МОЛГМИ) им. Н. И. Пирогова. После окончания института работал врачом-терапевтом в Городской клинической больнице № 59 г. Москвы, а с 1966 по 1968 гг. – младшим научным сотрудником проблемной кардиологической лаборатории кафедры госпитальной терапии 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. После защиты кандидатской диссертации на тему «Применение клофибрата у больных коронарным атеросклерозом» под руководством выдающегося советского кардиолога, академика АМН СССР Павла Евгеньевича Лукомского в 1968 г. Владимир Семенович работал ассистентом кафедры госпитальной терапии 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. С 1972 по 1982 гг. он был доцентом кафедры внутренних болезней № 1 Московского медицинского стоматологического института (ММСИ) им. Н.А. Семашко, а после защиты докторской диссертации «Многофакторный анализ физической ра-

ботоспособности у больных ишемической болезнью сердца» работал профессором той же кафедры.

В 1985 г. Владимир Семенович Задюонченко организовал одну из первых кафедр поликлинической терапии, осуществлявшую преподавание на выпускных курсах лечебного факультета ММСИ им. Н.А. Семашко. За годы руководства кафедрой организаторский талант, высокий профессионализм, человеческие качества Владимира Семеновича явились основой для создания сплоченного коллектива, имеющего стабильно высокий профессиональный рейтинг. Владимир Семенович Задюонченко воспитал более 50 учеников, добившихся успехов благодаря руководству, неустанной поддержке и заботе Владимира Семеновича на всех этапах их профессионального становления.

Врачебная деятельность В. С. Задюонченко служит образцом приверженности традициям отечественной медицины в сочетании с постоянным освоением современных достижений медицинской науки и практики. Он является признанным специалистом в области внутренней медицины, имеет глубокие познания в кардиологии, пульмонологии и гастроэнтерологии, а основное внимание уделяет проблемам диагностики,

Received/Поступила: 20.11.2021
Accepted/Принята в печать: 23.11.2021

лечения и профилактики заболеваний внутренних органов в амбулаторной практике.

Педагогическая деятельность Владимира Семенова направлена на развитие и совершенствование клинического мышления. Его лекции, семинары, клинические обходы, являющиеся примером любви к профессии, уважения и сочувствия к пациентам, стимулируют интеллектуальные и творческие способности у студентов, врачей и сотрудников кафедры.

На протяжении всей жизни научная работа Владимира Семеновича связана с изучением острого коронарного синдрома, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, хронического легочного сердца. Он является одним из основоположников изучения коморбидной патологии, и в течение 30 лет приоритетным научным направлением, разрабатываемым Владимиром Семеновичем, является комплексная оценка сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких.

В. Е. Задионченко активно участвует в организации научных мероприятий, он представил более 300 докладов на российских конгрессах и конференциях, является автором более 500 научных публикаций, 5 монографий, 7 книг по педагогике высшей школы, 7 руководств для врачей, учебника по терапии, 5 изобретений, научным руководителем 6 докторских и 48 кандидатских диссертаций.

В течение многих лет Владимир Семенович вел активную общественную работу, будучи деканом аспирантуры и клинической ординатуры Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, ученым секретарем Университета, проректором по последипломному

образованию и воспитательной работе МГМСУ, председателем диссертационного совета, входил в состав экспертной комиссии по терапевтическим специальностям Высшей аттестационной комиссии России, был заместителем Главного терапевта Медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации.

Владимир Семенович Задионченко – член президиума Российского научного медицинского общества терапевтов, Почетный кардиолог России, член редколлегий 6 научных медицинских журналов, он награжден орденом Дружбы, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» 2 степени, медалью 850-летия Москвы, медалью Федора Гааза, медалью РНМОТ им. Шервинского, почетной грамотой Минздрава Республики Башкортостан за большой вклад в совершенствование и развитие кардиологической службы.

Владимир Семенович пользуется большим уважением и авторитетом среди научной медицинской общности, сотрудников МГМСУ им. А.И. Евдокимова, врачей и студентов. Его отличительными качествами являются исключительные организаторские таланты, высокий профессионализм, интеллигентность, мудрость и доброта.

Коллектив МГМСУ им. А.И. Евдокимова, сотрудники кафедры поликлинической терапии, многочисленные преданные и любящие ученики, редколлегия журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» сердечно поздравляют Владимира Семеновича Задионченко с юбилеем, выражают глубокое уважение и любовь, желают здоровья, творческой энергии и новых побед!



Чазов Евгений Иванович

(10.06.1929 – 12.11.2021)

Ушел из жизни всемирно известный кардиолог, великий ученый, выдающийся государственный и общественный деятель, основоположник кардиологической службы в СССР и РФ, основатель ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России академик Чазов Евгений Иванович.

Известность и мировое признание Е.И. Чазову принесли его фундаментальные и клинические исследования в области сердечно-сосудистых заболеваний. Движение вперед, познание неизвестного, научный поиск и постоянные искания путей совершенствования в лечении и оказании медицинской помощи пациентам – именно эти принципы были положены в основу его достижений, открытий, истории создания и становления его главного детища – кардиологической службы страны с сетью научно-исследовательских институтов кардиологии и республиканских диагностических центров

практического здравоохранения во всех бывших республиках СССР, и ее головного учреждения – Кардиологического центра (ныне ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России), этапы развития которого навсегда и неразделимо связаны и переплетены с именем и деятельностью Евгения Ивановича.

Евгений Иванович Чазов родился 10 июня 1929 г. в Нижнем Новгороде. Его путь как ученого и врача-клинициста берет начало с 1953 г. – после окончания в 1953-м году Киевского медицинского института он поступил в ординатуру 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова на кафедру госпитальной терапии, руководимой А.Л. Мясниковым – директором Института терапии АМН СССР. Уже спустя три года без прохождения аспирантуры состоялась защита кандидатской диссертации, а с января 1959 г. Е.И. Чазов приступил к работе в Институте терапии в должности старшего научного сотрудника. Талант и трудолюбие, огромная работоспособность и требовательность к себе способствовали быстрому профессиональному росту, и уже в 1963 г. после защиты докторской дис-

Received/Поступила: 23.11.2021
Accepted/Принята в печать: 25.11.2021

сертации Евгений Иванович был назначен на должность заместителя директора Института терапии по науке. Спустя два года ему было присвоено звание профессора, а после ухода из жизни в 1965 г. А.Л. Мясникова Е.И. Чазов был назначен директором Института терапии АМН СССР, преобразованного в феврале 1967 г. в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР, впоследствии – Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР, ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Евгений Иванович оставался на посту Генерального, а с 2015 г. – Почетного директора Кардиоцентра до конца своей жизни.

В 1967 г. по решению руководства СССР Евгений Иванович был назначен на должность начальника Четвертого главного управления при Министерстве здравоохранения СССР, являлся лечащим врачом нескольких руководителей СССР, и более 20 лет успешно сочетал эту работу с руководством Кардиологическим центром. В эти годы были сформированы принципы и заложены основы кардиологической службы страны, впоследствии получившей высочайшую оценку во всем мире.

Наследие Евгения Ивановича огромно, бесценно и многогранно, оно оказало влияние на весь мир. Е.И. Чазов является основоположником кардиологической службы в СССР и РФ, создателем и разработчиком специализированной помощи и этапного лечения больных острым инфарктом миокарда, одним из пионеров в исследованиях по тромболитической терапии инфаркта миокарда у нас в стране и в мире. Признанный мировой приоритет Е.И. Чазова – внутрикoronарный тромболизис, который навсегда изменил лечение инфаркта миокарда, что позволило миллионам больных во всем мире сохранить жизнь.

Евгению Ивановичу Чазову удалось опередить время и реализовать общепризнанный сегодня инновационный принцип трансляционной медицины, позволяющий воплотить самые смелые идеи – от фундаментальных и клинических исследований до разработки и внедрения в клиническую практику лекарственных препаратов, и это было положено в основу созданного им Кардиоцентра – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, его Институтов клинической и экспериментальной кардиологии и собственного производства разрабатываемых лекарственных препаратов.

Важнейшей заслугой Е.И. Чазова является широкое внедрение и развитие научных основ организации работы учреждений лечебно-профилактической помощи, программ реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Евгений Иванович является автором разработки системы кардиологической помощи с созданием сети научно-исследовательских институтов кардиологии и учреждений кардиологической службы практического здравоохранения

в крупных городах и во всех бывших республиках СССР.

Выдающиеся организаторские способности Е.И. Чазова были чрезвычайно востребованы на государственном уровне. За годы работы на посту заместителя и Министра здравоохранения СССР впервые были созданы: система кардиологической помощи, сеть диагностических центров, сформирована система борьбы с ВИЧ-инфекцией, пересмотрено законодательство по оказанию психиатрической помощи, появились новые принципы финансово-хозяйственной деятельности, создана сеть детских учреждений, обеспечивающих снижение смертности детей. На основе опыта ликвидации последствий жестоких событий для народа нашей страны – декабрьского землетрясения 1988-го года в Армении и Чернобыльской катастрофы в апреле 1986 г. и была организована специальная служба экстремальной медицины – медицина катастроф.

После ухода в 1990 г. с поста Министра здравоохранения Е.И. Чазов полностью посвятил себя работе на посту директора Кардиологического центра, параллельно являясь главным внештатным специалистом-кардиологом Минздрава России. При его непосредственном участии, а также организационно-методическом руководстве возглавляемым им Кардиоцентром была разработана и реализована Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» (2002–2012 гг.), а в рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» проходила реализация «сосудистой программы» по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в сосудистых центрах, открытых к настоящему моменту практически во всех регионах страны.

Основные научные исследования Е.И. Чазова признаны и высоко оценены в СССР, РФ и за рубежом: в 1967 г. Евгений Иванович был избран членом-корреспондентом, а в 1971 г. – действительным членом АМН СССР, в 1979 г. – академиком АН СССР. Е.И. Чазов – Герой Социалистического труда, четырежды лауреат Государственной премии СССР и Ленинской премии. За выдающиеся заслуги в развитии здравоохранения и медицинской науки, многолетнюю добросовестную работу он награжден орденом «За заслуги перед отечеством» всех 4-х степеней, четырьмя орденами Ленина, большой золотой медалью им. М.В. Ломоносова, золотой медалью им. И.П. Павлова, премией Андрея Первозванного «За веру и верность», золотой медалью имени Альберта Швейцера. Очередным признанием выдающихся заслуг Евгения Ивановича Чазова в развитии мировой кардиологии стало вручение ему в 2013 г. на Европейском конгрессе кардиологов в Амстердаме Золотой медали Европейского кардиологического общества.

Евгений Иванович являлся выдающимся общественным деятелем, «человеком мира». Он удостоен званий почетного профессора, доктора, действительного и почетного члена многочисленных зарубежных академий наук и университетов, различных научных обществ, члена экспертного совета ВОЗ. В 1997 г. Е.И. Чазов был награжден премией Фонда Леона Бернара с вручением медали «За выдающиеся заслуги в области общественной медицины». В 70-80-е гг. прошлого столетия Евгений Иванович совместно с Б. Лауном (США) стал инициатором создания и многие годы был сопредседателем международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». В 1985 г. этому движению была присуждена Нобелевская премия мира.

Евгений Иванович – создатель общепризнанной школы кардиологии. Под руководством Е.И. Чазова защищено около 100 докторских и кандидатских диссертаций. Он – автор более 500 научных трудов, в т.ч. 17 монографий, 6 из которых переведены на ино-

странные языки и изданы в США и Европе. По книгам и трудам Евгения Ивановича училось и воспитывалось не одно поколение студентов, врачей и кардиологов.

Е.И. Чазов относится к созвездию отечественных ученых мирового масштаба, его вклад в современную кардиологию, ее поступательное движение по пути научного прогресса является бесценным, его мнение и авторитет как клинициста и ученого имели колоссальное значение и вес в мировом кардиологическом сообществе, у коллег и пациентов, у всех нас.

В своей яркой жизни пребывая на самых высоких постах, Евгению Ивановичу всегда удавалось оставаться, в первую очередь, врачом, великим клиницистом, благодаря таланту которого были спасены жизни тысяч безмерно благодарных ему пациентов.

Память о Евгении Ивановиче Чазове навсегда останется в сердцах коллектива Кардиоцентра, редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», коллег, друзей и близких покойного.

Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2021 г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Блохина А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Лимонова А.С., Михайлина В.И., Драпкина О.М. — Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины — 1, 4
- Бражник В.А., Мишушкина Л.О., Эрлих А.Д., Космачева Е.Д., Чичкова М.А., Хасанов Н.Р., Затеищikov Д.А. — Использование шкалы ОРАКУЛ для оценки геморрагического риска у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий — 1, 11
- Гончаров М.Д., Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Гвоздев И.И., Косинова А.А., Монгуш Т.С. — Аспиринорезистентность как результат нарушения взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов у пациентов с ишемической болезнью сердца — 1, 16
- Лихачев-Мищенко О.В., Корниенко А.А., Корниенко Н.А., Сеник Д.А., Хаишева Л.А., Дюжиков А.А., Шлык С.В. — Бессимптомные наджелудочковые аритмии у пациентов, проходящих процедуру диализа — 1, 23
- Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкребнева И.И. — Многофакторный анализ приверженности специалистов первичного звена современным подходам к фармакологическому лечению стабильной ишемической болезни сердца — 1, 29
- Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Низамова Д.Ф. — Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза — 1, 36
- Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкребнева И.И., Шиндряева Н.Н., Ключев Д.А., Степанян Л.Н., Луценко А.М., Цай А.Т., Данилова А.А. — Приверженность к фармакотерапии у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях первичного амбулаторного звена — 2, 178
- Новикова Н.А., Салпагарова З.К., Чашкина М.И., Быкова А.А., Алимова З.А., Ядыкина А.С., Меситская Д.Ф., Бабакова Н.А., Андреев Д.А. — Динамика функции почек у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий, получающих дабигатран — 2, 186
- 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 1: методология исследования и оценка эффективности — 2, 193
- Мальцева А.С., Цыганкова А.Э., Габитова М.А., Родионов А.В., Фомин В.В. — Фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии в реальной клинической практике — 2, 200
- Ионин В.А., Близняк О.И., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. — Антикоагулянтная терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике: необоснованное применение сниженных доз — 2, 206
- Андреева Г.Ф., Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С., Кошеляевская Я.Н. — Основные факторы, взаимосвязанные с выраженностью эффекта «белого халата» у больных с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой — 2, 212
- Артамонова Г.В., Максимов С.А., Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Индукаева Е.В., Мулерова Т.А., Шаповалова Э.Б., Агненко А.С., Нахратова О.В., Барбараш О.Л. — Динамика факторов сердечно-сосудистого риска у жителей Сибирского региона (по данным эпидемиологических исследований) — 3, 362
- Баздырев Е.Д., Терентьева Н.А., Кривошапова К.Е., Масенко В.Л., Вегнер Е.А., Коков А.Н., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. — Распространенность вариантов нарушения костно-мышечного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца — 3, 369
- Лобастов К.В., Навасардян А.Р., Счастливцев И.В. — Вторичная профилактика венозных тромбозомболических осложнений в реальной клинической практике по данным анкетирования врачей — 3, 376
- Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Чернышева М.И., Загребельный А.В., Воронина В.П., Лукьянов М.М., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Благодатских С.В., Окшина Е.Ю., Парсаданян Н.Э., Драпкина О.М. — Приверженность посещению поликлиники и отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, по данным амбулаторного этапа наблюдения в регистре РЕГИОН-М (посещение поликлиники и выживаемость после инсульта) — 3, 386
- Никулина Н.Н., Селезнев С.В., Чернышева М.Б., Якушин С.С. — Причины, предрасполагающие факторы и направления профилактики медикаментозно обусловленной брадикардии (по результатам Госпитального Регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов ГРОЗА) — 3, 394
- Черепанова Н.А., Муллова И.С., Павлова Т.В., Эрлих, А.Д., Барбараш О.Л., Бернс С.А., Шмидт Е.А., Дупляков Д.В. — Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбозом легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРЕНА — 3, 401
- Исайкина О.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А., Котова М.Б., Драпкина О.М. — Ассоциация курения с показателями структуры и функции левого желудочка сердца у мужчин среднего возраста — 4, 512
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А., Мохаммади Л.Н. — Курение электронных сигарет (вейпинг) и маркеры поражения сосудистой стенки у лиц молодого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний — 4, 521
- Савенков М.П., Иванов С.Н., Борщевская М.В., Окунева И.Н., Иванова С.В., Савенкова А.М., Душкин Р.В. — Эпидемиологическое наблюдательное исследование по оценке коморбидности и эффективности применения фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина у больных с артериальной гипертензией «ФЕНОТИП-АГ» — 4, 528
- Танашян М.М., Раскуражев А.А., Корнилова А.А., Шабалина А.А., Абамимов Д.А., Наминов А.В. — Мониторинг терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с цереброваскулярной патологией — 4, 537
- Клейменова Е.Б., Отделенов В.А., Нигматулова М.Д., Пающик С.А., Чернов А.А., Конова О.Д., Яшина Л.П., Черкашов А.М., Сычев Д.А. — Динамика применения антикоагулянтов в многопрофильном стационаре в 2008-2018 гг. — 4, 544
- Петров В.И., Рогова Н.В., Кузьмина Т.Н., Лишута А.С. — Влияние прямых оральных антикоагулянтов на эпителизацию язв и параметры лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с синдромом диабетической стопы и фибрилляцией предсердий — 4, 552
- 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 — 5, 668

- Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., Кучерова Ю.С., Казадаева А.В. — Эндотелиальная микрососудистая дисфункция и ее взаимосвязь с уровнем гемоглобина у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности — 5, 674
- 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 — 5, 683
- 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 — 5, 688
- 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 — 5, 696
- 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.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., Макавеева 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) — 5, 702
- 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 — 5, 712
- Блохина А.В., Ершова А.И., Лимонова А.С., Копылова О.В., Мешков А.Н., Драпкина О.М. — Ингибиторы PCSK9 в клинической практике: опыт работы специализированного липидного центра — 6, 808
- Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Мареев Ю.В., Якушин С.С., Андреев Е.Ю., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Загребельный А.В., Окшина Е.Ю., Якусевич В.В., Якусевич В.Вл., Позднякова Е.М., Гомова Т.А., Федотова Е.Е., Валиахметов М.Н., Михин В.П., Масленникова Ю.В., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В., Макавеева А.Н., Таций Ю.Е., Бойцов С.А., Драпкина О.М. — Больные с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности в клинической практике: сопутствующие заболевания, медикаментозное лечение и исходы — 6, 816
- Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Шведов И.И., Быкова Е.Е., Иванников А.А., Васильева Л.В. — Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза — 6, 825
- Герасименко А.С., Шаталова О.В., Горбатенко В.С., Петров В.И. — Динамика назначения антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий многопрофильного стационара г. Волгограда с 2012 г. по 2020 г. — 6, 831
- Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Индукаева Е.В., Агиенко А.С., Нахратова О.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. — Факторы, определяющие трехлетнюю динамику показателей липидного обмена у жителей крупного промышленного региона Сибири — 6, 837
- Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Балабанова А.А., Горбенко А.В., Андреев К.А., Федорин М.М., Ливзан М.А., Чебаненко Е.В., Усов Г.М. — Шкала количественной оценки приверженности лечению «КОП-25»: актуализация формулировок, конструктивная и факторная валидность и мера согласия — 6, 845

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- Туктаров А.М., Казанцева Т.С., Филиппов А.Е., Обрезан А.Г. — Взаимосвязь модифицируемых факторов риска с показателями артериальной жесткости и сосудистым возрастом у пациентов с артериальной гипертензией — 1, 42
- Давиташвили С.А., Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Лишута А.С., Сафарян А.С. — Оптимизация алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике: приверженность и экономические преимущества — 1, 49
- Фомина О.А., Якушин С.С. — Сравнительная оценка клинического течения, медикаментозной терапии и исходов при инфаркте миокарда без обструктивного или с обструктивным поражением коронарных артерий — 1, 56
- Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Атабегашвили М.Р., Солнцева Т.Д., Аничков Д.А., Костина А.Н., Полибин Р.В., Удовиченко А.Е., Свет А.В. — Коморбидные состояния и выполнение чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста — 2, 221
- Маматов С.М., Канат кызы Б., Мусакеев А.О., Киндербаева Н.К., Тагаев Т.Ж. — Анализ антикоагулянтной терапии у пожилых людей во врачебной клинической практике центров семейной медицины Кыргызской Республики — 2, 228
- Мазур Е.С., Мазур В.В., Кузнецова Н.С., Рабинович Р.М., Мясников К.С. — Эффективность тромболитической терапии при нижнем инфаркте миокарда с поражением правого желудочка — 2, 233
- Богатырева Ф.М., Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Яценко Д.А., Емельянов А. В., Лишута А.С., Хабаровова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. — Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией — 3, 408
- Николаев А.Е., Шапиев А.Н., Коркунова О.А., Мухутдинова Г.З., Ткачёва П.В., Сулейманова М.М., Шапиева А.Н., Рамазанова Д.М., Рзаев М.Н., Гомболевский В.А. — Возможность оценки коронарного кальция по данным ультра-низкодозной компьютерной томографии, используемой в проекте «московский скрининг рака легкого» — 3, 414
- Соколова А.А., Скрипка А.И., Иванов И.И., Когай В.В., Листратов А.И., Гиндис А.А., Напалков Д.А. — Новые возможности количественной оценки альбуминурии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек — 3, 423
- Кохан Е.В., Киякбаев Г.К., Озова Е.М., Романова В.А., Кобалава Ж.Д. — Функция левого предсердия при различных по интенсивности режимах пульсурежающей терапии бета-адреноблокаторами у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии — 3, 429
- Мостафа Ш., Санад У., Шоки М., Магди М., Элькешк Э. — Влияние клинических характеристик и параметров стента на механическую диссинхронию левого желудочка — 3, 438
- Яковлев А.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Яковлева Н.Ф., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Ефремов И.А. — Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне: возможные варианты патогенетической терапии — 3, 444
- Манахов К.М., Царенко О.Е., Чевпьянская О.Н., Багаутдинова Л.И., Мельников А.В., Малинин О.В., Дударев М.В., Сарксян Д.С., Платонов А.Е., Малеев В.В. — Состояние сердца у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом по данным эхокардиографии — 3, 450
- Драпкина О.М., Захарова В.А. — Оценка уровней прокальцитонина у пациентов с различными формами острого коронарного синдрома в зависимости от наличия неблагоприятных госпитальных исходов — 3, 456

Караганов К.С., Слепова О.А., Лишута А.С., Соломахина Н.И., Беленков Ю.Н. — Среднесрочное влияние усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональные показатели сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца — 4, 557

Никулина С.Ю., Кузнецова О.О., Чернова А.А., Матюшин Г.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. — Ассоциация полиморфизма гена SCN5A с дилатационной кардиомиопатией — 4, 564

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. Оценка влияния полиморфизмов CYP2C9*2, CYP2C9*3 на эффективность и безопасность послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных после кардиохирургических вмешательств — 4, 570

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 — 5, 719

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 варфаринном и прямыми оральными антикоагулянтами — 5, 724

Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. — Отдаленные результаты медикаментозного и интервенционного лечения у пациентов с морфологически верифицированной природой идиопатических аритмий — 5, 729

Жбанов К.А., Щендрыгина А.А., Железных Е.А., Привалова Е.В., Суворов А.Ю., Абляметова А.С., Фуксман Н.Ф., Салахеева Е.Ю., Беленков Ю.Н. — Уровень циркулирующего нейрегулина-1 у здоровых добровольцев — 6, 853

Царегородцев Д.А., Шелуха П.А., Ромасенко Л.В., Берая М.М., Соколов А.В. — Панические атаки у больных с наджелудочковыми тахикардиями: проблемы дифференциальной диагностики и влияние на качество жизни — 6, 860

Миклишанская С.В., Соломасова Л.В., Орловский А.А., Насонова С.Н., Мазур Н.А. Гетерогенность абдоминального ожирения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями — 6, 867

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Кобалава Ж.Д., Шаваров А.А., Вацик-Городецкая М.В. — Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и дисфункцией почек — 1, 62

Власов А.А., Саликова С.П., Головкин Н.В., Гриневич В.Б. — Микробно-тканевой комплекс кишечника и хроническая сердечная недостаточность (часть 1): патогенез — 3, 462

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Зыков М.В., Буцев В.В., Сулейманов Р.Р. — Инфаркт миокарда, осложненный ишемическим инсультом: факторы риска, прогноз, нерешенные проблемы и перспективы профилактики — 1, 73

Грачев В.Г., Веденская С.С., Смоленская О.Г. — Особенности вторичной профилактики у пациентов с мультифокальным артериальным поражением. Часть 1: стратификация риска и диагностика — 1, 83

Андреева Г.Ф., Горбунов В.М. — Основные аспекты сезонной сердечно-сосудистой смертности — 1, 92

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

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Жаркова Е.Д., Кутишенко Н.П. — Влияние пандемии COVID-19 на приверженность больных стабильной ишемической болезнью сердца к лекарственной терапии — 1, 99

Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Лукьянов М.М., Драпкина О.М. — Клинические исследования по оценке лекарственной терапии: виды, достоверность результатов, место в современной доказательной медицине — 2, 249

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 — 4, 576

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) — 5, 738

Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Пулин А.А., Кутишенко Н.П., Андреев Е.Ю., Воронина В.П., Диндикова В.А., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Лерман О.В., Маковеева А.Н., Окшина Е.Ю., Смирнов А.А., Кудряшов Е.В., Будаева И.В., Никошнова Е.С., Карпов О.Э., Драпкина О.М. — Догоспитальный период у больных COVID-19: кардиоваскулярная коморбидность и фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний в период первой эпидемической волны (данные госпитального регистра) — 6, 873

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Фомичева Е.И., Мясников Р.П., Селиверстов Ю.А., Иллариошкин С.Н., Дадали Е.Л., Драпкина О.М. — Кардиомиопатия при болезни Фридрейха: современные методы диагностики — 1, 105

Трисветова Е.Л. — Двустворчатый аортальный клапан: морфология, клиника, диагностика, осложнения — 1, 111

Гафурова Н.М., Ших Е.В., Остроумова О.Д. — Фармакогенетика, как инструмент персонализации диуретической терапии: фокус на торасемид — 1, 119

Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Васильева Л.В., Батракова Е.П., Лобова Н.В., Быкова Е.Е., Хачуроева М.М. — Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения — 2, 256

Аманатова В.А., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Аншелес А.А., Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н. — Возможности оценки динамики перфузии и сократимости миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после имплантации модулятора сердечной сократимости методом перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии — 2, 263

Куликов А.А., Сапельников О.В., Ускач Т.М., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Акчурин Р.С. — Роторные механизмы в индукции и поддержании фибрилляции предсердий — 2, 270

Марукян Н.В., Симакова М.А., Зубарев Д.Д., Моисеева О.М. — Принципы выбора лечебной стратегии у пациентов с неоперабельной формой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии — 2, 278

Навасардян А.Р., Марцевич С.Ю., Габай П.Г. — Назначение лекарственных препаратов не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label), клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи и правовое регулирование в Российской Федерации. Часть 2 — 2, 286

Татарский Б.А., Казеннова Н.В., Напалков Д.А. — Риск инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих прямой ингибитор тромбина: мифы и реальность — 2, 294

- Герасименко А.С., Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Петров В.И. — Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий у пациентов с внутрисердечным кровоизлиянием — 2, 303
- Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. — Значение антигипертензивной и гиполипидемической терапии в лечении пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 — 2, 310
- Певзнер А.В., Кучинская Е.А., Киктев В.Г., Хеймец Г.И. — Лечение вазовагальных обмороков, протекающих с асистолией: обзор литературы и клинический пример длительного наблюдения — 2, 315
- Демидова Т.Ю., Кисляк О.А. — Современные рекомендации по лечению артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек — 2, 323
- Соколова А.А., Гончарова И.В., Ведерников А.А., Морозова Н.С., Напалков Д.А. — Лабораторные предикторы клинических исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий — 2, 332
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Голухов Г.Н. — Особенности ведения больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом — 2, 341
- Горбунов В.М., Смирнова М.И., Кошеляевская Я.Н., Пануева Н.Н., Фурман Н.В., Долотовская П.В. — Фенотип «инвертированной» сезонной вариабельности артериального давления — 3, 470
- Щендрыгина А.А., Жбанов К.А., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Данилогорская Ю.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Цацура С.А., Агеева А.А., Беленков Ю.Н. — Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы — 3, 476
- Гиляревский С.Р. — Подходы к оценке качества наблюдательных исследований клинической практики, основанных на анализе «больших данных» — 4, 584
- Агальцов М.В., Драпкина О.М. — Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: общность патофизиологических механизмов — 4, 594
- Зыков М.В., Барбараш О.Л. — Воспаление и коморбидность. Есть ли шансы улучшить прогноз у пациентов с экстремальным сердечно-сосудистым риском? — 4, 606
- Абдурахманов З.М., Умаров Б.Я., Абдурахманов М.М. — Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях — 4, 612
- Сумин А.Н., Щеглова А.В. — Оценка артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса — что мы знаем и к чему стремимся — 4, 619
- Васильева Л.Э., Драпкина О.М. — Влияние кишечной микробиоты на риск развития кардиометаболических заболеваний — 5, 743
- Ларина В.Н., Леонова М.В. — Генетический полиморфизм бета1-адренорецепторов и влияние на клиническую эффективность бета-адреноблокаторов — 5, 752
- Берштейн Л.Л., Збышевская Е.В., Гумерова В.Е. — Оптимальная стратегия лечения хронического коронарного синдрома — данные новых исследований в сравнении с действующими рекомендациями — 5, 761
- Нелидова А.В., Ливзан М.А., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. — Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии — 6, 880
- Швабская О.Б., Измайлова О.В., Карамнова Н.С., Драпкина О.М. — Гиперурикемия: особенности рациона — 6, 889
- Сон Е.А., Кондратюк М.Р., Фоминых Е.В., Фомин В.В. — Клиническое наблюдение: факторы риска развития острого почечного повреждения у кардиологического пациента — 1, 140
- Савинова А.В., Добродеева В.С., Петрова М.М., Насырова Р.Ф., Шнайдер Н.А. — Фармакокинетика и фармакогенетика дабигатрана — 1, 146
- Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д., Караулова Ю.Л., Писарюк А.С., Балацкий А.В., Акимкин В.Г. — Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита — 1, 153
- Лебедева А.Ю., Котешкова О.М., Джигоева О.Н., Гиляревский С.Р., Ускач Т.М., Новикова М.С., Орлова Я.А., Калашников В.Ю., Привалов Д.В., Ананичева Н.А., Гиляров М.Ю., Эрлих А.Д. — Дополнительные возможности в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-REDUCED. Резолюция онлайн совещания экспертов Москвы — 1, 165
- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Ахмеджанов Н.М., Воевода М.И., Гуревич В.С., Кашталап В.В., Константинов В.О., Скибицкий В.В., Шапошник И.И. — Существующие проблемы и новые возможности в лечении дислипидемий. Совместное заключение по итогам Экспертного совета — 1, 169
- Ларина В.Н., Ойроткинова О.Ш., Майорова А.П., Егиазарян Г.А., Демидова Т.Ю. — Комплексный подход к ведению мультиморбидного пациента с фибрилляцией предсердий с позиций современных рекомендаций: в фокусе внимания ривароксабан — 3, 484
- Прошляков А.Ю., Чомахидзе П.Ш., Новикова Н.А. — Сравнительная характеристика бета-адреноблокаторов при лечении пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT — 3, 492
- Лебедев П.А., Петрухина И.К., Гаранин А.А., Паранина Е.В. — Оптимальная медикаментозная терапия хронического коронарного синдрома: реальность и перспективы — 3, 498
- Панов А.В. — Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий при чрескожных коронарных вмешательствах — 4, 628
- Аверков О.В., Мищенко Л.Н. — Желудочно-кишечные кровотечения с точки зрения кардиолога — 5, 771
- 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 — 5, 779
- Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Геворкян А.А., Конончук Н.Б., Кактурский Л.В., Джндоян З.Т. — Взаимосвязь между химиотерапией и фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение — 5, 785
- Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Выжигин Д.А., Новосел Е.О., Галлингер К.В. — Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов: кто под угрозой? — 6, 900
- Явелов И.С. — Применение антикоагулянтов после выписки больных COVID-19: что мы знаем к концу 2021 года — 6, 908
- Павлова Т.В. — Защита функции почек как важный компонент комплексного подхода к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий — 6, 916
- Остроумова О.Д., Черняева М.С., Кочетков А.И., Воробьева А.Е., Бахтеева Д.И., Корчагина С.П., Бондарец О.В., Бойко Н.Д., Сычев Д.А. — Лекарственно-индуцированная фибрилляция/трепетание предсердий — 6, e1-e18

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

- Остроумова О.Д., Аляутдинова И.А., Литвинова С.Н., Араблинский А.В., Кириченко А.А. — Оптимизация фармакотерапии в рамках пациент-ориентированного подхода в лечении АГ у полиморбидных пациентов (клинический пример и обзор литературы) — 1, 124

НАШИ УЧИТЕЛЯ

- Бойцов С.А., Стрюк Р.И., Голикова А.А., Евдокимова А.Г. — Страницы истории отечественной медицины: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Алексей Петрович Голиков — врач, ученый, гражданин (к 100-летию со дня рождения) — 4, 638

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) — 5, 792

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Баранова Е.И., Бойцов С.А., Булгакова С.В., Виллевалде С.В., Дупляков Д.В., Ильницкий А.Н., Кисляк О.А., Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Орлова Я.А., Погосова Н.В., Прощаев К.И., Чумакова Г.А. — Артериальная гипертония и антигипертензивная терапия у пациентов старших возрастных групп. Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Антигипертензивной Лиги, Национального общества профилактической кардиологии — 4, 642

Бойцов С.А., Пирадов М.А., Танашян М.М., Вознюк И.А., Ежов М.В., Ощепкова Е.В., Сергиенко И.В., Шамалов Н.А., Янишевский С.Н. — Нерешенные вопросы профилактики атеросклероза и применения адекватной липидснижающей терапии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения ишемического генеза — 6, 927

ЮБИЛЕИ

К 85-летию Николая Алексеевича Мазура — 2, 351

К 75-летию Рената Сулеймановича Акчурина — 2, 353

К 70-летию Владимира Валентиновича Якусевича — 2, 355

К 80-летию Владимира Леонидовича Дощицина — 5, 799

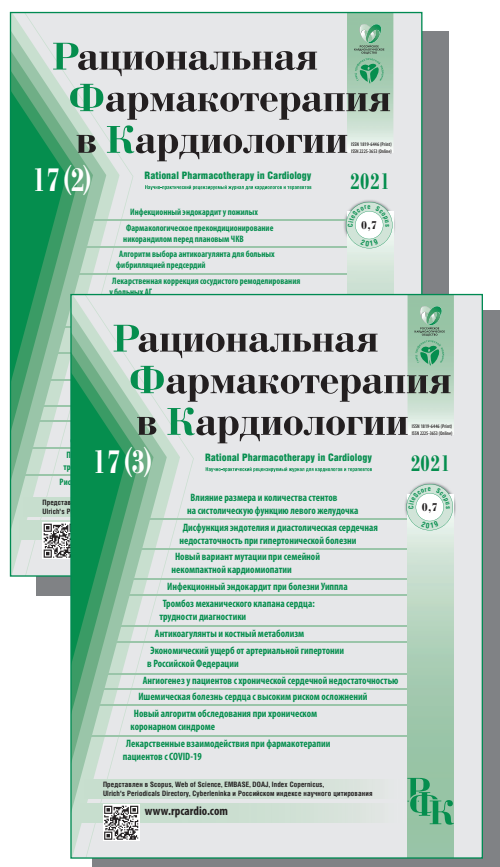
К 80-летию Валерия Владимировича Кухарчука — 5, 801

К 80-летию Владимира Семеновича Задионченко — 6, 931

НЕКРОЛОГ

Кириченко Андрей Аполлонович 04.08.1950-22.07.2021 — 4, 662

Чазов Евгений Иванович 10.06.1929 — 12.11.2021 — 6, 933



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

№ 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

«Ф.И.О., адрес плательщика»

Анкета читателя

Фамилия

Имя

Отчество

Почтовый индекс

Адрес доставки (подробно)



Контактный телефон с кодом города

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

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: ЛП-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 осложнений 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 кровоизлияние. Внутреннее кровоизлияние в анамнезе. Печеночная недостаточность тяжелой степени. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами ЦYP3A4 (например, кетоназолом, 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: Предположенность к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активными или недавними желудочно-кишечным кровотечением) или повышенный риск кровотечения (т.е. неселективные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с печеночной недостаточностью средней степени тяжести. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, с атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-ей степени, обморочными, связанными 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 гипертонической или подгипертонической артерией. Сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами глицерофена P и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамил или хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз. Способ применения и дозы: Применение препарата Брилинта® следует начинать с однократной нагрузочной 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 по постоянной схеме), 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 35000 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 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 (исключая 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: нечасто – гипертонический криз; нечасто – податливая/податливая артерия. Нарушения со стороны зрения: нечасто – спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головкружение, обморок, головная боль; нечасто – внутреннее кровоизлияние. Кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – 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 кровоизлияние. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – подкожная или кожная гематома, кожный зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей: нечасто – кровотечения из полости органов. Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение концентрации креатинина в крови. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – кровотечения после проведения манипуляций, травматические кровотечения. Дата утверждения – 11.06.2020.

БРИЛИНТА® 60 мг (тикагрелор) КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: ЛП-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 кровоизлияние. Внутреннее кровоизлияние в анамнезе. Нарушение функции печени тяжелой степени. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоназолом, 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: Предположенность к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, нарушениями функции печени средней степени тяжести, активными или недавними желудочно-кишечным кровотечением) или повышенный риск кровотечения (т.е. неселективные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-ей степени, обморочными, связанными с брадикардией), совместное применение с препаратами, вызывающими 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 гипертонической или подгипертонической артерией. Сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами глицерофена P и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамил и хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз. Способ применения и дозы: Инфаркт миокарда в анамнезе. Пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) не требуется 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 выше 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 продолжавшейся антиагрегантной терапии и от наличия переносимости. 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 перерывов. 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, перенесших 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. Пациенты с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесших ЧКВ, не требуется нагрузочная доза, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки. 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 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 (исключая 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: нечасто – гипертонический криз; нечасто – податливая/податливая артерия. Нарушения со стороны зрения: нечасто – спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головкружение, обморок, головная боль; нечасто – внутреннее кровоизлияние. Кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – 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 кровоизлияние. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – подкожная или кожная гематома, кожный зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей: нечасто – кровотечения из полости органов. Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение концентрации креатинина в крови. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – кровотечения после проведения манипуляций, травматические кровотечения. Дата утверждения – 24.02.2021.

Ссылки 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. 4. Т.е. спонтанное, связанное с процедурами или реактивное внутреннее кровоизлияние. 5. Отмечено при постмаркетинговом применении.

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

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 ЛП-003779 от 12.08.2016 г. (переоформлено 24.02.2021 г.). Государственный реестр лекарственных средств. Электронный ресурс: https://grls.rosminzdrav.ru/default.asp?data_obrabotka: 23.03.2021. 4. Bonaca MP, Bhatt DL, et al. N Engl J Med. 2015; May 7:372(19):1791-800. 5. Steg PG et al. N Engl J Med. 2019;381:1309-1320. 6. Bhatt DL, Steg PG, et al. Lancet. 2019; Sep 28;394(10204):1169-1180. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 27.10.2017 г. (переоформлено 11.06.2020 г.). 8. Приказ Минздрава России от 09.01.2020 N116 "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 которые были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий и стентирование и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний" (Зарегистрировано в Минюсте России 24.01.2020 N27272).

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

AstraZeneca



- Способствует восстановлению клеток сердца^{*1,2}
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%^{*3}
- Хорошо переносится при длительной терапии^{*4,5}

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии) в сочетании со статинами, антиагрегантами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА^{1*}



Омакор. Регистрационный номер: ЛС-00559. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Омега-3 кислот этиловый эфир (E). **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 — эйкозатриеновые кислоты (ЭОТ) и докозагексаеновые кислоты (ДГХ) — относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (ЖНЖК). Результаты клинического исследования GISS-Prevention, проведенного на 3,5 года наблюдения, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15% (p=0.002) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечной недостаточности, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 23% (p=0.0082). Результаты клинического исследования GISS-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,5 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9% (p=0.041), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8% (p=0.009), снижение относительного риска повторной госпитализации по причине желудочно-кишечных заболеваний на 28% (p=0.013). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия, эссенциальная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фридериксен (в комбинации) в качестве дополнения к гиполипидемическому лечению при неадекватной эффективности эссенциальной гипертриглицеридемии IV типа. В комбинации с Фибратом и/или в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА (статины), когда комбинация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии) в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу, омегам, жирным кислотам или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с эссенциальной гипертриглицеридемией (гиперлипидемической) II типа. **С осторожностью.** Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу, возраст старше 70 лет, нарушение функции печени, острый панкреатит, прием с пероральными антикоагулянтами, гипотиреоз, диабет, пациенты с высоким риском кровотечения (вследствие приема омега-3, хирургической операции, отягощенной эссенциальной гипертриглицеридемией (особенно при неконтролируемом сахарном диабете)). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания*.** Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы*.** Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор можно принимать во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы — 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. **Побочные действия*.** Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, изжога, отрыжка, гастродуоденальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Горечь во рту, ощущение дискомфорта в носоглотке и в носу, ощущение пощипывания или жжения в носу. **Передозировка.** Обильные указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НТБП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом гипертриглицеридемия основным не наблюдалась. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с кардионами не приводит к клинически значимым взаимодействиям. Однако необходимо контролировать соотношение протромбинированного времени/международного стандартизованного отношения (ПТВ/МНО) при одновременном применении. Другое необходимо контролировать соотношение протромбинированного времени/международного стандартизованного отношения (ПТВ/МНО), если после прекращения приема препарата Омакор. **Способы указания*.** Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающие антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НТБП) при необходимости, доза антикоагулянтов должна быть снижена. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования триглицеридов А2. Судящего влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдается. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достаточное понижение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствовали данные, указывающие на повышение риска приема препарата Омакор пациентам с нарушением функции печени. Необходимо контролировать активность АСТ и АЛТ у пациентов с болезнями печени, характеризующимися функцией печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения эссенциальной гипертриглицеридемии (гиперлипидемической типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при лечении эссенциальной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Важно не способствовавшее увеличению транспорта предостережения, противопоказаний*.** Омакор, что препарат не вызывает нежелательного влияния на способность, управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Устойчив к свету. Открывать по рецепту.

***Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**
GMP от 27.09.2019 на основании ИМП от 29.08.2019.
1. Wilson Tang W. H., Saravia M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2015; 57: 880-883. 2. Rapp H. et al. Omakor (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 900) From Severe Rhythm Disorders to Hypertension. Adv Ther. 2009; Jul; 26(7): 875-90. 3. Marchioni R. et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002; 105:1887-1903. 4. GISS-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISS-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372:594-603. 5. GISS-Prevention Investigators. Delayed supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISS-Prevention trial. Lancet. 1999; 354(9177): 447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 29.08.2019.