Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

18(1)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2022

CiteScore Scopus 0,8 2020

Прогноз после инфаркт миокарда в зависимости от индекса массы тела

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике фибрилляции предсердий

Полиморбидность и полипрагмазия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска

Некомпактный миокард с дилатационным фенотипом

Профилактический скрининг молодёжи: фенотипы сосудистого старения

Современная антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий: приверженность пациентов

Комбинированная антитромботическая терапии при ИБС

Терапия статинами в клинической практике

Воспринимаемый возраст – новый предиктор продолжительности жизни

Кардиопротекция при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности

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

www.rpcardio.com

Эликвис®
апиксабан

Единственный ПОАК, который приводил к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП[1*]

21%
ИНСУЛЬТ /
СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ

31%
БОЛЬШОЕ
КРОВОТЕЧЕНИЕ

11%
ОБЩАЯ
СМЕРТНОСТЬ



«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасающих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»[2]

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE
10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире
по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®. **МНН:** апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** частыми нежелательными реакциями были кровотечение различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥ 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Отпускается по рецепту врача. Срок годности:** 3 года. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.**

* По сравнению с варфарином[1]. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК [апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут]. Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS[3-5]. *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10[3-5].

1. Granger C.B. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: https://prattlibrary.cchmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q320 Sell-In/Sell-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q320. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD].

ОАК – оральный антикоагулянт, **НФП** – неклапанная фибрилляция предсердий, **ВТЭ** – венозная тромбоэмболия, **ПОАК** – прямой оральный антикоагулянт, **АВК** – антагонист витамина К.

Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

Pfizer

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com

PP-ELI-RUS-1214 04.03.2021

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 2022; т.18, №1
RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2022; v.18, N 1

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

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

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы.
Объединенный каталог «Пресса России» – 81306:
– «УРАЛ ПРЕСС»
– интернет-каталог агентства «Книга-Сервис»,
– каталоги стран СНГ

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» допускается только с письменного разрешения Издателя ООО «Столичная Издательская Компания»

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК (список изданий, входящих в международные реферативные базы данных)

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

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ за 2020 г. - 1,342

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

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер.,10, каб. 332
Тел. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 332. Moscow 101990
Ph. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

ООО «Издательство Проспект»
121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 51А, стр. 1

Столичная Издательская Компания

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

Директор по маркетингу и продажам Васильева И.В.
Marketing and Sales Manager Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка Меликян Т.Г.
Design, desktop publishing Melikyan T.G.

Создание и поддержка сайта NEICON (лаборатория Elpub) На платформе PKP OJS
Web site is supported by NEICON (Elpub lab) Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 26 февраля 2022 г. Цена свободная.
© РФК, 2005-2022
© ООО «Столичная Издательская Компания», 2022

Главный редактор Бойцов С.А.
Editor-in-Chief Boytsov S.A.

Заместители главного редактора
Deputies Editor-in-Chief
Драпкина О.М. Drapkina O.M.
Марцевич С.Ю. Martsevich S.Yu.
Шальнова С.А. Shalnova S.A.

Выпускающий редактор Лишута А.С.
Scientific Editor Lishuta A.S.

Ответственный секретарь Бутина Е.К.
Executive Editor Butina E.K.

Редакционная коллегия
Editorial Board
Аничков Д.А. (Москва) Anichkov D A. (Moscow)
Ахмеджанов Н.М. (Москва) Akhmedzhanov N.M. (Moscow)
Бурцев В.И. (Москва) Burtsev V.I. (Moscow)
Васюк Ю.А. (Москва) Vasyuk Yu.A. (Moscow)
Вардас П. (Ираклион, Греция) Vardas P. (Heraklion, Greece)
Гиляревский С.Р. (Москва) Gilyarevskiy S.R. (Moscow)
Горбунов В.М. (Москва) Gorbunov V.M (Moscow)
Деев А.Д. (Москва) Deev A.D. (Moscow)
Дощицин В.Л. (Москва) Doshchitsin V.L. (Moscow)
Жаринов О.И. (Украина) Zharinov Oleg J. (Ukraine)
Задионченко В.С. (Москва) Zadionchenko V.S. (Moscow)
Закирова А.Н. (Уфа) Zakirova A.N. (Ufa)
Калинина А.М. (Москва) Kalinina A.M. (Moscow)
Кобалава Ж.Д. (Москва) Kobalava Z.D. (Moscow)
Конради А.О. (Санкт-Петербург) Konradi A.O. (St-Petersburg)
Концевая А.В. (Москва) Kontsevaya A.V. (Moscow)
Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан) Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)
Кутишенко Н.П. (Москва) Kutishenko N.P. (Moscow)
Кухарчук В.В. (Москва) Kukharchuk V.V. (Moscow)
Лопатин Ю.М. (Волгоград) Lopatin Yu.M. (Volgograd)
Лукьянов М.М. (Москва) Loukianov M.M. (Moscow)
Мартынов А.И. (Москва) Martynov A.I. (Moscow)
Матюшин Г.В. (Красноярск) Matyushin G.V. (Krasnoyarsk)
Мрочек А.Г. (Минск, Беларусь) Mrochek A.G. (Minsk, Belarus)
Напалков Д.А. (Москва) Napalkov D.A. (Moscow)
Небиеридзе Д.В. (Москва) Nebieridze D.V. (Moscow)
Олейников В.Э. (Пенза, Россия) Oleynikov V.E. (Penza, Russia)
Перова Н.В. (Москва, Россия) Perova N.V. (Moscow)
Погосова Н.В. (Москва) Pogosova N.V. (Moscow)
Подзолков В.И. (Москва) Podzolkov V.I. (Moscow)
Поздняков Ю.М. (Жуковский) Pozdnyakov Yu.M. (Zhukovsky)
Попович М.И. (Кишинев, Молдова) Popovich M.I. (Kishinev, Moldova)
Пуска П. (Хельсинки, Финляндия) Puska P. (Helsinki, Finland)
Раджеш Раджан (Индия) Rajesh Rajan (India)
Савенков М.П. (Москва) Savenkov M.P. (Moscow)
Смирнова М.И. (Москва) Smirnova M.I. (Moscow)
Сычев Д.А. (Москва) Sychev D.A. (Moscow)
Ткачева О.Н. (Москва) Tkacheva O.N. (Moscow)
Цинамдзгвришвили Б.В. (Тбилиси, Грузия) Tsinamdzgvrishvili B.V. (Tbilisi, Georgia)
Чазова И.Е. (Москва) Chazova I.Ye. (Moscow)
Шалаев С.В. (Тюмень) Shalaev S.V. (Tyumen)
Шостак Н.А. (Москва) Shostak N.A. (Moscow)
Якусевич В.В. (Ярославль) Yakusevich V.V. (Yaroslavl)
Якушин С.С. (Рязань) Yakushin S.S. (Ryazan)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Трехлетний прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от индекса массы тела: данные регистра острого коронарного синдрома города Кемерово
Седых Д.Ю., Герман А.И., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. 4

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: значение в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения коронарного шунтирования
Рубаненко О.А., Щукин Ю.В., Лимарева Л.В., Рязанова Т.К., Рубаненко А.О., Давыдкин И.Л. 12

Полиморбидность и полипрагмазия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
Изможерова Н.В., Попов А.А., Курындина А.А., Гаврилова Е.И., Шамбатов М.А., Бахтин В.М. 20

Некомпактный миокард с дилатационным фенотипом: проявления, лечение и исходы в сравнении другими формами синдрома дилатационной кардиомиопатии
Благова О.В., Павленко Е.В., Вариончик Н.В., Седов В.П., Гагарина Н.В., Мершина Е.А., Поляк М.Е., Заклязьминская Е.В., Недоступ А.В. 27

Прогностическая значимость интегрального индекса алкогольной ситуации в оценке региональных различий смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации
Горный Б.Э., Калинина А.М., Драпкина О.М. 36

Профилактический скрининг молодёжи с позиций фенотипов сосудистого старения: роль массы тела
Евсевьева М.Е., Ерёмин М.В., Ростовцева М.В., Сергеева О.В., Русиди А.В., Кудрявцева В.Д., Щетинин Е.В. 42

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Современная антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий: приверженность пациентов в клинической практике
Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Переверзева К.Г., Тимакова А.Ю., Галус А.С., Якушин С.С. 49

Анализ влияния применения комбинированной терапии ривароксабаном в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца на достижение целевого показателя по снижению смертности от болезней системы кровообращения федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями»
Журавлева М.В., Панов А.В., Куксенок А.Р. 56

Параметры жесткости артерий и индекс эффективности субэндокардиального кровотока у пациентов с артериальной гипертензией на фоне субклинического и клинического атеросклероза
Гумерова В.Е., Гомонова В.В., Сайганов С.А. 67

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Three Year Prognosis of Patients with Myocardial Infarction Depending on the Body Weight Index: Data of the Kemerovo Acute Coronary Syndrome Registry
Sedykh D.Yu., German A.I., Hryachkova O.N., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. 4

Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: the Role in Prevention of Atrial Fibrillation in Patients with Coronary Artery Disease after Coronary Artery Bypass Graft Surgery
Rubanenko O.A., Shchukin Yu.V., Limareva L.V., Ryazanova T.K., Rubanenko A.O., Davydkin I.L. 12

Polymorbidity and Polypragmasia in High and Very High Cardiovascular Risk Patients
Izmozherova N.V., Popov A.A., Kuryndina A.A., Gavrilova E.I., Shambatov M.A., Bakhtin V.M. 20

Noncompact Myocardium with Dilated Phenotype: Manifestations, Treatment and Outcomes in Comparison with Other Forms of Dilated Cardiomyopathy Syndrome
Blagova O.V., Pavlenko E.V., Varionchik N.V., Sedov V.P., Gagarina N.V., Mershina E.A., Polyak M.E., Zaklyazminskaya E.V., Nedostup A.V. 27

Prognostic Significance of the Integral Index of the Alcohol Situation in Assessing Regional Differences in Mortality from Cardiovascular Diseases in the Russian Federation
Gornyi B.E., Kalinina A.M., Drapkina O.M. 36

Preventive Screening of Young People from the Perspective of Vascular Aging Phenotypes: the Role of Body Weight
Evsevyeva M.Y., Eremin M.V., Rostovtseva M.V., Sergeeva O.V., Rusidi A.V., Kudryavtseva V.D., Shchetinin E.V. 42

NOTES FROM PRACTICE

Modern anticoagulant therapy in atrial fibrillation: patient adherence in clinical practice
Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A., Pereverzeva K.G., Timakova A.Yu., Galus A.S., Yakushin S.S. 49

The Impact of Combination Therapy with Rivaroxaban and Acetylsalicylic Acid in Patients with Coronary Heart Disease on the Achievement of the Target for Reducing Mortality from Cardiovascular Diseases of the Federal Project "Fight against Cardiovascular Diseases"
Zhuravleva M.V., Panov A.V., Kuksenok A.R. 56

Arterial Stiffness Parameters and Subendocardial Viability Ratio in Patients with Arterial Hypertension Affected by Subclinical and Clinical Atherosclerosis
Gumerova V.E., Gomonova V.V., Sayganov S.A. 67

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

CiteScore Scopus 0,8 2020

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

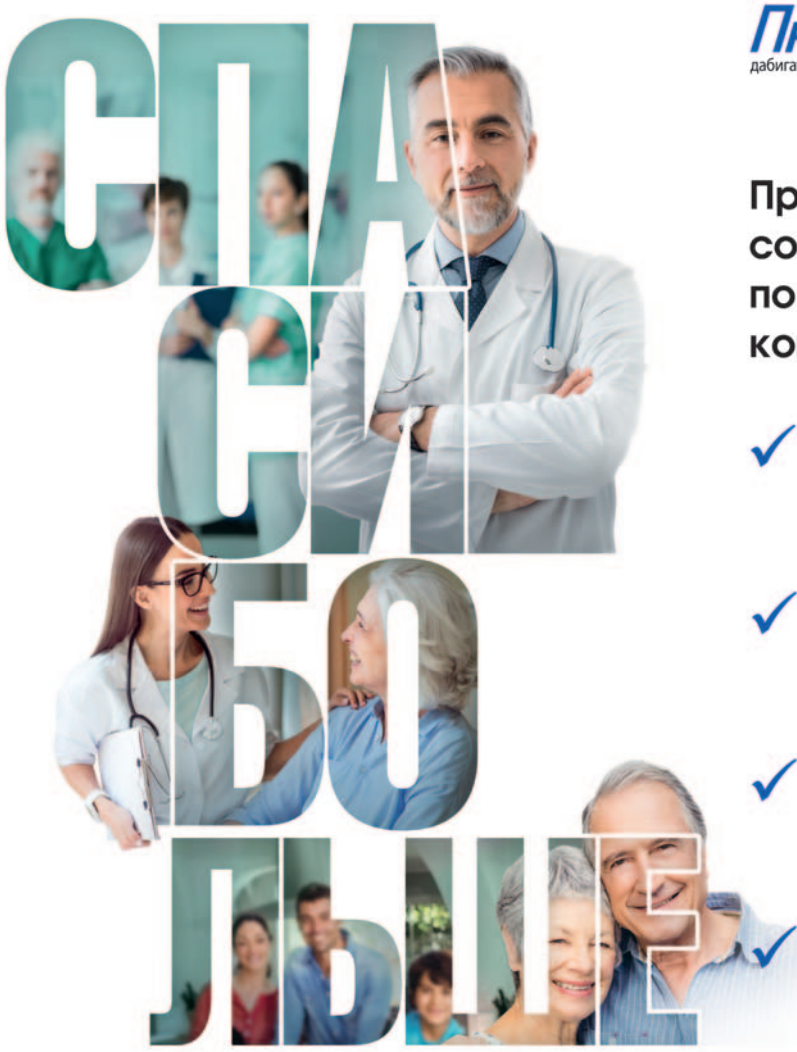
Представлен в Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования

www.rpcardio.com

РФК

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Праксбайнд®
идаруцизумаб



Прадакса® – единственный# НОАК, сочетающий 4 преимущества по сравнению с хорошо контролируемым варфарином[1]:

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта[1,2]
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти[3]
- ✓ Снижение на 72%** риска внутричерепных кровоизлияний[3]
- ✓ 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/WC500041059.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, доступном 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 неклапанной 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 (ТГВ) и/или тромбоэмболии 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 внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные 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, апиксабан 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 Р-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона; 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 капсул из блистера:* • оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; • выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; • не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие:** Часто (≥1/100, <1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, кожный геморрагический синдром, урогенитальные 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 антагонист Праксбайнд® (идаруцизумаб). *Тщательное клиническое наблюдение.* Тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения или анемии рекомендуется на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу **несколько факторов риска. Условия хранения:** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблетницы и органайзеры для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистере). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. ***Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.***

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 антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: • Экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; • Жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания.** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 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 болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или если потенциальное повторное кровотечение будет угрожать жизни и наблюдается 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 тромбиновое время (рТВ) и экариновое время свертывания (ЭВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. *Возобновление антитромботической терапии.* Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антитромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антитромботической 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 коррекции дозы не требуется. Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. *Пациенты с печеночной недостаточностью.* У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции 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 исследованиях 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 пачке для защиты от света. **Срок годности.** 3 года. ***Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.***

Boehringer Ingelheim

PC-RU-102296 11.2021

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

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Проблемные вопросы терапии статинами в клинической практике (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ)
Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Некошнова Е.С., Будаева И.В., Благодатских С.В., Асланова Б.Б. 73

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Нарушение мозгового кровообращения у пациента с полицитемией: клинический случай
Драпкина О.М., Алмазова И.И., Смирнова А.В., Бернс С.А., Шепель Р.Н. 79

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Проблемы старения. Воспринимаемый возраст – новый предиктор продолжительности жизни?
Шальнова С.А., Имаева Н.А., Имаева А.Э., Капустина А.В. 85

Оценка предтестовой и клинической вероятности в диагностике хронического коронарного синдрома – что нового?
Сумин А.Н., Щеглова А.В. 92

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Кардиоваскулярные эффекты метформина
Курманбекова Б.Т., Норузбаева А.М. 97

Кардиопротективные стратегии при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы
Чаулин А.М., Дупляков Д.В. 103

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Challenges of Statin Therapy in Clinical Practice (According to Outpatient Register «PROFILE» Data)
Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Zagrebelnyy A.V., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V., Nekoshnova E.S., Budaeva I.V., Blagodatskikh S.V., Aslanova B.B. 73

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Cerebrovascular Accident in a Patient with Polycythemia: a Case Report
Drapkina O.M., Almazova I.I., Smirnova A.V., Berns S.A., Shepel R.N. 79

POINT OF VIEW

Aging Challenges. Perceived Age – a New Predictor of Longevity?
Shalnova S.A., Imaeva N.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V. 85

Assessment of Pre-test and Clinical Probability in the Diagnosis of Chronic Coronary Syndrome — What's New?
Sumin A.N., Shcheglova A.V. 92

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Cardiovascular Effects of Metformin
Kurmanbekova B.T., Noruizbaeva A.M. 97

Cardioprotective Strategies for Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Present and Future
Chaulin A.M., Duplyakov D.V. 103

Трехлетний прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от индекса массы тела: данные регистра острого коронарного синдрома города Кемерово

Седых Д.Ю.*, Герман А.И., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л.

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

Цель. Оценить наличие связи индекса массы тела (ИМТ) с трехлетним прогнозом пациентов с инфарктом миокарда (ИМ).
Материал и методы. По регистру острого коронарного синдрома г. Кемерово (n=1366) ретроспективно установлены клинико-анамнестические характеристики групп пациентов с ИМ (n=875), распределенных по значению ИМТ, определены исходы за 3 года, выделены факторы риска развития сосудистых событий и предикторы смертности.
Результаты. Среди пациентов с ИМ ожирение выявлено у 282 (32,2%) человек [I степень у 195 (22,3%); II – у 67 (7,7%); III – у 20 (2,3%)], дефицит массы тела у 4 (0,5%), нормальная масса тела у 179 (20,5%), избыточная масса тела у 410 (46,9%). Сравнение пациентов по ИМТ показало сопоставимую частоту повторных ИМ. У больных с нормальной массой тела при сравнении с больными с ожирением в течение 3 лет чаще развивались нестабильная стенокардия (НС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). У больных с нормальной массой тела по сравнению с пациентами с ожирением регистрировалось меньше смертей от всех причин в течение 3-х лет после ИМ. Аналогичная закономерность относительно группы с нормальной массой тела по высокой общей смертности получена среди больных с избыточной массой тела, у которых была зарегистрирована меньшая частота НС. Группа с ожирением была благоприятнее в отношении СН, ОНМК, общей смертности, чем больные с избыточной массой тела. Не обнаружено различий в исходах в группе пациентов с ИМ и дефицитом массы тела при сравнении с больными с нормальной и избыточной массой тела, однако у них выявлена большая частота ОНМК по сравнению с пациентами с ожирением. Исследование показало, что у больных с ожирением I степени в течение 3-х лет после ИМ реже встречалась НС, ХСН, ОНМК. Среди пациентов с ожирением III степени частота общей смертности была максимальна. Смерть от всех причин за период наблюдения у пациентов с ИМ и ожирением ассоциировалась с мужским полом, курением, многососудистым коронарным поражением, непроведением эндоваскулярной реперфузии, острой сердечной недостаточностью при ИМ, перенесенными сосудистыми событиями и стенокардией в анамнезе; при избыточной массе тела – с мультифокальным атеросклерозом и артериальной гипертензией; при дефиците массы тела – с отсутствием реперфузии при ИМ; при нормальной массе тела – с наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям при дислипидемии и фибрилляции предсердий.
Заключение. В течение 3-х лет после ИМ у пациентов, имеющих ожирение I степени, реже, чем у больных с ожирением II-III степени регистрируются случаи смерти от всех причин; у этих больных также реже, чем у пациентов с нормальной массой развиваются ОНМК, ХСН, НС. Таким образом, пациенты с ИМ и ожирением I степени характеризуются лучшей выживаемостью в течение 3-х лет наблюдения по сравнению с другими группами больных.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, прогноз, ожирение, индекс массы тела, смерть.

Для цитирования: Седых Д.Ю., Герман А.И., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Трехлетний прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от индекса массы тела: данные регистра острого коронарного синдрома города Кемерово. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):4-11. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-08.

Three Year Prognosis of Patients with Myocardial Infarction Depending on the Body Weight Index: Data of the Kemerovo Acute Coronary Syndrome Registry

Sedykh D.Yu.*, German A.I., Hryachkova O.N. , Kashtalap V.V., Barbarash O.L.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Aim. To study the effect of body mass index (BMI) on the 3-year prognosis of patients after myocardial infarction (MI).
Material and methods. The study is based on data from a 3-year observation of patients with MI from the Kemerovo registry of acute coronary syndrome (n=1366). The characteristics of patients with MI, distributed by the BMI, were determined, the outcomes were analyzed, the risk factors and predictors for the vascular events and mortality were identified.
Results. Obesity was detected in 32.2% people with MI (I degree – 22.3%; II – 7.7%; III – 2.3%), lack of BMI at 0.5%, normal BMI at 20.5%, overweight at 46.9%. Patients with different BMI showed a comparable incidence of recurring MI. In patients with normal BMI, when compared with patients with obesity, unstable angina pectoris (UA), heart failure (HF) and strokes developed often. In patients with normal BMI compared with obese patients, fewer deaths from all causes were recorded within 3 years after MI. A similar pattern with respect to the group with normal BMI in terms of high overall mortality was obtained among patients with overweight who had a lower UA. Patients with obesity was favorable in relation to the development of HF, strokes and overall mortality than patients with overweight. Differences in the 3-year outcomes in the group of patients with MI and underweight were not found when compared with patients with normal and overweight, however, they had a higher of strokes compared with patients with obesity. At patients with I degree obesity within 3 years after MI UA, HF, strokes were less. Patients with III degree obesity, the maximum frequency of total mortality was recorded. The development of death from all causes during the observation period in patients with MI and obesity was associated with: male, smoking, multivessel arterial diseases, non-endovascular reperfusion, acute HF with MI, history of vascular events and angina pectoris; whereas with overweight: multifocal atherosclerosis and arterial hypertension; with a deficit of BMI: non-reperfusion; with normal BMI: heredity for cardiovascular diseases, dyslipidemia and atrial fibrillation.
Conclusion. 3 years after MI patients with obesity of the I degree are less likely than patients with obesity of II-III deaths from all causes are recorded; these patients are less likely than patients with normal weight to develop strokes, HF, UA. Thus, patients with MI and the presence of I degree obesity are characterized by better survival during 3 years of observation.

Key words: myocardial infarction, obesity, body mass index, death.

For citation: Sedykh D.Yu., German A.I., Hryachkova O.N., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Three Year Prognosis of Patients with Myocardial Infarction Depending on the Body Weight Index: Data of the Kemerovo Acute Coronary Syndrome Registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):4-11. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-08.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): md-sedih@mail.ru

Received/Поступила: 13.01.2020
Accepted/Принята в печать: 15.10.2021

Введение

Согласно постулатам профилактической кардиологии, одной из актуальных медико-социальных задач является активное выявление и модификация традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-3]. Одним из таковых является ожирение, частота которого среди населения развитых стран с каждым годом увеличивается. Несмотря на активное изучение данного патологического состояния, в кардиологическом сообществе до сих пор сохраняются противоречивые мнения о его влиянии на формирование раннего и отдаленного исходов у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [4-7].

На сегодняшний день сформировалось представление о связи ожирения с высоким риском преждевременной смерти в общей популяции, при этом максимальное число неблагоприятных исходов, как правило, приходится на категорию лиц, имеющих и другие сопутствующие состояния: сахарный диабет 2 типа (СД 2), дислипидемию, мультифокальный атеросклероз, артериальную гипертензию (АГ), фибрилляцию предсердий (ФП), хроническую обструктивную болезнь легких и хроническую болезнь почек, остеопороз, иные заболевания [8]. При этом само ожирение представляется, скорее, драйвером для дальнейшего развития более тяжелых заболеваний, составляющих прогностически неблагоприятную метаболическую коморбидность. Исследования ряда регистров пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [9, 10], напротив, указывают на возможный протективный эффект избыточной массы тела и ожирения при развитии острых форм ИБС, что определяется снижением числа фатальных исходов и повторных ишемических событий у пациентов с более высокими, чем нормальные показатели, значениями индекса массы тела (ИМТ). Некоторые авторы объясняют данный феномен наличием так называемого фенотипа «метаболически здорового», энергонакопительного ожирения, другие же ведут речь о «парадоксе ожирения», а вопрос о его патофизиологических механизмах имеет дискуссионный характер [11-14]. В связи с имеющимися противоречивыми данными целью настоящего исследования явилось изучение влияния различных показателей ИМТ на трехлетний прогноз пациентов, перенесших ИМ.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Дизайн работы основан на ретроспективном анализе наблюдательного регистра острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST г. Кемерово общей численностью 1366 пациентов, включенных с 2015 по 2018 гг.

Критерии включения в исследование: наличие подписанного информированного добровольного согласия; возраст пациентов от 18 до 75 лет; установленный в ходе госпитализации диагноз ИМ с подъемом сегмента ST согласно актуальным рекомендациям [15]. Критерии исключения: низкая ожидаемая продолжительность жизни пациента (до одного года) из-за наличия тяжелой сопутствующей соматической патологии. После введения критериев включения/исключения общая выборка пациентов для исследования составила 875 человек. Значение ИМТ не было критерием включения/исключения, поскольку при анализе данных были использованы данные исходно сформированного регистра, предусматривающего сплошное включение пациентов с ОКС.

На первом этапе исследования все пациенты с ИМ были разделены на группы в зависимости от значения ИМТ для дальнейшей оценки распространенности ожирения. Группу ожирения составили больные с ИМТ $\geqslant$30 кг/м^2, при этом значения ИМТ 30-34,9 кг/м^2 соответствовали ожирению I степени, 35-39,9 кг/м^2 – II степени, $\geqslant$40 кг/м^2 – III степени. Группу с нормальной массой тела представили пациенты с ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2, с дефицитом массы тела – с ИМТ <18,5 кг/м^2, с избыточной массой тела – с ИМТ 25-29,9 кг/м^2.

На втором этапе исследования при сравнении с группой с нормальной массой тела оценивали различия анамнестических факторов риска, клинического течения ИМ и тактики ведения в группах пациентов с дефицитом массы тела, избыточной массой тела и ожирением по ИМТ. Далее во всех группах выполнялся анализ ко-

нечных точек в течение 3-х лет после ИМ [смерть от всех причин, повторные ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), нестабильная стенокардия (НС), декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН)]. Определялись предикторы развития смерти пациентов от всех причин в течение 3-х лет после ИМ для каждой группы. Регистрация отдаленных исходов осуществлялась с использованием амбулаторной документации, выписных эпикризов, направлений на патологоанатомическое исследование, а также результатов телефонных контактов с пациентами и/или их родственниками.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде средних значений (M) и стандартных отклонений (SD), качественные – в абсолютных числах (n) и процентах (%). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Различия количественных показателей групп оценивались по критерию Манна-Уитни. При оценке качественных различий строились таблицы сопряженности с последующим применением критерия χ^2 Пирсона. Для вычисления предикторов смерти от всех причин в течение 3-х лет после ИМ использовался метод бинарной логистической регрессии с оценкой относительного риска, границ 95% доверительного интервала, чувствительности и специфичности предиктора. Критическим уровнем статистической значимости принималось значение $p<0,05$.

Результаты

Ожирение было выявлено у 282 (32,2%) человек. У 4 (0,5%) больных отмечен дефицит массы тела, у 179 (20,5%) – нормальная масса тела, у 410 (46,9%) – избыточная масса тела. Внутри группы с ожирением по ИМТ пациенты, имеющие I степень, составили 195 (22,3%) человек; II степень – 67 (7,7%); III степень – 20 (2,3%) человек.

В сравнении с пациентами с нормальной массой тела среди пациентов с ожирением было больше женщин, пациентов с АГ, СД 2 типа, стабильной стенокардией, реже встречались такие факторы, как курение, отягощенная наследственность по ССЗ, мультифокальный атеросклероз, перенесенные ОНМК и ИМ (табл. 1). Характеризуя госпитальный этап исследования, следует отметить, что пациенты с ожирением чаще направлялись на коронарографию с последующим выполнением стентирования, более высокой была частота выявления многососудистого поражения коронарных артерий. Всем больным с ИМ в стационаре назначалась стандартная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями, однако на протяжении 3 лет после ИМ больные с ожирением в сравнении с пациентами с нормальной массой тела значимо чаще принимали бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), статины. Пациенты с избыточным весом отличались от больных с нормальной массой тела меньшей частотой дислипидемии, курения и отягощенной наследственности по ССЗ, перенесенными в анамнезе ОНМК и ИМ, большей частотой АГ и стенокардии, оптимальной приверженностью к дезагрегантной, гиполипидемической и коронароактивной терапии в течение 3 лет после ИМ.

При оценке конечных точек в течение 3-х лет после ИМ в расчет не включали 77 случаев потери контакта с пациентом и/или его родственниками из группы без ожирения и 69 – из группы с ожирением. Таким образом, в итоговый анализ вошли 213 пациентов из группы с ожирением, 167 – из группы с нормальной массой тела, 4 – из группы с дефицитом массы тела, 345 – из группы с избыточной массой тела (табл. 2). Сравнение пациентов с различными ИМТ показало сопоставимую частоту развивающихся повторных ИМ в течение 3 лет наблюдения. У больных с нормальной массой тела по сравнению с больными с ожирением чаще развивались эпизоды НС, декомпенсации ХСН и ОНМК, при меньшей частоте случаев смерти от всех причин в течение 3 лет после ИМ. Аналогичный факт при оценке частоты смертей от всех причин был выявлен у больных с избыточной массой тела при сравнении с пациентами с нормальным весом, тем не менее, у первых выявлялось меньше эпизодов НС. При этом группа больных с ожирением была более благоприятной в отношении меньшей частоты эпизодов ХСН, ОНМК и смертности от всех причин, в отличие от группы больных с перенесенным ИМ и избыточной массой тела. Различий в исходах группы пациентов с дефицитом массы тела в сравнении с пациентами с нормальной и избыточной массой тела получено не было, однако в сравнении с пациентами с ожирением у них была выявлена более высокая частота эпизодов ОНМК.

Дополнительный анализ отдаленных исходов ИМ показал, что у пациентов с ожирением I степени реже, чем у больных с дефицитом массы тела, развивались эпизоды ОНМК, реже, чем у больных с избыточной массой тела – эпизоды ОНМК, декомпенсации ХСН и случаев смерти от всех причин, также реже, чем у больных с нормальной массой тела – эпизодов НС, ХСН, ОНМК. При этом у больных с ИМ и ожирением II и III степени выявлена максимальная частота случаев смерти от всех причин в течение 3-х лет после ИМ (табл. 3).

Определение предикторов общей смертности в течение 3 лет после ИМ было определено с использованием многофакторного анализа (табл. 4): для па-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with myocardial infarction (n=875)
Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИМ (n=875)

Параметр	ИМТ 18,5-24,9 кг/м² (n=179)	ИМТ ⩾30 кг/м² (n=282)	p*	ИМТ⩽18,5 кг/м² (n=4)	p*	ИМТ 25-29,9 кг/м² (n=410)	p*
Возраст, лет	59 [55;65]	65 [63;68]	0,029	59 [57;63]	0,964	62 [56;67]	0,449
Мужской пол, n (%)	122 (68,2)	155 (55,0)	0,005	3 (75,0)	0,772	301 (73,4)	0,193
Дислипидемия, n (%)	66 (36,9)	118 (41,8)	0,289	2 (50,0)	0,591	115 (28,0)	0,033
АГ, n (%)	81 (45,3)	231 (81,9)	0,001	0	0,072	287 (70,0)	0,001
СД 2, n (%)	24 (13,4)	93 (33,0)	0,001	1 (25,0)	0,505	105 (25,6)	0,588
ФП, n (%)	37 (20,7)	42 (14,9)	0,109	2 (50,0)	0,157	62 (15,1)	0,098
Курение, n (%)	149 (83,2)	147 (52,1)	0,001	2 (50,0)	0,084	228 (55,6)	0,001
Наследственность по ССЗ, n (%)	88 (49,2)	96 (34,1)	0,002	3 (75,0)	0,307	134 (32,7)	0,001
МФА, n (%)	85 (47,5)	14 (5,0)	0,001	2 (50,0)	0,921	386 (94,1)	0,001
ОНМК, n (%)	50 (27,9)	26 (9,2)	0,001	2 (50,0)	0,334	43 (10,5)	0,001
ПИКС, n (%)	89 (49,7)	69 (24,5)	0,001	0	0,05	119 (29,0)	0,001
Стенокардия, n (%)	95 (53,1)	180 (63,8)	0,022	1 (25,0)	0,267	290 (70,7)	0,001
ХСН, n (%)	87 (48,6)	126 (44,7)	0,411	1 (25,0)	0,351	191 (46,6)	0,652
ОСН (Killip 2-4) , n (%)	45 (25,1)	62 (22,0)	0,435	1 (25,0)	0,995	96 (23,4)	0,652
КАГ при ИМ, n (%)	131 (73,2)	258 (91,5)	0,001	1 (25,0)	0,034	313 (76,3)	0,414
Многососудистое коронарное поражение, n (%)	92 (51,4)	177 (62,8)	0,016	0	0,043	234 (57,1)	0,203
ЧКВ, n (%)	114 (63,7)	210 (74,5)	0,014	0	0,01	272 (66,3)	0,534
Тромболизис, n (%)	25 (14,0)	51 (18,1)	0,246	1 (25,0)	0,532	69 (16,8)	0,383
Дезагреганты, n (%)	169 (94,4)	274 (97,2)	0,138	3 (75,0)	0,107	407 (99,3)	0,001
Бета-блокаторы, n (%)	125 (69,8)	255 (90,4)	0,001	3 (75,0)	0,824	400 (97,6)	0,001
Ингибиторы АПФ, n (%)	91 (50,8)	240 (85,1)	0,001	3 (75,0)	0,339	403 (98,3)	0,001
Статины, n (%)	69 (38,5)	188 (66,6)	0,001	1 (25,0)	0,582	301 (73,4)	0,001

* - по сравнению с группой ИМТ 18,5-24,9 кг/м²

АГ – артериальная гипертензия, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КАГ – коронароангиография, МФА – мультифокальный атеросклероз, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОСН – острая сердечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Table 2. Three-year outcomes in patients with myocardial infarction depending on body mass index (n=729)
Таблица 2. Трехлетние исходы у пациентов с ИМ в зависимости от ИМТ (n=729)

События	ИМТ 18,5-24,9 кг/м² (n=167)	ИМТ ⩾30 кг/м² (n=213)	p	ИМТ⩽18,5 кг/м² (n=4)	p	ИМТ 25-29,9 кг/м² (n=345)	p
Повторный ИМ, n (%)	21 (12,6)	26 (12,2)	0,914*	1 (25)	0,464* 0,433†	49 (14,2)	0,616* 0,502† 0,540‡
НС, n (%)	78 (46,7)	53 (24,9)	0,001*	2 (50)	0,892* 0,253†	93 (27)	0,001* 0,589† 0,304‡
ХСН, n (%)	23 (13,8)	13 (6,1)	0,012*	1 (25)	0,532* 0,128†	39 (11,3)	0,423* 0,041† 0,393‡
ОНМК, n (%)	19 (11,4)	5 (2,3)	0,001*	1 (25)	0,403* 0,007†	24 (6,9)	0,091* 0,018† 0,165‡
Смерть, n (%)	33 (19,8)	68 (31,9)	0,008*	2 (50)	0,139* 0,444†	167 (48,4)	0,001* 0,001† 0,950‡

* - по сравнению с группой ИМТ 18,5-24,9 кг/м², † - по сравнению с группой ИМТ⩾30 кг/м², ‡ - по сравнению с группой ИМТ ⩽18,5 кг/м²

ИМТ – индекс массы тела, НС – нестабильная стенокардия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

циентов с ИМ и ожирением были выявлены ожидаемые факторы, ассоциирующиеся с общей смертностью: мужской пол, курение, многососудистое поражение коронарных артерий, непроведение эндоваскулярной реперфузии при поступлении в стационар с ИМ, осложненное острой сердечной недостаточностью (ОСН) течение ИМ, ранее перенесенные сосудистые события и предшествующая развитию ИМ стенокардия.

Table 3. Frequency of outcomes in differentiation of degrees of obesity (n=729)
Таблица 3. Частота исходов при дифференциации степеней ожирения (n=729)

События	ИМТ ⩽18,5 кг/м² (n=4)	ИМТ 18,5-24,9 кг/м² (n=167)	ИМТ 25-29,9 кг/м² (n=345)	ИМТ 30-34,9 кг/м² (n=159)	p	ИМТ 35-39,9 кг/м² (n=43)	p	ИМТ ⩾40 кг/м² (n=11)	p
Повторный ИМ, n (%)	1 (25,0)	21 (12,6)	49 (14,2)	19 (11,9)	0,433* 0,864† 0,492‡	5 (11,6)	0,444* 0,867† 0,646‡ 0,954§	2(18,1)	0,771* 0,562† 0,711‡ 0,544§ 0,564#
НС, n (%)	2 (50,0)	78 (46,7)	93 (26,9)	36 (22,6)	0,202* 0,001† 0,303‡	13 (30,2)	0,418* 0,052† 0,605‡ 0,303§	4 (36,3)	0,634* 0,506† 0,491‡ 0,301§ 0,697#
ХСН, n (%)	1 (25,0)	23 (13,7)	39 (11,3)	9 (5,6)	0,112* 0,014† 0,045‡	3 (6,9)	0,217* 0,228† 0,390‡ 0,746§	1 (9,0)	0,423* 0,660† 0,819‡ 0,641§ 0,812#
ОНМК, n (%)	1 (25,0)	19 (11,4)	24 (6,9)	3 (1,8)	0,004* 0,001† 0,019‡	2 (4,6)	0,112* 0,190† 0,569‡ 0,301§	0	0,087* 0,237† 0,366‡ 0,646§ 0,468#
Смерть, n (%)	2 (50,0)	33 (19,8)	167 (48,4)	45 (28,3)	0,345* 0,071† 0,001‡	16 (37,2)	0,412* 0,016† 0,166‡ 0,260§	7 (63,6)	0,634* 0,001† 0,320‡ 0,114§ 0,014#

* - по сравнению с группой ИМТ⩽18,5 кг/м², † - по сравнению с группой ИМТ 18,5-24,9 кг/м², ‡ - по сравнению с группой ИМТ⩾30 кг/м², § - по сравнению с группой ИМТ 30-34,9 кг/м², # - по сравнению с группой ИМТ 35-39,9 кг/м²

ИМТ – индекс массы тела, НС – нестабильная стенокардия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ – инфаркт миокарда, СН – сердечная недостаточность.

Таким образом, наличие ожирения у пациента с ИМ мужского пола является неблагоприятным фактором в отношении развития смертельного исхода заболевания по сравнению с больными женского пола. Для пациентов без ожирения при ИМ в качестве предикторов выделены факторы, которые, вне зависимости от гендерных различий, ухудшают отдаленный прогноз пациента после ИМ: мультифокальный атеросклероз, АГ при избыточном весе; непроведение реперфузии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при поступлении пациента с ИМ – для больных с дефицитом массы тела; отягощенная наследственность, дислипидемии, ФП – для больных с нормальной массой тела. У пациентов с ИМ без ожирения развитие смерти от всех причин в течение 3 лет больше ассоциировалось с эпидемиологическими и наследственными факторами риска, чем с неблагоприятными метаболическими факторами. Наличие у пациентов с ИМ ожирения I степени характеризовалось неким протективным эффектом в отношении развития общей смертности в течение 3 лет после индексного ИМ при сравнении с больными с ожирением II и III степени. При этом у больных с ИМ и нормальной массой тела чаще имели место эпизоды НС, декомпенсации ХСН, ОНМК; у больных с ИМ и избыточной массой тела – ОНМК, декомпенсации ХСН и случаи смерти от всех причин, чем у других групп больных. У пациентов с ИМ в течение 3-х лет при дефиците массы тела по сравнению с другими группами чаще возникали ОНМК.

Обсуждение

Доказано, что протективное, негативное или нейтральное влияние ожирения на пациентов с сердечно-сосудистой патологией патофизиологически опосредовано комплексным воздействием биологических маркеров системного воспаления, суммарным эффектом имеющихся в анамнезе факторов кардиоваскулярного риска и фоновых заболеваний, а также метаболическими эффектами типов отложения жировой ткани (висцерального, подкожного) [16].

В настоящей работе продемонстрировано, что среди пациентов с ИМ в 32,2% случаев выявлялось ожирение (I степени – у 22,3%, II степени – у 7,7%, III степени – у 2,3%). Больные с ожирением были представлены преимущественно женщинами с АГ, СД 2 типа. Согласно данным H.J. Buettner и соавт. пациенты с ожирением также имели высокую распространенность АГ (на 15% выше, чем у больных с ИМ без ожирения), СД 2 типа (на 6% выше, чем у больных с ИМ без ожирения) [17]. В российском регистре «РЕКОРД-3» и в работах

Table 4. Predictors of three-year mortality in patients with myocardial infarction (n=729)
Таблица 4. Предикторы трехлетней смертности пациентов с ИМ (n=729)

Предикторы смертности	ОР (95% ДИ)	Чувствительность	Специфичность	p
Пациенты с ожирением				
Стенокардия в анамнезе	3,7 (1,92-7,17)	0,868	0,435	0,001
ИМ с многососудистым поражением по КАГ	2,8 (1,55-4,91)	0,824	0,435	0,001
Мужской пол	1,7 (1,09-2,68)	0,676	0,491	0,016
Курение	1,6 (1,02-2,43)	0,632	0,514	0,036
ИМ без проведения ЧКВ	3,2 (2,21-4,86)	0,529	0,832	0,001
ИМ с ОСН Killip II-IV	2,5 (1,67-3,67)	0,412	0,841	0,001
ИМ в анамнезе	2,0 (1,35-3,04)	0,397	0,804	0,001
ОНМК в анамнезе	2,5 (1,66-3,91)	0,206	0,944	0,001
Пациенты с дефицитом массы тела				
ИМ без реперфузии и возможности ЧКВ	1,1 (1,0-1,1)	0,637	1,000	0,010
Пациенты с избыточной массой тела				
АГ	2,7 (1,9-3,5)	0,830	0,440	0,001
МФА	1,5 (1,2-2,0)	0,490	0,670	0,001
Пациенты с нормальной массой тела				
Дислипидемия	1,3 (1,0-1,6)	0,300	0,700	0,033
Отягощенная наследственность по ССЗ	2,1 (1,6-2,6)	0,270	0,890	0,001
ФП	3,8 (3,2-4,5)	0,441	0,969	0,001

ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, КАГ – коронароангиография, МФА – мультифокальный атеросклероз, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОСН – острая сердечная недостаточность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

О.А. Кисляк также было показано, что большинство пациентов с ИМ и ожирением составляли лица женского пола со сходными с полученными нами клиническими характеристиками [18, 19]. Анализ испанской базы данных RENACI (Registro Nacional de Comunidades Indígenas, 2007 г.), содержащей данные о 824 больных с различными формами ОКС, выявил связь ожирения с такими факторами риска, как предшествующая развитию ИМ клиника стенокардии и хронической обструктивной болезни легких в анамнезе [6]. В исследовании M. Kosuge и соавт. выявлено, что у 3076 пациентов с выполненной при ИМ реваскуляризацией миокарда наличие ожирения ассоциировалось с большей частотой курения и нарушений сердечного ритма в раннем госпитальном периоде [20].

Согласно полученным в настоящем исследовании результатам, пациенты с ИМ и ожирением чаще направлялись на коронарографию с последующим выполнением ЧКВ со стентированием коронарных артерий, несмотря более высокое число больных с многососудистым коронарным атеросклерозом. Подобный факт имел место и в работе с анализом данных 13874 коронарографий, выполненных в рамках ОКС, где при наличии ожирения у пациентов встречались более тяжелые формы поражения коронарных артерий [6]. При этом ИМТ являлся независимым предиктором развития нефатального ИМ в отдаленном периоде наблюдения наряду с отсутствием реваскуляризации при индексном ИМ [6]. Работа M. Zeller и соавт. иллюстрирует противоположный результат, а именно – имеющуюся дискриминацию пациентов с ИМ и ожирением в выборе ЧКВ в качестве метода реперфузии, а также ограничения для таких больных в назначении статинов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ в стационаре. При этом увеличение ИМТ на каждую единицу ассоциировалось со снижением на 5% показателей 6-ти и 12-месячной летальности [относительный риск (ОР) 0,95; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,93 до 0,98; p<0,001] [21]. Исследование M.H. Seo и W.Y. Lee позволило установить, что выполнение ЧКВ у пациентов с ИМ и ожирением значимо не оптимизировало прогноз данной категории больных [22], в отличие от пациентов с ИМ без ожирения.

В настоящей работе продемонстрирован благоприятный трехлетний исход среди пациентов с ИМ с ожирением в сравнении с больными с нормальной массой тела, у которых чаще развивались эпизоды НС и ОНМК, декомпенсации ХСН. Подобный результат согласуется с данными корейского регистра ОКС с элевацией сегмента ST KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry score, 2011 г.), где благоприятный прогноз чаще наблюдался у пациентов с ожирением при сравнении с больными с дефицитом массы тела [23]. Попытки систематизации 40 исследований с 250152 пациентами в течение 3,8 года, предпринятые Romero-Corral A. и соавт., выявили, что у больных с ожирением (ИМТ 30-35кг/м^2) риск общей [ОР 0,93 (ДИ 0,85-1,03)] и сердечно-сосудистой смертности [ОР 0,97 (ДИ

0,82-1,15)] был более низкий по сравнению с таковым для пациентов с более низкими значениями ИМТ [24]. Следует отметить, что в «эру дореперфузионных исследований» смертность в течение 12 месяцев после ИМ у пациентов с ожирением и нормальной массой тела не различались, а после года наблюдения она была ниже в группе с ожирением. В исследованиях L. Mehta и D.B. Diercks с соавторами оптимальная выживаемость после инвазивной реваскуляризации миокарда также была продемонстрирована у больных с повышенными значениям ИМТ, независимо от исходного типа ИМ [25,26]. Протокол MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes, 2006 г.) у пациентов с ОКС, напротив, не связал госпитальные конечные точки с высоким значением ИМТ, при этом были показаны факты высокой частоты сердечно-сосудистой смерти и повторных ИМ у пациентов с нормальным и низкими значениями ИМТ [27]. В исследовании C. Lazzeri и соавт. также выявлено протективное влияние ожирения на развитие конечных точек исключительно при I степени, но при возрасте больных до 75 лет [28]. При этом протективный механизм ожирения некоторые авторы связывают с тем, что при повышении значений ИМТ увеличивается диаметр коронарных артерий и улучшается перфузия миокарда и его объемный кровоток [28,29]. Rea T.D. и соавт. показали, что с утяжелением степени ожирения у пациентов, перенесших ИМ, увеличивается и риск развития повторного ИМ в течение первого года наблюдения [30]. При этом крупный мета-анализ, включающий 36 исследований, показал, что у пациентов с ОКС при высоких значениях ИМТ проведение прямой реваскуляризации инфаркт-зависимой артерии не снижало риска отдаленной смерти [22,24].

Развитие смертельных исходов в течение 3 лет среди больных с ожирением после ИМ в настоящей работе в основном ассоциировалось с наличием в анамнезе клиники стенокардии, курения, перенесенными ИМ и ОНМК, а также с мужским полом, многососудистым типом поражением коронарных артерий, непроведением стентирующей процедуры и осложненным течением ИМ в виде ОСН. ОСН, как осложнение ИМ, влияла на частоту отдаленных неблагоприятных исходов в группе больных с ОКС без ожирения по данным исследования Kang W.Y. и соавт., где также была выявлена более низкая концентрация NT-proBNP в сыворотке крови у больных с избыточным весом [31]. Связь известных факторов риска – мужского пола, курения и многососудистого поражения коронарных артерий с развитием неблагоприятных конечных точек в отдаленном периоде после ИМ также выявлена в регистре Gulf RACE-2 (Gulf Registry of Acute Coronary Events, 2012) [32] и в работах Г.А. Чумаковой и соавт. [12,33]. В работе барнаульских коллег также выявлена связь висцерального типа ожирения с неблагоприятными отдаленными исходами ИМ.

Согласно данным N.M. Morris и соавт., риск общей смертности преобладал у пациентов с тяжелым ожирением при наличии низкой фракции выброса левого желудочка в случае отсутствия восстановления коронарной перфузии и при недостаточном эффекте консервативной терапии [29]. В настоящем исследовании нами выявлено, что предикторами общей смертности у больных без ожирения были: мультифокальный атеросклероз, отягощенная наследственность по ССЗ, ФП, дислипидемия, АГ и непроведение фармакологической реперфузии при ИМ без возможности ЧКВ. Последнее обусловлено тем, что пациенты с ИМ без ожирения чаще поступали из отдаленных регионов Кемеровской области, где оптимальным способом реперфузии продолжает оставаться тромболитическая терапия.

Таким образом, значимость диагностики изменений массы тела (как дефицита, так и избыточного веса с ожирением) по данным ИМТ в оценке отдаленного прогноза ИМ не вызывает сомнения.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что определенный протективный эффект в отношении более низкой частоты случаев смерти от всех причин имеется у пациентов с ИМ в течение 3 лет при ожирении I степени, но такой эффект отсутствует при ожирении II и III степени. По всей видимости, именно этим обусловлено отсутствие единства взглядов на прогностическую роль ожирения при ИМ, и необходимо продолжать изучение клинико-прогностической значимости ожирения при ИМ с использованием иных критериев выявления, включая данные лучевых методов оценки, а также определять возможные патогенетические механизмы протективного влияния ожирения I степени на выживаемость пациента в постинфарктном периоде.

Ограничение исследования: одноцентровый характер регистра; применение в качестве метода оценки ожирения ИМТ, который не определяет разделение на висцеральный и подкожный компоненты.

Заключение

В течение 3 лет после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с ожирением I степени реже, чем у больных с ожирением II-III степени регистрируются случаи смерти от всех причин; также у этих больных реже, чем у пациентов с нормальной массой тела развиваются сосудистые события: мозговые инсульты, декомпенсации сердечной недостаточности, нестабильные стенокардии. Таким образом, пациенты с перенесенным ИМ и ожирением I степени характеризуются лучшей выживаемостью в течение 3-х лет наблюдения по сравнению с другими группами распределенных по ИМТ больных.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.
Финансирование: Исследование проведено при поддержке НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Funding: The study was performed with the support of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. The research was made within the fundamental research project of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases «Multivessel coronary artery disease, polyvascular disease and comorbid conditions. The diagnosis and risk management in a large industrial region of Siberia».

References / Литература

1. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, et al. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol. 2009;53(21):1925-32. DOI:10.1016/j.jacc.2008.12.068.
2. Angelantonion ED, Bhupathiraju SN. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet. 2016;388(10046):776-86. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
3. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med. 2010;363(23):2211-9. DOI:10.1056/NEJMoa1000367.
4. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014;384(9945):766-81. DOI:10.1016/s0140-6736(14)60460-8.
5. Lavie J, McAuley PA, Church TS, et al. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. J Am Coll Cardiol. 2014;63(14):1345-54. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.022.
6. Niedziela J, Hudzik B, Niedziela N, et al. The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2014;29(11):801-12. DOI:10.1007/s10654-014-9961-9.
7. Lamelas P, Schwalm JD, Quazi I, et al. Effect of body mass index on clinical events after acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2017;120(9):1453-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2017.07.043.
8. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):342-62. DOI:10.1210/jc.2014-3415.
9. Bucholz EM, Rathore SS, Reid KJ, et al. Body mass index and mortality in acute myocardial infarction patients. Am J Med. 2012;125(8):796-803. DOI:10.1016/j.amjmed.2012.01.018.
10. Wienbergen H, Gitt A, Juenger C. Impact of the body mass index on occurrence and outcome of acute ST-elevation myocardial infarction. Clin Res Cardiol. 2008;97(2):83-8. DOI:10.1007/s00392-007-0585-x.
11. Romantsova TI, Ostrovskaya EV. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. Almanac of Clinical Medicine. 2015;1(1):75-86 (In Russ.) [Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. Альманах Клинической Медицины. 2015;1(1):75-86]. DOI:10.18786/2072-0505-2015-1-75-86.
12. Ott AV, Chumakova GA. Epicardial obesity as one of the basic criteria for metabolically unhealthy obesity phenotype and the predictor of subclinical atherosclerosis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(1):21-8 (In Russ.) [Отт А.В., Чумакова Г.А. Эпикардиальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза. Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2018;7(1):21-8]. DOI:10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28.
13. Kapoor JR, Heidenreich PA. Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: a U-shaped relationship. Am Heart J. 2010;159(1):75-80. DOI:10.1016/j.ahj.2009.10.026.
14. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, et al. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. Am Heart J. 2007;153(1):74-81. DOI:10.1016/j.ahj.2006.09.007.
15. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
16. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, et al.; The Aace Obesity Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. Endocr Pract. 2014;20(9):977-89. DOI:10.4158/EP14280.PS.
17. Buettner HJ, Mueller C, Gick M, et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2007;28(14):1694-701. DOI:10.1093/eurheartj/ehm220.
18. Erlikh AD. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3. Russian Journal of Cardiology. 2018;(3):23-30 (In Russ.) [Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр «РЕКОРД-3». Российский Кардиологический Журнал. 2018;(3):23-30]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-3-23-30.
19. Kislyak OA, Starodubova AV, Khautieva FM, et al. Myocardial infarction in women with overweight and obesity. Consilium Medicum. 2010;(10):26-31. (In Russ.) [Кисляк О.А., Стародубова А.В., Хаутиева Ф.М. и др. Инфаркт миокарда у женщин с избыточной массой тела и ожирением. Consilium Medicum. 2010;(10):26-31].
20. Kosuge M, Kimura K, Kojima S, et al. Impact of body mass index on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for ST segment elevation acute myocardial infarction. Circ J. 2008;72(4):521-5. DOI:10.1253/circj.72.521.
21. Zeller MH, Inge TH, Modi AC, et al. Severe obesity and comorbid condition impact on the weight-related quality of life of the adolescent patient. J Pediatr. 2015;166(3):651-9.e4. DOI:10.1016/j.jpeds.2014.11.022.
22. Seo MH, Lee WY, Kim SS, et al. Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Society for the Study of Obesity (KSSO). J Obes Metab Syndr. 2019;28(1):40-5. DOI:10.7570/jomes.2019.28.1.40.
23. Kim HK, Jeong MH, Ahn Y, et al. Hospital discharge risk score system for the assessment of clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (Korea Acute Myocardial Infarction Registry [KAMIR] score). Am J Cardiol. 2011;107(7):965-71. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.11.018.
24. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet. 2006;368(9536):666-78. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69251-9.
25. Mehta L, Delvlin W, McCullough PA, et al. Impact of body mass index on outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2007;99(7):906-10. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.11.038.
26. Diercks DB, Roe MT, Mulgund J, et al. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. Am Heart J. 2006;152(1):140-8. DOI:10.1016/j.ahj.2005.09.024.
27. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial JAMA. 2007;297(16):1775-83. DOI:10.1001/jama.297.16.1775.
28. Lazzeri G, Pammolli A, Pilato V, et al. Relationship between 8/9-yr-old school children BMI, parent's BMI and educational level: a cross sectional survey. Nutr J. 2011;10(76):1-8. DOI:10.1186/1475-2891-10-76.
29. Norris RM, Caughey DE, Mercer CJ, et al. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up. Br Heart J. 1974;36(8):786-90. DOI:10.1136/hrt.36.8.786.
30. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, et al. Body mass index and the risk of recurrent coronary events following acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2001;88(5):467-72. DOI:10.1016/s0002-9149(01)01720-9.
31. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, et al. Obesity paradox in Korean patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. J Cardiol. 2010;55(1):84-91. DOI:10.1016/j.jjcc.2009.10.004.
32. Alhabib KF, Sulaiman K, Al-Motarreb A, et al. Baseline characteristics, management practices, and long-term outcomes of Middle Eastern patients in the Second Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-2). Ann Saudi Med. 2012;32(1):9-18. DOI:10.5144/0256-4947.2012.9.
33. Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2018;(5):7-14 (In Russ.) [Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. Российский Кардиологический Журнал. 2018;(5):7-14]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.

About the Authors/Информация об авторах:
Седых Дарья Юрьевна *[Darya Yu. Sedykh]*
ORCID 0000-0001-7058-2008
Герман Альбина Ильгизяровна *[Albina I. German]*
ORCID 0000-0001-6276-1698
Хрячкова Оксана Николаевна *[Oksana N. Khryachkova]*
ORCID 0000-0002-6620-5960
Кашталап Василий Васильевич *[Vasily V. Kashtalap]*
ORCID 0000-0003-3729-616X
Барбараш Ольга Леонидовна *[Olga L. Barbarash]*
ORCID 0000-0002-4642-3610

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: значение в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения коронарного шунтирования

Рубаненко О.А.*, Щукин Ю.В., Лимарева Л.В., Рязанова Т.К., Рубаненко А.О., Давыдкин И.Л.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Цель. Изучить значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в предотвращении развития фибрилляции предсердий (ФП) после плановой операции коронарного шунтирования (КШ).
Материал и методы. Обследовали 306 пациентов, которых затем разделили на две группы: I группа не принимала омега-3 ПНЖК – (n=158; 82,7% мужчин), II группа принимала омега-3 ПНЖК (n=148; 89,3% мужчин). ПНЖК назначались в дозе 2000 мг/сут за 5 дней до КШ и в дозе 1000 мг/сут в послеоперационном периоде в течение 21 дня.
Результаты. В процессе наблюдения послеоперационная ФП развилась у 29,7% пациентов I группы и у 16,9% больных II группы (p=0,009). После КШ в I группе уровень интерлейкина-6 был на 39,3% выше (p=0,001), интерлейкина-10 – на 20,2% выше (p=0,01), супероксиддисмутазы плазмы – на 78,9% выше (p<0,001), малонового диальдегида – на 33,8% выше (p=0,03), докозагексаеновой кислоты – на 55% ниже (p=0,01), омега-3 индекс – на 43,4% ниже (p=0,04) при сравнении со II группой. Многофакторный регрессионный анализ показал статистически значимую ассоциацию между показателями воспаления, окислительного стресса и риском развития послеоперационной ФП.
Заключение. В группе терапии омега-3 ПНЖК после проведения КШ наблюдалась меньшая активация параметров воспаления и окислительного стресса на фоне повышения уровня докозагексаеновой кислоты и омега-3 индекса, что сопровождалось снижением частоты послеоперационной ФП на 12,8%.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, полиненасыщенные жирные кислоты, окислительный стресс, воспаление.

Для цитирования: Рубаненко О.А., Щукин Ю.В., Лимарева Л.В., Рязанова Т.К., Рубаненко А.О., Давыдкин И.Л. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: значение в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения коронарного шунтирования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):12-19. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-02.

Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: the Role in Prevention of Atrial Fibrillation in Patients with Coronary Artery Disease after Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Rubanenko O.A.*, Shchukin Yu.V., Limareva L.V., Ryazanova T.K., Rubanenko A.O., Davydkin I.L.
Samara State Medical University, Samara, Russia

Aim. To estimate the role of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) administration in atrial fibrillation (AF) prevention after planned coronary artery bypass graft (CABG) surgery.
Material and Methods. Studied were 306 patients divided into two groups: patients of group I didn't receive PUFAs (158 patients, 82.7% males) and patients of group II received PUFAs (148 patients, 89.3% males). PUFAs were prescribed in daily dose 2000 mg 5 days before surgery and in daily dose 1000 mg in postoperative period during 21 days.
Results. Postoperative AF (POAF) occurred in 29.7% patients in group I and in 16.9% patients in group II (p=0.009). We found that after CABG in patients of the I group median IL-6 level was 39.3% higher (p=0.001), interleukin-10 – 20.2% higher (p=0.01), superoxide dismutase – 78.9% higher (p<0.001), malondialdehyde – 33.8% higher (p=0.03), docosahexaenoic acid – 31.8% lower (p=0.01) and omega-3 index – 43.4% lower (p=0.04) than in patients of the II group.
According to multivariate regression analysis we found significant association between the factors of inflammation, oxidative stress and the risk POAF development.
Conclusions. In patients who took PUFAs, we found less activation of inflammation, oxidative stress, the increasing of docosahexaenoic acid and omega-3 index accompanied by the decreasing of POAF development rates up to 12.8%.

Key words: atrial fibrillation, coronary artery bypass graft surgery, polyunsaturated fatty acids, oxidative stress, inflammation.

For citation: Rubanenko O.A., Shchukin Yu.V., Limareva L.V., Ryazanova T.K., Rubanenko A.O., Davydkin I.L. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: the Role in Prevention of Atrial Fibrillation in Patients with Coronary Artery Disease after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):12-19. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-02.

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

Received/Поступила: 05.08.2021
Accepted/Принята в печать: 22.09.2021

Введение

Вопросы профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий (ФП) остаются актуальными в кардиохирургической практике. Послеоперационная ФП является многофакторным осложнением у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) при проведении планового коронарного шунтирования (КШ). В литературе обсуждается роль различных показателей воспаления, маркеров окислительного стресса, тропонина, натрийуретического пептида в развитии этой аритмии [1]. По данным литературы тактика ведения пациентов с целью профилактики развития послеоперационной ФП включала в себя назначение антиаритмических препаратов (в частности, амиодарона), сердечных гликозидов, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, которые в некоторых случаях могли спровоцировать развитие гипотензии, брадикардии и даже атриовентрикулярной блокады [2,3]. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) для предотвращения новых случаев послеоперационной ФП демонстрирует противоречивые результаты [4,5]. При использовании данных препаратов на практике нужно принимать во внимание назначаемую дозу, продолжительность приема, а также способ введения омега-3 ПНЖК, что способствует изменению в плазменных и тканевых уровнях данного препарата и может объяснять разнообразие результатов клинических исследований [6]. В настоящее время рассматривается значимость омега-3 индекса, который представляет собой процент ПНЖК, состоящий из эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот в мембранах эритроцитов [7,8]. Оценка данного параметра может характеризовать индивидуальную реакцию на применение омега-3 ПНЖК и способствовать лучшему пониманию их фармакокинетики и фармакодинамики. Однако в настоящее время в литературе имеются противоречивые данные о назначении омега-3 ПНЖК перед проведением операции КШ для профилактики новых случаев послеоперационной ФП, а также недостаточно сведений о влиянии омега-3 ПНЖК на содержание ЭПК и ДГК и омега-3 индекс в мембране эритроцитов у пациентов с послеоперационной ФП, подвергавшихся КШ.

Цель исследования – изучить значение омега-3 ПНЖК в предотвращении развития ФП после плановой операции КШ.

Материал и методы

При формировании дизайна исследования были приняты основополагающие принципы, отражающие соответствие исследования единым стандартам представления результатов испытания (рекомендации CONSORT) (рис. 1). Протокол исследования был одобрен на локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (№166 от 02.12.2015).

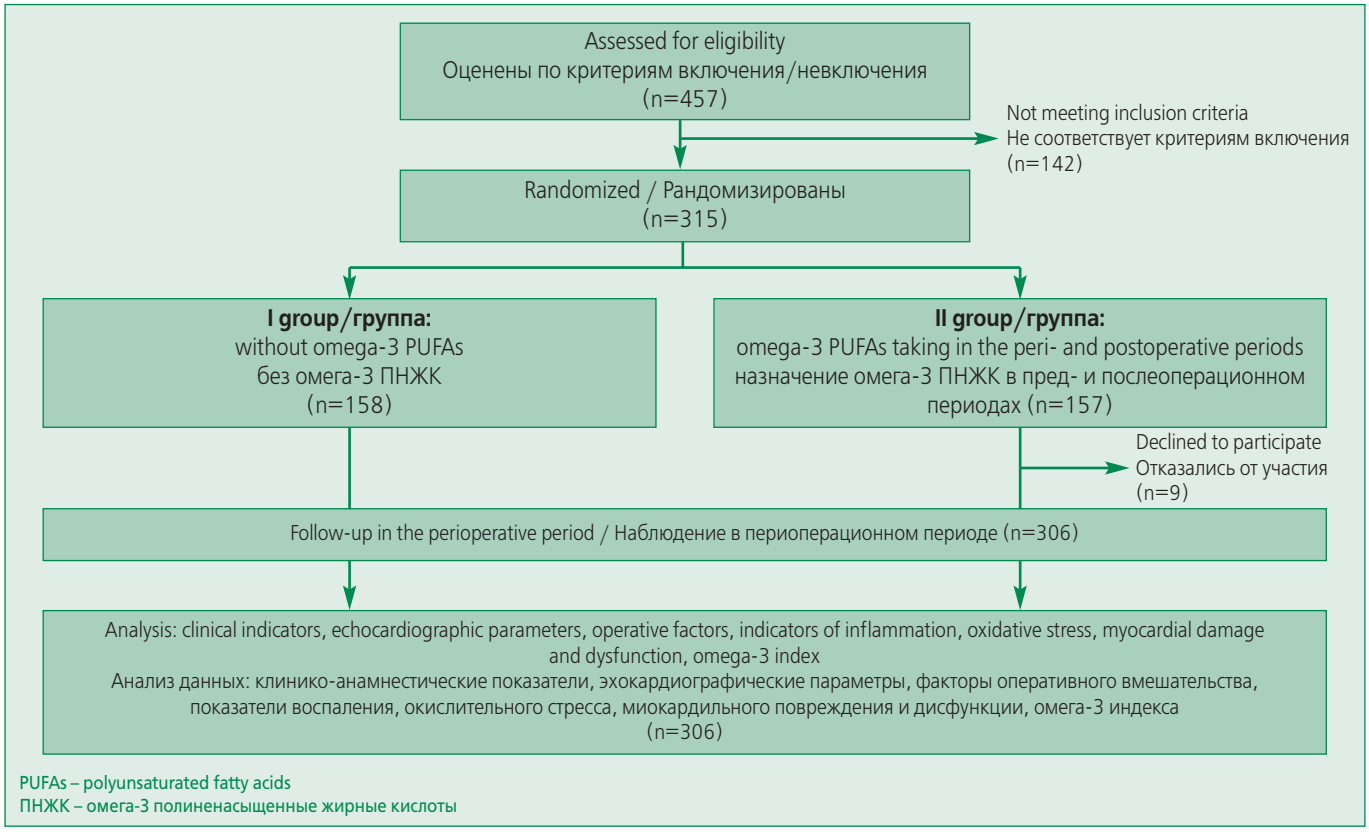


Figure 1. Study design
Рисунок 1. Дизайн исследования

После получения информированного согласия на участие в исследование с 2015 по 2018 гг. включено 306 пациентов (85,9% мужчин, медиана возраста 62,0 [57,0; 66,0] года) с ИБС, которым было запланировано КШ. Длительность наблюдения составила 12 мес. Для выявления послеоперационной ФП пациентам проводилась регистрация ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, во время пребывания в отделении реанимации – прикроватный мониторинг ЭКГ в 3 отведениях. Регистрация на стационарном этапе осуществлялась ежедневно, а также при обращении пациента с жалобами на сердцебиение, нарушения ритма и чувство нехватки воздуха.

Диагноз стабильной стенокардии напряжения ставился на основании Европейских рекомендаций по ведению пациентов со стабильной ишемической болезни сердца (2013) [9].

Показания для проведения КШ определялись в соответствии с рекомендациями по реваскуляризации миокарда [10].

Пациенты рандомизированы на две группы в зависимости от назначения омега-3 ПНЖК (1000 мг) в пре- и послеоперационном периоде: I группа не принимала омега-3 ПНЖК (n=158; 131 (82,9%) мужчин); медиана возраста 63,0 [57,0;67,0] года), II группа принимала омега-3 ПНЖК (n=148; 132 (89,2%) мужчин); медиана возраста 60,0 [57,0;64,0] лет). Омега-3 ПНЖК назначались в дозе 2000 мг/сут за 5 дней до КШ и в дозе 1000 мг/сут в послеоперационном периоде в течение 21 дня, препарат выдавался пациентам в рамках исследования.

Исследование лабораторных показателей было возможным у 192 пациентов. Проводилось определение содержания интерлейкинов 6 (ИЛ-6), 8 (ИЛ-8) и 10 (ИЛ-10), также исследовались концентрации NT-proBNP, тропонина, супероксиддисмутазы (СОД) плазмы крови, малонового диальдегида (МДА), восстановленного глутатиона (ВГ) и активности глутатионредуктазы, омега-3 индекса. Определение концентрации интерлейкинов, NT-proBNP и СОД плазмы проводилось методом иммуноферментного анализа на анализаторе Thermo Scientific Multiscan FC (China) с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) и ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия). Концентрация тропонина I измерялась с помощью иммунохимического анализатора UNICEL® DXI 600 ACCESS (Beckman Coulter, USA). Уровни МДА, ВГ и активность глутатионредуктазы в эритроцитах рассчитывали спектрофотометрическим методом на спектрофотометре ЛОМО СФ-56 (ОКБ Спектр, г. Санкт-Петербург). Определение омега-3 индекса проводили хроматографическим анализом. Исследование параметров осуществлялось перед проведением операции и в среднем на 3-4 сут после вмешательства.

Проведение эхокардиографии осуществлялось с помощью УЗИ-сканеров Logiq – 5;7 (США) в M-, B-, D- режимах.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Полученные данные анализировались с помощью методов непараметрической статистики, поскольку данные не соответствовали закону нормального распределения. Непрерывные переменные представлены в виде медианы (Me), а также 25-го и 75-го процентилей [Q_{25}; Q_{75}], качественные переменные – в виде абсолютного числа пациентов (n) и процентов (%). С целью оценки статистической значимости различий непрерывных переменных для несвязанных совокупностей использовался критерий U Манна-Уитни, для связанных – критерий Вилкоксона. Для оценки статистической значимости различий между качественными переменными использовался критерий Хи-квадрат. Для выявления показателей, ассоциированных с развитием послеоперационной ФП, использовался метод бинарной логистической регрессии. Отрезные точки непрерывных показателей оценивались с помощью ROC-анализа с определением чувствительности и специфичности. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Статистически значимых различий между группами по клинико-анамнестическим данным выявлено не было.

В процессе наблюдения послеоперационная ФП в I группе развилась у 29,7% пациентов, а во II группе – у 16,9% ($p=0,009$).

Нами проводился сравнительный анализ эхокардиографических показателей между группами (табл. 2), статистически значимых различий по изучаемым эхокардиографическим параметрам выявлено не было.

Далее проводилась оценка факторов оперативного вмешательства (табл. 3). Не выявлены статистически значимые различия между группами по следующим показателям: время искусственного кровообращения, время пережатия аорты, время ишемии миокарда, проведение КШ на работающем сердце, количество накладываемых шунтов.

Оценка лабораторных показателей воспаления, окислительного стресса, миокардиального повреждения и дисфункции до КШ показала отсутствие статистически значимых различий между группами.

Анализ изменений представленных показателей после проведения КШ в I группе показал повышение уровня ИЛ-6 на 83,4% ($p<0,001$), ИЛ-8 – на 78,2% ($p<0,001$), ИЛ-10 – на 48,3% ($p<0,001$), NT-proBNP – на 74,1% ($p<0,001$). Активность СОД плазмы умень-

Table 1. Clinical characteristics of patients
Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметр		I группа (n=158)	II группа (n=148)	p
Мужчины, n (%)		131 (82,9)	132 (89,2)	0,110
Возраст, лет		63,0 [57,0;67,0]	60,0 [57,0;64,0]	0,060
Курение, n (%)		108 (68,5)	110 (74,5)	0,540
ИМТ>30 кг/м^2, n (%)		74 (47,1)	58 (39,4)	0,080
ФК стенокардии	II ФК, n (%)	43 (27,3)	44 (29,4)	0,620
	III ФК, n (%)	101 (63,8)	81 (55,0)	0,070
	IV ФК, n (%)	4 (2,6)	0 (0)	–
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)		101 (64,3)	103 (69,4)	0,700
Давность ИБС, мес		23,0 [9,0;84,0]	18,0 [5,0;60,0]	0,060
Артериальная гипертензия, n (%)		157 (99,2)	145 (98,3)	0,490
ФК ХСН по NYHA	II ФК, n (%)	135 (85,4)	132 (89,4)	0,330
	III ФК, n (%)	23 (14,6)	16 (10,8)	0,330
Сахарный диабет, n (%)		27 (17,4)	30 (20,3)	0,820
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)		13 (8,2)	8 (5,4)	0,450
Атеросклероз сонных артерий, n (%)		156 (98,7)	143 (96,4)	0,060
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)		125 (79,0)	126 (85,0)	0,170
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)		19 (12,0)	29 (19,6)	0,100
Медикаментозная терапия до операции, n (%)				
Бета-адреноблокаторы		127 (80,4)	118 (79,7)	0,890
иАПФ/БРА		112 (70,8)	109 (73,4)	0,590
Антагонисты кальция		48 (30,3)	39 (26,3)	0,440
Пролонгированные нитраты		74 (46,7)	57 (38,8)	0,170
Диуретики		18 (11,5)	13 (8,9)	0,450
Статины		82 (52,0)	83 (56,3)	0,880
Ацетилсалициловая кислота		126 (79,6)	121 (82,2)	0,120
Клопидогрел		63 (39,8)	58 (39,2)	0,900

ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II

шилась на 30% (p<0,001), глутатионредуктазы эритроцитов повысилась на 10,2% (p=0,04), уровень ВГ эритроцитов снизился на 21,4% (p=0,002), МДА – повысился на 32% (p=0,001).

Оценка концентрации указанных показателей после проведения КШ во II группе показала увеличение уровня ИЛ-6 на 74% (p<0,001), ИЛ-8 – на 68,2% (p<0,001), ИЛ-10 – на 42,3% (p<0,001), NT-proBNP – на 72% (p<0,001). Активность СОД плазмы уменьшилась на 82,8% (p<0,001), глутатионредуктазы эритроцитов повысилась на 11,3% (p=0,04), уровень ВГ эритроцитов снизился на 32% (p=0,003), МДА – повысился на 19% (p=0,03).

После КШ отмечено значимое увеличение концентрации ИЛ-6 на 39,3% (p=0,001), ИЛ-10 на 20,2% (p=0,01) среди пациентов I группы по сравнению со II группой. При проведении анализа показателей окислительного стресса между группами после операции КШ среди пациентов II группы отмечалось снижение активности СОД плазмы на 78,9% (p<0,001), а среди пациентов I группы – увеличение концентрации МДА на 33,8% (p=0,03). По остальным параметрам различия не выявлены (табл. 4).

В нашей работе проводилась оценка омега-3 индекса в I и II в группах (табл. 5). Анализ предоперационной концентрации ЭПК, ДГК и омега-3 индекса между I и II группами статистически значимые различия не выявил.

После проведения КШ наблюдалось изменение содержания ПНЖК и омега-3 индекса в представленных группах. В I группе отмечалось снижение содержания ЭПК на 25% (p=0,14), ДГК на 47,9% (p=0,08), омега-3 индекса на 26,3% (p=0,02). Во II группе выявлено повышение содержания ЭПК на 33,3% (p=0,29), ДГК на 31,8% (p=0,01), омега-3 индекса – на 44,3% (p=0,01).

В послеоперационном периоде во II группе концентрация ДГК оказалась на 55% больше (p=0,03), а значение омега-3 индекса – на 43,4% выше (p=0,04) по сравнению с I группой.

Table 2. Echocardiographic parameters
Таблица 2. Эхокардиографические показатели

Параметр	I группа (n=158)	II группа (n=148)	p
ЛП, диаметр, мм	39,0 [37,0;42,0]	40,0 [38,0;43,0]	0,230
ФВ ЛЖ, %	58,0 [49,0;65,0]	58,0 [49,0;65,0]	0,700
КСР ЛЖ, мм	35,0 [31,0;40,0]	35,0 [32,0;42,0]	0,770
КДР ЛЖ, мм	52,0 [48,0;57,0]	54,0 [50,0;59,0]	0,340
КСО ЛЖ, мл	51,5 [43,0;65,0]	61,0 [40,5;84,5]	0,070
КДО ЛЖ, мл	125,0 [106,0;140,0]	137,0 [107,5;168,0]	0,080

ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка,
КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка,
КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка,
КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка,
КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка

Table 3. Surgical parameters of patients
Таблица 3. Хирургические параметры пациентов

Параметр	I группа (n=158)	II группа (n=148)	p
Ствол ЛКА⩾50%, n (%)	30 (19,3)	40 (27,2)	0,090
Количество шунтов, n (%)			
1	11 (7)	13 (8,8)	0,550
2	51 (32,3)	42 (28,4)	0,460
3	81 (51,5)	77 (52,0)	0,890
4	15 (9,7)	16 (10,8)	0,700
Операция на работающем сердце, n (%)	15 (9,8)	17 (11,5)	0,570
Время искусственного кровообращения, мин	61,0 [49,0;69,0]	59,0 [51,0;70,0]	0,800
Время пережатия аорты, мин	36,0 [26,0;41,0]	34,0 [28,0;41,0]	0,980
Время ишемии, мин	13,0 [7,0;18,0]	14,0 [8,0;20,0]	0,500

ЛКА – левая коронарная артерия

По данным однофакторного регрессионного анализа отношение шансов (ОШ) развития послеоперационной ФП у пациентов, подвергавшихся КШ, для концентрации ВГ гемоглобина после операции ⩽0,194 мкмоль/г составило 5,5 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,4-21,1, p=0,01), ИЛ-6 после операции >19,53 пг/мл – 5,3 (95% ДИ 1,97-14,4, p=0,001), омега-3 индекса после операции ⩾1,83% – 0,42 (95% ДИ 0,26-0,68, p=0,0003), СОД плазмы после операции >1129,6 Ед/г – 6,6 (95% ДИ 2,4-14,5, p=0,0002), МДА гемоглобина после операции >0,78 мкмоль/г – 3,4 (95% ДИ 1,1-11,2, p=0,04).

В многофакторный регрессионный анализ включались показатели, значимо ассоциированные с развитием послеоперационной ФП по данным однофакторного анализа.

По данным многофакторного регрессионного анализа ОШ развития послеоперационной ФП у пациентов, подвергавшихся КШ, для концентрации ВГ гемоглобина после операции ⩽0,194 мкмоль/г составило 4,0 (95% ДИ 1,1-14,3, p=0,03), ИЛ-6 после операции >19,53 пг/мл – 4,4 (95% ДИ 1,3-15,4, p=0,02), омега-3 индекса после операции ⩾1,83% – 0,4 (95% ДИ 0,3-0,54, p<0,001), СОД плазмы после операции >1129,6

Table 4. Indicators of inflammation, oxidative stress, myocardial damage and dysfunction in groups without omega-3 PUFAs and with omega-3 PUFAs
Таблица 4. Показатели воспаления, окислительного стресса, миокардиального повреждения и дисфункции в группах без применения омега-3 ПНЖК и с применением омега-3 ПНЖК

Параметр	I группа (n=96)		p	II группа (n=96)		p
	До КШ	После КШ		До КШ	После КШ	
ИЛ-6, пг/мл	4,1 [2,6;21,5]	24,7 [10,6;50,8]	<0,001*	3,9 [1,7;13,4]	15,0 [8,3;29,5]	<0,001* 0,001†
ИЛ-8, пг/мл	1,7 [1,2;3,0]	7,8 [4,6;12,4]	<0,001*	2,1 [1,4;3,3]	6,6 [4,2;9,0]	<0,001*
ИЛ-10, пг/мл	4,6 [3,4;8,1]	8,9 [5,7;13,2]	<0,001*	4,1 [2,8;7,5]	7,1 [3,9;12,5]	<0,001* 0,010†
СОД плазмы, Ед/г	2132,6 [1050,4;4589,9]	1495,4 [709,8;2434,1]	<0,001*	1834,6 [912,0;2577,6]	314,8 [217,6;614,0]	<0,001* <0,001†
ВГ, мкмоль/г гемоглобина	0,28 [0,2;0,38]	0,22 [0,15;0,3]	0,002*	0,28 [0,19;0,34]	0,19 [0,15;0,31]	0,003*
ГР, активность, мМоль/г гемоглобина	3,53 [2,96;4,59]	3,93 [3,13;4,68]	0,040*	3,31 [3,06;3,91]	3,73 [3,32;4,27]	0,040*
МДА, мкмоль/г гемоглобина	0,32 [0,24;0,41]	0,71 [0,45;1,27]	<0,001*	0,38 [0,34;0,74]	0,47 [0,36;1,46]	0,030* 0,030†
NT-proBNP, пг/мл	112,2 [29,0;244,1]	433,6 [202,5;604,8]	<0,001*	88,1 [50,0;166,2]	314,3 [191,0;519,0]	<0,001*
Тропонин I, мкг/л	–	1,67 [0,97;2,9]		–	1,3 [0,87;2,4]	

*по сравнению с периодом до операции в той же группе, †по сравнению с периодом после операции в противоположной группе
КШ – коронарное шунтирование, ИЛ – интерлейкин, СОД – супероксиддимутаза, ВГ – восстановленный глутатион, МДА – малоновый диальдегид

Table 5. Concentration of PUFAs and the level of omega-3 index in the group without the use of omega-3 PUFAs and the group with the use of omega-3 PUFAs

Таблица 5. Концентрация ПНЖК и уровень омега-3 индекса в группе без применения омега-3 ПНЖК и группе с применением омега-3 ПНЖК

Параметр	I группа (n=96)		p	II группа (n=96)		p
	До КШ	После КШ		До КШ	После КШ	
Эйкозапентаеновая кислота (С 20:5), %	0,64 [0,41;1,05]	0,48 [0,2;0,9]	0,14*	0,74 [0,19;1,82]	1,11 [0,3;1,72]	0,290*
Докозагексаеновая кислота (С 22:6), %	5,36 [2,55;6,22]	2,79 [0,78;5,55]	0,08*	4,23 [1,2;5,86]	6,2 [3,83;7,95]	0,010* 0,030†
Омега-3 индекс, %	5,29 [2,59;6,85]	3,9 [1,02;6,9]	0,02*	3,84 [1,23;6,33]	6,89 [4,82;9,64]	0,010* 0,040†

*по сравнению с периодом до операции в той же группе, †по сравнению с периодом после операции в противоположной группе

КШ – коронарное шунтирование

Ед/г – 4,5 (95% ДИ 1,2-17,8, p=0,04). Для концентрации МДА гемоглобина после операции >0,78 мкмоль/г ассоциация с послеоперационной ФП стала статистически незначимой (p>0,05).

Обсуждение

В литературе рассматривается несколько моментов влияния омега-3 ПНЖК на снижение риска развития послеоперационной ФП [11,12]. В экспериментах выявлено, что омега-3 ПНЖК обладают такими плейотропными эффектами, как антиаритмический, антитромботический, гипотриглицеридемический, противовоспалительный и рядом других, объясняющихся воздействием различных механизмов [13]. Следует отметить, что при низких концентрациях омега-3 ПНЖК, они проявляют быстроразвивающийся антиаритмический эффект, не требующий биотрансформации кислот [14].

По данным L. Darghosian и соавт. эффективность омега-3 ПНЖК в профилактике рецидивов ФП является спорным, и их воздействие на воспаление и окислительный стресс у данной популяции неизвестно [15]. O. Stanger и соавт. предположили, что назначение омега-3 ПНЖК в качестве антиоксидантной защиты может способствовать снижению риска ФП в группе пациентов, подвергающихся КШ [16].

По нашим данным назначение омега-3 ПНЖК сопровождалось уменьшением частоты возникновения послеоперационной ФП при проведении планового КШ при сравнении с группой, не принимающей данный препарат. Наши результаты согласуются со сведениями мета-анализа H. Wang и соавт. [5], при этом автор подчеркивает, что эффективность применения омега-3 ПНЖК отмечается на фоне изолированной операции КШ, без наличия предшествующей ФП, а также при соотношении ЭПК/ДГК<1. Таким образом, оценка факторов воспаления, окислительного стресса и омега-3 индекса позволит оценить изменения вышеуказанных параметров, определяющих риск послеоперационной ФП, при проведении планового КШ у пациентов, принимающих омега-3 ПНЖК.

У пациентов, принимающих омега-3 ПНЖК, уровни показателей воспаления были ниже при сравнении с пациентами без назначения препарата. В литературе представлены противоречивые данные.

L. Bo и соавт. в эксперименте с эндотелиальными клетками умбиликальной вены человека показали снижение концентрации ИЛ-6 и фактора некроза опухоли-α под воздействием омега-3 ПНЖК [17]. В эксперименте F. Zhang и соавт. продемонстрировано, что применение омега-3 ПНЖК статистически значимо снижало уровень ИЛ-6, эпидермального фактора роста, а также активных форм кислорода, оказывая тем самым протективное действие на клетки либеркюновой крипты крыс и тем самым защищая их от повреждения тяжелыми металлами [18]. В то же время в проведенных клинических исследованиях нужно учитывать данные, полученные M.S. Ellulu и соавт., которые указывают на то, что применение омега-3 ПНЖК в течение 8 нед не приводило к статистически значимому снижению концентрации ИЛ-6 у пациентов с артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета [19]. Сами авторы статьи объяснили отсутствие влияния препарата на концентрацию ИЛ-6 назначением низкой дозы, а также небольшим периодом наблюдения за пациентами.

При проведении КШ ряд авторов отмечают повышение тропонина вследствие длительной ишемии миокарда, применения искусственного кровообращения [20]. В нашей работе тропонин повышался после КШ, но значимых различий между группами больных без назначения и с применением омега-3 ПНЖК не выявлено. Полученные данные отличаются от результатов M.L. Narducci и соавт., которые показали ассоциацию тропонина с риском послеоперационной ФП [21].

Также при проведении нашего исследования не было выявлено статистически значимых различий концентрации NT-proBNP среди пациентов, которые принимали омега-3 ПНЖК перед проведением КШ по сравнению с пациентами, не принимавшими этот препарат. Наши результаты согласуются с данными литературы [22].

Одним из механизмов, обуславливающих возникновение послеоперационной ФП, считается оксидативный стресс [23,24]. Развитие этого стресса связано с активацией свободно-радикального окисления и/или уменьшением антиоксидантной защиты, что сопровождается накоплением различных активных форм кислорода. Последние провоцируют развитие окислительной модификации белковых и липидных молекул, а также повреждение и дальнейшее нарушение структуры мембран. Вместе с тем известно, что активные формы кислорода являются внутриклеточными сигналами, участвующими в регуляции различных клеточных процессов, в том числе, апоптоза [25].

В нашей работе среди пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК, выявлен статистически значимо низкий уровень СОД плазмы и МДА при сравнении с пациентами без применения омега-3 ПНЖК. Наши результаты частично согласуются со сведениями литературы. По данным мета-анализа J. Heshmati и соавт. продемонстрировано, что применение омега-3 ПНЖК значимо увеличивает активность сывороточной глутатионпероксидазы и общую антиоксидантную способность, снижает уровень МДА. Однако влияние омега-3 ПНЖК на активность оксида нитрита, глутатиона, СОД, каталазы было незначимым [26].

По нашим данным в ходе применения омега-3 ПНЖК после КШ отмечалось повышение содержания ЭПК, ДГК и омега-3 индекса в мембране эритроцитов, что согласуется с данными литературы [27].

U. Benedetto и соавт. провели сравнительный анализ трех рандомизированных контролируемых исследований, включивших всего 431 пациента и посвященных значению омега-3 ПНЖК в развитии послеоперационной ФП у пациентов, подвергшихся операции на сердце [28]. Обобщив сведения исследований, авторы получили данные, что омега-3 ПНЖК существенно не воздействовали на риск данной аритмии [отношение рисков 0,89; 95% ДИ 0,55-1,44; p=0,63]. В то же время проведенный мета-регрессионный анализ продемонстрировал тенденцию к полезности назначения омега-3 ПНЖК в случае, когда соотношение между ЭПК и ДГК находится в пределах 1:2 (Q модель = 7,4; p = 0,02), а также когда отмечается недостаточная приверженность к приему бета-адреноблокаторов перед проведением КШ (Q модель = 8,0; p = 0,01). Таким образом, из данного анализа можно сделать вывод, что в целом прием омега-3 ПНЖК не снижает распространенность послеоперационной ФП у пациентов, подвергающихся операции на сердце [28]. В то же время сами авторы подчеркивают, что на данный результат могли повлиять несколько факторов, что нужно подтвердить или опровергнуть в дальнейших исследованиях.

Saravanan P. и соавт. получили данные, что прием омега-3 ПНЖК не уменьшает риск послеоперационной ФП после операции КШ, однако авторы продемонстрировали статистически значимое увеличение концентрации ЭПК и ДГК в сыворотке у тех пациентов, которые получали этот препарат, по сравнению с группой плацебо. При этом ЭПК и ДГК в ткани ушка правого предсердия, изученной во время проведения КШ, были статистически значимо выше на фоне приема препарата омега-3 ПНЖК [29].

Таким образом, в настоящем исследовании нами показано, что с развитием послеоперационной ФП ассоциируются послеоперационные концентрации ВГ, ИЛ-6, СОД плазмы, омега-3 индекс, что подтверждается нашей предыдущей работой [30].

Ограничения исследования. Исследование было одноцентровым, включало небольшое количество пациентов, наблюдение за пациентами было ограничено пред- и послеоперационными периодами.

Заключение

Таким образом, среди пациентов, принимающих омега-3 ПНЖК, после проведения КШ наблюдалась меньшая активация параметров воспаления и окислительного стресса на фоне повышения уровня ДГК и омега-3 индекса, что сопровождалось снижением частоты развития новых случаев ФП. Выявленный нами благоприятный эффект ПНЖК, вероятнее всего, обуславливает профилактическое влияние этой группы препаратов на развитие послеоперационной ФП.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.
Финансирование. Исследование проведено при поддержке Самарского государственного медицинского университета.
Funding. The study was performed with the support of the Samara State Medical University.

References / Литература

1. Korantzopoulos P, Letsas K, Fragakis N. et al. Oxidative Stress and Atrial Fibrillation: An Update. Free Radic Res. 2018;52(11-12):1199-209. DOI:10.1080/10715762.2018.1500696.
2. Conti VR. Preventing Postoperative Atrial Fibrillation: Is There One Best Option? Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2018;30(1):14-15. DOI:10.1053/j.semtcvs.2018.02.015.
3. Oesterle A, Weber B, Tung R, et al. Preventing Postoperative Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery: A Meta-analysis. Am J Med. 2018;131(7):795-804. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.01.032.
4. Nomani H, Mohammadpour AH, Moallem SM, et al. Anti-inflammatory Drugs in the Prevention of Post-Operative Atrial Fibrillation: A Literature Review. Inflammopharmacology. 2020;28 (1):111-29. DOI:10.1007/s10787-019-00653-x.
5. Wang H, Chen J, Zhao L. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation: Updated Meta-Analysis and Systematic Review. J Interv Card Electrophysiol. 2018;51(2):105-15 DOI:10.1007/s10840-018-0315-5.
6. Wu JH, Marchioli R, Silletta MG, et al. Plasma phospholipid omega-3 fatty acids and incidence of postoperative atrial fibrillation in the OPERA trial. J Am Heart Assoc. 2013;2:e000397. DOI:10.1161/JAHA.113.000397.
7. Gu J, Lundbye-Christensen S, Eschen RB, et al. Marine n-3 Fatty Acids Are Incorporated Into Atrial Tissue but Do Not Correlate With Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery. Vascul Pharmacol. 2016;87:70-5. DOI:10.1016/j.vph.2016.11.004.
8. Tribulova N, Szeiffova Bacova B, Egan Benova T, et al. Omega-3 Index and Anti-Arrhythmic Potential of Omega-3 PUFAs. Nutrients. 2017;9(11):E1191. DOI:10.3390/nu9111191.
9. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/eht296.
10. 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed With the Special Contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014;35(37):2541-619. DOI:10.1093/eurheartj/ehu278.
11. Rubanenko OA, Fatenkov OV, Khokhlunov SM, et al. The influence of omega-3 polyunsaturated fatty acids on atrial fibrillation development after surgical myocardial revascularisation. Klin Med. 2017; 95(8):693-9 (In Russ.) [Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М. с соавт. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на развитие фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. Клиническая Медицина. 2017;95(8):693-9]. DOI:10.18821/0023-2149-2017-95-8-693-699.
12. Rubanenko OA, Fatenkov OV, Khokhlunov SM, et al. Combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and statins for the prevention of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. Klin Med. 2017;95(9):817-23. (In Russ.) [Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М. с соавт. Комбинация омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и статинов в профилактике фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования. Клиническая медицина. 2017;95(9):817-23]. DOI:10.18821/0023-2149-2017-95-9-817-823.
13. De Caterina R. N-3 fatty acids in cardiovascular disease. N Engl J Med. 2011;364(25):2439-50. DOI:10.1056/NEJMra1008153.
14. Billman GE. The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiac rhythm: a critical reassessment. Pharmacol Ther. 2013;140(1):53-80. DOI:10.1016/j.pharmthera.2013.05.011.
15. Darghosian L, Free M, Li J, et al. Effect of omega-three polyunsaturated fatty acids on inflammation, oxidative stress, and recurrence of atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2015;115(2):196-201. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.10.022.
16. Stanger O, Aigner I, Schimetta W. et al. Antioxidant supplementation attenuates oxidative stress in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Tohoku J Exp Med. 2014;232(2):145-54. DOI:10.1620/tjem.232.145.
17. Bo L, Jiang S, Xie Y. Effect of Vitamin E and Omega-3 Fatty Acids on Protecting Ambient PM2.5-Induced Inflammatory Response and Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells. PLoS One. 2016;11(3):e0152216. DOI:10.1371/journal.pone.0152216.
18. Zhang F, Yu H, Ni X, et al. Effect of ω-3 polyunsaturated fatty acids on the growth of IEC-6 cells injured by heavy metals. Biomed Rep. 2016;4(5):635-41. DOI:10.3892/br.2016.621.
19. Ellulu MS, Khaza'ai H, Patimah I, et al. Effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial. Food Nutr Res. 2016;60:29268. DOI:10.3402/fnr.v60.29268.
20. Alam SR, Stirrat C, Spath N, et al. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery. J Cardiothorac Surg. 2017;12(1):115. DOI:10.1186/s13019-017-0681-6.
21. Narducci ML, Pelargonio G, Rio T, et al. Predictors of postoperative atrial fibrillation in patients with coronary artery disease undergoing cardiopulmonary bypass: a possible role for myocardial ischemia and atrial inflammation. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014;28(3):512-9. DOI:10.1053/j.jvca.2013.06.002.
22. Hoogeveen EK, Geleijnse JM, Kromhout D, et al. No effect of n-3 fatty acids supplementation on NT-proBNP after myocardial infarction: the Alpha Omega Trial. Eur J Prev Cardiol. 2015;22(5):648-55. DOI:10.1177/2047487314536694.
23. Rubanenko OA, Fatenkov OV, Khokhlunov SM, Limareva LV. A role of superoxide dismutase in development of post-operation atrial fibrillation in coronary heart disease patients. Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):20-4 (In Russ.) [Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М., Лимарева Л.В. Роль супероксиддисмутазы в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Российский Кардиологический Журнал. 2017;22 (3):20-4]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-3-20-24
24. Rubanenko OA, Fatenkov OV, Khokhlunov SM, Limareva LV. Role of oxidative stress factors and antioxidant protection in development of atrial fibrillation after surgical myocardial revascularization. Vestnik Aritmologii. 2016;84:17-21 (In Russ.) [Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М., Лимарева Л.В. Значение факторов оксидативного стресса и антиоксидантной защиты в возникновении фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. Вестник Аритмологии. 2016;84:17-21].
25. Pasdois P, Parker JE, Griffiths EJ, et al. The role of oxidized cytochrome C in regulating mitochondrial reactive oxygen species production and its perturbation in ischaemia. Biochem J. 2011;436(2):493-505. DOI:10.1042/BJ20101957.
26. Heshmati J, Morvaridzadeh M, Maroufizadeh S, et al. Omega-3 fatty acids supplementation and oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Pharmacol Res. 2019;149:104462. DOI:10.1016/j.phrs.2019.104462.
27. Harris WS, Masson S, Barlera S, et al. Red blood cell oleic acid levels reflect olive oil intake while omega-3 levels reflect fish intake and the use of omega-3 acid ethyl esters: The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenzanell'Infarto Miocardico-Heart Failure trial. Nutr Res. 2016;36:989-94. DOI:10.1016/j.nutres.2016.06.012.
28. Benedetto U, Angeloni E, Melina G, et al. N-3 Polyunsaturated fatty acids for the prevention of post-operative atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2013;14:104-9. DOI:10.2459/JCM.0b013e32834a13c1.
29. Saravanan P, Bridgewater B, West AL, et al. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010;3(1):46-53. DOI:10.1161/CIRCEP.109.899633.
30. Rubanenko OA, Rubanenko AO, Shchukin YuV, et al. Clinical, echocardiographic parameters and markers of oxidative stress associated with atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3896 (In Russ.) [Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Щукин Ю.В., и др. Клинические, эхокардиографические показатели и маркеры окислительного стресса, ассоциированные с развитием фибрилляции предсердий у пациентов, подвергающихся операции коронарного шунтирования. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(7):3896]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3896.

About the Authors/Сведения об авторах:
Рубаненко Олеся Анатольевна *[Olesya A. Rubanenko]*
eLibrary SPIN 1546-2237, ORCID 0000-0001-9351-6177
Щукин Юрий Владимирович *[Yuri V. Shchukin]*
eLibrary SPIN 1558-7591, ORCID 0000-0003-0387-8356
Лимарева Лариса Владимировна *[Larisa V. Limareva]*
eLibrary SPIN 8741-4433, ORCID 0000-0003-4529-5896
Рязанова Татьяна Константиновна *[Tatyana K. Ryazanova]*
eLibrary SPIN 1489-9183, ORCID 0000-0002-4581-8610
Рубаненко Анатолий Олегович *[Anatolii O. Rubanenko]*
eLibrary SPIN 6947-1028, ORCID 0000-0002-3996-4689
Давыдкин Игорь Леонидович *[Igor L. Davydkin]*
eLibrary SPIN 1830-7497, ORCID 0000-0002-4318-4247

Полиморбидность и полипрагмазия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска

Изможерова Н.В.*, Попов А.А., Курындина А.А., Гаврилова Е.И., Шамбатов М.А., Бахтин В.М.

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Цель. Изучить уровень и структуру полиморбидности, особенности фармакотерапии у пациентов разных возрастных групп с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) при наблюдении в амбулаторных условиях.

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 282 пациента с высоким и очень высоким ССР, которые были распределены в три возрастные группы: (1) 45-59 лет, (2) 60-74 года, (3) ⩾75 лет. Оценена структура полиморбидности и особенности фармакотерапии у пациентов различных возрастных групп. Определена частота полипрагмазии с помощью критериев STOPP/START и критериев Бирса 2019 г., проведен анализ адекватности терапии у пациентов старше 65 лет.

Результаты. Для пациентов высокого и очень высокого ССР характерна полиморбидность, усугубляющаяся с увеличением возраста пациентов. Среди пациентов старческого возраста чаще выявлялись артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а также отмечена высокая частота сопутствующих заболеваний, особенно костно-мышечной системы (остеоартрит, ревматоидный артрит). Полипрагмазия (применение ⩾5 препаратов) была зарегистрирована у 150 пациентов (53,2%) и чаще встречалась в 3-й возрастной группе (p=0,001). Среди всех обследованных количество пациентов >65 лет – 171 человек (60,6%). Зарегистрировано 48 случаев неадекватного назначения лекарственных препаратов по критериям Бирса у 46 (28,0%) пожилых пациентов; по 80 критериям STOPP – 75 случаев назначения потенциально не рекомендованных препаратов у 55 пациентов (32,1%); по 34 критериям START – 116 случаев отсутствия назначения необходимых препаратов у 52 (30,4%) пожилых пациентов. При оценке частоты назначения препаратов, влияющих на прогноз, установлено, что пациенты с ХСН в 107 (63,0%) случаях получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, а в 42 (24,5%) – антагонисты рецепторов ангиотензина II. 87,5% пациентов с ХСН получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Статины получали 225 (79,8%), антиагреганты – 157 (67,9%), оральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий – 23 человека (9,9%). Различий в частоте приема статинов (p=0,72) и антитромбоцитарных препаратов (p=0,49) между 3 группами не было.

Заключение. В структуре изучаемой когорты большая часть амбулаторных пациентов высокого и очень высокого ССР представлена лицами пожилого и старческого возрастов, у которых чаще выявляются полиморбидные состояния. Обоснованная полипрагмазия (полифармакотерапия) была обнаружена у 53% полиморбидных пожилых пациентов, нерациональное медикаментозное лечение было выявлено у 28-30% пожилых пациентов. Большинство пациентов с ХСН получали статины, рациональную антитромботическую терапию и блокаторы РААС.

Ключевые слова: полипрагмазия, пожилые пациенты, критерии Бирса, STOPP/START критерии, сердечно-сосудистый риск, полиморбидность.

Для цитирования: Изможерова Н.В., Попов А.А., Курындина А.А., Гаврилова Е.И., Шамбатов М.А., Бахтин В.М. Полиморбидность и полипрагмазия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):20-26. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-09.

Polymorbidity and Polypragmasia in High and Very High Cardiovascular Risk Patients

Izmozherova N.V.*, Popov A.A., Kuryndina A.A., Gavrilova E.I., Shambatov M.A., Bakhtin V.M.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Aim. Assessment of the level and structure of polymorbidity, features of pharmacotherapy therapy in patients of different age groups, belonging to the category of high and extremely high cardiovascular risk, observed in outpatient clinics.

Material and methods. The single-stage study included 282 patients of high and very high cardiovascular risk who were divided into three groups: (1) age 45-59 years, (2) 60-74 years, (3) ⩾75 years. The structure of polymorbidity and features of pharmacotherapy in different age groups patients were evaluated. The frequency of polypragmasia was determined, and treatment adequacy in patients over 65 years of age was analyzed using the STOPP / START criteria and the Beers criteria of 2019.

Results. High and very high cardiovascular risk patients have been found to be highly polymorbid, polimorbidity level increasing with age. Thus, among elderly patients, ischemic heart disease, chronic heart failure (CHF) were more often detected, as well as a high frequency of concomitant and background conditions, especially bone and joint system involvement (osteoarthritis, rheumatoid arthritis). Polypragmasia (administration of ⩾5 drugs) was detected in 150 patients (53.2%) and was more common among elderly patients. According to Beers criteria, there were 48 cases of inadequate medication prescribing in 46 (28.0%) elderly patients. According to 80 STOPP criteria, 75 cases of prescribing potentially non-recommended drugs to 55 patients (32.1%) were detected. According to 34 START criteria, 116 cases of non-prescribing of necessary drugs to 52 (30.4%) elderly patients were found. When assessing the frequency of prognosis modifying medication prescribing, patients with CHF in 107 (63.0%) cases received angiotensin converting enzyme inhibitors, and in 42 cases (24.5%) angiotensin II receptor antagonists had been prescribed. Thus, 87.5% CHF patients were receiving renin-angiotensin-aldosterone system blockers. Statins were administered in 225 (79.8%) cases, antiplatelet agents were prescribed in 157 (67.9%) cases, and 23 persons (9.9%) were on oral anticoagulants for atrial fibrillation.

Conclusion. In the structure of the studied cohort most of the high and very high cardiovascular risk outpatients were polimorbid, elderly and senile. Polypragmasia has been detected in more than half of elderly outpatients (53%), irrational medication was found in 28% to 30% elderly patients. Most patients with CHF were on statins, antithrombotic therapy, and renin-angiotensin-aldosterone system blockers.

Keywords: polypragmasia, elderly patients, Beers criteria, STOPP / START criteria, cardiovascular risk, polymorbidity.

For citation: Izmozherova N.V., Popov A.A., Kuryndina A.A., Gavrilova E.I., Shambatov M.A., Bakhtin V.M. Polymorbidity and Polypragmasia in High and Very High Cardiovascular Risk Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):20-26. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-09.

Received/Поступила: 10.06.2021
Accepted/Принята в печать: 16.07.2021

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

Введение

Данные Росстата свидетельствуют об устойчивом росте численности пожилого населения в 2006-2015 гг., опережающем рост всего населения страны [1]. По мере старения населения растет и заболеваемость хроническими неинфекционными заболеваниями. Среди пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) уровень полиморбидности крайне высок, и по данным различных исследований может достигать 95% [2, 3].

Общемировая тенденция к старению населения связана с неизбежным ростом полипрагмазии у полиморбидных пожилых пациентов. «Полипрагмазия» (от poly – много и pragma – предмет, вещь) в энциклопедии медицинских терминов обозначается как одновременное (нередко необоснованное) назначение множества лекарственных средств (ЛС) или лечебных процедур [4], однако в мире общепринятого определения не существует, также нет единого подхода в классификации. Некоторые авторы классифицируют полипрагмазию на малую (одновременное назначение 2-4 ЛС), большую (назначение 5-9 ЛС) и чрезмерную (назначение ⩾10 ЛС). В Российской Федерации принято определять полипрагмазию как одновременное назначение 5 ЛС и более [5].

Полипрагмазия зачастую приводит к снижению/отсутствию эффекта лечения, нежелательным побочным реакциям, частым госпитализациям, большим денежным затратам как для пациента, так и для системы здравоохранения в целом [5]. Существуют ряд доказательных методов борьбы с полипрагмазией в виде различных аналитических алгоритмов назначений фармакотерапии – индекс рациональности ЛС (Medication Appropriateness Index, США, 1992), критерии Бирса (Американская гериатрическая ассоциация, 2019 г.), критерии STOPP/START (Рекомендации национальной службы здравоохранения Великобритании, 2013, 2015 г.), FORTA (Германия, 2011 г.), критерии PINCER (Великобритания, 2012 г.) [4-8].

Цель исследования – изучить уровень и структуру полиморбидности, особенности фармакотерапии у пациентов разных возрастных групп с высоким и очень высоким ССР при наблюдении в амбулаторных условиях.

Материал и методы

В период с 01.06.2018 г. по 01.11.2019 г. на базе амбулаторно-поликлинических учреждений г. Екатеринбурга проведено одномоментное исследование, в которое было включено 282 пациента с высоким и очень высоким ССР, обратившихся на прием к участковым терапевтам или кардиологам в плановом порядке. В исследование включались пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие, у которых высокий или крайне высокий ССР был верифицирован в соответствии с рекомендациями [9] по следующим критериям:

- риск по шкале SCORE ⩾5%;
- документированный анамнез сосудистых событий (инфаркт миокарда [ИМ], реваскуляризация коронарных артерий, острое нарушение мозгового кровообращения);
- стабильная стенокардия;
- перемежающаяся хромота;
- сахарный диабет 2 типа (СД2) или СД 1 типа с диабетической нефропатией;
- наличие бессимптомных атеросклеротических бляшек, выявленных по результатам ультразвукового или ангиографического исследования, выполненного в тех случаях, когда это требовалось для верификации риска и определения тактики гиполипидемической терапии;
- уровень общего холестерина в сыворотке крови ⩾8 ммоль/л;
- артериальное давление ⩾180/110 мм рт. ст.

Интервьюирование пациентов проводилось с помощью специально разработанного опросника. По данным медицинской документации оценивали частоту выявления сердечно-сосудистых и других заболеваний и их сочетаний, количество принимаемых пациентом ЛС и принадлежность их к различным фармакологическим группам. В исследование не включались пациенты, нуждавшиеся в оказании неотложной медицинской помощи и/или госпитализации.

Всем пациентам проводилось антропометрическое исследование. Результаты лабораторных исследований и фармакотерапии были верифицированы данными амбулаторных карт пациентов.

Для анализа адекватности терапии использовались критерии STOPP (критерии назначения потенциально не рекомендованных ЛС у лиц старше 65 лет), START (критерии отсутствия назначения необходимых ЛС у пациентов старше 65 лет), Бирса (список ЛС, применение которых у пожилых лиц старше 65 лет нецелесообразно из-за наличия неблагоприятных побочных реакций) [6-8].

Согласно возрастной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) было выделено три группы пациентов: группа 1 – от 45 до 59 лет, группа 2 – от 60 до 74 лет, группа 3 – ⩾75 лет) [10]. По данным ВОЗ к категории пожилых лиц относятся пациенты в возрасте 60-74 года, в нашем исследовании – группа 2. При этом доказательные методы борьбы с полипрагмазией в виде различных аналитических алгоритмов предполагают оценку адекватности лекарственной терапии у пожилых пациентов ⩾65 лет.

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ (протокол №5 от 18.05.2018 г.).

Table 1. Frequency of detection of cardiovascular diseases and comorbidities in patients of different age groups
Таблица 1. Частота выявления сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидностей у пациентов различных возрастных групп

Состояние	Все пациенты (n=282)	Группа 1 (45-59 лет) (n=75)	Группа 2 (60-74 года) (n=152)	Группа 3 (75-89 лет) (n=55)	χ^2; p
Сердечно-сосудистые заболевания					
АГ, n (%)	266 (94,3)	68 (90,7)	144 (94,9)	54 (98,2)	3,45, cc=2, p=0,178
ИБС (в т.ч. ИМ, ЧКВ/КШ), n (%)	164 (58,2)	38 (50,7)	86 (56,6)	40 (72,7)	6,68, df=2, p=0,035
ХСН, n (%)	135 (47,8)	22 (29,3)	75 (49,3)	38 (69,1)	19,44, cc=2, p<0,001
СД2, n (%)	109 (38,7)	27 (36,0)	59 (38,8)	23 (41,8)	0,46, cc=2, p=0,793
ОНМК, n (%)	85 (30,1)	27 (36,0)	35 (23,0)	23 (41,8)	2,01, cc=2, p=0,367
ОАСНК, n (%)	38 (13,5)	7 (9,3)	22 (14,5)	9 (16,4)	1,61, cc=2, p=0,449
Коморбидные состояния					
Ожирение, n (%)	120 (42,6)	23 (30,7)	71 (46,7)	26 (47,3)	16,38, df=10, p=0,089
ОА, n (%)	72 (25,5)	7 (9,3)	39 (25,7)	26 (47,3)	24,82, df=2, p<0,001
ХХ, n (%)	77 (27,3)	26 (34,6)	36 (23,7)	15 (27,2)	3,05, df=2, p=0,22
ЯБ, n (%)	56 (19,8)	10 (13,3)	30 (19,7)	16 (29,0)	5,21, df=2, p=0,074
ХОБЛ, n (%)	25 (8,7)	10 (13,3)	12 (7,9)	3 (5,45)	2,93, df=2, p=0,232
БА, n (%)	17 (6,0)	2 (2,7)	10 (6,6)	5 (9,1)	2,49, df=2, p=0,288
РА, n (%)	10 (3,5)	0 (0)	5 (3,3)	5 (9,1)	7,73, df=2, p=0,021

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожные вмешательства, КШ – коронарное шунтирование, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОАСНК – облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, ЯБ – язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки, ХХ – хронический холецистит, БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОА – остеоартрит

Статистическая обработка данных проводилась при помощи Statistica 13.0. (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде абсолютных и относительных долей. Значимость различий выборок оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни и H-критерия Краскела-Уоллиса. Значимость различий частот определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Взаимосвязь признаков оценивали R критерием корреляции Спирмена. Различия и корреляции считали значимыми при значениях p<0,05.

Результаты

Из 282 пациентов (111 [39,4%] мужчин и 171 [60,6%] женщина), включенных в исследование, в группу 1 вошли 75 человек (42 мужчины и 33 женщины), в группу 2 – 152 (59 мужчин и 93 женщины), в группу 3 – 55 (10 мужчин и 45 женщин).

При оценке частоты сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1) было выявлено, что у пациентов чаще всего встречались артериальная гипертония (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), в т.ч. стенокардия напряжения (36,9%) и ИМ в анамнезе (27,3%), а также бессимптомные атеросклеротические бляшки (41,1%). При этом ИБС и ХСН чаще встречались у пациентов старческого возраста, у которых была выше доля ХСН 3 и 4 функциональных классов (p=0,018).

При анализе структуры коморбидных состояний установлено, что из них чаще встречались ожирение, хронический холецистит и остеоартрит. По частоте выявления большинства заболеваний группы пациентов не различались. В группах 2 и 3 значимо чаще по сравнению с группой 1 выявлялись остеоартрит (p<0,001) и ревматоидный артрит (p=0,02).

Отмечено значимое увеличение количества коморбидных состояний у пациентов 75-89 лет по сравнению с группами 45-59 и 60-74 лет (табл. 2).

Полипрагмазия (назначение ⩾5 препаратов) была зарегистрирована у 150 пациентов (53,2%), и значимо чаще встречалась в 3-й группе (p=0,001) (табл. 3).

Оценка адекватности фармакотерапии (у лиц ⩾65 лет) с помощью аналитических алгоритмов проводилась у 171 пациента (60,6%) – у 116 пациентов из 2-й группы и у 55 пациентов из 3-й группы.

У 46 (28%) пациентов пожилого возраста было зарегистрировано 48 случаев неадекватного назначения препаратов, из них – 24 случая назначения потенциально неприемлемых ЛС пожилым (⩾65 лет) по критериям Бирса 2019 г., в т.ч. нифедипин короткого действия – 4 случая (2,3%), глибенкламид – 7 (4,1%), ингибиторы протонной помпы (ИПП) (на срок >8 нед) – 14 (8,2%) случаев. Также было выявлено 24 (14,0 %) случая назначения потенциально не рекомендованных ЛС пациентам с определенными забо-

Table 2. Frequency of comorbid conditions
Таблица 2. Частота коморбидных состояний

Количество заболеваний у пациента	Все пациенты (n=282)	Группа 1 (45-59 лет) (n=75)	Группа 2 (60-74 года) (n=152)	Группа 3 (75-89 лет) (n=55)	χ^2; p
1, n (%)	4 (1,4)	1 (1,3)	3 (2,0)	0 (0)	
2, n (%)	37 (13,1)	15 (20,0)	21 (13,8)	1 (1,8)	
3, n (%)	43 (15,3)	18 (24,0)	18 (11,8)	7 (12,7)	59,21, df=26, p<0,001
4, n (%)	55 (19,5)	16 (21,3)	33 (21,7)	6 (10,9)	
⩾5, n (%)	143 (50,7)	25 (33,3)	77 (50,7)	41 (74,5)	

Table 3. Number of drugs prescribed to patients in different age groups
Таблица 3. Количество назначенных лекарственных препаратов пациентам в разных возрастных группах

Количество препаратов	Все пациенты (n=282)	Группа 1 (45-59 лет) (n=75)	Группа 2 (60-74 года) (n=152)	Группа 3 (75-89 лет) (n=55)	p, критерий Краскелл-Уоллис
0, n (%)	9 (3,2)	3 (4,0)	6 (3,9)	0 (0)	p=0,001
1, n (%)	9 (3,2)	6 (8,0)	3 (1,9)	0 (0)	
2, n (%)	26 (9,2)	5 (6,7)	17 (11,2)	4 (7,3)	
3, n (%)	39 (13,8)	11 (14,7)	14 (9,2)	14 (25,5)	
4, n (%)	49 (17,4)	15 (20,0)	31 (20,4)	3 (5,5)	
5, n (%)	68 (24,1)	20 (26,7)	37 (24,3)	11 (20,0)	
6, n (%)	40 (14,2)	5 (6,7)	25 (16,5)	10 (18,2)	
7, n (%)	20 (7,1)	3 (4,0)	12 (7,9)	5 (9,1)	
8, n (%)	14 (4,9)	7 (9,3)	2 (1,3)	5 (9,1)	
9, n (%)	4 (1,4)	0 (0)	3 (1,9)	1 (1,8)	
10, n (%)	4 (1,4)	0 (0)	2 (1,3)	2 (3,6)	

леваниями и синдромами, в частности, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) при ХСН, их них в 10 случаях применялись неселективные и в 10 – селективные ингибиторы циклооксигеназы 2.

По 80 критериям STOPP у 55 (32,1%) пожилых пациентов было зарегистрировано 75 случаев назначения потенциально не рекомендованных препаратов. 21 (12,2%) пациент получал НПВС при ХСН, 7 (4,1%) пациентов – НПВС совместно с антиагрегантами при наличии язвенного анамнеза и отсутствии среди назначенных препаратов ИПП, 9 пациентов (5,2%) – НПВС с умеренной АГ, по 1 пациенту (0,6%) – НПВС с антикоагулянтом (апиксабан) и комбинацию бета-адреноблокатора с верапамилом, 7 пациентов (4,1%) – глибенкламид при СД2, 16 (9,3%) пациентов – ацетилсалициловую кислоту при наличии язвенного анамнеза и отсутствии ИПП, 14 (81%) пациентов получали ацетилсалициловую кислоту в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

По 34 критериям START у 52 (30,4%) пожилых пациентов было зарегистрировано 116 случаев отсутствия назначения необходимых ЛС, в т.ч. антиагрегантов, назначаемых с целью вторичной профилактики ССЗ – 48 (28%) случаев, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) при ХСН – 21 (12,5%) случай, метформина при СД2 – 27 случаев (15,7%), статинов при высоком и очень высоком ССР – 19 случаев (6,7%) (из них 4 пациента старше 80 лет), оральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий – 8 случаев (2,8%).

При оценке частоты назначения препаратов, влияющих на прогноз, установлено, что пациенты с ХСН в 107 (63%) случаях получали иАПФ, а в 42 случаях (24,5%) – блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), при этом 14 пациентов получали нерациональную комбинацию иАПФ и БРА. В подавляющем большинстве случаев из БРА при ХСН были назначены лозартан или валсартан, в 2 случаях – азилсартан, олмесартан. Среди иАПФ чаще всего пациенты получали эналаприл или периндоприл.

Всем 282 пациентам была показана терапия дислипидемии, но получали статины только 225 (79,8%).

Терапия антитромботическими препаратами проводилась у пациентов с очень высоким риском: антиагреганты принимали 157 человек (55,7%), оральные

антикоагулянты – 23 человека (8,2%). Все 23 случая назначения антикоагулянтов были обоснованы наличием фибрилляции предсердий и высокого риска тромбоэмболических осложнений. Антитромботическая терапия не была показана 51 (18%) пациенту с высоким ССР, т.е. 2/3 (77,9%) пациентов получали рациональную антитромботическую терапию. Между тем в 14 (4,9%) случаях выявлен факт назначения антиагрегантов в качестве первичной профилактики ССЗ. Различий в частоте приема статинов (p=0,72) и антитромбоцитарных препаратов (p=0,49) между тремя группами не было. Таким образом, в условиях клинической практики фармакотерапия статинами и антитромботическими препаратами в подавляющем числе случаев может быть признана рациональной.

Обсуждение

По данным ВОЗ одна из самых значительных социальных тенденций XXI века – старение населения. Пожилые люди чаще болеют и, как показывают клинико-эпидемиологические исследования, страдают до 8-ми социально значимых хронических заболеваний (полиморбидность), в связи с чем вынуждены получать большое количество ЛС [5, 13].

В нашем исследовании было выявлено, что для пациентов высокого и очень высокого ССР характерна выраженная полиморбидность, уровень которой возрастает с увеличением возраста пациентов. Так, у пациентов пожилого и старческого возраста отмечалась высокая частота АГ, ишемической болезни сердца, ХСН, СД2, заболеваний костно-суставной системы (остеоартрит, ревматоидный артрит), зачастую приводящих к потребности в НПВС. Полиморбидность и пожилой возраст, в свою очередь, являются факторами риска возникновения полипрагмазии [5], так как с ростом количества сопутствующих заболеваний у данных пациентов появляется необходимость увеличения объема медикаментозной терапии. Согласно данным исследований в последнее время наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов с полипрагмазией. Так, по данным эпидемиологического анализа амбулаторных карт 180815 пациентов в Шотландии установлено, что населению в возрасте 18 лет и старше одновременно назначается от 4 до 9 ЛС в 16,9% случаев, 10 препаратов и более – в 4,6%. Рост полипрагмазии отмечен зарубежными авторами при анализе 311811 амбулаторных карт в период с 1995 по 2010 гг. За анализируемый период увеличилось назначение 5 препаратов и более – с 11,4 в 1995 г. до 20,8% в 2010 г.; частота назначения 10 препаратов и более увеличилась с 1,7 до 5,8%. Причиной одновременного назначения нескольких ЛС может быть наличие сопутствующих заболеваний, доступность ЛС, а также клинические рекомендации, руководства профессиональных медицинских обществ, стандарты лечения, содержащие в некоторых случаях рекомендации по применению комплексной терапии более чем 5 препаратами только по одному показанию, эффективность которых соответствует высоким уровням доказательности (IIa и выше) [5].

По нашим данным, полипрагмазия выявлена у 53,2% пациентов и значимо чаще встречалась среди пациентов старческого возраста. Согласно данным исследований полипрагмазия у лиц 60-69 лет встречается в 7,4-28,6% случаев, в возрасте ⩾80 лет – в 18,6-51,8% вне зависимости от пола [14]. Пациентам этих возрастных групп при наличии двух сопутствующих заболеваний в 20,8% случаев одновременно назначаются от 4 до 9 ЛС, и в 1,1% – от 10 и более лекарств; пациентам с шестью и более сопутствующими заболеваниями эти значения составляют 47,7 и 41,7% соответственно [15].

В настоящее время единого определения полипрагмазии не существует: в публикациях обнаружено 24 определения данного явления, также нет единого подхода к классификации полипрагмазии. Существует классификация по количеству назначенных ЛС, а также по принципу обоснованности фармакотерапии – обоснованная (полифармакотерапия) и необоснованная полипрагмазия [5]. В нашем исследовании было показано, что значимая часть пожилых полиморбидных пациентов получают 5 и более ЛС, среди которых достаточно часто встречалось назначение НПВС, зачастую – совместно с антитромботическими ЛС, прием которых сопряжен с ухудшением течения ХСН, с риском ухудшения почечной функции и/или развитием таких осложнений, как кровотечение [12,16-18]. По данным литературы, при использовании 5 препаратов и менее частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) не превышает 5%, а при применении 6 ЛС и более она резко увеличивается – до 25% [19]. При назначении лекарств в гериатрической практике необходимо помнить, что пожилые люди более склонны к возникновению серьезных НЛР и непрогнозируемых лекарственных взаимодействий из-за полипрагмазии и физиологических изменений организма. По имеющимся данным, от 17 до 23% назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными, и в трети случаев приводят к летальным исходам [5]. В то же время в большинстве случаев НЛР являются прогнозируемыми и, соответственно, их развития можно избежать. Исследования, проведенные в разных странах мира, показывают, что НЛР при приеме одного ЛС у пожилых возникают в 10%, при приеме более 10 препаратов – практически в 100% случаев, а летальность при этом приближается к 10% [15].

При оценке адекватности фармакотерапии у пожилых пациентов (старше 65 лет) нами было выявлено

частое назначение потенциально не рекомендованных по критериям Бирса ЛС (в 48 случаях): это нифедипин короткого действия из-за возможной гипотензии и риска развития ишемии миокарда; глибенкламид из-за риска развития тяжелой длительной гипогликемии; ИПП на срок более 8 нед из-за риска развития инфекции Clostridium difficile, остеопороза и переломов; НПВС при ХСН вследствие возможной задержки жидкости и усугубления ее течения [7, 8].

По 80 критериям STOPP также было зарегистрировано 75 случаев назначения потенциально не рекомендованных ЛС – это НПВС при ХСН, антиагреганты и антикоагулянты в монотерапии или совместно с НПВС при наличии язвенного анамнеза и отсутствии среди назначенных препаратов ИПП (риск развития желудочно-кишечного кровотечения), НПВС при умеренной АГ (риск ухудшения течения АГ), комбинация бета-адреноблокатора с верапамилом (риск развития блокад сердца), глибенкламид при СД2, ацетилсалициловая кислота в качестве первичной профилактики ССЗ (высокий риск кровотечения). В подобных клинических ситуациях остро встает вопрос о необходимости отмены потенциально опасных препаратов [6, 12].

С другой стороны, в нашем исследовании были выявлены значимые замечания, связанные с отсутствием назначений ряда необходимых ЛС пожилым пациентам старше 65 лет. Так, по 34 критериям START было зарегистрировано 116 случаев отсутствия назначения необходимых ЛС, в т.ч. антиагрегантов, назначаемых с целью вторичной профилактики ССЗ, иАПФ при ХСН и после перенесенного ИМ; метформина при СД2, статинов при высоком и очень высоком ССР, оральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий [12]. В 4,9% случаев антиагреганты назначались в качестве первичной профилактики ССЗ, что на сегодняшний день считается нерациональным [11, 12]. Тем не менее, большая часть пациентов все-таки получали блокаторы РААС (77,9%), статины и рациональную антитромботическую терапию (80% и 77,9% соответственно), что отражает положительную тенденцию в их назначении пациентам в рутинной клинической практике.

К полученным данным можно относиться двояко: с одной стороны, нерациональные фармакотерапевтические решения выявлены почти у каждого третьего пациента. С другой стороны, в случайной популяционной выборке более чем 2/3 участников получали достаточно рациональную медикаментозную терапию. Поскольку полипрагмазия почти неизбежна у пожилых полиморбидных пациентов, введение любого нового препарата должно проводиться после тщательной оценки баланса риска и пользы.

Таким образом, при полиморбидности у пожилых пациентов обоснованная полипрагмазия (полифармакотерапия) неизбежна, но назначение нескольких ЛС должно быть под постоянным тщательным мониторингом эффективности и безопасности лекарственной терапии. Также результаты нашего исследования показали, что в ряде случаев лечение больных пожилого и старческого возраста являлось нерациональным, и для повышения качества оказания медицинской помощи необходимо повышать уровень подготовки врачей.

Заключение

Большая часть амбулаторных пациентов высокого и очень высокого ССР, включенных в исследование, представлена лицами пожилого и старческого возрастов. Среди них чаще наблюдается высокая полиморбидность, что должно учитываться при назначении терапии. Большинство пациентов с ХСН получали статины, рациональную антитромботическую терапию и блокаторы РААС. Из коморбидных состояний у пациентов пожилого возраста значимо часто встречалась патология опорно-двигательного аппарата, что было сопряжено с высокой потребностью в НПВС.

Обоснованная полипрагмазия (полифармакотерапия) была обнаружена у 53% полиморбидных пожилых пациентов. На основе критериев ограничительных перечней Бирса нерациональное медикаментозное лечение было выявлено у 28% пожилых пациентов, на основе критериев STOPP и START – в 32,1% и 30,4 % соответственно. Полученные нами данные отражают определенные успехи системы здравоохранения, а также указывают на необходимость проведения непрерывных образовательных мероприятий для врачей амбулаторного звена.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.
Финансирование. Исследование проведено при поддержке Уральского государственного медицинского университета.
Funding. The study was performed with the support of the Ural State Medical University.

References / Литература

1. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Cherniaeva MS. Arterial Hypertension in Older Adults in the Light of New European Guidelines 2018. Rational Pharmacotherapyin Cardiology. 2018;14(5):774-84 (In Russ). [Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Черняева М.С. Артериальная гипертензия у пациентов пожилого и старческого возраста в свете новых Европейских рекомендаций 2018 года. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):774-84]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-774-784.
2. Fortin M, Stewart M, Poitras ME, et al. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. Ann Fam Med. 2012;10(2):142-51. DOI:10.1370/afm.1337.
3. Bates DW, Saria S, Ohno-Machado L, et al. Big data in health care: using analytics to identify and manage high-risk and high-cost patients. Health Aff (Millwood). 2014;33(7):1123-31. DOI:10.1377/hlthaff. 2014.0041.
4. Panova EA, Serov VA, Shutov AM. Polypharmacy in elderly outpatients. Ulyanovsk Medical and Biological Journal. 2019;(2):16-22 (In Russ). [Панова Е.А., Серов В.А., Шутов А.М. Полипрагмазия у амбулаторных пациентов пожилого возраста. Ульяновский Медико-биологический Журнал. 2019;(2):16-22]. DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-16-2.
5. Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, Ilyi ES. Polypragmasia: the view of a clinical pharmacologist. Ter Arkhiv. 2016;88(12):94-102 (In Russ.). [Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. Терапевтический Архив. 2016;88(12):94-102]. DOI 10.17116/terarkh2016881294-102.
6. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 2015;44(2):213-8. DOI:10.1093/ageing/afu145.
7. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019;67(4):674-94. DOI:10.1111/jgs.15767.
8. Khaziakhmetova VN, Abakumova TR, Alexandrova EG. Beers criteria for ensuring the rational use of medicines in the elderly: textbook. Kazan': Izdatel'stvo Kazanskogo universiteta; 2020 (In Russ.) [Хазиахметова В.Н., Абакумова Т.Р., Александрова Э.Г. Критерии Бирса для обеспечения рационального использования лекарств у пожилых. Учебное пособие. Казань: Издательство Казанского университета; 2020].
9. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations. VI revision. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;(3):5-22. [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и Дислипидемии. 2017;(3):5-22].
10. Kolomijecs PN. «Silver economics» a new approach to the problem of aging. Journal of Economic Regulation. 2018;9(1):89-101 (In Russ.). [Коломиецс П.Н. «Серебряная экономика» -- новый подход к проблеме старения. Вопросы Регулирования Экономики. 2018;9(1):89-101]. DOI:10.17835/2078-5429.2018.9.1.089-101.
11. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russ J Cardiol. 2018;23(6):7-122 (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2018;23(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
12. Sychev DA, Bordovsky SP, Danilina KS, Ilyina ES. Inappropriate prescribing in older people: STOPP/START criteria. Clinical Pharmacology and Therapy. 2016;25(1):76-81 (In Russ.) [Сычев Д.А., Бордовский С.П., Данилина К.С., Ильина Е.С. Потенциально нерекомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOPP/START критерии. Клиническая Фармакология и Терапия. 2016;25(1):76-81].
13. Walckiers D, Van der Heyden J, Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. Arch Public Health. 2015;73:50. DOI:10.1186/s13690-015-0095-7.
14. Hovstadius B, Hovstadius K, Astrand B, Petersson G. Increasing polypharmacy -- an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. BMC Clin Pharmacol. 2010;10:16. DOI:10.1186/1472-6904-10-16.
15. Payne R, Avery A, Duerden M, et al. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(5):575-581. DOI:10.1007/s00228-013-1639-9.
16. Curtis E, Fuggle N, Shaw S, et al. Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs Aging. 2019;36(suppl 1):25-44. DOI:10.1007/s40266-019-00664-x.
17. Tarlovskaya EI, Mikhailova YuV. Chronic heart failure and the frequency of taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a register-based study on the possible risks. Russ J Cardiol. 2020;25(1):59-64 (In Russ). [Тарловская Е.И., Михайлова Ю.В. Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(1):59-64]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-1-3677.
18. Karateev AE. Quantification and qualification of complication risks at use of non-steroid anti-inflammatory drugs as a basis for recommendations on their use and prophylaxis. Modern Rheumatology Journal. 2014;(1):64-72 (In Russ.) [Каратеев А.Е. Количественная и качественная оценка риска осложнений при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов как основа формирования рекомендаций по их контролю и профилактике. Современная Ревматология. 2014;(1):64-72]. DOI:10.14412/1996-7012-2014-64-72.
19. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. Expert Opin Drug Saf. 2012;11(1):83-94. DOI:10.1517/14740338.2012.631910.

About the Authors / Сведения об авторах:
Изможерова Надежда Владимировна *[Nadezhda V. Izmozherova]*
ORCID 0000-0001-7826-9657
Попов Артем Анатольевич *[Artem A. Popov]*
ORCID 0000-0001-6216-2468
Курындина Анна Андреевна *[Anna A. Kuryndina]*
ORCID 0000-0003-2847-6863
Гаврилова Елена Игоревна *[Elena I. Gavrilova]*
ORCID 0000-0003-4680-9254
Шамбатов Мураз Акбар оглы *[Muraz A. Shambatov]*
ORCID 0000-0001-7312-415X
Виктор Михайлович Бахтин *[Viktor M. Bakhtin]*
ORCID 0000-0001-7907-2629

Некомпактный миокард с дилатационным фенотипом: проявления, лечение и исходы в сравнении другими формами синдрома дилатационной кардиомиопатии

Благова О.В.[1]*, Павленко Е.В.[1], Вариончик Н.В.[1], Седов В.П.[1], Гагарина Н.В.[1], Мершина Е.А.[2], Поляк М.Е.[3], Заклязьминская Е.В.[3], Недоступ А.В.[1]

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

[2] Медицинский научно-образовательный центр, Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

[3] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

Цель. Изучить место некомпактного миокарда (НКМ) в структуре дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), его клинические особенности и влияние на прогноз по сравнению с другими формами синдрома ДКМП.

Материалы и методы. В регистр НКМ включены 125 больных, средний возраст 46,4±15,1 лет, 74 мужчины и 51 женщина, медиана срока наблюдения 14 [4,0; 41,0] мес. В регистр ДКМП включено 365 пациентов, средний возраст 46,4±15,1 лет, 253 мужчины и 112 женщин, медиана срока наблюдения 14 [5; 43,75] мес. Обследование включало электрокардиографию (ЭКГ), Холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, оценку уровня антикардиальных антител в крови, а также мультиспиральную компьютерную и магнитно-резонансную томографию сердца, ДНК-диагностику (в генах *MYH7, MYBPC3, TPM1, TNNI3, TNNT2, ACTC1, TAZ, ZASP (LDB3), MYL2, MYL3, DES, LMNA, EMD, TTR*), коронароангиографию, эндомиокардиальную биопсию правого желудочка.

Результаты. Доля пациентов с фенотипом ДКМП в регистре НКМ составила 40% (n=49), еще 11% (n=15) имели НКМ, диагностированный одновременно с острым/подострым миокардитом. Летальность в этих подгруппах составила 12,2% и 33,3% соответственно, и была значительно выше, чем при бессимптомном, ишемическом и аритмическом вариантах НКМ. В регистре ДКМП доля больных с НКМ составила 21% (n=78), еще у 18% (n=64) была выявлена повышенная трабекулярность левого желудочка (ЛЖ). Больные ДКМП с НКМ и без НКМ не различались по исходным эхокардиографическим параметрам, классу сердечной недостаточности и кардиотропной терапии. Патогенные мутации выявлены у 14% больных ДКМП с НКМ и всего у 3% остальных пациентов с ДКМП (p<0,001). Только у пациентов без НКМ наличие мутаций существенно влияло на летальность. У пациентов с НКМ по сравнению с остальными больными отмечалось значимо меньшее увеличение фракции выброса ЛЖ в ранние и поздние сроки (с 31,0±10,2 до 34,8±11,0 и 37,1±10,9% [p<0,05] и с 31,8±9,7 до 38,8±11,3 и 42,3±12,4% [p<0,01] соответственно), бóльшая частота желудочковых экстрасистол (1568 [105;7000] против 543,5 [77,75; 3194], p<0,05), оправданных шоков дефибриллятора и внезапных смертей (17,9 против 5,9%, p<0,001), внутрисердечного тромбоза (21,8 против 13,5%, p=0,069), несмотря на более высокую частоту применения антикоагулянтов (73,1 против 57,4%, p<0,05). Существенной разницы в смертности (19,2% против 18,5%) и частоте трансплантации (7,7% против 3,8%) между пациентами с НКМ и без НКМ не было. Случаев регрессии НКМ не отмечено.

Заключение. НКМ является самостоятельной формой синдрома ДКМП, которая характеризуется более высокой частотой патогенных мутаций, аритмических событий, худшей реакцией на кардиотропную терапию, более высокой частотой внутрисердечного тромбоза. Отсутствие различий в смертности можно объяснить более высокой частотой профилактических вмешательств у данной категории пациентов с ДКМП (назначение антикоагулянтов, имплантация дефибриллятора, трансплантация сердца).

Ключевые слова: некомпактный миокард, дилатационная кардиомиопатия, прогноз, летальность, внутрисердечный тромбоз.

Для цитирования: Благова О.В., Павленко Е.В., Вариончик Н.В., Седов В.П., Гагарина Н.В., Мершина Е.А., Поляк М.Е., Заклязьминская Е.В., Недоступ А.В. Некомпактный миокард с дилатационным фенотипом: проявления, лечение и исходы в сравнении другими формами синдрома дилатационной кардиомиопатии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):27-35. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-01.

Noncompact Myocardium with Dilated Phenotype: Manifestations, Treatment and Outcomes in Comparison with Other Forms of Dilated Cardiomyopathy Syndrome

Blagova O.V.[1]*, Pavlenko E.V.[1], Varionchik N.V.[1], Sedov V.P.[1], Gagarina N.V.[1], Mershina E.A.[2], Polyak M.E.[3], Zaklyazminskaya E.V.[3], Nedostup A.V.[1]

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

[2] Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

[3] B.V. Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russia

Aim. To study the place of NCM in the structure of DCM, its clinical features and influence on prognosis in comparison with other forms of DCM syndrome.

Methods. The NCM registry includes 125 patients, mean age 46.4±15.1 years, 74 men and 51 women, median follow-up 14 [4.0; 41.0] months. The DCM registry included 365 patients, mean age 46.4±15.1 years, 253 men and 112 women, median follow-up 14 [5; 43.75] months. The examination included electrocardiography (ECG), ECG Holter monitoring, echocardiography, blood anti-heart antibody level evaluation, and additionally cardiac computed tomography, magnetic resonance imaging, DNA diagnostics (in the *MYH7, MYBPC3, TPM1, TNNI3, TNNT2, ACTC1, TAZ, ZASP (LDB3), MYL2, MYL3, DES, LMNA, EMD, TTR* gene panel), coronary angiography, right ventricular endomyocardial biopsy.

Results. The proportion of patients with DCM phenotype in the NCM registry was 40% (n=49), another 11% (n=15) had NCM diagnosed simultaneously with acute/subacute myocarditis. Lethality in these subgroups was 12.2% and 33.3%, respectively, and was significantly higher than in asymptomatic, ischemic and arrhythmic variants of NCM. In the DCM registry, the proportion of patients with NCM was 21% (n=78), and increased left ventricular (LV) trabecularity was detected in another 18% (n=64). DCM patients with and without NCM did not differ by baseline echocardiographic parameters, heart failure class, and cardiotropic therapy. Pathogenic mutations were detected in 14% of DCM patients with NCM and only 3% of other patients with DCM (p<0.001). Only in patients without NCM the presence of mutations had a significant effect on lethality. The patients with

NCM compared with the others DCM patients showed significantly lower increase in EF in early and late period (from 31.0±10.2 to 34.8±11.0 and 37.1±10.9% [p<0.05] vs from 31.8±9.7 to 38.8±11.3 and 42.3±12.4% [p<0.01] respectively), a greater incidence of premature ventricular beats (1568 [105;7000] vs 543.5 [77.75; 3194], p<0.05), appropriate defibrillator shocks and sudden deaths (17.9 vs 5.9%, p<0.001), intracardiac thrombosis (21.8 vs 13.5%, p=0.069) despite a greater frequency of anticoagulants (73.1 vs 57.4%, p<0<05). There were no significant differences in death (19.2 vs 18.5%) and transplantation (7.7 vs 3.8%) between patients with and without NCM. There were no cases of NCM regression.
Conclusion. NCM is an independent form of DCM syndrome, which is characterized by higher frequency of pathogenic mutations, arrhythmic events, worse response to cardiotropic therapy, higher frequency of intracardiac thrombosis. The absence of mortality differences can be explained by the higher frequency of preventive interventions in this category of patients with DCM (prescription of anticoagulants, defibrillator implantation, heart transplantation).

Key words: noncompact myocardium, dilated cardiomyopathy, prognosis, lethality, intracardiac thrombosis.

For citation: Blagova O.V., Pavlenko E.V., Varionchik N.V., Sedov V.P., Gagarina N.V., Mershina E.A., Polyak M.E., Zaklyazminskaya E.V., Nedostup A.V. Noncompact Myocardium with Dilated Phenotype: Manifestations, Treatment and Outcomes in Comparison with Other Forms of Dilated Cardiomyopathy Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):27-35. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-01.

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

Received/Поступила: 06.05.2021
Accepted/Принята в печать: 07.06.2021

Введение

Некомпактный миокард (НКМ) остается одним из наименее изученных вариантов кардиомиопатий (КМП). В европейской классификации КМП он отнесен к неклассифицируемым КМП [1], отсутствуют рекомендации по его диагностике и лечению, специально спланированные исследования НКМ, симпозиумы на конгрессах в Европе.

Остается нерешенным вопрос о природе НКМ. Не вызывает сомнений генетическая обусловленность феномена НКМ [2], однако слишком большое количество и разнородность генов, мутации в которых уже описаны у пациентов, высокая частота сочетаний НКМ с другими КМП (гипертрофической, рестриктивной) размывают границы и заставляют сомневаться в нозологической обособленности НКМ. Высказывается мнение о возможной вторичности НКМ – вследствие значительной дилатации камер сердца, его перегрузок (спорт, беременность), некоторых заболеваний (серповидноклеточная анемия) [3]. В целом вопрос формулируется следующим образом: НКМ – признак, феномен или болезнь [4]?

В то же время число генов, потенциально ответственных за развитие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), еще больше, однако это не заставляет сомневаться в существовании первичной (истинной) ДКМП, в отличие от иных вариантов синдрома ДКМП [5]. Вероятно, в случае НКМ также можно использовать термин «синдром», хотя само наличие НКМ, на наш взгляд, склоняет диагноз в пользу генетически детерминированной КМП. Наибольшие вопросы вызывает именно НКМ с дилатационным фенотипом. Если при других формах КМП говорят о сочетании с НКМ, то при наличии картины ДКМП чаще расценивают ее как наиболее типичный фенотип НКМ (так называемая некомпактная КМП).

Задачей настоящего исследования не было окончательно ответить на вопрос о природе НКМ, но для практической кардиологии важны менее общие вопросы: 1) есть ли отличия у пациентов с НКМ и дилатационным фенотипом от прочих больных с синдромом ДКМП; 2) требуют ли эти отличия особых подходов к лечению больных с НКМ и фенотипом ДКМП; 3) означает ли наличие НКМ худший прогноз в сопоставлении с другими вариантами синдрома ДКМП.

Цель нашего исследования – изучение места НКМ в структуре ДКМП, его клинических особенностей и влияния на прогноз по сравнению с другими формами синдрома ДКМП.

Материал и методы

В регистр НКМ включены 125 больных (средний возраст 46,4±15,1 лет; 74 мужчины и 51 женщина; медиана срока наблюдения 14 [4,0; 41,0] мес).

Критерии включения: возраст ⩾16 лет; наличие визуальных критериев НКМ: двуслойный миокард левого желудочка (ЛЖ) с соотношением некомпактного к компактному от 2:1 при эхокардиографии (ЭхоКГ) или от 2,3 к 1 при мультиспиральной компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии; синхронное движение некомпактного и компактного слоев; выявление более 3 трабекул в ЛЖ и наличие межтрабекулярного кровотока в конце диастолы.

В регистр ДКМП включены 365 больных (средний возраст 46,4±15,1 лет; 253 мужчины и 112 женщин; медиана срока наблюдения 14 [5; 43,75] мес).

Критерии включения: возраст ⩾16 лет, дилатация ЛЖ (конечный диастолический размер >5,5 см) и его систолическая дисфункция (фракция выброса [ФВ] <50%).

Критерии невключения: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром вследствие коронарного атеросклероза, инфекционный эндокардит давностью менее 6 мес, приобретенные пороки сердца, тиреотоксическое, гипертоническое сердце (гипертрофия миокарда ЛЖ >14 мм), верифицированный амилоидоз, болезни накопления, саркоидоз, диффузные болезни соединительной ткани, системные васкулиты, операции на сердце давностью менее 2 мес, отказ пациента от участия.

Исследование одобрено межвузовским этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на дополнительные обследования.

Методы исследования включали электрокардиографию, Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, эхокардиографию (ЭхоКГ), оценку уровня антикардиальных антител в крови непрямым методом иммунофлюоресценции, а также мультиспиральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию сердца, ДНК-диагностику [в генах *MYH7, MYBPC3, TPM1, TNNI3, TNNT2, ACTC1, TAZ, ZASP (LDB3), MYL2, MYL3, DES, LMNA, EMD, TTR*], коронароангиографию, эндомиокардиальную биопсию правого желудочка. Цель расширенного обследования – выявление критериев исключения, уточнение нозологической природы синдрома ДКМП (верификация диагноза миокардита). Клинические варианты (маски) НКМ определялись в соответствии с описанными ранее критериями [6].

Поиск мутаций был выполнен с использованием таргетной панели генов, с двумя пулами праймеров, дизайн которых был выполнен с помощью автоматического он-лайн ресурса Ion AmpliSeq Designer® (Thermo Fisher Scientific, США). Приготовление библиотек было выполнено с использованием Ion AmpliSeq™ Library Kit 2.0 в соответствии с протоколом производителя (Thermo Fisher Scientific). Секвенирование было выполнено на чипах Ion 314™ и Ion 316™ с использованием высокопроизводительного полупроводникового секвенатора Ion PGM™ System. Данные, полученные с Ion PGM™ System, были обработаны при помощи плагинов CoverageAnalysis и VariantCaller, входящих в лицензированное программное обеспечение Torrent Suite Software 5.6.0 и Ion Reporter Software (Thermo Fisher Scientific). Визуализация NGS прочтений проводилась с использованием Integrative Genomic Viewer, выравнивание осуществлялось на референсный геном по версии hg19. Частоты выявленных генетических вариантов, а также биоинформатический анализ in silico выполнялся с использованием внутреннего пайплайна, с использованием критериев ACMG (2015) [7], а также баз данных Genome Aggregation Database, ClinVar, HGMD, он-лайн ресурсов VarSome, PolyPhen 2.0, HSF, CardioDB.

Первичные конечные точки включали летальность, частоту внезапной сердечной смерти (ВСС), трансплантации сердца и показатель «смерть+трансплантация», вторичные – показатель «оправданные срабатывания дефибрилляторов+ВСС», частоту внутрисердечного тромбоза, эмболических событий, динамику ФВ.

Лечение больных с синдромом ДКМП (как с НКМ, так и без него) проводилось в соответствии с европейскими и российскими рекомендациями и включало оптимальную медикаментозную терапию хронической сердечной недостаточности (ХСН), имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов и ресинхронизирующих устройств с функцией дефибриллятора, а также проведение базисной терапии миокардита в случае его верификации. О назначении непрямых антикоагулянтов будет сказано отдельно.

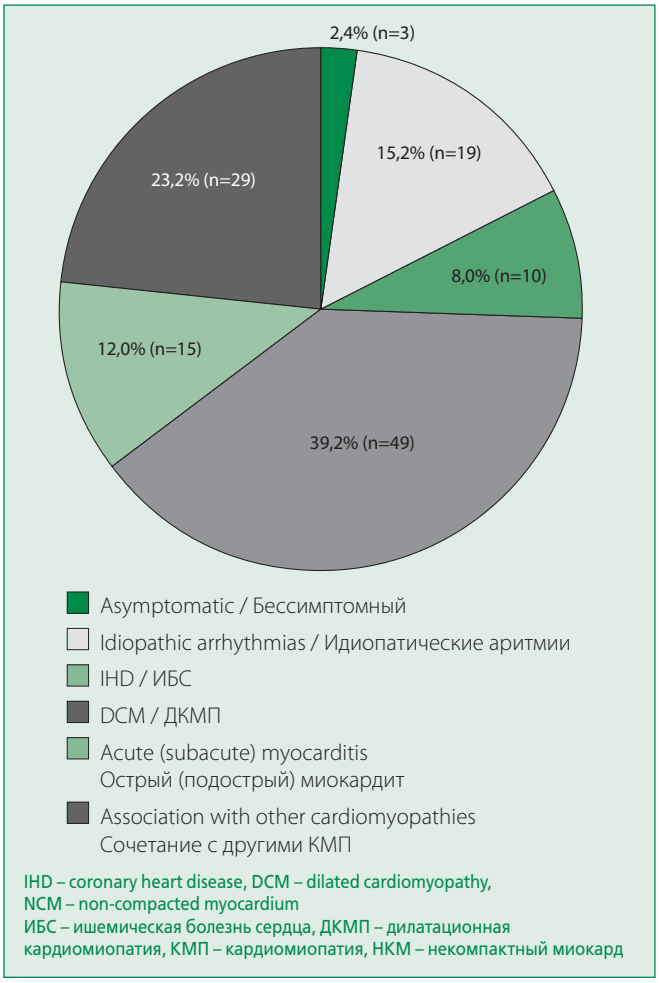


Figure 1. Frequency of different clinical variants in registry of patients with NCM (n=125)

Рисунок 1. Частота различных клинических вариантов в регистре больных НКМ (n=125)

Table 1. Clinical manifestations of non-compacted myocardium with dilated cardiomyopathy phenotype, including combination with acute/subacute myocarditis, in comparison with other non-compacted myocardium variants
Таблица 1. Клинические проявления НКМ с фенотипом ДКМП, включая сочетание с острым/подострым миокардитом, в сопоставлении с другими вариантами НКМ

Клинический вариант	Без симптомов (n=3)	Аритмический (n=19)	Ишемический (n=10)	ДКМП (n=49)	Острый/подострый миокардит (n=15)	Сочетание с другими КМП (n=29)
Возраст, лет	36,0±5,6	43,9±16,6	54,0±15,3	49,7±15,1	43,7±13,2	42,1±14,1
Мужчины, n (%)	1 (33,3)	11 (57,9)	5 (50,0)	32 (65,3)	11 (73,3)	14 (48,3)
Семейный анамнез, n (%)	0	5 (26,4)	1 (10,0)	9 (18,4)	2 (13,4)	9 (31,0)
ФВ ЛЖ, %	51,6±9,5	53,2±8,8	47,2±10,7	32,9±10,8	27,0±9,0	41,0±14,5
КДР ЛЖ, см	5,1±0,8	5,4±0,5	5,8±0,6	6,5±0,8	6,5±0,7	5,7±0,7
ФК ХСН	-	0 [0;1]	1 [0;3]	3 [2;3]	3 [2; 4]	2 [1; 3]
ЖТ, n (%)	0	8 (42,1)	2 (20,0)	24 (49,0)	10 (66,7)	20 (69,0)
Тромбоэмболии, n (%)	0	2 (10,5)	3 (30,0)	12 (24,5)	8 (53,3)	5 (17,2)
Некроз миокарда, n (%)	0	0	4 (40,0)	7 (14,3)	6 (40,0)	3 (10,3)
Имплантация устройств, n (%)	0	6 (31,6)	1 (10,0)	20 (40,8)	3 (20,0)	15 (51,7)
Трансплантация сердца, n (%)	0	0	0	2 (4,1)	1 (6,7)	4 (13,8)
Смерть, n (%)	0	0	0	6 (12,2)	5 (33,3)	7 (24,1)

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, КМП – кардиомиопатия, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, КДР – конечно-диастолический размер, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ЖТ – желудочковая тахикардия.
Данные представлены в виде M±δ или Me [25%; 75%], если не указано иное

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS Statistics 22.0 (IBM, США). Количественные признаки представлены как среднее (M) и стандартное отклонение (δ), либо в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона [25%; 75%]. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, статистическую значимость различий – с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Для оценки выживаемости проводилось построение кривых Каплана-Майера. Различия считались значимыми при $p<0,05$.

Результаты

НКМ с дилатационным фенотипом в структуре регистра НКМ

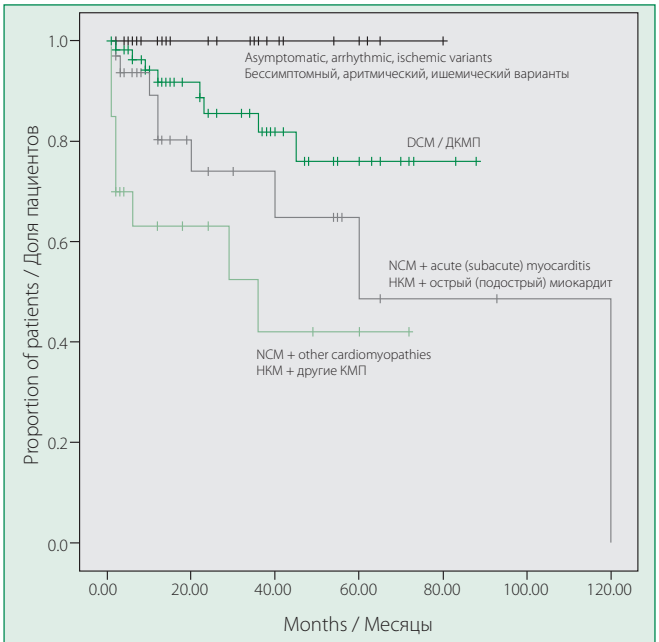
Доля больных с НКМ и фенотипом ДКМП в регистре больных с НКМ составила 40% (n=49), еще 11% (n=15) имели синдром ДКМП, диагностированный одновременно с острым/подострым миокардитом (рис. 1). Летальность в этих подгруппах составила соответственно 12,2% и 33,3%, и была выше, чем при клинических вариантах НКМ без значимой дилатации камер – бессимптомном, ишемическом и аритмическом вариантах ДКМП (табл. 1).

При сопоставлении по показателю «смерть+трансплантация» прогноз пациентов с фенотипом ДКМП оказался существенно хуже, чем при вариантах без значимой ХСН, особенно – при сочетании с острым/подострым миокардитом (рис. 2). У части больных с «хронической» ДКМП (без острого дебюта давностью менее полугода) также встречался миокардит, однако он не определял остроту и тяжесть декомпенсации. Наихудший прогноз отмечен при сочетании с другими КМП (рестриктивной, гипертрофической, аритмогенной правожелудочковой), однако дилатация камер и систолическая дисфункция возникали лишь у некоторых больных на поздних стадиях.

Частота НКМ в регистре больных с синдромом ДКМП представлена на рис. 3. Общая доля пациентов с НКМ в регистре больных ДКМП составила 21% (n=78). Еще у 64 пациентов с ДКМП была выявлена повышенная трабекулярность ЛЖ – соотношение толщины некомпактного и компактного слоев от 1 до 2. Пациенты с НКМ не отличались от других больных с синдромом ДКМП по основным демографическим и эхокардиографическим показателям, выраженности ХСН, объему кардиотропной терапии (табл. 2). Дальнейшее сравнение касалось более специфичных для НКМ параметров – генетической основы, аритмических и тромбоэмболических событий, а также исходов.

Генетическая природа НКМ в сравнении с другими вариантами ДКМП и ее влияние на исходы

Частота выявления мутаций у больных с НКМ оказалась значимо выше, чем у пациентов с ДКМП без НКМ, и составила 14% и 3% соответственно ($p<0,001$; см. рис. 3). При этом у больных с НКМ преобладали мутации в генах саркомерных белков (чаще



DCM – dilated cardiomyopathy, NCM – non-compacted myocardium
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, КМП – кардиомиопатия, НКМ – некомпактный миокард

Figure 2. Kaplan-Meier curves for the "death+transplant" rate in the study groups

Рисунок 2. Кривые Каплана-Майера для показателя «смерть+трансплантация» в исследуемых группах

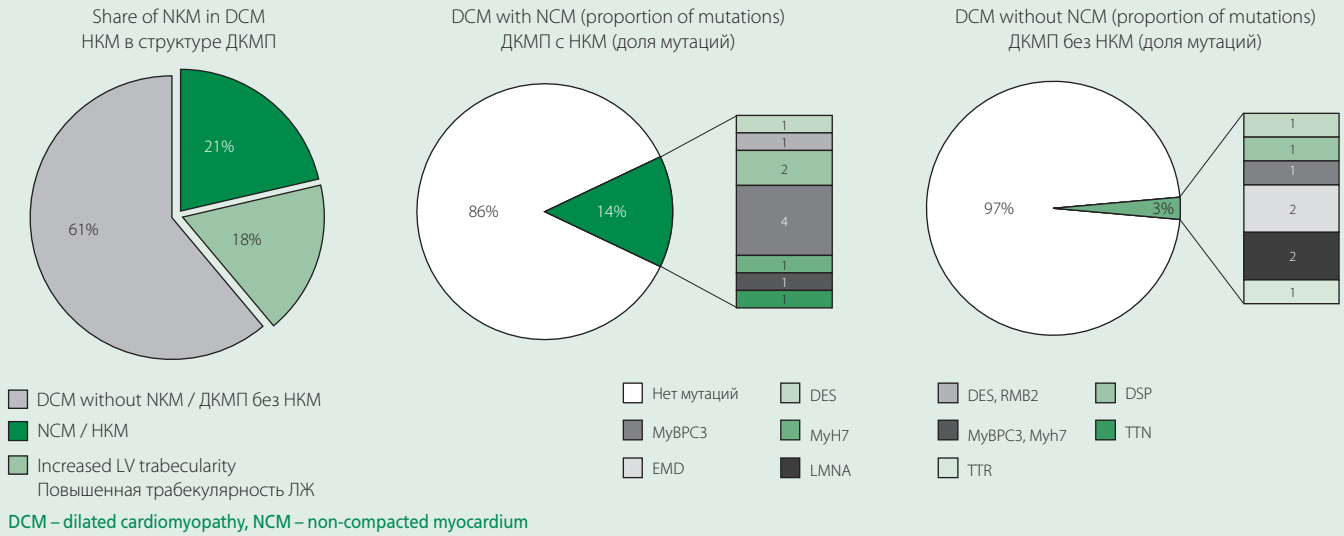
всего – в гене *MyBPC3*), в то время как у пациентов без НКМ чаще всего удавалось выявить генетическую природу при наличии скелетной миопатии (мутации в генах *DES, LMNA, EMD*). При оценке прогностической значимости выявленных мутаций отмечено их значимое отрицательное влияние на прогноз (частоту достижения показателя «смерть+трансплантация») у пациентов с ДКМП без НКМ, в то время как у больных с НКМ прогноз не менялся в зависимости от обнаружения генетической природы болезни (рис. 4).

Влияние некомпактного миокарда на эффективность комплексного лечения синдрома ДКМП и частоту желудочковой эктопии

Изучено влияние некомпактного миокарда на результаты комплексного лечения ХСН (прирост сократительной функции ЛЖ). При отсутствии значимых различий по исходной ФВ ЛЖ между группами ДКМП без НКМ и ДКМП с НКМ (31,8±9,7 против 31,0±10,2%; $p>0,05$) отмечено значимо худшее ее возрастание как в первые 2-4 мес лечения (непосредственный ответ на лечение: 38,8±11,3% против 34,8±11,0%; $p<0,05$), так и к концу срока наблюдения (42,3±12,4% против 37,1±10,9% соответственно; $p<0,01$). При этом между пациентами с НКМ и без него не было значимых различий по частоте миокардита (по данным морфологического и комплексного обследования), что позволяет говорить о самостоятельном влиянии наличия НКМ на результаты лечения. Ни в одном случае не отмечено регресса НКМ в результате улучшения сократимости и сокращения размеров ЛЖ.

Влияние НКМ на частоту аритмических событий, тромбозов и эмболий у больных с синдромом ДКМП

К типичным как для НКМ, так и для синдрома ДКМП нарушениям ритма относятся фибрилляция предсердий (ФП), желудочковая экстрасистолия (ЖЭ),



DCM – dilated cardiomyopathy, NCM – non-compacted myocardium
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, НКМ – некомпактный миокард, ЛЖ – левый желудочек

Figure 3. Proportion of noncompact myocardium in the structure of DCM registry and features of its genetic nature in comparison with other variants of DCM

Рисунок 3. Доля некомпактного миокарда в структуре регистра ДКМП и особенности его генетической природы в сравнении с другими вариантами ДКМП

Table 2. Baseline clinical and demographic characteristics of patients with dilated cardiomyopathy syndrome with or without non-compacted myocardium

Таблица 2. Исходные клинико-демографические характеристики больных с синдромом ДКМП с или без НКМ

Параметры	ДКМП с НКМ (n=78)	ДКМП без НКМ (n=287)
Возраст, лет	45,9±14,0	48,5±12,3
ФК ХСН	3 [2; 3]	3 [2; 3]
Давность, мес	30 [6,75; 87,5]	18 [6; 60]
КДР ЛЖ, см	6,5±0,8	6,5±0,8
КДО ЛЖ, мл	180,6±67,5	195,7±74,6
КСО ЛЖ, мл	129,5±60,4	134,3±63,7
ФВ ЛЖ, %	31,0ф10,9	31,8±9,3
ЛП, см	4,6±0,8	4,8±0,7
ЛП, мл	98,7±37,3	105,6±42,0
ПП, мл	76,8±38,7	85,3±44,8
ПЖ, см	3,1±0,7	3,2±0,8
СДЛА, мм рт. ст.	40,5±16,3	41,2±15,0
Ингибиторы АПФ, n (%)	60 (78,2)	227 (79,0)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	65 (83,3)	241 (84,0)
Амиодарон, n (%)	47 (59,7)	166 (58,1)

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, НКМ – некомпактный миокард, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, КДР – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический размер, ФВ – фракция выброса, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

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

p<0,05 для всех сравнений между изучаемыми группами

устойчивая и неустойчивая тахикардия (ЖТ), а также ВСС вследствие фибрилляции желудочков. Медиана количества ЖЭ у пациентов с НКМ оказалась значимо выше, чем у больных без НКМ (1568 [105; 7000] против 544 [77; 3216] ЖЭ/сут; p<0,001). Неустойчивая ЖТ регистрировалась у 54% и 46% больных, устойчивая ЖТ – у 10% и 5%, блокада левой ножки пучка Гиса – у 30% и 26% (p>0,05 для всех).

С учетом большей частоты ЖЭ/ЖТ и меньшего прироста ФВ ЛЖ у больных с НКМ чаще принималось решение об имплантации дефибрилляторов. Устройства (кардиовертер-дефибриллятор и ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора) были имплантированы 32 больным с НКМ (41%) и 60 больным с иными вариантами ДКМП (21%), различия значимы (p<0,01). Дальнейший анализ показал целесообразность такого решения. Частота оправданных срабатываний дефибрилляторов была существенно выше у пациентов с НКМ в сравнении с больными без НКМ (34 и 17%, p=0,061), частота показателя «оправданные шоки+ВСС» была значимо выше у больных с НКМ (19% и 6%; p<0,001).

ФП несколько чаще встречалась у больных с ДКМП без НКМ, чем у пациентов с НКМ (58% и 67% соответственно). Тем не менее, непрямые антикоагулянты чаще назначались больным с НКМ (73% против 56%, p<0,05), поскольку в этом случае принималась во внимание также низкая ФВ ЛЖ, независимо от наличия ФП.

Кроме того, у больных с НКМ чаще выявлялся внутрисердечный тромбоз (28% против 13%, p=0,069), который тоже становился основанием для назначения антикоагулянтов. В результате значимых различий по частоте эмболических событий у больных с НКМ и без него выявлено не было (17 и 14% соответственно). В обеих группах наиболее частым эмболическим осложнением было острое нарушение мозгового кровообращения.

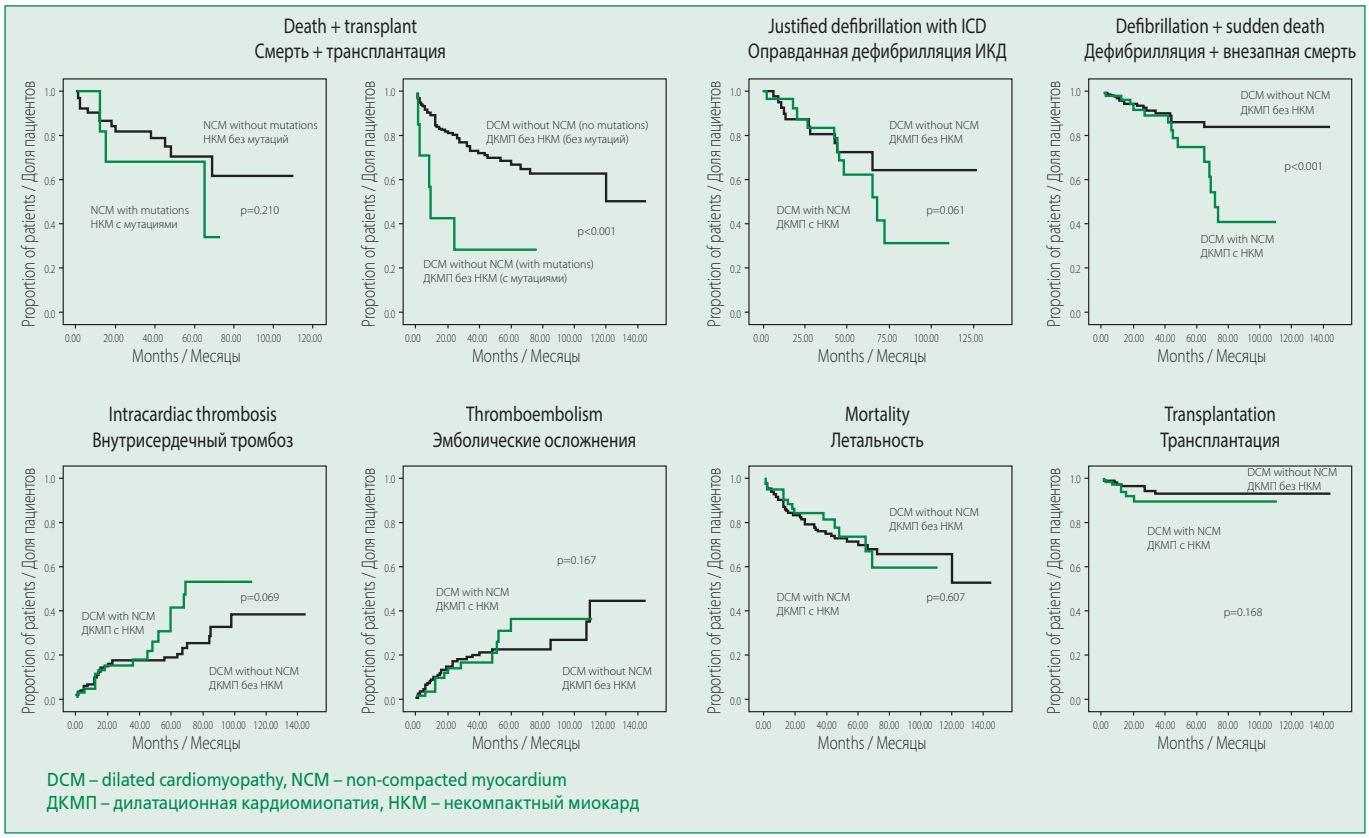
Влияние некомпактного миокарда на исходы заболевания (первичные конечные точки)

Проведена оценка частоты достижения конечных точек у больных с ДКМП и НКМ (срок наблюдения 22 [12; 47,25] мес) и больных с ДКМП без признаков НКМ (срок наблюдения 14 [5; 42,25] мес). Значимых различий не выявлено (см. рис. 4): частота летальных исходов составила 20,5% и 18,5%, трансплантация сердца выполнена 6 и 11 больным (7,7% и 3,8%), частота достижения конечной точки «смерть+трансплантация» составила 24,4% и 20,9%. Наиболее частой причиной смерти в обеих группах была терминальная ХСН.

Обсуждение

Фенотип ДКМП хорошо известен как одно из самых типичных проявлений НКМ. Существует точка зрения, что только этот фенотип и является проявлением истинной «некомпактной кардиомиопатии». Вместе с тем наиболее крупные регистры НКМ как у детей, так и у взрослых включают этот фенотип наряду с другими – бессимптомным, гипертрофическим, рестриктивным и неопределенным [8,9]. Towbin J.A. и соавт. выделяют также смешанный (гипертрофический и дилатационный) фенотип [10].

Наши данные подтверждают разнородность фенотипических проявлений некомпактной КМП и позволяют проводить сравнительный анализ дилатационного и прочих фенотипов. Результаты этого анализа показали худший прогноз у больных с НКМ и фенотипом ДКМП в сравнении с бессимптомным, аритмическим и ишемическим вариантами (сочетание с подострым миокардитом, а также с иными формами КМП имело еще более серьезный прогноз). Эти данные полностью согласуются с другими исследова-



DCM – dilated cardiomyopathy, NCM – non-compacted myocardium
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, НКМ – некомпактный миокард

Figure 4. Frequency of complications and unfavorable outcomes in patients with noncompaction myocardium compared to other patients with DCM

Рисунок 4. Частота осложнений и неблагоприятных исходов у больных с некомпактным миокардом в сравнении с остальными пациентами с ДКМП

ниями, в которых количественно преобладал дилатационный фенотип ДКМП (до 56% всех случаев НКМ [11]), и он имел даже более тяжелое течение, чем гипертрофический [8], что вполне ожидаемо.

Однако основной целью настоящего исследования было уточнить место НКМ среди всех пациентов с синдромом ДКМП. Аналогичный анализ у детей показал отсутствие различий по частоте смертей и трансплантаций у больных с НКМ и другими формами ДКМП [8], но сравнение по частоте жизнеугрожающих проявлений и видам лечения не проводилось. Более детальный анализ исходов у больных НКМ с дилатационным фенотипом показал, что лишь у 17% больных наступало улучшение (снижение класса ХСН), еще у 33% больных состояние оставалось стабильным, в то время как у второй половины больных заболевание протекало неблагоприятно – у 33% нарастал класс ХСН, 17% больных умерли [12].

Интересны данные, полученные нами в отношении прогностической значимости генетически верифицированных форм. Больные с НКМ, у которых к настоящему времени удалось выявить патогенные мутации, имели несколько худшую выживаемость, но все же значимо не отличались от больных, у которых мутации пока не обнаружены (ДНК-диагностика не завершена). Это можно считать косвенным свидетельством того, что и у оставшейся части больных НКМ имеет генетически детерминированную природу и протекает сходным образом. Частота выявления мутаций у больных с НКМ варьирует в диапазоне 20-30%, преобладание саркомерных мутаций подтверждено в большом недавнем метаанализе, включавшем 561 пациента с НКМ из 172 исследований [11]. Показана также связь мутаций в гене *MyBPC3* (преобладавших у наших больных) с дебютом заболевания в среднем возрасте, систолической дисфункцией и неблагоприятными событиями в 31% случаев [13]. Однако ранее влияние наличия мутации на развитие ХСН и аритмий отмечено не было [14].

С другой стороны, в когорте наших больных с ДКМП без НКМ обнаружение патогенной мутации оказалось фактором негативного прогноза: мутации выявлялись значимо реже, чем при НКМ, и приводили к статистически значимому возрастание летальности. Объяснение этому факту видится в том, что доля истинной (первичной, генетически детерминированной) ДКМП в общей структуре синдрома ДКМП действительно мала – среди пациентов без выявленных му-

таций такие больные тоже наверняка есть, но не они определяют прогноз.

Частота миокардита была достаточно высокой как у больных с НКМ, так и без него – но если при наличии НКМ миокардит лишь заметно утяжелял течение первичной КМП (и его успешное лечение все еще не обеспечивало хороших исходов), то у больных с прочими формами ДКМП миокардит часто был ведущей причиной декомпенсации, его лечение давало более заметные результаты. Именно этим в первую очередь можно объяснить выявленные нами значимые различия по выраженности положительного ответа на комплексную терапию, о которой судили по степени прироста ФВ (при отсутствии исходных различий). У больных с НКМ как непосредственный ответ на лечение, так и отдаленные его результаты оказались существенно хуже. Наличие НКМ сдерживало развитие положительных эффектов в т.ч. стандартной терапии ХСН, широко применявшейся у всех пациентов с ДКМП.

Установлены еще два клинических проявления, по которым больные с НКМ оказались тяжелее прочих больных с ДКМП – желудочковые аритмии и внутрисердечные тромбозы. При наличии НКМ оказались значимо чаще не только ЖЭ, но и конечная точка «оправданные срабатывания дефибрилляторов +ВСС». Различия по частоте тромбоза были незначимы, что подтверждает наличие специфических механизмов тромбообразования при наличии некомпактного слоя. Отметим, что оба феномена трудно было бы объяснить в рамках вторичного НКМ, обычного для тяжелой декомпенсации. В крупнейшем на сегодня метаанализе, включившем 2271 пациента с НКМ, устойчивая или неустойчивая ЖТ выявлена у 17%, тромбоэмболические события – у 9%, оправданные шоки дефибрилляторов – у 15%, т.е. несколько реже, чем в нашем исследовании [15].

Установленное при этом отсутствие значимых различий по частоте эмболических событий между нашими пациентами с НКМ и без него, несомненно, объясняется более частым назначением непрямых антикоагулянтов при НКМ. Показанием к такому лечению явились не только ФП и выявленный тромбоз, но и снижение ФВ ЛЖ менее 40%, как это рекомендуется в настоящее время [16,17]. Такой подход полностью себя оправдал. Кроме того, у пациентов с ДКМП без НКМ несколько чаще встречалась ФП, что могло повлиять на частоту эмболических событий в данной подгруппе и нивелировать различия.

Наконец, проведен анализ частоты достижения первичных конечных точек у больных с ДКМП и НКМ и без него. Установленное нами отсутствие значимых различий по общей летальности и частоте трансплантаций, тем не менее, не может рассматриваться как доказательство того, что наличие НКМ никак не влияет на прогноз у пациентов с ДКМП, как это предполагают некоторые авторы, проводившие сопоставление на основании магнитно-резонансной томографии [18]. В других работах такие различия все же были получены [19].

Нивелирование различий представляется нам закономерным (и желаемым) результатом активного воздействия на специфичные для НКМ механизмы танатогенеза – более частых имплантаций дефибрилляторов (при равных исходных ЭхоКГ-параметрах) и назначения антикоагулянтов. Третий механизм (недостаточный ответ на терапию при наличии НКМ) пока не подлежит коррекции (за исключением более раннего принятия решения о трансплантации сердца), однако и при иных вариантах ДКМП встречалась категория больных (и с миокардитом, и без него), плохо отвечавших на лечение, что требует дальнейшего изучения.

Ответим теперь на прикладные вопросы, которые были поставлены в начале этой работы. Отличия у пациентов с НКМ и дилатационным фенотипом от прочих больных с синдромом ДКМП (как генетической, так и негенетической и смешанной природы), безусловно, есть, причем именно эти отличия усугубляют риск неблагоприятных исходов и требуют особых подходов к лечению больных с НКМ и фенотипом ДКМП. Такие подходы разрабатываются, их активное применение в значительной мере позволяют позитивно влиять на прогноз больных с НКМ и сглаживать различия с иными вариантами ДКМП.

В заключение коснемся и фундаментального вопроса о сущности НКМ. Полученные данные позволяют утверждать, что феномен НКМ у больных с синдромом ДКМП в большинстве случаев является не вторичным следствием выраженной декомпенсации, но самостоятельным нозологическим вариантом. Это подтверждают следующие факты:

1. Феномен НКМ выявлялся и в отсутствие декомпенсации (и не объяснялся беременностью, занятиями спортом и пр.).

2. Пациенты с синдромом ДКМП иной этиологии, в т.ч. с тяжелым миокардитом и первичными формами имели не меньшую степень декомпенсации (не отличались ни по одному ЭхоКГ-параметру), однако НКМ у них не визуализировался.

3. Больные с дилатационным фенотипом НКМ имели специфические отличия клинической картины от прочих больных с ДКМП.

4. Регресс систолической дисфункции и сокращение размеров ЛЖ ни разу не сопровождались исчезновением феномена НКМ.

Ограничения исследования. По объективным причинам не у всех больных, включенных в исследо-

вание, завершена ДНК-диагностика, объем ее был различен у разных больных в зависимости от клинического фенотипа. Различались также сроки наблюдения за пациентами, однако в обеих исследуемых группах они были достаточными.

Заключение

Наличие НКМ не приводит к исходно более выраженной дисфункции миокарда в сравнении с прочими больными с синдромом ДКМП, но сопровождается значимо худшим приростом ФВ в процессе лечения (в ранние и поздние сроки). Патогенные мутации (преимущественно в саркомерных генах) значимо чаще выявлялись у больных с НКМ в сравнении с прочими больными с ДКМП. Наличие НКМ сопровождается более агрессивными желудочковыми нарушениями ритма: значимо более частой желудочковой экстрасистолией, большей частотой оправданных срабатываний дефибрилляторов и значимо более высокой частотой шоков/внезапных сердечных смертей. Частота тромбозов у больных с НКМ была незначимо выше, частота тромбоэмболических осложнений не отличалась от остальных больных с ДКМП благодаря значимо более частому назначению непрямых антикоагулянтов (при меньшей частоте МА). Частота смертей и трансплантаций у больных с НКМ значимо не отличалась от остальных пациентов с ДКМП – вероятно, за счет своевременной профилактики внезапной смерти, эмболических осложнений и положительного ответа на комплексное лечение с достижением удовлетворительного уровня ФВ. Ни в одном случае не отмечено регресса НКМ на фоне улучшения сократимости и сокращения размеров левого желудочка.

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. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008;29(2):270-6. DOI:10.1093/eurheartj/ehm342.
2. Polyak ME, Mershina EA, Zaklyazminskaya EV. Non-compaction left ventricle myocardium: a symptom, syndrome or development variation? Russian Journal of Cardiology. 2017;(2):106-13 (In Russ.) [Поляк М.Е., Мершина Е.А., Заклязьминская Е.В. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития? Российский Кардиологический Журнал. 2017;(2):106-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-2-106-113.
3. Arbustini E, Favalli V, Narula N, et al. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? J Am Coll Cardiol. 2016;68(9):949-66. DOI:10.1016/j.jacc.2016.05.096.
4. Hershberger RE, Morales A, Cowan J. Is Left Ventricular Noncompaction a Trait, Phenotype, or Disease? The Evidence Points to Phenotype. Circ Cardiovasc Genet. 2017;10(6):e001968. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.117.001968.
5. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2016;37(23):1850-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehv727.
6. Pavlenko EV, Blagova OV, Varionchik NV, et al. Register of adult patients with noncompact left ventricular myocardium: classification of clinical forms and a prospective assessment of progression. Russian Journal of Cardiology. 2019;(2):12-25 (In Russ.) [Павленко Е.В., Благова О.В., Вариончик Н.В. и др. Регистр взрослых больных с некомпактным миокардом левого желудочка: классификация клинических форм и проспективная оценка их прогрессирования. Российский Кардиологический Журнал. 2019;(2):12-25]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-2-12-25.
7. Richards S, Aziz N, Bale S, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24. DOI:10.1038/gim.2015.30.
8. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, et al. Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. J Card Fail. 2015;21(11):877-84. DOI:10.1016/j.cardfail.2015.06.381.
9. Biagini E, Ragni L, Ferlito M, et al. Different types of cardiomyopathy associated with isolated ventricular noncompaction. Am J Cardiol. 2006;98(6):821-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.04.021.
10. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Lancet. 2015;386(9995):813-25. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61282-4.
11. van Waning JI, Moesker J, Heijsman D, et al. Systematic Review of Genotype-Phenotype Correlations in Noncompaction Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2019;8(23):e012993. DOI:10.1161/JAHA.119.012993.
12. Peters F, Khandheria BK, Botha F, et al. Clinical outcomes in patients with isolated left ventricular noncompaction and heart failure. J Card Fail. 2014;20(10):709-15. DOI:10.1016/j.cardfail.2014.07.007.
13. Oechslin E, Jenni R. Left Ventricular Noncompaction: From Physiologic Remodeling to Noncompaction Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2018;71(7):723-6. DOI:10.1016/j.jacc.2017.12.031.
14. Probst S, Oechslin E, Schuler P, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. Circ Cardiovasc Genet. 2011;4(4):367-74. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.110.959270.
15. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Gi WT, et al. Clinical and genetic insights into non-compaction: a meta-analysis and systematic review on 7598 individuals. Clin Res Cardiol. 2019;108(11):1297-308. DOI:10.1007/s00392-019-01465-3.
16. Stöllberger C, Blazek G, Dobias C, et al. Frequency of stroke and embolism in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. Am J Cardiol. 2011;108(7):1021-3. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.05.039.
17. Kido K, Guglin M. Anticoagulation Therapy in Specific Cardiomyopathies: Isolated Left Ventricular Noncompaction and Peripartum Cardiomyopathy. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2019;24(1):31-6. DOI:10.1177/1074248418783745.
18. Amzulescu MS, Rousseau MF, Ahn SA, et al. Prognostic Impact of Hypertrabeculation and Noncompaction Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: A CMR Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):934-46. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.04.015.
19. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular noncompaction cardiomyopathy. Eur Heart J. 2017;38(46):3449-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehx545.

About the Authors / Сведения об авторах:

Благова Ольга Владимировна *[Olga V. Blagova]*
ORCID 0000-0002-5253-793X

Павленко Екатерина Вадимовна *[Ekaterina V. Pavlenko]*
ORCID 0000-0002-4510-7763

Вариончик Надежда Васильевна *[Nadezhda V. Varionchik]*
ORCID 0000-0002-8868-0623

Седов Всеволод Парисович *[Vsevolod P. Sedov]*
ORCID 0000-0003-2326-9347

Гагарина Нина Владимировна *[Nina V. Gagarina]*
ORCID 0000-0003-4575-6058

Мершина Елена Александровна *[Elena A. Mershina]*
ORCID 0000-0002-1266-4926

Поляк Маргарита Евгеньевна *[Margarita E. Polyak]*
ORCID 0000-0003-4923-1945

Заклязьминская Елена Валерьевна *[Elena V. Zaklyazminskaya]*
ORCID 0000-0002-6244-9546

Недоступ Александр Викторович *[Alexander V. Nedostup]*
ORCID 0000-0001-9587-6707

Прогностическая значимость интегрального индекса алкогольной ситуации в оценке региональных различий смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации

Горный Б.Э.*, Калинина А.М., Драпкина О.М.

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

Цель. Изучить устойчивость интегрального индекса алкогольной ситуации в регионах РФ и его прогностическую значимость в отношении смертности взрослого населения от болезней системы кровообращения.

Материал и методы. Проанализирована динамика стандартизованного коэффициента смертности (СКС) от общей смертности (ОС), болезней системы кровообращения (БСК), ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний (ЦВБ) и инфаркта миокарда (ИМ) в 2012 и 2018 гг. в регионах России с благополучной и неблагополучной алкогольной ситуацией, которая оценивалась по уровню интегрального индекса алкогольной ситуации. Оценивались среднегрупповые значения показателей смертности, а также среднегодовой темп сокращения показателя за период с 2012 по 2018 гг.

Результаты. В 2012 г. различия в показателях общей смертности, а также смертности от БСК, ИБС, ЦВБ в регионах с разным уровнем алкогольного благополучия были статистически значимы ($p<0,05$). В 2018 г. межгрупповые различия в смертности от БСК и ИБС были статистически не значимыми. Различия средних показателей смертности от остальных причин статистически значимо различались ($p<0,05$). Общая смертность и смертность от БСК, включая отдельные формы, снижалась во всех регионах, независимо от уровня алкогольного благополучия. Среднегодовой темп снижения показателя смертности в группе регионов с неблагополучной ситуацией был ниже, чем аналогичный показатель в регионах с благополучной ситуацией, за исключением смертности от БСК. Наиболее выраженными были различия между регионами в темпах снижения смертности от ИМ ($p<0,05$). Для остальных причин смерти различия были статистически не значимыми ($p>0.05$).

Заключение. Подтверждена гипотеза о значительном вкладе алкогольного фактора в сердечно-сосудистую смертность. В группах регионов, различающихся по величине интегрального индекса алкогольной ситуации, отмечены значимые различия в показателях как общей смертности, так и смертности от основных групп сердечно-сосудистых заболеваний. Данные различия сохраняются в динамике, что подтверждает гипотезу о том, что предложенный интегральный показатель может использоваться для долгосрочного прогноза влияния алкогольной ситуации на показатели общественного здоровья.

Ключевые слова: злоупотребление алкоголем, индекс алкогольной ситуации, болезни системы кровообращения, смертность, долгосрочный прогноз.

Для цитирования: Горный Б.Э., Калинина А.М., Драпкина О.М. Прогностическая значимость интегрального индекса алкогольной ситуации в оценке региональных различий смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):36-41. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-05.

Prognostic Significance of the Integral Index of the Alcohol Situation in Assessing Regional Differences in Mortality from Cardiovascular Diseases in the Russian Federation

Gornyi B.E.*, Kalinina A.M., Drapkina O.M.

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

Aim. To evaluate the stability of the integral index of the alcohol situation in the regions of the Russian and its prognostic significance regarding adult mortality from diseases of the circulatory system.

Material and methods. The dynamics of standardized mortality rate for cardiovascular diseases (CVD) and TM in 2012 and 2018 in regions of Russia with safe and unsafe alcohol situations was analyzed. The average group mortality rate were evaluated, as well as the average rate of dynamics of the indicator reduction for the period from 2012 to 2018.

Results. In 2012, differences in the rates of total mortality, as well as mortality from CSD, IHD, and CVD in regions with different levels of alcohol well-being were significant with a significance level of $p<0.05$. In 2018, intergroup differences in mortality from CSD and IHD were unreliable. Differences in average mortality rates from other causes significantly differed with a significance level of $p<0.05$. Total mortality and mortality from CVD, including individual forms, decreased in all regions, regardless of the level of alcohol well-being. The average rate of decline in mortality in the group of regions with an unfavorable situation was lower than the same indicator in regions with a favorable situation, with the exception of mortality from CVD. The most pronounced were differences between regions in the rate of decline in mortality from MI ($p<0.05$). For the remaining causes of death, the differences were not significant.

Conclusion. The hypothesis of a significant contribution of the alcohol factor to cardiovascular mortality is confirmed. In the groups of regions that differ in the integral index of the alcohol situation, significant differences were noted in the indicators of both total mortality and mortality from the main groups of cardiovascular diseases. These differences persist over time, which confirms the hypothesis that the proposed integral indicator can be used for a long-term forecast of the influence of the alcohol situation on public indicators.

Keywords: alcohol abuse, alcohol situation index, cardiovascular diseases , mortality, long-term prognosis.

For citation: Gornyi B.E., Kalinina A.M., Drapkina O.M. Prognostic Significance of the Integral Index of the Alcohol Situation in Assessing Regional Differences in Mortality from Cardiovascular Diseases in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):36-41. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-05.

Received/Поступила: 13.04.2020
Accepted/Принята в печать: 29.04.2020

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

Введение

В сентябре 2015 г. на 70 сессии Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций были определены цели в области устойчивого развития на период до 2030 г. [1]. Этот список включает 17 целей, которых все государства-члены договорились достичь к 2030 г. Одна из них – обеспечение здоровья и благополучия, для достижения которого важен контроль над неинфекционными заболеваниями, включая болезни системы кровообращения. В качестве одной из задач по достижению этой цели называется снижение злоупотребления психоактивными веществами, включая употребление алкоголя.

Злоупотребление алкоголем оказывает выраженное негативное влияние на показатели смертности и ожидаемую продолжительность жизни населения России [2], а основная причина отставания России от других стран по уровню продолжительности жизни – высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [3].

В многочисленных эпидемиологических исследованиях сообщалось об увеличении смертности от болезней системы кровообращения, связанной с потреблением алкоголя [4-9]. Leon D.A. и соавт. по данным ретроспективного исследования смертности мужчин в г. Ижевске в 2003-2005 гг. обнаружили устойчивую корреляцию между чрезмерным потреблением алкоголя и смертностью от некоторых форм ишемической болезни сердца (ИБС). Также отмечается, что снижение смертности от болезней системы кровообращения в период антиалкогольной кампании было связано именно с острыми формами ИБС [10].

Кроме того, было показано, что эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний в России, прежде всего, в молодом возрасте, в значительной мере была обусловлена потреблением алкоголя [11,12].

Ранее нами были продемонстрированы значимые различия в уровне смертности от ряда хронических неинфекционных заболеваний, включая некоторые болезни системы кровообращения (БСК) в регионах с разным уровнем алкогольного потребления, выраженным в виде интегрального индекса алкогольной ситуации (ИИАС), рассчитанного на 2013 г. [13,14].

Цель настоящего исследования – изучить устойчивость ИИАС в регионах Российской Федерации и его прогностическую значимость в отношении смертности взрослого населения от БСК.

Материал и методы

Проведено медико-статистическое исследование по данным официальной медицинской статистики за 2012, 2018 гг. Из сборников «Медико-демографические показатели Российской Федерации» [15] получены стандартизованные коэффициенты смертности (СКС) от общей смертности (ОС), смертности от БСК, ИБС, цереброваскулярных заболеваний (ЦВБ) и инфаркта миокарда (ИМ).

Данные для расчета ИИАС были получены из единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС). С помощью методики, опубликованной нами ранее [14], был рассчитан ИИАС за 2012 г. (ИИАС2012) и ИИАС за 2018 г. (ИИАС2018) для 81 региона Российской Федерации, по которым имелись все необходимые данные для расчета ИИАС на оба периода:

1. Продажа водки (л) на душу населения
2. Разница между ожидаемой продолжительностью жизни женщин и мужчин (годы)
3. Смертность от внешних причин (на 100 тыс. населения)
4. Смертность от случайных отравлений алкоголем (на 100 тыс. населения)
5. Заболеваемость с впервые в жизни установленным диагнозом алкоголизма и алкогольного психоза (на 100 тыс. населения) за период с 2003 по 2013 гг.

С помощью функции КВАРТИЛЬ все регионы по уровню ИИАС2012 и ИИАС2018 были разбиты на 4 квартили. Дальнейший анализ проводился для регионов, которые были отнесены к первой (регионы с благополучной алкогольной ситуацией) и четвертой квартили (регионы с неблагополучной алкогольной ситуацией). Оценивались средние групповые значения показателей смертности, а также среднегодовой темп сокращения показателя за период с 2012 по 2018 гг.

Данный показатель рассчитывался по следующей формуле:

$$\bar{T}_{ск}=\bar{T}_{сн}-100\%,$$ где

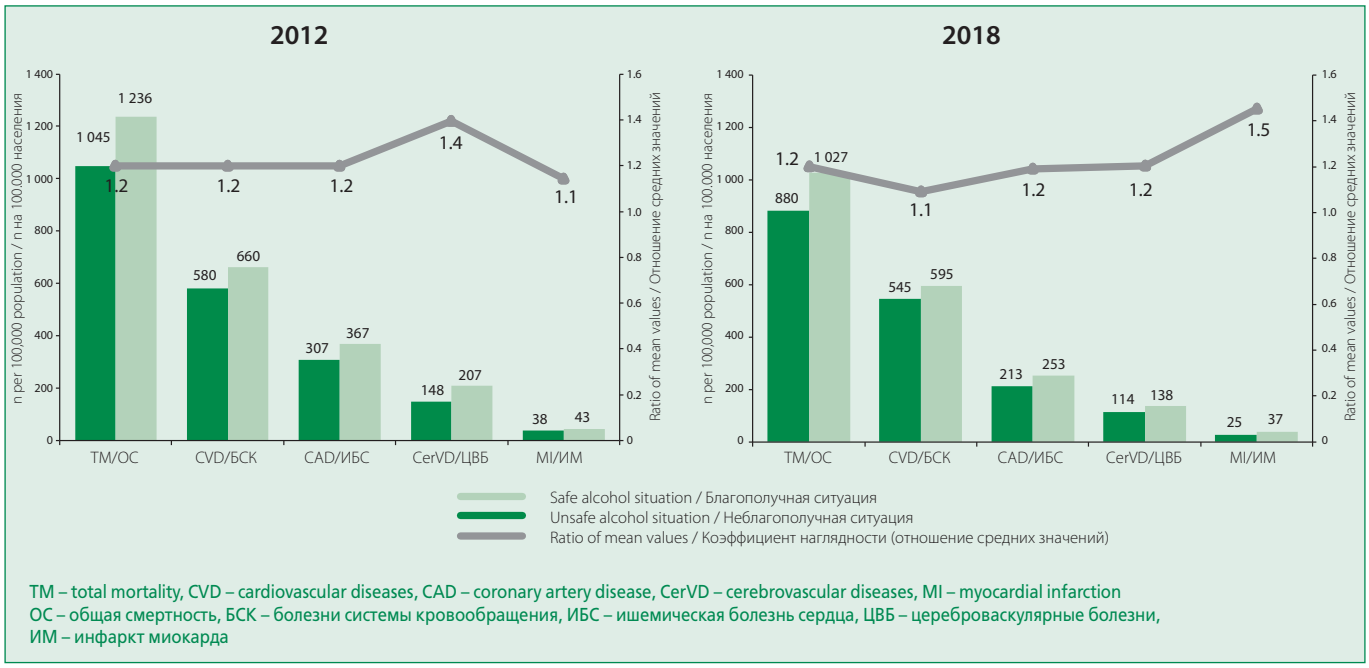
$\bar{T}_{ск}$ – средний темп сокращения,
$\bar{T}_{сн}$ – среднегодовой темп снижения.

$$\bar{T}_{сн}=\sqrt[n-1]{(У_{2018}/У_{2012})}*100\%,$$ где

$\bar{T}_{сн}$ – среднегодовой темп снижения,
У2018 – значение показателя в 2018 г.,
У2012 – значение показателя в 2012 г.,
n=7 – количество временных периодов между 2012 и 2018 гг.

Статистический анализ проводился при помощи SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Статистическая связь между показателями оценивалась с помощью корреляционного анализа по Пирсону, статистическая значимость различий между среднегрупповыми уровнями СКС в регионах с разным уровнем ИИАС оценивалась с помощью теста Манна-Уитни для независимых переменных. Статистическая значимость различий средних показателей динамики оценивалась с помощью парного теста Стьюдента для независимых переменных.

В основу проведенного анализа были положены две гипотезы:



TM – total mortality, CVD – cardiovascular diseases, CAD – coronary artery disease, CerVD – cerebrovascular diseases, MI – myocardial infarction
ОС – общая смертность, БСК – болезни системы кровообращения, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЦВБ – цереброваскулярные болезни, ИМ – инфаркт миокарда

Figure 1. Average values of standardized mortality rates in regions with a safe and unfavorable alcohol situation in 2012 and 2018

Рисунок 1. Средние значения стандартизованных показателей смертности в регионах с благополучной и неблагополучной алкогольной ситуацией (ИИАС) в 2012 и 2018 гг.

В регионах с неблагополучной алкогольной ситуацией средний показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний превышает аналогичный показатель в регионах с благополучной алкогольной ситуацией как по расчетам ИИАС2012, так и ИИАС2018

Снижение смертности за период с 2012 по 2018 гг. в регионах с неблагополучной алкогольной ситуацией выражено менее, чем в регионах с благополучной ситуацией (по расчету ИИАС2012).

Результаты

Анализ показал, что высказанная выше первая гипотеза нашла подтверждение – общая смертность и смертность от БСК в оба периода наблюдения (в 2012 и 2018 гг.) была статистически значимо выше в регионах с неблагополучной алкогольной ситуацией по интегральной оценке (рис. 1).

В 2012 г. наиболее выраженными были межгрупповые различия средних показателей смертности от ЦВБ (на 40%), наименее выраженными – от ИМ (на 10%).

Средний уровень ОС, смертности от БСК и ИБС в регионах с неблагополучной алкогольной ситуаций превышал аналогичный показатель в регионах с благополучной ситуаций в 1,2 раза.

В 2018 г. ситуация изменилась, и межгрупповые различия средних значений смертности от ЦВБ стали менее выраженными, а в смертности от ИМ возросли до 1,5. Для остальных причин смерти величина коэффициента наглядности (различия средних значений) практически не изменилась.

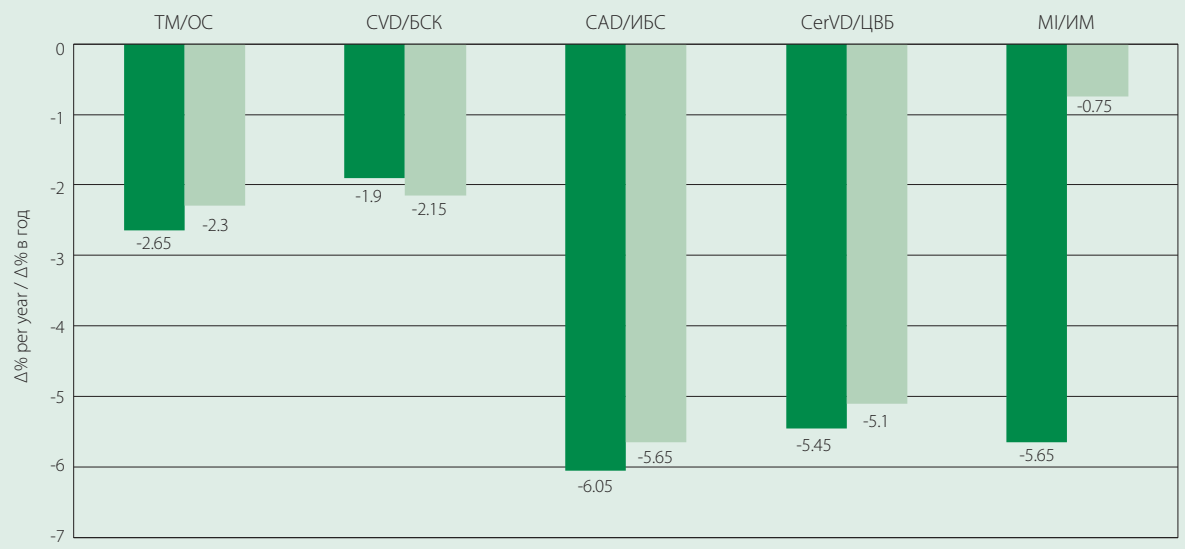
Статистическая значимость различий средних показателей смертности в регионах с разным уровнем алкогольного благополучия оценивалась в парном тесте Стьюдента для независимых переменных, результаты которого приведены в табл. 1. Как видно из данных, представленных в таблице, в 2012 г. различия в показателях общей смертности, а также смертности от БСК, ИБС, ЦВБ были статистически значимы ($p<0,05$). Различия в смертности от ИМ не были статистически значимыми.

Table 1. Results of the Mann-Whitney test for independent variables (difference in mean mortality rates in regions with different levels of alcohol situations)

Таблица 1. Результаты теста Манна-Уитни для независимых переменных (различие средних показателей смертности в регионах с разным уровнем алкогольного благополучия)

Причины смерти	2012 г.	2018 г.
ОС	p=0,002	p=0,006
БСК	p=0,023	p=0,389
ИБС	p=0,010	p=0,060
ИМ	p=0,602	p=0,018
ЦВБ	p=0,001	p=0,037

ОС – общая смертность, БСК – болезни системы кровообращения, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЦВБ – цереброваскулярные болезни, ИМ – инфаркт миокарда



TM – total mortality, CVD – cardiovascular diseases, CAD – coronary artery disease, CerVD – cerebrovascular diseases, MI – myocardial infarction
ОС – общая смертность, БСК – болезни системы кровообращения, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЦВБ – цереброваскулярные болезни, ИМ – инфаркт миокарда.

Figure 2. The value of the average annual rate of mortality reduction in regions with a safe and unsafe alcohol situation in 2012-2018

Рисунок 2. Величина среднегодового темпа сокращения смертности в регионах с благополучной и неблагополучной алкогольной ситуацией за период 2012-2018 гг.

В 2018 г. межгрупповые различия в смертности от БСК и ИБС (все формы) не были статистически значимыми. Различия средних показателей смертности от остальных причин статистически значимо различались ($p<0,05$).

Для проверки второй гипотезы сравнивались средние значения показателя, характеризующего динамику изменения смертности от анализируемых причин.

Как видно из данных, представленных на рис. 2, общая смертность и смертность от БСК, включая отдельные формы, снижалась во всех регионах, независимо от уровня алкогольного благополучия (значения показателя были <1). Но среднегодовой темп снижения показателя смертности в группе регионов с неблагополучной ситуацией был ниже, чем аналогичный показатель в регионах с благополучной ситуацией, за исключением смертности от БСК.

Наиболее выраженными были различия между регионами в темпах снижения смертности от ИМ ($p<0,05$; табл. 2). Для остальных причин смерти различия не достигали статистической значимости.

Обсуждение

С учетом более высокой общей смертности и смертности от БСК в 2012 и 2018 гг. в регионах с неблагополучной алкогольной ситуацией по интегральной оценке можно утверждать, что первая гипотеза нашла подтверждение. Полученные данные по смертности от ЦВБ могут свидетельствовать, что более уязвимой мишенью от чрезмерного потребления алкоголя в регионах с неблагополучной алкогольной ситуацией по данным 2012 г. оказались в большей степени сосудистые цереброваскулярные нарушения, чем кардиоваскулярные.

Анализ межгрупповых различий в смертности от БСК и ИБС показал статистическую связь между региональными показателями смертности от некоторых форм БСК, в частности, ЦВБ и ИМ, и алкогольной ситуацией в этих регионах. Вместе с тем отмеченные колебания при анализе смертности от отдельных причин могут быть связаны и с определенными проблемами в учете причин смерти в нашей стране, отмечаемыми многими исследователями [12,16-18]. В связи с этим

Table 2. Results of the Mann-Whitney test for independent variables (difference in mean change rates)

Таблица 2. Результаты теста Манна-Уитни для независимых переменных (различие средних показателей динамики)

Причины смерти	p
ОС	0,382
БСК	0,980
ИБС	0,630
ИМ	0,013
ЦВБ	0,929

ОС – общая смертность, БСК – болезни системы кровообращения, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЦВБ – цереброваскулярные болезни, ИМ – инфаркт миокарда

следует осторожно подходить к оценке показателей смертности от отдельных форм БСК в качестве индикаторов алкогольной ситуации в России, однако в данной работе изучение этих вопросов не ставилось.

Следовательно, вторая гипотеза также нашла подтверждение, прежде всего, в отношении смертности от ИМ – неблагополучная региональная алкогольная ситуация может оказаться барьером, оказывающим тормозящее влияние иных превентивных и лечебных мер в отношении этого острого осложнения.

Отмеченные в настоящем исследовании различия в показателях смертности в регионах с разным уровнем алкогольного благополучия подтвердили гипотезу о значительном вкладе алкогольного фактора в сердечно-сосудистую смертность от ряда причин. В тоже время отмечается неустойчивая связь динамики снижения смертности от ИМ в анализируемых регионах в два сравниваемых периода. В 2012 г. не было отмечено статистически значимых различий в показателях смертности от ИМ, в то же время в 2018 г. средний показатель смертности в группе с неблагополучной ситуаций на 50% превышал аналогичный показатель в группе с благополучной ситуацией. Противоположная картина отмечена для ЦВБ – связь была устойчивая и однонаправленная. Взятый нами для анализа показатель ОС также демонстрировал стабильность, что может свидетельствовать об устойчивом характере алкоголя как фактора риска для общественного здоровья, который вносит не только существенный вклад в смертность населения, но и при отсутствии в регионах превентивных антиалкогольных мер (популяционных и индивидуальных) может стать барьером для иных внедряемых мер укрепления общественного здоровья.

Заключение

В группах регионов, различающихся по величине интегрального индекса алкогольной ситуации, отмечены значимые различия в показателях как общей смертности, так и смертности от основных групп сердечно-сосудистых заболеваний. Данные различия сохранялись в динамике, что подтверждает гипотезу о том, что предложенный интегральный показатель может использоваться для долгосрочного прогноза влияния алкогольной ситуации на показатели общественного здоровья.

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. United Nations. Transforming our world: The 2030 agenda for sustainable development. General Assembley 70 session. New York: United Nations, Department of Economic and Social Affairs; 2015 [cited 2020 Mar 20]. Available from: https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication.
2. Oganov RG, Maslennikova GY. Demographic situation and cardiovascular disease in Russia: problem scope and possible solutions. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2007;6(8):7-14 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2007;6(8):7-14].
3. Vishnevsky A, Andreev E, Timoni S. Mortality from circulatory system diseases and life expectancy in Russia. Demographic Review. 2016;3(1):6-34 (In Russ.) [Вишневский А., Андреев Е., Тимони С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. Демографическое Обозрение. 2016;3(1):6-34].
4. Malyutina S, Bobak M, Kurilovitch S, Marmot M. Relation between heavy and binge drinking and all-cause and cardiovascular mortality in Novosibirsk, Russia: a prospective cohort study. Lancet. 2002;360(9344):1448-54. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11470-X.
5. Zaridze D, Brennan P, Boreham J, Peto R. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48 557 adult deaths. Lancet. 2009;373(9682):2201-14. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61034-5.
6. Leon DA, Saburova L, Tomkins S, Shkolnikov VM. Hazardous alcohol drinking and premature mortality in Russia: a population based case-control study. Lancet. 2007;369(9578):2001-9. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60941-6.
7. Zaridze D, Lewington S, Boroda A, Sherliker P. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151 000 adults. Lancet. 2014;383(9927):1465-73. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62247-3.
8. Tomkins S, Collier T, Oralov A, Leon DA. Hazardous alcohol consumption is a major factor in male premature mortality in a typical Russian city: prospective cohort study 2003-2009. PloS One. 2012;7(2):e30274. DOI:10.1371/journal.pone.0030274.
9. Semenova VG, Antonova OI, Evdokushkina, GN, Gavrilova NS. Losses of the population of Russia in 2000-2008 caused by alcohol: scale, structure, trends. Social Aspects of Public Health. 2010;14 (2) [cited 2020 Mar 20]. Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/188/30/lang,ru/ (In Russ.) [Семенова В. Г., Антонова О. И., Евдокушкина, Г. Н., Гаврилова Н. С. Потери населения России в 2000-2008 гг., обусловленные алкоголем: масштабы, структура, тенденции. Социальные Аспекты Здоровья Населения. 2010;14 (2) [цитировано 20.03.2020]. Доступно на: http://vestnik.mednet.ru/content/view/188/30/lang,ru/].
10. Leon DA, Shkolnikov VM, McKee M, et al. Alcohol increases circulatory disease mortality in Russia: acute and chronic effects or misattribution of cause? International Journal of Epidemiology. 2010;39(5):1279-90. DOI:10.1093/ije/dyq102.
11. Koshkina EA, Pavlovskaya NI, Yagudina RI, et al. Medical, social and economic consequences of alcohol abuse in Russia. Social Aspects of Public Health. 2010;14(2) [cited 2020 Mar 20]. Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/189/30/lang,ru/ (In Russ.) [Кошкина Е.А., Павловская Н.И., Ягудина Р.И., и др. Медико-социальные и экономические последствия злоупотребления алкоголем в России. Социальные Аспекты Здоровья Населения. 2010;14(2) [цитировано 20.03.2020]. Доступно на: http://vestnik.mednet.ru/content/view/189/30/lang,ru/].
12. Ivanova AE, Sabgaida TP, Semenova VG, et al. Factors of distortion of the structure of causes of death of the working-age population of Russia. Social Aspects of Public Health. 2013;32(4) [cited 2020 Mar 20]. Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/491/30/lang.ru/ (In Russ.) [Иванова А. Е., Сабгайда Т. П., Семенова В. Г., и др. Факторы искажения структуры причин смерти трудоспособного населения России. Социальные Аспекты Здоровья Населения. 2013;32(4) [цитировано 20.03.2020]. Доступно на: http://vestnik.mednet.ru/content/view/491/30/lang.ru/].
13. Gorny BE, Kalinina AM. The relationship of the integrated assessment of the regional alcohol situation and mortality from some chronic non-communicable diseases. Preventative Medicine. 2019;22(4):65-8 (In Russ.) [Горный Б.Э., Калинина А.М. Связь интегральной оценки региональной алкогольной ситуации и смертности населения от некоторых хронических неинфекционных заболеваний. Профилактическая Медицина. 2019;22(4):65-8]. DOI:10.17116/profmed20192204165.
14. Gorny BE, Kalinina AM. Integral assessment of the alcohol situation at the regional level. Preventive Medicine. 2016;(3):34-40 (In Russ.) [Горный Б.Э., Калинина А.М. Интегральная оценка алкогольной ситуации на региональном уровне. Профилактическая Медицина. 2016;19(3):34-40]. DOI:10.17116/profmed201619334-40.
15. Organizational and methodological materials [cited 2020 Mar 20]. Available from: (In Russ.) [Организационно-методические материалы [цитировано 20.03.2020]. Доступно на: http://mednet.ru/ru/statistika/organizacionno-metodicheskie-materialy.html.]
16. Boytsov SA, Samorodskaya IV, Semenov VYu. The effect of medical and non-medical factors on mortality: the role of alcohol. Social and Clinical Psychiatry. 2016;26(2):97-105 (In Russ.) [Бойцов СА, Самородская ИВ, Семенов ВЮ. Влияние медицинских и немедицинских факторов на смертность населения: роль алкоголя. Социальная и Клиническая Психиатрия. 2016;26(2):97-105].
17. Varakina JL. Losses of the population of the Arkhangelsk region due to external causes of mortality: structure, dynamics and coding features. Social Aspects of Public Health. 2017;56(4):1-15 (In Russ.) [Варакина Ж.Л. Потери населения Архангельской области, обусловленные внешними причинами смертности: структура, динамика и особенности кодировки. Социальные Аспекты Здоровья Населения. 2017;56(4):1-15].
18. Zairatyants OV. Improving the reliability of data on causes of death is an important condition for achieving the targets for reducing mortality from individual causes. Forensic Medicine. 2018; 4 (3):4-9 (In Russ.) [Зайратьянц О.В. Повышение достоверности данных о причинах смерти – важное условие для достижения целевых показателей снижения смертности от отдельных причин. Судебная Медицина. 2018;4(3):4-9].

About the Authors/Сведения об Авторах:

Горный Борис Эмануилович *[Boris E Gornyi]*
eLibrary SPIN 4531-6606, ORCID 0000-0002-9589-0186

Калинина Анна Михайловна *[Anna M Kalinina]*
eLibrary SPIN 7598-4533, ORCID 0000-0003-2458-3629

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

Профилактический скрининг молодёжи с позиций фенотипов сосудистого старения: роль массы тела

Евсевьева М.Е.[1]*, Ерёмин М.В.[2], Ростовцева М.В.[1], Сергеева О.В.[1], Русиди А.В.[1], Кудрявцева В.Д.[1], Щетинин Е.В.[1]

[1] Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

[2] Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь, Россия

Цель. Изучить связь показателя сосудистой жесткости типа сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (cardio-ankle vascular index, CAVI) с основными факторами риска (ФР) у лиц молодого возраста в зависимости их фенотипа сосудистого старения и пола.

Материал и методы. Обследованы 264 молодых людей (93 юношей и 171 девушка) в возрасте от 18 до 25 лет, у которых проведен скрининг с оценкой Right-CAVI и Left-CAVI. Все обследованные разделены на терцильные группы по этому показателю с учетом пола. Подобный интервальный анализ однородной по полу и возрасту выборки позволяет выделить носителей фенотипов преждевременного (верхний CAVI-терциль), обычного (средний CAVI-терциль) и благоприятного или здорового (нижний CAVI-терциль) сосудистого старения. В этих группах оценена встречаемость недостаточной, нормальной и избыточной массы тела (МТ), а в трех группах, сформированных по показателю МТ, определены параметры CAVI, гемодинамического и метаболического статуса в ответ на изменения МТ.

Результаты. Выявлены значимые корреляции веса с R-CAVI (r=-0,428; p<0,001) и с L-CAVI (r=-0,453; p<0,001), индекса МТ с R-CAVI (r=-0,410; p<0,001) и с L-CAVI (r=-0,462; p<0,001). Такая связь выявлена у юношей. Среди юношей и девушек с наличием избыточной МТ наиболее благоприятный фенотип сосудистого старения отмечается в 2,7 и 2,2 раза чаще, чем синдром преждевременного сосудистого старения. Среди девушек с признаками недостаточной МТ, напротив, благоприятный сосудистый фенотип выявляется практически в два раза реже по сравнению с синдромом EVA (early vascular aging), а у сходной группы юношей здоровый сосудистый фенотип вообще не отмечался. Среди юношей и девушек с нормальной МТ встречаемость трёх сосудистых фенотипов практически одинаковая. Снижение артериальной ригидности на фоне роста индекса МТ имела место несмотря на ухудшение показателей гемодинамического и метаболического статуса, что особенно значительно выражено у девушек. Различие между крайними весовыми категориями по R-CAVI и L-CAVI для юношей составило по 1,4, для девушек – 0,3 и 0,4 соответственно.

Заключение. При проведении профилактических мероприятий среди молодёжи нельзя ограничиваться лишь оценкой традиционных ФР. Исходя из концепции сосудистого старения, следует шире внедрять методику сосудистого скрининга, что позволит в дальнейшем проводить более индивидуализированные профилактические вмешательства среди молодёжи.

Ключевые слова: фенотип сосудистого старения, артериальная жёсткость, лица молодого возраста, факторы риска.

Для цитирования: Евсевьева М.Е., Ерёмин М.В., Ростовцева М.В., Сергеева О.В., Русиди А.В., Кудрявцева В.Д., Щетинин Е.В. Профилактический скрининг молодёжи с позиций фенотипов сосудистого старения: роль массы тела. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):42-48. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-14.

Preventive Screening of Young People from the Perspective of Vascular Aging Phenotypes: the Role of Body Weight

Evsevyeva M.Y.[1]*, Eremin M.V.[2], Rostovtseva M.V.[1], Sergeeva O.V.[1], Rusidi A.V.[1], Kudryavtseva V.D.[1], Shchetinin E.V.[1]

[1] Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

[2] Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

Aim. To study the cardiovascular stiffness index CAVI in relation to main risk factors (RF) in young people from the point of their vascular aging phenotype and gender.

Material and methods. 264 young people (93 boys and 171 girls) at age of 18 to 25 years were examined. Vascular screening was performed with evaluating of CAVI. All subjects were divided into tertile groups for this indicator, taking into account gender. Such interval analysis of gender- and age-homogeneous sample allows to identify carriers of the phenotypes of premature (upper CAVI-tercile), normal (middle CAVI-tercile), and favorable or healthy (low CAVI-tercile) vascular aging. The first of them is also called EVA (early vascular aging) syndrome. In these groups, the incidence of carriers of insufficient, normal body mass (BM) and overweight were estimated. In three groups formed by BM indicator, the parameters of CAVI, hemodynamic and metabolic status in response to changes in BM were determined.

Results. Among of the presented RF, the correlation was significant for CAVI with a weight -0.428 (p<0.001) for R-CAVI, -0.453 (p<0.001) for L-CAVI, and even more significant with the BM index - at the level of -0.410 (p<0.001) for R-CAVI and -0.462 (p<0.001) for L-CAVI. This connection is found in boys. Among boys and girls with excessive BM, the most favorable vascular aging phenotype is observed 2.7 and 2.2 times more often than the EVA syndrome. In contrast, among girls with insufficient BM, a favorable vascular phenotype is detected almost twice rarely as compared with EVA syndrome. In similar group of boys, a healthy vascular phenotype is not observed at all. Among normal-weight boys and girls, the occurrence of the two extreme vascular phenotypes is almost identical. The arterial rigidity decrease on the background of BM increase occurs despite the changes of hemodynamic and metabolic indicators. This changes are especially pronounced in girls. The difference between the extreme weight categories in terms of R-CAVI and L-CAVI for boys was 1.4, while for girls it was only 0.3 for R-CAVI and 0.4 for L-CAVI.

Conclusion. When carrying out preventive measures among young people, one should not limit oneself to evaluating only traditional RF. Based on the concept of vascular aging, angiological screening should be more widely implemented. It will allow for more individualized preventive interventions among young people in the future.

Key words: vascular aging phenotype, arterial stiffness, young people, risk factors.

For citation: Evsevyeva M.Y., Eremin M.V., Rostovtseva M.V., Sergeeva O.V., Rusidi A.V., Kudryavtseva V.D., Shchetinin E.V. Preventive Screening of Young People from the Perspective of Vascular Aging Phenotypes: the Role of Body Weight. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):42-48. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-14.

Received/Поступила: 12.12.2020
Accepted/Принята в печать: 30.03.2021

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

Введение

Первичная профилактика – важное звено в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Ряд авторов считают, что в основе превентивных технологий должна лежать концепция сосудистого старения [2]. Для России такой подход может быть особенно актуален с учетом высокого уровня сердечно-сосудистой смертности, в т.ч. среди лиц трудоспособного возраста [3]. Основателем этого направления считается шведский профессор P.M. Nilsson [4]. Одним из используемых маркеров сосудистого старения служит показатель сосудистой жесткости (СЖ). Интервальное разделение по этому показателю выборок, однородных по полу и возрасту, позволили M. Olsen и его коллегам обосновать учение о фенотипах сосудистого старения [5]. В соответствии с таким подходом выделяются три основных варианта сосудистого старения – преждевременное (или синдром EVA – early vascular aging), обычное и благоприятное. Такой подход создает перспективу для совершенствования модели диспансеризации, а также создания системы эффективного мониторинга параметров биологического возраста и реального управления им у каждого россиянина [6]. Особую значимость в обсуждаемом аспекте представляет молодёжь, так как уже показано, что основные поведенческие стереотипы, выступающие затем в качестве факторов риска (ФР), окончательно формируются именно в этом возрасте [7, 8]. Однако особенности сосудистого старения у молодых до сих пор изучены весьма слабо.

Цель исследования – изучить связь показателя сосудистой жесткости типа сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (cardio-ankle vascular index, CAVI) с основными ФР у лиц молодого возраста в зависимости их фенотипа сосудистого старения и пола.

Материал и методы

Обследованы 264 молодых людей (93 юношей и 171 девушка) в возрасте от 18 до 25 лет на базе университетского центра здоровья в рамках национального профилактического проекта «ВУЗ – территория здоровья». Ангиологический скрининг проводили с помощью аппарата VaSeraVS-1500 (Fukuda Denshi, Япония), который позволяет оценить такой показатель СЖ как CAVI слева (L) и справа (R). Обследованные разделены на терцильные CAVI-группы с учетом пола, что позволяет выделить носителей фенотипов преждевременного (верхняя CAVI-терциль), обычного (средняя CAVI-терциль) и благоприятного или здорового (нижняя CAVI-терциль) сосудистого старения [5]. В соответствии с актуальными рекомендациями [9], в каждой группе оценен профиль метаболического риска. Оценку массы тела (МТ) проводили с учётом пола в соответствии с классификацией, используемой Европейской Ассоциацией превентивной, предиктивной и персонализированной медицины [10, 11]. По причине более высоких результатов оценки СЖ слева представленные графики отражают данные L-CAVI. Обработка данных проведена с помощью программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критериев Коломогорова-Смирнова. Ввиду того, что распределение количественных признаков не отличалось от нормального, показатели представлены в виде M±m. Качественные данные представлены как абсолютные (n) и относительные (%) величины. Сравнение в двух независимых выборках проводили с помощью критерия Стьюдента, в трех группах использовали однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони. При сравнении относительных величин применяли критерий χ^2. Для выявления связи между изучаемыми признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона. Статистически значимыми различия считались при $p<0,05$.

Результаты

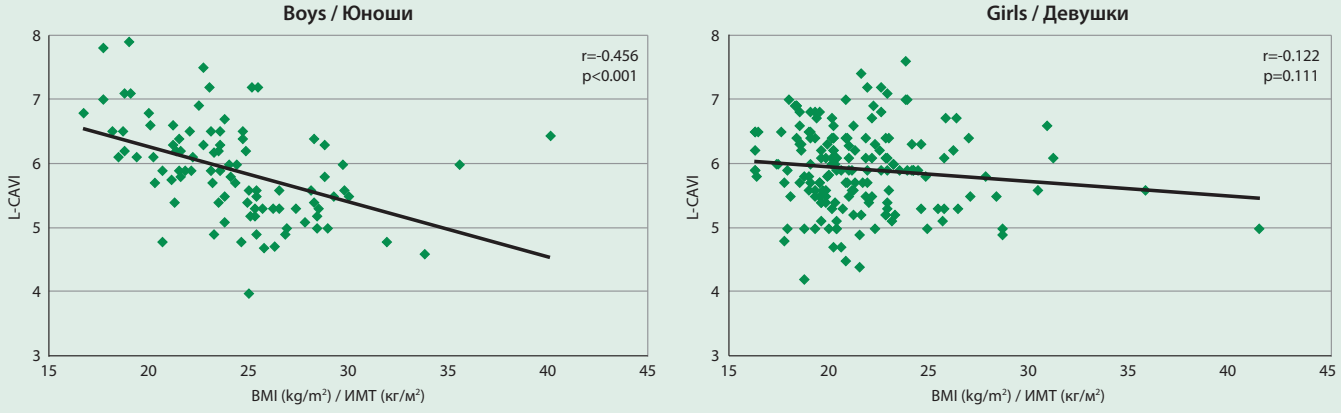
Изучение взаимосвязи CAVI с основными ФР у юношей (табл. 1) показало, что наиболее значимая корреляция (умеренная, отрицательная) наблюдалась с МТ и индексом массы тела (ИМТ). У девушек CAVI не имел значимой корреляции ни с одним из представленных ФР, включая МТ и ИМТ (рис. 1). Изучена принадлежность обследованных с разной МТ к фенотипам сосудистого старения, которые соответствуют описанным CAVI-терцилям. Графики на рис. 2 демонстрируют, что среди юношей с избыточной МТ и ожирением наиболее благоприятный сосудистый фенотип отмечался в 4 раза чаще, чем синдром EVA. Среди молодых людей с недостаточной МТ, напротив, благоприятный сосудистый фенотип вообще не выявлялся. Среди юношей с нормальной МТ встречаемость всех трёх сосудистых фенотипов была практически одинаковой. Описанная картина характерна для данных по определению CAVI как справа, так и слева. Обнаружено также, что среди девушек с избыточной МТ и ожирением случаев здорового сосудистого фенотипа в 2,2 раза больше, чем случаев синдрома EVA. Среди девушек с недостаточной МТ, напротив, благоприятный сосудистый фенотип регистрировался в 3 раза реже по сравнению с синдромом EVA. Девушки с нормальной МТ распределялись между CAVI-терцилями достаточно равномерно как для R-CAVI, так и L-CAVI.

Почти 40% юношей и около 30% девушек имели отклонения от нормального ИМТ (рис. 3). Причем, среди первых количество полных практически в два раза превышает число лиц с недостаточной МТ. Среди девушек, напротив, лиц с дефицитом МТ встречалось

Table 1. Correlation of CAVI with major risk factors in young people
Таблица 1. Корреляция показателя CAVI с основными факторами риска у лиц молодого возраста

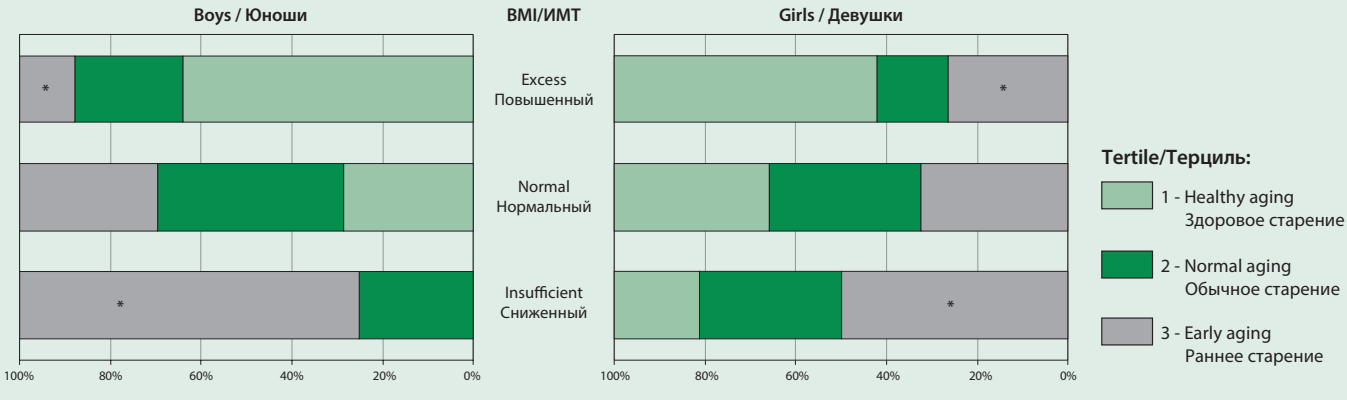
Параметр	Юноши (n=93)		Девушки (n=171)	
	R-CAVI	L-CAVI	R-CAVI	L-CAVI
Возраст	r=0,193; p=0,064	r=0,210; p=0,044	r=0,152; p=0,047	r=0,135; p=0,079
Рост	r=-0,145; p=0,165	r=-0,124; p=0,237	r=-0,058; p=0,454	r=-0,046; p=0,548
Вес	r=-0,428; p<0,001	r=-0,453; p<0,001	r=-0,108; p=0,160	r=-0,112; p=0,143
ИМТ	r=-0,417; p<0,001	r=-0,456; p<0,001	r=-0,109; p=0,157	r=-0,122; p=0,111
ОХС	r=-0,054; p=0,666	r=-0,048; p=0,699	r=0,002; p=0,982	r=0,017; p=0,860
ЛВП	r=0,091; p=0,466	r=0,131; p=0,294	r=0,020; p=0,830	r=0,030; p=0,750
ТГ	r=-0,017; p=0,895	r=-0,006; p=0,960	r=-0,128; p=0,178	r=-0,153; p=0,105
ЛНП	r=-0,084; p=0,505	r=-0,091; p=0,465	r=0,025; p=0,796	r=0,039; p=0,681
КА	r=-0,013; p=0,920	r=-0,022; p=0,867	r=-0,086; p=0,380	r=-0,105; p=0,281
Глюкоза	r=-0,058; p=0,647	r=-0,043; p=0,739	r=-0,067; p=0,487	r=-0,036; p=0,707

R-CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа, L-CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева, ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды, ЛНП — липопротеины низкой плотности, КА – коэффициент атерогенности



r – Pearson correlation coefficient, L-CAVI – cardio-ankle vascular index left, BMI – body mass index
r – коэффициент корреляции по Пирсону, L-CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева, ИМТ — индекс массы тела

Figure 1. Correlation between L-CAVI and body mass index in boys and girls
Рисунок 1. Корреляция показателя L-CAVI с ИМТ у юношей и девушек



* - p<0.05 compared to the normal BMI group
L-CAVI – cardio-ankle vascular index left, BMI – body mass index
*- p<0,05 по сравнению группой нормального ИМТ
L-CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева, ИМТ — индекс массы тела

Figure 2. Distribution of boys and girls in L-CAVI-tertile groups depending on BMI
Рисунок 2. Распределение юношей и девушек в L-CAVI-терцильных группах в зависимости от ИМТ

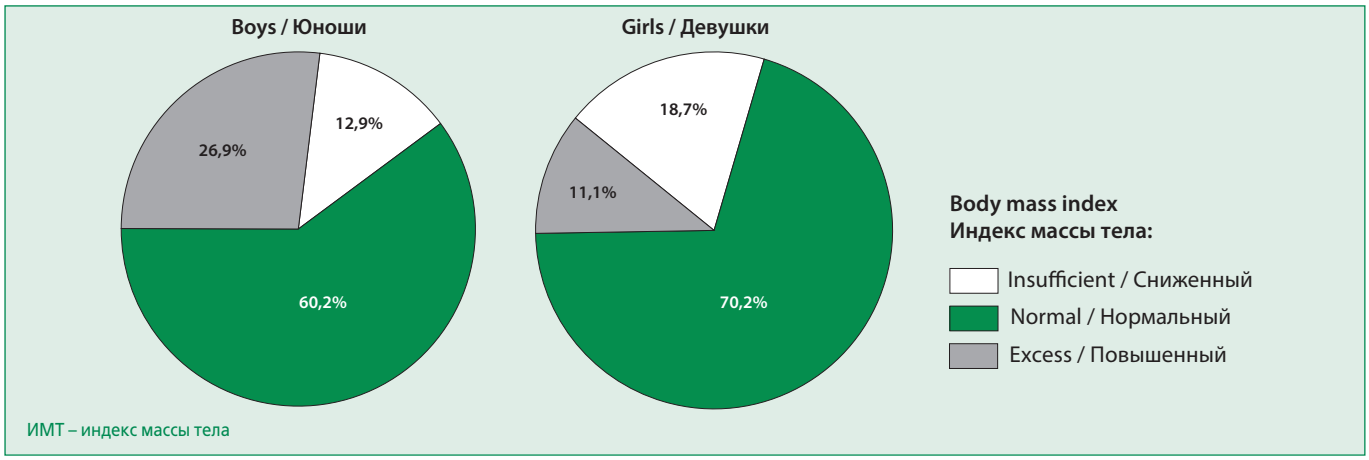


Figure 3. Distribution of boys and girls by body mass index
Рисунок 3. Распределение юношей и девушек по вариантам ИМТ

на 70% больше, чем сверстниц с избыточной МТ и ожирением.

По мере повышения ИМТ показатель CAVI как у юношей, так и у девушек демонстрировал явные половые различия (табл. 2). Особенно четко такая тенденция прослеживалась среди юношей – разница между крайними группами с обеих сторон у них составила 1,4, а у девушек – 0,3 по R-CAVI и 0,4 по L-CAVI. Вместе с тем, у худых юношей показатели были выше, чем у худых девушек, а у полных юношей, напротив, показатели ниже, чем у полных девушек. При этом различия между группами были значимы. Такая тенденция со стороны показателя СЖ наблюдалась несмотря на повышение как САД, так и ДАД от 1-й к 3-й группе. Особенно выраженная динамика этих гемодинамических параметров выявлена у девушек, у которых различия между группами по этим показателям были значимыми. ЧСС в указанных группах имела тенденцию к снижению. Уровни общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) и коэффициент атерогенности (КА) отличались увеличением по мере повышения ИМТ. Особенно выраженные изменения обнаружены у девушек и в первую очередь по ТГ, значения которых в крайних группах различались почти вдвое. Уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП), напротив, снижался от 1-й к 3-й группе, особенно среди девушек. По уровню глюкозы группы не имели значимых различий.

Обсуждение

Мы попытались обосновать идею о необходимости включения оценки фенотипа сосудистого старения, основанного на определении артериальной жесткости, в программу профилактического обследования молодёжи с целью выявления у них случаев синдрома EVA для последующего проведения более ранней и более эффективной профилактики. О необходимости изучения не только традиционных ФР, но и параметров сосудистого статуса у молодёжи и даже у детей свидетельствуют результаты долгосрочных исследований [12-14]. Они продемонстрировали наличие убедительного прогностического потенциала у детских и юношеских ФР по отношению к развитию доклинического атеросклероза в более взрослом возрасте. С позиций фенотипов сосудистого старения нами показано, что у молодых людей в возрасте 18-25 лет более благоприятный артериальный статус ассоциирован с избыточной, а менее благоприятный – с недостаточной МТ. Эти данные не совпадают с результатами большинства авторов, изучавших взаимосвязь между ожирением и сосудистой жесткостью у более взрослого контингента [15, 16]. Наши результаты, тем не менее, полностью согласуются с педиатрическими работами, результаты которых также свидетельствуют о снижении сосудистой жесткости у детей и подростков при наличии у них избыточной МТ и ожирения [17-19]. Используя показатель CAVI, R. Phillips и соавт. выявили его снижение при ожирении у лиц от 10 до 18 лет [20]. Эти исследователи полагают, что менее высокие значения этого параметра у детей с избыточной МТ следует трактовать в свете гипотезы «тренировки на выносливость» во время выполняемых ими возросших физических нагрузок, обусловленных самим ожирением. В обсуждаемом случае показатель отражает сосудистую адаптацию к избыточной МТ и ожирению. Исследователи считают, что сниженный CAVI указывает на так называемый «медовый месяц» в многолетнем процессе возраст-ассоциированных изменений сосудистого статуса, по окончании которого явные патологические сдвиги проявляются позже уже в более зрелом возрасте. Charakida M. и соавт. показали, что дети с избыточной МТ характеризуются более значительным диаметром плечевой артерии и более низкой СЖ [21]. Эти данные

Table 2. CAVI and major risk factors in young adults according to body mass index
Таблица 2. CAVI и основные факторы риска у лиц молодого возраста в зависимости от ИМТ

Параметр	Юноши			Девушки		
	Недостаточная МТ (n=12)	Нормальная МТ (n=56)	Избыточная МТ (n=25)	Недостаточная МТ (n=32)	Нормальная МТ (n=119)	Избыточная МТ (n=20)
R-CAVI	6,7±0,2	5,7±0,1 p<0,001*	5,3±0,1 p<0,001* p=0,008†	5,8±0,1	5,6±0,1 p=0,141*	5,5±0,1 p=0,091* p=0,286
L-CAVI	6,8±0,2	5,9±0,1 p<0,001*	5,4±0,1 p<0,001* p=0,002†	6,1±0,1	5,9±0,1 p=0,298*	5,7±0,1 p=0,053* p=0,134†
САД, мм рт.ст	127,8±3,2	131,9±1,3 p=0,21*	136,0±3,5 p=0,145* p=0,183†	114,0±1,2	117,0±0,9 p=0,091*	125,2±2,0 p<0,001* p<0,001†
ДАД, мм рт.ст	74,6±1,5	77,8±1,0 p=0,174*	77,7±1,9 p=0,314* p=0,983†	70,8±1,0	70,9±0,6 p=0,925*	74,7±1,5 p=0,031* p=0,030†
ЧСС, уд/мин	81,9±6,3	74,3±1,5 p=0,087*	74,0±2,7 p=0,177* p=0,907†	76,5±1,6	72,1±1,1 p=0,056*	74,6±2,5 p=0,514* p=0,369†
ОХС, ммоль/л	3,5±0,2	3,5±0,1 p=0,904*	4,0±0,2 p=0,097* p=0,038†	4,0±0,2	3,9±0,1 p=0,652*	4,6±0,2 p=0,033* p=0,003†
ЛВП, ммоль/л	1,02±0,08	0,99±0,04 p=0,776*	0,95±0,06 p=0,502* p=0,538†	1,50±0,08	1,35±0,03 p=0,028*	1,13±0,13 p=0,013* p=0,014†
ТГ, ммоль/л	1,10±0,30	1,04±0,10 p=0,821*	1,60±0,20 p=0,218* p=0,020†	0,70±0,04	0,82±0,04 p=0,417*	1,35±0,20 p=0,006* p<0,001†
ЛНП, ммоль/л	1,9±0,3	2,1±0,1 p=0,688*	2,3±0,1 p=0,198* p=0,188†	2,1±0,2	2,2±0,1 p=0,620*	2,8±0,2 p=0,011* p=0,006†
КА	3,5±0,2	3,7±0,2 p=0,731*	4,2±0,3 p=0,094* p=0,131†	2,8±0,2	2,9±0,1 p=0,422*	4,4±0,4 p<0,001* p<0,001†
Глюкоза, ммоль/л	4,9±0,1	5,0±0,1 p=0,830*	5,0±0,2 p=0,671* p=0,877†	4,8±0,1	5,1±0,1 p=0,065*	4,9±0,2 p=0,499* p=0,373†

* - по сравнению с группой недостаточной МТ, † - по сравнению с группой нормальной МТ

АГ – артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, КА – коэффициент атерогенности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МТ – масса тела, ОТ – объём талии, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, R-CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа, L-CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева

могут показаться вполне позитивными, но их сочетание с повышенным СВ и высоким АД является тревожным предвестником будущей СС патологии в более или менее отделённой возрастной перспективе. Логично предположить, что скорость прохождения упомянутого «медового периода» полными лицами довольно индивидуальна и зависит, видимо, от особенностей профиля генетических и эпигенетических ФР. Ведь при общей тенденции наших данных на снижение СЖ при избыточной МТ, тем не менее, почти пятая часть полных юношей и четвертая часть таких девушек соотносятся с EVA-синдромом. Примерно столько же отличаются наличием обычного сосудистого фенотипа. То есть завершение так называемого «медового периода» периода – процесс весьма неоднородный и, возможно, вполне управляемый. Это говорит о том, что ограничиваться определением лишь традиционных ФР у молодёжи нельзя, в программы профилактического об-

следования следует активнее внедрять ангиологический скрининг. Удалось установить ещё одну важную тенденцию – у молодёжи отмечено снижение СЖ по мере повышения МТ несмотря на негативные изменения как гемодинамических, так и метаболических параметров. Причем, такая тенденция особенно была выражена у девушек, но при этом у них в гораздо меньшей степени снижался показатель СЖ по мере повышения их МТ. Подобных данных относительно молодёжи у других авторов встретить не удалось. А между тем, эти результаты говорят о необходимости дифференцированных ассоциированных с полом подходов к проведению любых молодёжных профилактических мероприятий. Можно предположить, что на возрастном отрезке от 18 и до 25 лет у части лиц адаптивная реакция сосудистой системы в ответ на увеличенную нагрузку повышенным весом продолжалась, а у другой части – или завершалась или уже завершилась. Это диктует необходимость осуществления не просто разового скрининга CAVI, а динамического его мониторинга наряду с отслеживанием основных ФР в процессе профилактических вмешательств, нацеленных на коррекцию как модифицируемых ФР, так и самого сосудистого старения. Уже получены убедительные данные по расшифровке некоторых молекулярных механизмов преждевременного сосудистого старения [22-24], которые открывают новые перспективы в разработке инновационных превентивных технологий антивозрастной направленности. С организационной точки зрения решение этой задачи должно подразумевать широкое вовлечение учащейся молодёжи [25, 26], что требует существенной оптимизации системы массовых молодёжных профилактических мероприятий.

Заключение

В молодом возрасте из таких факторов риска, как вес, индекс МТ, ОХС, ЛНП, ЛВП, КА, ТГ и глюкоза, показатель CAVI значимо коррелировал у юношей с МТ/ИМТ. Среди юношей и девушек с наличием избыточной МТ и ожирения благоприятный фенотип сосудистого старения отмечался гораздо чаще, чем синдром преждевременного сосудистого старения. Среди девушек с признаками недостаточной МТ, напротив, благоприятный сосудистый фенотип выявлялся заметно реже по сравнению с EVA-синдромом, а у схожих юношей здоровый сосудистый фенотип вообще не встречался. Для молодого контингента характерно наличие явных половых особенностей во влиянии МТ на эластический сосудистый статус. При проведении массовых профилактических мероприятий среди молодёжи необходимо стремиться к своевременному выявлению случаев преждевременного сосудистого старения в молодом возрасте, для чего следует шире внедрять скрининг CAVI среди молодёжи с последующими профилактическими вмешательствами.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.
Финансирование: Исследование проведено при поддержке Ставропольского государственного медицинского университета.
Funding: The study was performed with the support of the Stavropol State Medical University.

References / Литература

1. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. Cardiologiia. 2019;59(3):53-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. Кардиология. 2019;59(3):53-9]. DOI:10.18087/cardio.2019.3.10242.
2. Burko NV, Avdeeva IV, Oleynikov VE, Boytsov SA. The Concept of Early Vascular Aging. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(5):742-9 (In Russ.) [Бурко Н.В., Авдеева И.В., Олейников В.Э., Бойцов С.А. Концепция раннего сосудистого старения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):742-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-742-749.
3. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. Ter Arkhiv. 2020;92(1):4-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. Терапевтический Архив. 2020;92(1):4-9]. DOI:10.26442/00403660.2020.01.000510.
4. Nilsson PM, McEniery CM. Early Vascular Aging in the Young: Influence of Birth Weight and Prematurity. In: Olsen M, Nilsson PM, Laurent S, eds. Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection. Amsterdam: Academic Press; 2015, p. 129-136. DOI:10.1016/B978-0-12-801387-8.00013-2.
5. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha P, et al. Concept of Extremes in Vascular Aging From Early Vascular Aging to Supernormal Vascular Aging. Hypertension. 2019;74(2):218-28. DOI:10.1161/ HYPERTENSIONAHA.119.12655.
6. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early Vascular Ageing (EVA): definitions and clinical applicability. Curr Hypertens Rev. 2017;13(1):8-15. DOI:10.2174/1573402113666170413094319.
7. Evsevyeva ME, Kumukova ZV. Features of psychological status in young people with signs of arterial hypertension. Russian Psychiatric Journal. 2007;(3):53-7 (In Russ.) [Евсевьева М.Е., Кумукова З.В. Особенности психологического статуса у лиц молодого возраста с признаками артериальной гипертензии. Российский Психиатрический Журнал. 2007;(3):53-7].
8. Evsevyeva ME, Miridzhanyan EM, Babunts IV, Pervushin YuV. Blood lipid profile and cardiovascular disease in family history among young people with various health status. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2005;4(6-2):77-81 (In Russ.) [Евсевьева М.Е., Мириджанян Э.М., Бабунц И.В., Первушин Ю.В. Особенности липидного спектра крови и наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям у лиц молодого возраста в зависимости от уровня здоровья. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2005;4(6-2):77-81].
9. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases (national clinical guidelines, 2017) [cited 2020 Oct 10]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (In Russ.) [Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации, 2017). [цитировано 10.10.2020]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf].
10. Golubnitschaja O. Flammer Syndrome in the Global Context – The "U-Shape" of Health Risks. In: Golubnitschaja O., ed. Flammer Syndrome: From Phenotype to Associated Pathologies, Prediction, Prevention and Personalisation. Advances in Predictive, Preventive and Personalised Medicine. Switzerland: Springer Nature AG; 2019. p.1-8.
11. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon D, et al. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(12):944-53. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30288-2.
12. Chu C, Dai Y, Mu J, Yang R. Associations of risk factors in childhood with arterial stiffness 26 years later: the Hanzhong adolescent hypertension cohort. J Hypertens. 2017;35(1):10-5. DOI:10.1097/HJH.0000000000001242.
13. Isaykina OYu, Rozanov VB, Alexandrov AA, et al. Influence of Childhood and Adulthood Obesity on Arterial Stiffnes and Central Blood Pressure in Men. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(4):543-51 (In Russ.) [Исайкина О.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А., и др. Влияние ожирения в детском и зрелом возрасте на жесткость артерий и центральное аортальное давление у мужчин. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(4):543-551]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-4-543-551.
14. Ceponiene I, Klumbiene J, Tamuleviciute-Prasciene E. Associations between risk factors in childhood and adulthood and subclinical atherosclerosis: the Kaunas Cardiovascular Risk Cohort Study. BMC Cardiovasc Disord. 2015;18(15):89-93. DOI:10.1186/s12872-015-0087-0.
15. Li P, Wang L, Liu C. Overweightness, obesity and arterial stiffness in healthy subjects: A systematic review and metaanalysis of literature studies. Postgrad Med. 2017;129(2):224-30. DOI:10.1080/00325481.2017.1268903.
16. Tolkunova KM, Rotar OP, Erina AM, et al. The concept of "supernormal" vascular aging -prevalence and determinants at the population level (in the framework of the ESSE-RF). Arterial Hypertension. 2020; 26(2):170-83 (In Russ.) [Толкунова К. М., Ротарь О.П., Ерина А. М. и др. Концепция «супернормального» сосудистого старения — распространенность и детерминанты на популяционном уровне (в рамках ЭССЕ-РФ). Артериальная Гипертензия. 2020;26(2):170-83]. DOI:10.18705/1607- 419X-2020-26-2-170-183.
17. Dangardt F, Osika W, Volkmann R, et al. Obese children show increased intimal wall thickness and decreased pulse wave velocity. Clin Physiol Funct Imaging. 2008;28(5):287-93. DOI:10.1111/j.1475-097X.2008.00806.x.
18. Serés L, Lopez-Ayerbe J, Coll R, et al. Cardiopulmonary function and exercise capacity in patients with morbid obesity. Rev Esp Cardiol. 2003;56(6):594-600. DOI:10.1016/s0300-8932(03)76921-8.
19. Lurbe E, Torro I, Garcia-Vicent C, et al. Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth. Hypertension. 2012;60(2):550-5. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194746.
20. Phillips R, Alpert B, Schwingshackl A, et al. Inverse Relationship between Cardio-Ankle Vascular Index and Body Mass Index in Healthy Children. J Pediatr. 2015;167(2):361-5. DOI:10.1016/J.JPEDS.2015.04.042.
21. Charakida M, Jones A, Falaschetti E, et al. Childhood obesity and vascular phenotypes: a population study. J Am Coll Cardiol. 2012;60(25):2643-50. DOI:10.1016/j.jacc.2012.08.1017.
22. Luo XY, Qu SL, Tang ZH, et al. SIRT-1 in cardiovascular aging. Clin Chim Acta. 2014;437:106-14. DOI:10.1016/j.cca.2014.07.019.
23. Ong ZY. Breaking the intergenerational cycle of obesity with SIRT1. J Physiol 2019;597(2):369-70. DOI:10.1113/JP277280.
24. Laina A, Stellos K, Stamatelopoulos K. Vascular ageing: Underlying mechanisms and clinical implications. Exp Gerontol. 2018;109:16-30. DOI:10.1016/j.exger.2017.06.007.
25. Evsevyeva ME, Koshel VI, Eremin MV, et al. Students' health resources screening and formation of intrauniversity preventive environment: clinical, educational, instructional and pedogogical aspects. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2015;10(1):64-9 (In Russ.) [Евсевьева М.Е., Кошель В.И., Ерёмин М.В. и др. Скрининг ресурсов здоровья студентов и формирование внутривузовской профилактической среды: клинические, образовательные и воспитательно-педагогические аспекты. Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2015;10(1):64-9].
26. Aatola H, Hutri-Kähönen N, Juonala M, et al. Prospective Relationship of Change in Ideal Cardiovascular Health Status and Arterial Stiffness: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. J Am Heart Assoc. 2014;3(2):e000532. DOI:10.1161/JAHA.113.000532.

About the Authors/Сведения об авторах:

Евсевьева Мария Евгеньевна *[Maria Y. Evsevyeva]*
ORCID 0000-0001-9579-252X

Ерёмин Михаил Владимирович *[Mikhail V. Eremin]*
ORCID 0000-0003-4241-2073

Ростовцева Мария Владимировна *[Maria V. Rostovtseva]*
ORCID 0000-0002-7508-0696

Сергеева Оксана Владимировна *[Oksana V. Sergeeva]*
ORCID 0000-0002-5273-5194

Русиди Анжелика Васильевна *[Anzhelika V. Rusidi]*
ORCID 0000-0002-3690-3020

Галькова Илона Юрьевна *[IlonaYu. Galkova]*
ORCID 0000-0002-3381-1710

Кудрявцева Виктория Дмитриевна *[Victoria D. Kudryavtseva]*
ORCID 0000-0001-5088-1537

Щетинин Евгений Вячеславович *[Evgeny V. Shchetinin]*
ORCID 0000-0001-6193-8746

Современная антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий: приверженность пациентов в клинической практике

Скирденко Ю.П.[1,2]*, Николаев Н.А.[1], Переверзева К.Г.[3], Тимакова А.Ю.[1], Галус А.С.[3], Якушин С.С.[3]

[1] Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

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

[3] Рязанский государственный медицинский университет, Рязань, Россия

Цель. Изучить приверженность антикоагулянтной терапии пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).
Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование включено 99 больных с ФП высокого риска тромбоэмболических осложнений в г. Рязани и в г. Омске. Для изучения приверженности был использован вопросник количественной оценки приверженности лечению («КОП-25»). Вопросник позволяет оценить приверженность по трем основным параметрам в отдельности: приверженность лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению. Для целей исследования показатели приверженности менее 75 условных % расценивали как недостаточные, 75 условных % и более – как достаточные. Для оценки пищевых предпочтений и определения риска изменения активности варфарина использован опросник пищевых предпочтений. Опросник позволяет оценить риск алиментарного повышения (⩾30 баллов) и понижения (⩾60 баллов) активности варфарина, а также общий риск алиментарного изменения (⩾90 баллов) активности варфарина у каждого пациента с учетом объема и кратности употребления продуктов, влияющих на активность варфарина.
Результаты. После первого визита лечение антикоагулянтами получали 99% респондентов. По назначаемости среди антикоагулянтов лидировал ривароксабан (36,7%), 30,6% респондентов был назначен апиксабан, и почти в два раза реже по сравнению с ривароксабаном назначались дабигатран (17,3%) и варфарин (19,4%). Респонденты с наиболее высокими показателями приверженности лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению – это больные ФП, принимающие апиксабан. Наименьший уровень приверженность лекарственной терапии и модификации образа жизни был у респондентов, которым назначен ривароксабан, наименьший уровень приверженности медицинскому сопровождению – у респондентов, которым назначен варфарин. Количество лиц с достаточным уровнем приверженности не достигало и половины, только 43,9% пациентов были готовы принимать назначенные лекарства, и чуть больше трети (34,7%) согласились приходить на приемы к врачу в течение длительного времени. Но, несмотря на всю важность модификации образа жизни у больных с ФП, лишь 16,3% опрошенных заявили, что готовы отказаться от вредных привычек, снизить вес и вести более активный образ жизни. Доля лиц с достаточной приверженностью лекарственной терапии была наименьшей в группе принимающих ривароксабан (25,7%), меньше всего респондентов с достаточной приверженностью медицинскому сопровождению было в группе принимающих дабигатран (25%). Лишь каждый десятый пациент (11,1%), принимающий варфарин, имел достаточный уровень приверженности модификации образа жизни. 15% участников исследования имели повышенный риск алиментарного изменения активности варфарина.
Заключение. Среди пациентов двух региональных центров (г. Омск и г. Рязань) продемонстрирована достаточно низкая приверженность лекарственной терапии, модификации образа жизни, медицинскому сопровождению.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, прямые оральные антикоагулянты, фибрилляция предсердий, приверженность.

Для цитирования: Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Переверзева К.Г., Тимакова А.Ю., Галус А.С., Якушин С.С. Современная антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий: приверженность пациентов в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):49-55. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-03.

Modern Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation: Patient Adherence in Clinical Practice

Skirdenko Yu.P.[1,2]*, Nikolaev N.A.[1], Pereverzeva K.G.[3], Timakova A.Yu.[1], Galus A.S.[3], Yakushin S.S.[3]

[1] Omsk State Medical University, Omsk, Russia

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

[3] Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Aim. To assess the adherence of doctors and patients to anticoagulant therapy for atrial fibrillation (AF).
Materials and methods. An observational prospective study included 99 patients with AF at high risk of thromboembolic complications in Ryazan and Omsk. To study adherence, a questionnaire for quantitative assessment of treatment adherence ("QAA-25") was used. The questionnaire allows you to assess adherence by three main parameters separately: adherence to drug therapy, lifestyle modification and medical support. For the purposes of the study, adherence rates of less than 75% were regarded as insufficient, 75%. % or more as sufficient. To assess food preferences and determine the risk of changes in the activity of warfarin, a questionnaire of food preferences was used. The questionnaire allows you to assess the risk of alimentary increase (⩾30 points) and decrease (⩾60 points) of warfarin activity, as well as the overall risk of alimentary change (⩾90 points) of warfarin activity in each patient, taking into account the volume and frequency of consumption of products that affect the activity of warfarin.
Results. After the first visit, 99% of respondents received anticoagulant treatment. Rivaroxaban was the leader in prescribability among anticoagulants (36.7%). About a third of respondents were prescribed apixaban by a doctor (30.6%) and dabigatran (17.3%) and warfarin (19.4%) were prescribed almost twice as rarely as rivaroxaban. Respondents with the highest rates of adherence to drug therapy, lifestyle modification and medical support are AF patients taking apixaban. The respondents who were prescribed rivaroxaban had the lowest level of adherence to drug therapy and lifestyle modification. And the lowest level of commitment to medical support is among respondents who have been prescribed warfarin. The number of people with a sufficient level of commitment did not reach half. Only 43.9% were ready to take prescribed medications and slightly more than a third (34.7%) agreed to come to appointments for a long time. But, despite the importance of lifestyle modification in patients with AF, only 16.3%

of respondents said they were ready to give up bad habits, lose weight and lead a more active lifestyle. The proportion of people with sufficient adherence to drug therapy was the smallest in the group taking rivaroxaban (25.7%). The least number of respondents with sufficient commitment to medical support in the group taking dabigatran (25%). Only one in ten patients (11.1%) taking warfarin had a sufficient level of commitment to lifestyle modification. 15% of the study participants had an increased risk of alimentary changes in the activity of warfarin.
Conclusion. Assessment of adherence to anticoagulant therapy by doctors in two regional centers (Omsk and Ryazan) showed high prescribability of preventive antithrombotic therapy, which corresponds to modern therapeutic approaches. At the same time, patients demonstrated rather low levels of adherence to drug therapy, lifestyle modification, and medical support.

Keywords: anticoagulant therapy, direct oral anticoagulants, atrial fibrillation, adherence.

For citation: Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A., Pereverzeva K.G., Timakova A.Yu., Galus A.S., Yakushin S.S. Modern Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation: Patient Adherence in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):49-55. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-03.

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

Received/Поступила: 15.09.2021
Accepted/Принята в печать: 10.11.2021

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной аритмией [1-4], которой страдает около 34 миллионов человек во всем мире, [1,5] и, к сожалению, их количество продолжает расти [6]. ФП входит в группу лидирующих причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку без надлежащей терапии риск развития инсульта и иных тромбоэмболических осложнений увеличивается в 5 раз [7].

Лечение ФП до сих пор остается сложной задачей, поэтому продолжается разработка новых подходов к ведению таких пациентов [8, 9]. На данный момент основной акцент в лечении делается на профилактике тромбоэмболических осложнений у больных высокого риска, причем, в клинических рекомендациях [8, 9] прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) признаны препаратами первой линии, а варфарин, ранее считавшийся «золотым стандартом», утратил приоритет назначения. Однако результаты ряда исследований реальной клинической практики демонстрируют недостаточную назначаемость ПОАК при наличии абсолютных показаний [10, 11]. Линчак Р.М. с соавт. в 2014 г. изучили основные причины отказа врачей от назначения ПОАК [12]. Оказалось, что 85% опрошенных врачей между ПОАК и варфарином выбрали второй вариант, и лишь 12% врачей согласны использовать ПОАК для лечения своих больных. Нежелание использовать ПОАК практикующие доктора объясняли высокой стоимостью препаратов, малым (на тот момент) объемом данных по этим лекарственным средствам (ЛС) и невозможностью лабораторного контроля степени антикоагуляции. К 2021 г. в практическом здравоохранении накоплен значительный опыт работы с ПОАК, которые включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

На протяжении последних нескольких лет активно изучается влияние приверженности больных ФП на эффективность антикоагулянтной терапии. Так, в исследовании 2018 г. I. Hurtado-Navarro и соавт. с участием 100096 пациентов было выявлено, что у приверженных лечению пациентов в сравнении с недостаточно приверженными наблюдалось снижение общей смертности и частоты возникновения инсульта, однако уровень приверженности не влиял на риск развития кровотечений [13].

В 2020 г. D. Kim и соавт. на основе базы данных Корейской национальной службы медицинского страхования показали, что респонденты с достаточным уровнем приверженности имели более низкий риск тромбоэмболических осложнений и инфаркта миокарда [14], но по-прежнему уровень приверженности не коррелировал с риском развития кровотечений. Был определен оптимальный уровень приверженности, а именно, показано, что поддержание приверженности на уровне более 90% (доля охваченных дней) улучшает эффективность терапии ПОАК без ущерба для ее безопасности.

В ретроспективном когортном исследовании 2017 г. R.T. Borne и соавт. оценили связь между приверженностью и результатами терапии среди амбулаторных пациентов с ФП [15]. Были отобраны 2882 пациента с неклапанной ФП, которым назначалась терапия дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном в период с 2010 по 2015 гг. Доля лиц с недостаточным уровнем приверженности составила 28,8% в группе, принимающих дабигатран, 25,0% – ривароксабан и 22,8% – апиксабан. Среди пациентов, получавших дабигатран и ривароксабан, наблюдалась связь низкого уровня приверженности с увеличением риска летального исхода или инсульта.

Таким образом, степень приверженности коррелирует с риском развития неблагоприятных исходов

у пациентов с ФП, что указывает на необходимость рутинной оценки приверженности пациента с ФП и обеспечения ее достаточного уровня. Очевидна актуальность оценки уровня приверженности врачей и пациентов антитромботической терапии при ФП в настоящее время. Цель данной работы – изучить динамику антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и их приверженность лечению.

Материал и методы

В наблюдательное проспективное исследование включено 99 больных ФП высокого риска тромбоэмболических осложнений (47 [47,5%] женщин и 52 [52,5%] мужчины). Набор пациентов проводили в двух региональных центрах с 01.01.2020 по 01.06.2021 гг. В г. Рязань (ГБУРО «Областной клинический кардиологический диспансер») включено 46 человек (46,5%), в г. Омск (БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер») – 53 (53,5%). Осуществляя набор респондентов параллельно в двух независимых клиниках, авторы стремились дополнительно повысить объективность результатов исследования.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все респонденты, включенные в исследование, подписывали добровольное информированное согласие. Критерии включения: возраст старше 18 лет; наличие хотя бы одного эпизода ФП продолжительностью не менее 30 сек, зарегистрированного при электрокардиографии или мониторировании электрокардиограммы по Холтеру; риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc ⩾2 баллов у мужчин, ⩾3 баллов у женщин.

Критерии исключения: умеренный или тяжелый митральный стеноз, протезированный клапан сердца, внутрисердечный тромб; клиренс креатинина <15 мл/мин для ривароксабана или апиксабана, 30 мл/мин – для дабигатрана; гипертиреоз; инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения, возникшие менее чем за 6 мес до включения в исследование; абсолютные противопоказания к применению препаратов, изучаемых в исследовании.

На первом визите оценивали назначенную лечащим врачом по поводу ФП антикоагулянтную терапию, клинические особенности течения заболевания, приверженность лечению, риск алиментарных взаимодействий при приеме варфарина. Врачом-исследователем вмешательств не проводилось. На втором визите (не менее чем через 24 нед) оценивали эффективность антикоагулянтной терапии. В данной публикации представлены результаты анализа первого визита.

Для изучения приверженности был использован вопросник количественной оценки приверженности лечению («КОП-25») [16]. Вопросник позволяет оценить приверженность по трем основным параметрам в отдельности: приверженность лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению. Для целей исследования показатели приверженности <75 условных % расценивали как недостаточные, ⩾75 условных % – как достаточные. Достаточный уровень приверженности характеризуется как уровень приверженности, соответствующий ожидаемой эффективности и безопасности конкретного медицинского вмешательства.

Учитывая важность модификации образа жизни при приеме варфарина, прежде всего, связанную с необходимостью соблюдения диеты, был рассчитан риск алиментарного изменения активности варфарина с использованием опросника пищевых предпочтений [17]. Опросник позволяет оценить риск алиментарного повышения (⩾30 баллов) и понижения (⩾60 баллов) активности варфарина, а также общий риск алиментарного изменения (⩾90 баллов) активности варфарина у каждого пациента с учетом объема и кратности употребления продуктов, влияющих на активность варфарина.

Статистический анализ выполнен в программном пакете Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Произведен расчет средних величин с ошибкой среднего, критерия согласия Пирсона (Хи-квадрат). Критический уровень значимости p принимался равным 0,05, при $\chi 2$ более 3,841. С помощью исследования критерия согласия были выявлены значимые различия между нормальным и существующим распределением, в связи с чем были использованы непараметрические методы оценки (Mann-Whitney U test). Соотношения показателей выражены в процентах. Значения количественных признаков приведены в тексте как медиана (Me) и межквартильный диапазон [25%; 75%].

Результаты

Средний возраст респондентов составил 65,4±8,9 лет и был сопоставим для пациентов из Рязани и Омска, из которых 51,5% пациентов были ⩽65 лет (табл. 1).

Выборки из Омска и Рязани были сопоставимы по основным социально-демографическим и клиническим параметрам, но несколько различались по количеству включенных лиц с впервые выявленной и персистирующей формами ФП, а также по количеству лиц, перенесших инфаркт миокарда (табл. 2).

Все отобранные для участия пациенты (n=99) имели абсолютные показания к антикоагулянтной терапии. После первого визита лечение антикоагулянтами получали 98 респондентов (99%).

Table 1. General characteristics of samples
Таблица 1. Общая характеристика выборок

Параметр	Омск (n=46)	Рязань (n=53)
Возраст, лет	65 [60; 81]	66 [59; 79]
Рост, см	169 [162; 176]	170 [164; 178]
Вес, кг	88 [80; 103]	91 [83; 105]

Для всех сравнений p>0,05 (Mann-Whitney U-test)

При изучении назначенной антикоагулянтной терапии выявлено, что ривароксабан принимали 35,7% пациентов (n=35), апиксабан – 29,6% (n=29), дабигатран – 16,3% (n=16), варфарин – 18,4% (n=18).

Произведен расчет уровня приверженности респондентов по трем основным параметрам: приверженность лекарственной терапии, приверженность модификации образа жизни, приверженность медицинскому сопровождению (табл. 3). Оказалось, что респонденты с наиболее высокими показателями приверженности лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению – это больные ФП, принимающие апиксабан. Наименьший уровень приверженности лекарственной терапии и модификации образа жизни был у респондентов, которым назначен ривароксабан, а наименьший уровень приверженности медицинскому сопровождению отмечен у респондентов, которым назначен варфарин.

В группах пациентов, принимающих различные антикоагулянты, определено количество респондентов с достаточным (⩾75 условных %) уровнем приверженности (рис. 1). Оказалось, что количество лиц с достаточным уровнем приверженности не достигало и половины: только 43,9% были готовы принимать назначенные лекарства, 34,7% – приходить на приемы в течение длительного времени и, несмотря на всю важность модификации образа жизни у больных с ФП, лишь 16,3% были готовы отказаться от вредных привычек, снизить вес и вести более активный образ жизни. Доля лиц с достаточной приверженностью лекарственной терапии была наименьшей в группе принимающих ривароксабан, с достаточной приверженностью медицинскому сопровождению – в группе принимающих дабигатран, с достаточным уровнем приверженности модификации образа жизни – среди принимающих варфарин.

При изучении риска понижения или повышения активности варфарина (соответственно – риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений у лиц, которым варфарин потенциально может быть назначен) оказалось, что 28,3% (n=28) респондентов имели повышенный риск алиментарно-ассоциированного увеличения активности варфарина (т.е. по-

Table 2. Prevalence of various forms of atrial fibrillation and comorbidities
Таблица 2. Распространенность различных форм ФП и сопутствующие заболевания

Параметр	Общая выборка (n=99)	Рязань (n=46)	Омск (n=53)	p (критерий Pearson)
Формы ФП				
Впервые диагностированная ФП, n (%)	17 (17,2)	12 (26,1)	5 (9,4)	<0,001
Пароксизмальная ФП, n (%)	31 (31,3)	15 (32,6)	16 (30,2)	0,800
Персистирующая ФП, в т.ч. длительно, n (%)	42 (42,4)	15 (32,6)	27 (50,9)	<0,001
Постоянная ФП, n (%)	9 (9,1)	4 (8,7)	5 (9,4)	0,940
Сопутствующие заболевания				
АГ, n (%)	57 (57,9)	11 (23,9)	46 (86,8)	<0,001
ХСН, n (%)	88 (88,9)	40 (87)	48 (90,6)	0,850
Стенокардия, n (%)	27 (27,3)	8 (17,4)	19 (35,9)	<0,001
ПИКС, n (%)	12 (12,1)	7(15,2)	5 (9,4)	0,020
Сахарный диабет, n (%)	20 (20,2)	10 (21,7)	10 (18,9)	0,610
Ожирение, n (%)	64 (64,7)	30 (65,2)	34 (64,2)	0,980

ФП – фибрилляция предсердий, АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

Table 3. Level of adherence of respondents with different anticoagulant therapy (n=98)
Таблица 3. Уровень приверженности респондентов с различной антикоагулянтной терапией (n=98)

Параметр	Ривароксабан (n=35)	Апиксабан (n=29)	Дабигатран (n=16)	Варфарин (n=18)
Приверженность лекарственной терапии, условные %	58,3 [44,0; 78,0]	86,7 [56,2; 93,3]	66,7 [50,4; 80,5]	66,2 [44,0; 86,7]
Приверженность модификации образа жизни, условные %	45,3 [34,7; 63,9]	56,0 [46,0; 66,0]	49,7 [36,9; 72,2]	50,7 [42,2; 68,4]
Приверженность медицинскому сопровождению, условные %	62,2 [51,3; 77,8]	75,0 [56,0; 83,8]	65,8 [40,2; 80,7]	61,2 [46,0; 78,0]

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

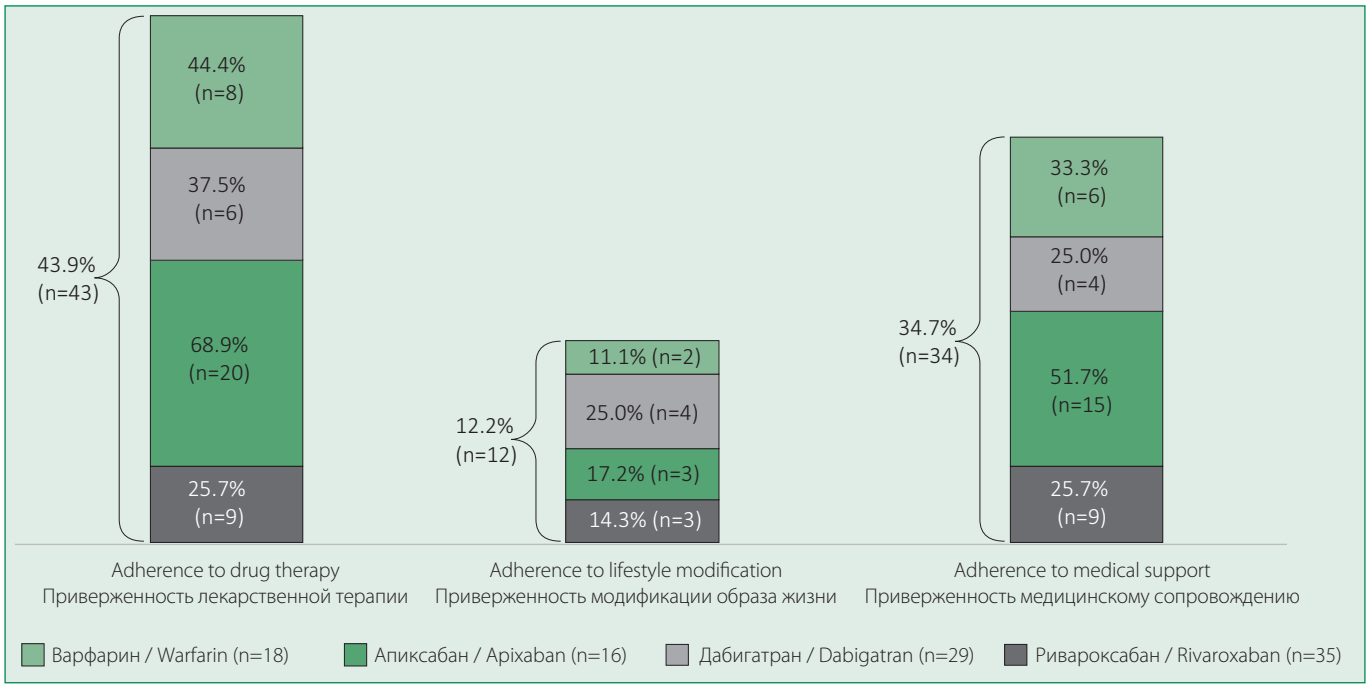


Figure 1. Proportion of respondents with a sufficient (≥75 conditional %) level of adherence in groups of various anticoagulant therapy (n=98)

Рисунок 1. Доля респондентов с достаточным (≥75 условных %) уровнем приверженности в группах различной антикоагулянтной терапии (n=98)

вышенный риск геморрагических осложнений), а повышенный риск понижения активности варфарина – 9,1% (n=9). Суммарный риск алиментарного изменения активности варфарина был повышен только у 15,2% (n=15) участников исследования, что обусловлено взаимной нейтрализацией совместно употребляемых продуктов, повышающих и понижающих активность варфарина. Соответственно, у 15,2% потенциальных потребителей варфарина имеются повышенные риски геморрагических и тромбоэмболических осложнений, связанные с особенностями рациона питания.

Обсуждение

По результатам проведенного исследования наблюдается положительная динамика назначаемости антикоагулянтов пациентам с ФП. В сравнении с исследованиями 2013 г. и даже 2020 г. охват больных ФП тромбопрофилактикой достиг почти максимально возможного уровня [10, 11, 18].

Исследование О.Ю. Коренновой и соавт. [10], проведенное в 2013 г. в г. Омске, показало, что только 4,3% пациентам была назначена необходимая антикоагулянтная терапия, причем, всем был назначен антагонист витамина К (варфарин). То есть, в 2013 г. ПОАК в клинической практике еще широко не использовались. Подобное исследование того же года, проведенное в г. Санкт-Петербурге [18], продемонстрировало несколько более высокие показатели назначаемости антитромботической терапии. На амбулаторном этапе 40% пациентов получали антикоагулянтную терапию, при этом преимущественно назначался варфарин (30,4%). В условиях кардиологического стационара антикоагулянтная терапия была назначена уже 74,4% пациентам, из которых 45,6% получали варфарин, 21,6% – ПОАК. В 2020 г. было опубликовано исследование, показавшее значительный рост частоты назначений современных ПОАК во врачебной практике [19]. На догоспитальном этапе антикоагулянтную терапию назначили 58,1% больным, из которых основная часть (44,3%) получала ПОАК. Во время стационарного лечения антикоагулянты получали уже 85,4% больных.

Оценка приверженности пациентов с ФП в нашем исследовании показала достаточную готовность к лекарственной терапии у 43,9%, медицинскому сопровождению – у 34,7% и модификации образа жизни – у 16,3%. В работе I. Hernandez и соавт. [20] 2019 г. менее 45% больных постоянно придерживались терапии, исследование того же года D. Kim и соавт. [14] выявило, что доля приверженных ПОАК составила 64%. В 2020 г. С.С. Бунова и соавт. [21] с использованием опросника количественной оценки приверженности лечению «КОП-25» [16] показали, что достаточная приверженность лечению и медицинскому сопровождению зарегистрирована лишь у трети пациентов, а достаточная приверженность модификации образа жизни – у четверти больных.

Анализ проводимой участникам настоящего исследования антикоагулянтной терапии в сравнении с результатами исследований прошлых лет демонстрирует у больных ФП положительную тенденцию как в отношении частоты использования антитромботических препаратов, соответствующих клиническим рекомендациям, так и в удельном весе ПОАК в структуре всех назначаемых антикоагулянтов. Это свидетельствует о высокой приверженности актуальным клиническим подходам в лечении больных ФП врачей клинических кардиологических центров, на базе которых было организовано исследование.

Такую динамику, вероятно, можно связать с активной работой профессиональных кардиологических сообществ, как отечественных, так и зарубежных, разработкой методических рекомендаций по назначению антикоагулянтов (позволяющих повысить информированность врачей) и накоплением опыта врачей в работе с ПОАК (увеличившего уровень доверия к некогда новым препаратам). За последние годы заметно изменился подход к профилактике тромбоэмболических осложнений в современных клинических рекомендациях, в которых стала четко прослеживаться тенденция к уходу от варфарина как «золотого стандарта» терапии. Следом за изменениями в клинических рекомендациях меняется и клиническая практика.

Стоит также отметить, что в связи с активным внедрением ПОАК отмечается значимое снижение назначаемости варфарина пациентам с неклапанной ФП, но такие больные все равно есть. В настоящем исследовании был рассчитан риск алиментарного изменения активности варфарина, этот критерий целесообразно определять при решении вопроса о возможности назначения этого препарата [22]. По полученным в настоящем исследовании данным, каждому седьмому респонденту варфарин не может быть назначен из-за высокого риска непрогнозируемого изменения его активности в связи с особенностями пищевых предпочтений.

Однако, несмотря на значимый рост назначения врачами антитромботической терапии, пациенты не демонстрируют аналогичной динамики в готовности к их приему. Приверженность лечению, прежде всего – лекарственной терапии и модификации образа жизни у больных ФП все еще остается недостаточной, что, в свою очередь, делает необходимыми оценку прогнозируемой эффективности назначаемой антикоагулянтной терапии с учетом низкой приверженности больных и последующую разработку более персонализированных алгоритмов лечения, учитывающих уровень приверженности лечению конкретного пациента. Согласно результатам настоящего исследования, количество пациентов с достаточной приверженностью по каждому из параметров не достигло половины исследовательской выборки, что, конечно же, диктует необходимость индивидуальной оценки приверженности пациента при назначении антикоагулянтной терапии. Более подробное изучение данного вопроса, вероятно, поможет максимально индивидуализированно подходить к назначению антикоагулянтов, что способно улучшить показатели приверженности к терапии со стороны пациентов, а значит – и улучшить эффективность лечения.

В 2020 г. был предложен алгоритм выбора между ПОАК и варфарином на основе оценки индивидуального уровня приверженности, когда этот выбор существует [22]. Мы полагаем, что в настоящее время требуются дальнейшие разработки алгоритмов назначения антитромботической терапии при ФП пациентам с недостаточным уровнем приверженности, учитывающие не только выбор между ПОАК и варфарином, который на данный момент уже не столь значим, как еще 2-5 лет назад, но и выбор конкретного антикоагулянтного препарата и других совместно используемых средств, влияющих на приверженность пациента.

Учитывая результаты настоящего исследования, следует признать, что основной реальной целью для улучшения профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП на данный момент является попытка управления приверженностью пациентов. При неуклонном росте приверженности врачей антикоагулянтам, ярко наблюдаемом в последние годы [10,11,14,18,20,21], рост приверженности пациентов их приему пока отсутствует.

Ограничения исследования. К ограничениям исследования следует отнести включение пациентов, находящихся на лечении в стационаре, что предполагает бóльшую тяжесть их состояния в сравнении с амбулаторными пациентами. С учетом небольшой численности изучаемой выборки пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, различия между группами антикоагулянтной терапии, полученные в ходе проведенного анализа, могут оказаться статистически незначимыми, что нужно учитывать при интерпретации результатов.

Заключение

Оценка приверженности антикоагулянтной терапии врачей в двух региональных центрах (г. Омск и г. Рязань) показала высокую назначаемость профилактической антитромботической терапии, которая соответствует современным лечебным подходам. При этом пациенты продемонстрировали достаточно низкие уровни приверженности лекарственной терапии, модификации образа жизни, медицинскому сопровождению. Авторы считают работу в области учета и управления приверженностью пациентов важным путем повышения эффективности тромбопрофилактики при ФП.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Омского государственного медицинского университета.

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

References / Литература

1. Roselli C, Rienstra M, Ellinor PT. Genetics of Atrial Fibrillation in 2020: GWAS, Genome Sequencing, Polygenic Risk, and beyond. Circ Res. 2020;127(1):21-33. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.316575.
2. Nesheiwat Z, Goyal A, Jagtap M. Atrial Fibrillation. 2020 Nov 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID:30252328 [cited 2021 Jun 15]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526072/.
3. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. Int J Stroke. 2021;16(2):217-21. DOI:10.1177/1747493019897870.
4. Kornej EJ, Benjamin EJ, Magnani JW. Atrial fibrillation: Global burdens and global opportunities. Heart. 2021;107(7):516-8. DOI:10.1136/heartjnl-2020-318480.
5. Storz MA, Helle P. Atrial fibrillation risk factor management with a plant-based diet: A review. J Arrhythm. 2019;35(6):781-8. DOI:10.1002/joa3.12254.
6. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21stCentury: Novel Methods and New Insights. Circ Res. 2020;127(1):4-20. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.316340.
7. Ardashev AV, Belenkov YN, Matsiukevich MC, Snezhitskiy VA. Atrial fibrillation and mortality: Prognostic factors and direction of prevention. Kardiologiia. 2021;61(2):91-8 (In Russ.) [Ардашев А.В., Беленков Ю.Н., Матюкевич М.Ч., Снежицкий В.А. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии. Кардиология. 2021;61(2):91-8]. DOI:10.18087/CARDIO.2021.2.N1348.
8. 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.
9. Atrial fibrillation and flutter. Clinical guidelines 2020 [cited 2021 Jun 15]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf (In Russ.) [Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 [цитировано 15.06.2021]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf].
10. Korennova OY, Maltsev SN. Atrial fibrillation in real clinical practice: lessons from a regionalregister. Difficult Patient. 2015;4(13):8-11 (In Russ.) [Коренннова О.Ю., Мальцев С.Н. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра. Трудный пациент. 2015;4(13):8-11].
11. Zvereva PI, Fedorin MM, Skirdenko YuP, Nikolaev NA. Antithrombotic therapy for non-valvular atrial fibrillation: problems of adequate choice. Medical Sciences. 2018;(2):9-14 (In Russ.) [Зверева П.И., Федорин М.М., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Антитромботическая терапия при неклапанной фибрилляции предсердий: проблемы адекватного выбора. Медицинские Науки. 2018;(2):9-14].
12. Linchak RM, Kompaniets OG, Nedbaikin AM, et al. What physicians think and know aboutantithrombotic therapy in atrial fibrillation. Kardiologiia. 2014;54(10):32-8 (In Russ.) [Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М., и др. Что думают и знают врачи об антитромботической терапии при фибрилляции предсердий? Кардиология. 2014;54(10):32-8]. DOI:10.18565/cardio.2014.10.32-38.
13. Hurtado-Navarro I, García-Sempere A, Rodríguez-Bernal C, et al. Estimating Adherence Based on Prescription or Dispensation Information: Impact on Thresholds and Outcomes. A Real-World Study With Atrial Fibrillation Patients Treated With Oral Anticoagulants in Spain. Front Pharmacol. 2018;9:1353. DOI:10.3389/fphar.2018.01353.
14. Kim D, Yang PS, Jang E, et al. The optimal drug adherence to maximize the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in real-world atrial fibrillation patients. Europace. 2020;22(4):547-57. DOI:10.1093/europace/euz273.
15. Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):236. DOI:10.1186/s12872-01706716.
16. Nikolaev NA, Skirdenko YuP. Russian universal questionnaire for quantitative assessment ofadherence to treatment (QAA-25). Clinical Pharmacology and Therapy. 2018;27(1):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;27(1):74-8].
17. Skirdenko YP, Nikolaev NA. Assessment of individual risk of food interactions while taking warfarin. Ter Arhiv. 2021;93(2):187-92 (In Russ.) [Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Оценка индивидуального риска пищевых взаимодействий на фоне приема варфарина. Терапевтический Архив. 2021;93(2):187-92]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200611.
18. Baranova EI, Soboleva AV, Aznauryan RS, et al. Adequacy of antithrombotic therapy for non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice. Atherothrombosis. 2015;(1):16-23 (In Russ.) [Баранова Е.И., Соболева А.В., Азнаурян Р.С., и др. Адекватность антитромботической терапии при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной клинической практике. Атеротромбоз. 2015;(1):16-23].
19. 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/cardio.2020.4.n1023.
20. Hernandez I, He M, Chen N, et al. Trajectories of Oral Anticoagulation Adherence Among Medicare Beneficiaries Newly Diagnosed With Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2019;8(12):27-9. DOI:10.1161/JAHA.118.011427.
21. Bunova SS, Zhernakova NI, Skirdenko YP, Nikolaev NA. Adherence to therapy, lifestyle modification and medical support of cardiovascular patients. Cardiovasc Ther Prev. 2020;19(6):38-42 (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):38-42.] DOI:10.15829/1728-8800-2020-2665.
22. Skirdenko YP, Nikolaev NA. Algorithm for the choice of anticoagulant for patients with atrialfibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(2):199-205 (In Russ.) [Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Алгоритм выбора антикоагулянта для больных фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(2):199-205]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-1.

About the Authors/Сведения об авторах:
Скирденко Юлия Петровна *[Yulia P. Skirdenko]*
eLibrary SPIN 6719-2581, ORCID 0000-0002-6225-2444
Николаев Николай Анатольевич *[Nikolai A. Nikolaev]*
eLibrary SPIN 8807-9519, ORCID 0000-0002-3758-4930
Переверзева Кристина Геннадьевна *[Kristina G. Pereverzeva]*
eLibrary SPIN 4995-1465, ORCID 0000-0001-6141-8994
Тимакова Арина Юрьевна *[Arina Yu. Timakova]*
eLibrary SPIN 6597-3179, ORCID 0000-0002-0827-9291
Галус Анна Сергеевна *[Anna S. Galus]*
ORCID 0000-0002-6328-1044
Якушин Сергей Степанович *[Sergey S. Yakushin]*
eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0002-1394-3791

Анализ влияния применения комбинированной терапии ривароксабаном в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца на достижение целевого показателя по снижению смертности от болезней системы кровообращения федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями»

Журавлева М.В.[1,2], Панов А.В.[3], Куксенок А.Р.[4,5]*

[1] Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия

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

[3] Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

[4] Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации, Москва, Россия

[5] АО Байер, Москва, Россия

Цель. Оценить влияние применения комбинированной терапии ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и высоким риском тромботических событий на целевые показатели по снижению смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в Российской Федерации.

Материалы и методы. Проведено моделирование в MS Excel, которое включало в себя следующие этапы: рассчитана численность популяции пациентов со стабильной ИБС, которым возможно назначение комбинированной терапии ривароксабаном и АСК; рассчитано число смертей по причине БСК в текущем сценарии (пациенты получают монотерапию АСК) и моделируемом сценарии (часть пациентов переходит с монотерапии АСК на комбинированную терапию); проведена оценка влияния количества предотвращенных смертей при применении комбинированной терапии на целевые показатели по снижению смертности от БСК в Российской Федерации в целом и по субъектам к 2024 году; устойчивость результатов была проверена с помощью анализа чувствительности.

Результаты. Расчетная численность целевой популяции пациентов со стабильной ИБС, которым может быть назначена комбинированная терапия, составила 1,08 млн. пациентов. По результатам анализа было выявлено, что при перераспределении пациентов с монотерапии АСК на комбинированную терапию число предотвращенных смертей в 2022 году составит 973 случая, в 2023 г. – 1622 случая, в 2024 г. – 3245 случаев, что позволит достигнуть 6,7%, 7,4% и 11,1% от поставленного целевого показателя по снижению смертности от БСК в соответствующие годы. В то же время было показано, что постепенное перераспределение пациентов с монотерапии на комбинированную терапию может привести к сокращению числа случаев инсульта и инфаркта миокарда в 2022 г. на 973 и 649 случаев, в 2023 г. – 1622 и 1082 случаев, а в 2024 г. – 3245 и 2163 случаев соответственно. Выводы исследования были подтверждены устойчивыми результатами анализа чувствительности.

Заключение. Полученные результаты показали, что применение комбинированной терапии ривароксабаном в сочетании с АСК у пациентов со стабильной ИБС высокого тромботического риска позволит достичь до 11,1% от поставленного целевого показателя по снижению смертности от БСК к 2024 г., а также может потенциально влиять на выполнение показателя по снижению смертности от цереброваскулярных заболеваний за счет снижения количества инсультов. Таким образом, данная терапия может быть рекомендована для льготного лекарственного обеспечения пациентов со стабильной ИБС высокого тромботического риска в рамках региональных программ, а также более широкого применения в условиях утвержденной «Программы по лекарственному обеспечению пациентов высокого риска сердечно-сосудистых событий» для выполнения поставленных целей по снижению смертности от БСК в Российской Федерации.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», смертность от болезней системы кровообращения, инсульт, инфаркт, ацетилсалициловая кислота, ривароксабан.

Для цитирования: Журавлева М.В., Панов А.В., Куксенок А.Р. Анализ влияния применения комбинированной терапии ривароксабаном в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца на достижение целевого показателя по снижению смертности от болезней системы кровообращения федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):56-66. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-07.

The Impact of Combination Therapy with Rivaroxaban and Acetylsalicylic Acid in Patients with Coronary Heart Disease on the Achievement of the Target for Reducing Mortality from Cardiovascular Diseases of the Federal Project "Fight against Cardiovascular Diseases"

Zhuravleva M.V.[1,2], Panov A.V.[3], Kuksenok A.R.[4,5]*

[1] Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

[2] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

[3] Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

[4] Financial University under the Government of the Russian Federation, Department of Mathematics, Moscow, Russia

[5] JSC Bayer, Russia

Aim. To assess the outcomes of combination therapy with rivaroxaban and acetylsalicylic acid (ASA) in patients with stable coronary artery disease (CAD) and a high risk of thrombotic events on the set targets of Ministry of Health for reduction of cardiovascular mortality in Russia.
Material and methods. The development of the model for analysis in MS Excel included the following stages: calculation of the population of patients with stable CAD who can be treated with combination therapy (rivaroxaban and ASA); calculation of the number of deaths due to cardiovascular disease (CVD), number of strokes and myocardial infarction (MI) in the current scenario (patients receive monotherapy with ASA) and simulated scenario (some patients switch from monotherapy to combination therapy); estimation the impact of the number of avoided cases of deaths due to combination therapy on set target for reducing CVD mortality in 2024 year; sensitivity analysis to assess the sustainability of outcomes.
Results. Total number of eligible patients for combination therapy was estimated as 1.08 million patients. Based on the simulation results, it was determined that with the reallocation of patients from monotherapy with ASA to combination therapy with rivaroxaban and ASA, the number of avoided deaths in 2022 will be 973 cases, in 2023 – 1,622 cases, in 2024 – 3,245 cases, which will make it possible to reach 6.7%, 7.4% and 11.1% of the set target for reduction of mortality from CVD in the respective years. In addition, the gradual reallocation of patients from monotherapy to combination therapy might decrease the cases of stroke and MI in 973 and 649 cases by 2022, 1,622 and 1,082 cases by 2023, and 3 245 and 2 163 cases by 2024 year, respectively. Sensitivity analysis showed that outcomes are sustainable.
Conclusion. The use of combination therapy of rivaroxaban and ASA in patients with stable CAD and high thrombotic risk will allow to achieve up to 11.1% of the set target for reduction of mortality from CVD by 2024 in Russia and can also potentially impact on another set target for reduction mortality from cerebrovascular diseases by reducing the number of strokes. Thereby, this therapy can be considered for drug provision programmes for patients with stable CAD and high thrombotic risk to fulfill the goals to reduce mortality from CVD.

Key words: coronary artery disease, federal project "Fight against cardiovascular diseases", cardiovascular death, stroke, myocardial infarction, acetylsalicylic acid, rivaroxaban.

For citation: Zhuravleva M.V., Panov A.V., Kuksenok A.R. The Impact of Combination Therapy with Rivaroxaban and Acetylsalicylic Acid in Patients with Coronary Heart Disease on the Achievement of the Target for Reducing Mortality from Cardiovascular Diseases of the Federal Project "Fight against Cardiovascular Diseases". *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):56-66. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-07.

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

Received/Поступила: 21.01.2022
Accepted/Принята в печать: 31.01.2022

Введение

Во всем мире более 523 млн человек страдают болезнями системы кровообращения (БСК) [1]. Потери населения в связи с БСК достигают почти 18 млн человек ежегодно, что составляет до одной трети среди всех причин смерти и определяет данную группу заболеваний как одну из основных причин смертности [2]. В Российской Федерации БСК занимают первое место в структуре смертности населения. Так, по данным государственной статистики в 2020 г. БСК стали причиной смерти в 43% зарегистрированных случаев, из них более половины случаев (54%) приходилось на ишемическую болезнь сердца (ИБС), 14,4% – на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и 6,2% – на инфаркт миокарда (ИМ) [3]. В Российской Федерации до 30% среди впервые признанных случаев инвалидности приходится на сердечно-сосудистые заболевания [4]. Помимо высоких затрат системы здравоохранения на лечение и реабилитацию пациентов с БСК, около половины всех расходов от бремени БСК составляют экономические потери из-за высокого уровня инвалидизации и утраты трудоспособности [1,5-7]. Учитывая данное бремя для населения и государства в целом, с 2018 г. в Российской Федерации реализуется федеральная программа «Развитие здравоохранения» (далее Программа), одной из основных задач которой является снижение смертности от БСК к 2024 г. [8].

Для выполнения поставленных задач согласно постановлению Правительства от 30.11.2019 № 1569 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (ППП№1569) с 2020 г. были выделены субсидии для 84 субъектов (за исключением г. Москвы) в размере 10,15 млрд рублей ежегодно на период 2020-2022 гг. [9]. Эти средства предназначены для обеспечения лекарственной терапией пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, перенесших ОНМК, ИМ, а также лиц, которым были выполнены сердечно-сосудистые операции (аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий и катетерная аблация) [9,10]. Предоставление терапии в соответствии с ППП№1569 осуществляется по утвержденному перечню лекарственных препаратов, включающих 23 международных непатентованных наименования (МНН), в течение одного года после указанных событий при условии постановки пациента на диспансерный учет по причине одного из указанных выше событий [9,10].

По итогам 2020 г., несмотря на ограничения по доступности плановой медицинской помощи и диспансерному наблюдению в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19 в стране, более 450 тыс. пациентов получили лекарственные препараты бесплатно согласно ППП№1569 [11]. Соответствующее обеспечение пациентов было решено продлить до 2024 г. [12,13], а 29 июля 2021 г. было опубликовано постановление Правительства, согласно которому доступ к терапии за счет средств Программы получили пациенты и на второй год лечения после постановки на диспансерный учет [14].

Выбор указанных категорий пациентов для обеспечения лекарственной терапией был обусловлен высокими рисками сердечно-сосудистых событий. Наибольший вклад в смертность от БСК вносят хронические заболевания сердечно-сосудистой системы [15], так, например, более половины случаев смертей по причине БСК приходится на ИБС [3]. Несмотря на то, что хроническая ИБС отсутствует в перечне нозологий в рамках ППП№1569, часть данных пациентов смогли получить лекарственную терапию по Программе в 2020 г., а именно – пациенты, страдающие ИБС, после ОНМК, ИМ и кардиологических операций [10,16].

В связи со значительным ростом смертности от БСК в 2020 г. целевые показатели Программы, утвержденные в 2017 г., были пересмотрены в сторону их уменьшения. Согласно новой редакции Программы целевой индикатор по снижению смертности от БСК составил 555 случаев на 100 тыс. населения в 2024 г., что на 23% меньше первоначального значения (450 случаев на 100 тыс. чел.) [13]. Несмотря на существенное снижение целевого показателя, задачи по сокращению смертности от БСК и повышению ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2030 г. [17] являются достаточно амбициозными, особенно в условиях значительного увеличения смертности от БСК на 12,3% в 2020 г. по сравнению с 2019 г., когда общая численность смертей по причине БСК составила 938 тыс. чел., или 641 на 100 тыс. населения [3]. Для выполнения поставленных задач по достижению целевых показателей необходимо дальнейшее совершенствование медицинской помощи в части повышения ее доступности и качества для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Принимая во внимание вклад ИБС в общую смертность от БСК, следует продолжить дальнейшее внедрение системы управления сердечно-сосудистыми рисками для таких пациентов, что может быть достигнуто путем расширения возможностей льготного лекарственного обеспечения пациентов. Кроме того, необходимость контроля смертности от ИБС была подчеркнута появлением нового целевого показателя Программы – «Снижение смертности населения от ишемической болезни сердца до 287,3 на 100 тыс. населения к 2024 г.» [13].

Согласно утвержденным в 2020 г. клиническим рекомендациям по лечению ИБС, разработанным Российским кардиологическим обществом, терапия, направленная на профилактику сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, предполагает назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК), а для пациентов с высоким риском тромботических осложнений[1] и низким риском кровотечений рекомендуется усиление антитромботической терапии АСК препаратом антикоагулянтного действия – ривароксабаном [16]. Включение данной терапии в новую редакцию клинических рекомендаций было обусловлено положительными результатами двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) III фазы COMPASS, в котором ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут в комбинации с АСК продемонстрировал высокую эффективность в отношении первичной конечной точки исследования, показав статистически значимое снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти, инсульта и ИМ на 24% в сравнении с монотерапией АСК (относительный риск [ОР] 0,76, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,66-0,86, p<0,001) [18]. В то же время наблюдалось статистически значимое снижение риска смерти по причине БСК на 22% (ОР 0,78, 95% ДИ 0,64-0,96, p=0,02) и риска инсульта – на 42 % (ОР 0,58, 95% ДИ 0,44-0,76, p<0,001) [19]. При оценке подгруппы пациентов с ИБС и инсультом в анамнезе было выявлено, что исследуемая терапия статистически значимо снижала риск развития повторного ишемического инсульта на 67% в сравнении с монотерапией АСК (ОР 0,33; 95% ДИ 0,14-0,77, p=0,01) [20].

Таким образом, принимая во внимание поставленные задачи по повышению ожидаемой продолжительности жизни и внедрению лекарственного обеспечения пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, цель данного исследования – оценить влияние применения комбинированной терапии ривароксабаном и АСК у пациентов со стабильной ИБС и высоким риском тромботических событий на обновленные в 2021 году целевые показатели по снижению смертности от БСК в целом по Российской Федерации и по субъектам на 2022-2024 гг.

Материал и методы

Для поставленной цели была разработана модель в MS Excel с применением методики расчетов, особенности которых представлены ниже в соответствующих разделах.

Методика расчета целевой популяции пациентов

Как было указано выше, комбинированная терапия ривароксабаном в сочетании с АСК рекомендована пациентам со стабильной ИБС и высоким риском тромботических осложнений, а также невысоким рис-

[1] Пациенты после ИМ или с многососудистым коронарным атеросклерозом в сочетании с атеросклеротическим поражением других сосудистых бассейнов, возрастом >65 лет или как минимум с двумя из следующих факторов риска: курение, сахарный диабет, нетяжелая хроническая сердечная недостаточность в анамнезе, нелакунарный ишемический инсульт в анамнезе, хроническая болезнь почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м^2.

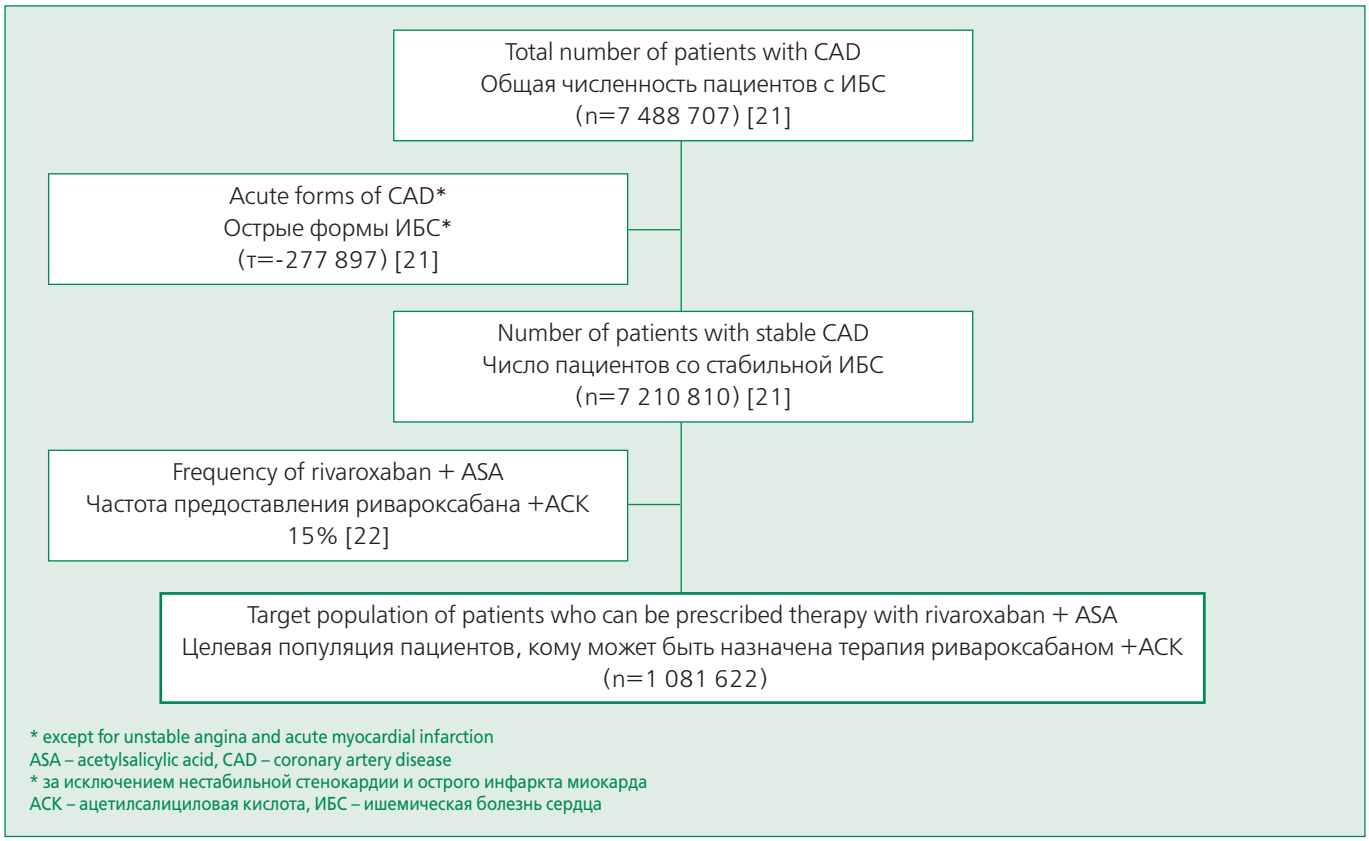


Figure 1. Algorithm for calculating the size of the target population in the Russian Federation
Рисунок 1. Алгоритм расчета численности целевой популяции в Российской Федерации

ком кровотечений [16]. Для оценки численности целевой популяции пациентов (рис. 1), которым возможно назначение комбинированной терапии ривароксабаном и АСК, на первом этапе расчета использовали данные федеральной статистики по распространенности ИБС в 2020 г. за вычетом острых форм (ИМ и нестабильная стенокардия) [21]. Далее учли частоту предоставления ривароксабана, которая согласно проекту стандарта по оказанию медицинской помощи пациентам со стабильной ИБС составляет 0,15 [22].

Таким образом, численность целевой популяции пациентов со стабильной ИБС, кому может быть назначена терапия ривароксабаном и АСК, по всей Российской Федерации может составить1,08 млн. чел. Для оценки размера популяции на 2022-2024 гг. был применен подход «закрытой когорты», согласно которому число пациентов в популяции оставалось неизменным в течение выбранного периода.

В исследовании оценивались два сценария: текущий сценарий (все пациенты получают монотерапию АСК) и моделируемый сценарий (постепенный переход пациентов на комбинированную терапию до достижения к третьему году частоты предоставления 0,15 [22]). Распределение численности пациентов по видам терапии для каждого сценария по годам представлено в табл. 1.

Согласно предполагаемому распределению численности пациентов, в моделируемом сценарии доля комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в 1-й год составила 30%, во 2-й год – 50% и в 3-й год – 100%. Таким образом, вся расчетная целевая популяция пациентов со стабильной ИБС и высоким риском тромботических осложнений, а также невысоким риском кровотечений, может быть обеспечена необходимой комбинированной терапией ривароксабаном и АСК.

Указанные алгоритмы расчета целевой популяции и распределения пациентов по методам лечения были также использованы для оценки влияния на целевые показатели по снижению смертности от БСК в субъектах Российской Федерации, установленные региональными программами «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», пересмотр которых должен был быть проведен до 1 июля 2021 г. с учетом изменений показателей по Российской Федерации в рамках Федерального проекта «Развитие здравоохранения». Поиск утвержденных показателей проводился в сети Интернет, а также с применением компьютерной справочной правовой системы «Консультант Плюс».

Table 1. Distribution of patients by type of therapy for the current and simulated scenarios
Таблица 1. Распределение пациентов по видам терапии для текущего и моделируемого сценариев

Год	АСК		РИВ+АСК		Всего пациентов (n)
	%	Пациенты (n)	%	Пациенты (n)	
Текущий сценарий					
2022	100	1 081 622	0	0	1 081 622
2023	100	1 068 642	0	0	1 068 642
2024	100	1 055 663	0	0	1 055 663
Моделируемый сценарий					
2022	70	757 135	30	324 486	1 081 622
2023	50	531 725	50	537 598	1 069 323
2024	0	0	100	1 057 480	1 057 480

АСК – ацетилсалициловая кислота, РИВ – ривароксабан

Table 2. Calculation of the number of deaths due to cardiovascular diseases that should be prevented for the period 2022-2024 for the Russian Federation
Таблица 2. Расчет числа смертей по причине БСК, которые должны быть предотвращены за период 2022-2024 гг. по Российской Федерации

Значение целевых показателей	2022 г.	2023 г.	2024 г.
Смертность от БСК, случаев на 100 тыс. человек (относительный показатель)	590	575	555
Смертность от БСК на все население, случаи (абсолютное значение)*	862 409	840 483	811 249
Прогнозируемая смертность от БСК, случаи**	877 026	862 409	840 483
Необходимое сокращение случаев смерти от БСК для достижения целевого показателя по сравнению с предыдущим периодом, случаи (%)	-14 617 (-1,7)	-21 926 (-2,5)	-29 234 (-3,5)

*расчет показателя «Смертность от БСК (абсолютное значение)» проводился путем умножения численности населения Российский Федерации по состоянию на 01.01.2021 [13] на целевой показатель смертности от БСК на 100 тыс. человек в соответствующем году; ** расчет показателя «прогнозируемая смертность от БСК» проводился на основе допущения о достижении поставленного целевого показателям за предыдущий год

БСК – болезни системы кровообращения.

Методика расчета числа смертей из-за БСК, которые должны быть предотвращены для достижения утвержденного целевого показателя Федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» в 2022-2024 гг.

На основании данных о численности населения на 1 января 2021 г. [23] и федеральных целевых показателей Программы по смертности от БСК на 100 тыс. человек [13] были рассчитаны абсолютные значения целевого показателя смертности от БСК для 2022, 2023 и 2024 гг. (табл. 2). При этом условно было принято, что целевые показатели будут достигаться ежегодно и, соответственно, в каждом последующем году смертность от БСК составит целевое значение смертности предыдущего года. Например, для оценки прогнозируемой смертности в 2022 г. было сделано допущение, что целевой показатель 2021 г. был достигнут, и прогнозируемая смертность от БСК за этот год составит 600 смертей на 100 тыс. чел. [13], или 877026 случаев на все население.

Таким образом, для достижения поставленных целевых показателей на 2022-2024 гг. требуется снижение числа смертей от БСК в 2022 г. – на 14,6 тыс., в 2023 г. – на 21,9 тыс. и в 2024 г. – на 29,2 тыс., что составляет разницу с прогнозируемой смертностью на 1,7%, 2,5% и 3,5% соответственно.

Методика расчета достижения целевого показателя федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями»: снижение смертности от БСК при применении комбинированной терапии

Для расчета количества смертей, которые можно предотвратить при применении ривароксабана в сочетании с АСК, использовались данные РКИ COMPASS, согласно которым добавление ривароксабана к АСК приводило к значимому снижению частоты сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС [19].

Для оценки предотвращенных смертей от БСК в целевой популяции был проведен расчет разницы в количестве событий в год для моделируемого и текущего сценария с учетом постепенного увеличения доли назначения комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в соответствии с данными табл. 1.

Table 3. Data on the effectiveness of therapy in RCT COMPASS [19]
Таблица 3. Данные по эффективности терапии в РКИ COMPASS [19]

Сердечно-сосудистые события у пациентов с ИБС	Эффективность терапии, доля событий в год (%)		Ривароксабан + АСК в сравнении с АСК
	АСК	Ривароксабан +АСК	ОР (95% ДИ)
Частота случаев смертности от БСК	1,2	0,9	0,78 (0,64-0,96)
Частота случаев инсульта	0,8	0,5	0,58 (0,44-0,76)
Частота случаев инфаркта миокарда	1,2	1,0	0,86 (0,70-1,05)

ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, АСК – ацетилсалициловая кислота, БСК – болезни системы кровообращения, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Table 4. The impact of combination therapy with rivaroxaban and acetylsalicylic acid in patients with coronary artery disease on the achievement of the target for reducing cardiovascular mortality in the Russian Federation by 2024
Таблица 4. Влияние применения ривароксабана в сочетании с АСК у пациентов с ИБС на целевой показатель «снижение смертности от БСК» по Российской Федерации к 2024 г.

Год	Количество случаев смерти от БСК у пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию						Снижение количества смертей от БСК при переводе пациентов с текущего на моделируемый сценарий		Процент достижения целевого показателя по снижению смертности от БСК (%)
	Текущий сценарий (n)			Моделируемый сценарий (n)					
	АСК	РИВ + АСК	Всего	АСК	РИВ + АСК	Всего	n	%	
2022	12 979	0	12 979	9 086	2 920	12 006	973	7,5	6,7
2023	12 979	0	12 979	6 490	4 867	11 357	1 622	12,5	7,4
2024	12 979	0	12 979	0	9 735	9 735	3 245	25,0	11,1

АСК – ацетилсалициловая кислота, РИВ – ривароксабан, БСК – болезни системы кровообращения

Оценка влияния применения комбинированной терапии на достижение показателя по снижению смертности от БСК рассчитывалась как отношение числа предотвращенных смертей при применении комбинированной терапии ривароксабаном с АСК к необходимому числу предотвращенных случаев смерти соответствующего года для достижения целевого показателя.

Дополнительно был проведен расчет количества случаев инсульта и ИМ, которые возможно предотвратить при переводе пациентов целевой популяции с текущего на моделируемый сценарий. Расчет был проведен на основании результатов РКИ COMPASS (табл. 3), где частота развития инсульта и ИМ была ниже в группе применения комбинированной терапии в сравнении с монотерапией АСК [19].

Анализ чувствительности

В целях оценки устойчивости полученных результатов исследования по влиянию на достижение целевого показателя по снижению смертности от БСК был проведен однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности. В рамках данного анализа изменялись следующие вводные параметры построенной модели: целевая популяция пациентов со стабильной ИБС, кому может быть назначен ривароксабан в комбинации с АСК; показатель по снижению смертности от БСК в группе комбинированной терапии. Уровень неопределенности для исследуемых параметров был задан на уровне 10%. Таким образом, изменение базового значения параметра составляло ±10%.

Результаты

Анализ влияния применения комбинированной терапии ривароксабаном в сочетании с АСК у пациентов со стабильной ИБС на достижение целевого показателя по снижению смертности от БСК

По результатам проведенного анализа было выявлено, что в 2022 г. при перераспределении трети пациентов с ИБС с монотерапии АСК на комбинированную терапию ривароксабана с АСК число предотвращенных смертей составит 973 случая, что снизит уровень смертности от БСК на 7,5% в данной популяции и позволит достигнуть 6,7% от поставленного целевого показателя по снижению смертности от БСК. При переводе половины пациентов с ИБС на усиленную антитромботическую терапию в 2023 г. сокращение смертности от БСК может составить 1622 случая или 12,5%. При этом выполнение целевого показателя в данном году возможно до 7,4%. Согласно полученным результатам в 2024 г. при перераспределении всех

Table 5. The impact of combination therapy with rivaroxaban and acetylsalicylic acid in patients with coronary artery disease on the achievement of the target for reducing cardiovascular mortality in the subjects of the Russian Federation by 2024

Таблица 5. Влияние применения ривароксабана в сочетании с АСК у пациентов с ИБС на целевой показатель «снижение смертности от БСК» по субъектам Российской Федерации к 2024 г.

Субъект	Снижение количества смертей от БСК при переводе пациентов с текущего на моделируемый сценарий (n)			Процент достижения целевого показателя по снижению смертности от БСК (%)		
	2022	2023	2024	2022	2023	2024
Брянская область	7	11	22	2,9	4,8	9,5
Волгоградская область	23	39	78	5,1	8,5	22,7
Воронежская область	21	35	70	5,4	9,0	18,1
Еврейский АО	0	1	1	0,4	0,6	1,2
Забайкальский край	7	12	23	0,7	22,0	44,0
Ивановская область	3	4	9	1,5	2,6	5,1
Иркутская область	12	20	39	2,7	1,8	19,6
Кабардино-Балкарская Республика	2	4	8	2,6	4,3	8,7
Калужская область	5	8	17	2,5	4,2	8,5
Кемеровская область	15	25	50	3,1	5,2	10,4
Кировская область	9	15	29	3,6	6,0	5,9
Магаданская область	0	1	1	0,9	2,0	6,8
Московская область	42	69	139	4,1	6,8	13,6
Нижегородская область	26	43	85	5,1	8,4	16,8
Новосибирская область	11	19	38	2,3	3,9	7,7
Омская область	13	22	44	2,3	7,8	15,6
Оренбургская область	14	23	47	3,6	6,0	12,0
Орловская область	7	12	24	2,5	5,5	6,6
Пензенская область	17	28	56	5,8	9,6	19,2
Псковская область	4	7	14	1,4	2,3	6,6
Республика Адыгея	2	4	8	3,1	5,2	10,4
Республика Алтай	2	3	5	5,7	9,5	25,4
Республика Башкортостан	27	45	90	4,8	7,9	15,9
Республика Дагестан	11	18	37	6,1	10,2	20,5
Республика Калмыкия	1	2	4	3,5	5,8	15,3
Республика Крым	28	47	94	5,6	9,4	18,7
Республика Марий Эл	3	4	8	2,7	4,5	9,1
Республика Хакасия	2	4	7	2,3	3,8	7,6
Ростовская область	24	40	79	9,2	5,6	11,1
Самарская область	21	35	70	4,6	7,6	15,2
Сахалинская область	2	3	6	18,1	30,2	78,2
Свердловская область	12	20	39	1,4	1,1	3,7
Ставропольский край	17	28	57	2,2	3,6	9,7
Тамбовская область	7	12	25	4,5	7,5	14,9
Томская область	4	6	13	2,5	4,2	8,4
Тульская область	13	22	43	4,7	7,8	15,6
Тюменская область	11	18	36	2,1	3,6	7,1
Удмуртская Республика	11	18	36	5,1	8,5	17,0
Ульяновская область	7	12	25	2,4	4,1	38,8
Хабаровский край	10	17	34	2,7	4,5	11,9
Ханты-Мансийский АО – Югра	5	9	18	4,7	7,9	15,7
Чувашская Республика	8	14	28	5,1	8,4	16,9
Ямало-Ненецкий АО	2	3	6	6,2	10,3	20,6

БСК – болезни системы кровообращения, АО – автономный округ

Table 6. Effect of rivaroxaban in combination with ASA on the incidence of stroke in patients with coronary artery disease
Таблица 6. Влияние применения ривароксабана в сочетании с АСК на частоту развития случаев инсульта у пациентов с ИБС

	Количество случаев инсульта у пациентов с ИБС, принимающих антитромботическую терапию (n)						Снижение количества случаев инсульта при переводе пациентов с текущего на моделируемый сценарий (n)
	Текущий сценарий			Моделируемый сценарий			
Год	АСК	РИВ + АСК	Всего	АСК	РИВ + АСК	Всего	
2022	8 653	0	8 653	6 057	1 622	7 680	973
2023	8 653	0	8 653	4 326	2 704	7 031	1 622
2024	8 653	0	8 653	0	5 408	5 408	3 245

АСК – ацетилсалициловая кислота, РИВ – ривароксабан, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Table 7. Effect of rivaroxaban in combination with ASA on the incidence of myocardial infarction in patients with coronary artery disease
Таблица 7. Влияние применения ривароксабана в сочетании с АСК на частоту развития случаев ИМ у пациентов с ИБС

	Количество случаев инфаркта у пациентов с ИБС, принимающих антитромботическую терапию (n)						Снижение количества случаев инсульта при переводе пациентов с текущего на моделируемый сценарий (n)
	Текущий сценарий			Моделируемый сценарий			
Год	АСК	РИВ + АСК	Всего	АСК	РИВ + АСК	Всего	
2022	12 979	0	12 979	9 086	3 245	12 330	649
2023	12 979	0	12 979	6 490	5 408	11 898	1 082
2024	12 979	0	12 979	0	10 816	10 816	2 163

АСК – ацетилсалициловая кислота, РИВ – ривароксабан, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда.

пациентов с монотерапии на комбинированную терапию сокращение смертности от БСК составит 3245 случаев или 25%, что может составить 11,1% от установленного целевого показателя по снижению смертности от БСК за указанный период (табл. 4).

Аналогичным способом были рассчитаны результаты для субъектов с учетом утвержденных на региональном уровне программ «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (табл. 5). Поиск утвержденных программ проводили в сети Интернет, а также с использованием программы «Консультант Плюс». По результатам поиска были обнаружены новые утвержденные показатели в 66 субъектах, из них только 43 субъекта имеют промежуточные утвержденные индикаторы на 2021, 2022, 2023 гг. Субъекты, чьи показатели не были пересмотрены на момент проведения поиска 05.09.2021 (19 субъектов), а также субъекты, у которых не было данных о промежуточных значениях индикатора (23 субъект), были исключены из расчетов. Таким образом, данное исследование оценивало степень влияния применения комбинированной терапии на целевые показатели по снижению смертности по причине БСК в 43 субъектах (табл. 5). Целевая популяция в субъектах рассчитывалась исходя из данных по заболеваемости в соответствующих субъектах.

В результате в 19 из 43 субъектов Российской Федерации за счет применения комбинированной терапии ривароксабаном в сочетании с АСК к 2024 г. достижение целевого показателя по снижению смертности от БСК составит более 15%.

Анализ числа предотвращенных случаев инсульта и ИМ при переводе пациентов со стабильной ИБС с монотерапии АСК на комбинированную терапию ривароксабаном и АСК

При сравнении текущего и моделируемого сценариев распределения пациентов на соответствующей терапии с использованием данных РКИ COMPASS показано, что постепенное перераспределение пациентов со стабильной ИБС высокого тромботического риска с монотерапии на комбинированную терапию ривароксабаном в сочетании с АСК (см. табл. 1) приведет к тому, что число предотвращенных случаев инсульта и ИМ в 2022 г. составит 973 случаев и 649 случаев, в 2023 г. – 1622 и 1082 случаев и в 2024 г. – 3245 и 2163 случаев соответственно (табл. 6 и 7).

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности показал, что выявленное снижение смертности от БСК в случае применения комбинированной терапии при изменении вводных параметров оставалось устойчивым, что демонстрирует диаграмма «торнадо» (рис. 2). При минимальном и

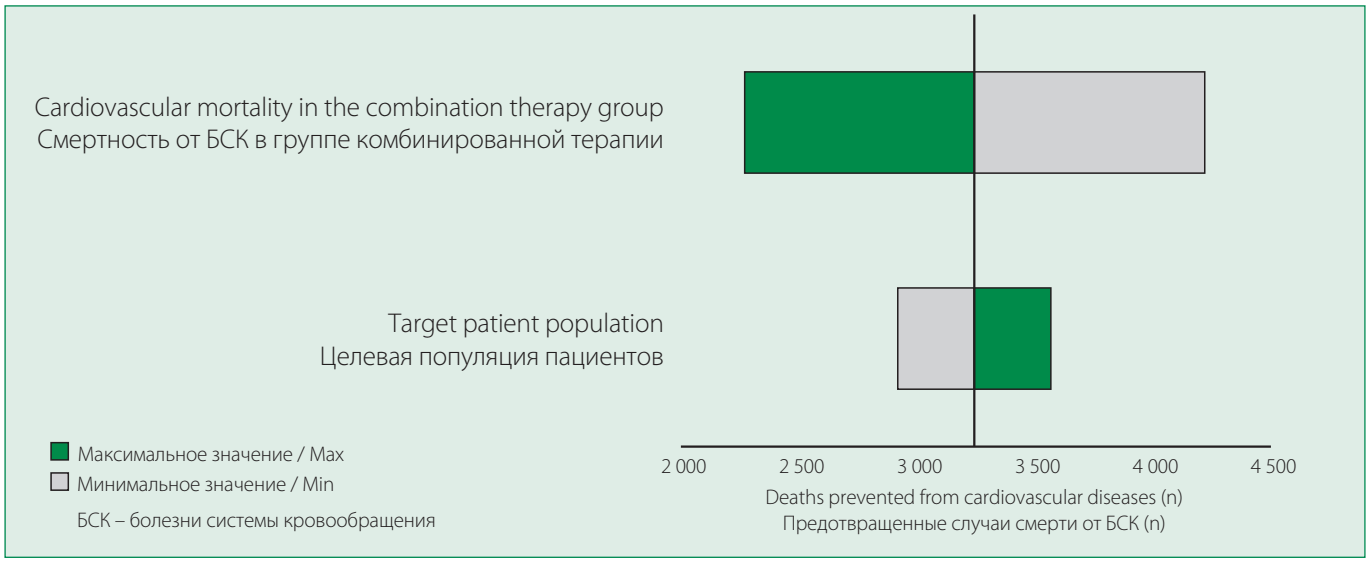


Figure 2. Sensitivity analysis results for the reduction in cardiovascular mortality
Рисунок 2. Результаты анализа чувствительности по параметру «снижение смертности от БСК»

максимальном значении изменяемых параметров в рамках заданной неопределенности (±10%), результаты показывают снижение смертности в группе ривароксабана и АСК, что позволяет подтвердить выводы исследования о степени влияния терапии ривароксабаном в комбинации с АСК.

Обсуждение

По результатам анализа было показано снижение смертности от БСК при применении комбинированной терапии ривароксабаном и АСК, что может позволить обеспечить достижение установленного показателя по смертности от БСК на 11,1% к 2024 г. по Российской Федерации, а также дополнительно сокращение до 3245 случаев инсульта и 2163 случаев ИМ.

Полученные результаты по снижению сердечно-сосудистых событий, а именно – инсультов и ИМ при применении комбинированной терапии с ривароксабаном указывают на то, что данный метод лечения может потенциально влиять на выполнение показателей по снижению смертности от цереброваскулярных заболеваний, который к 2024 г. должен достигнуть значения 167,8 на 100 тыс. населения [13].

Схожий методологический подход по оценке влияния терапии на целевые индикаторы был использован в ранее опубликованных работах по анализу влияния на сердечно-сосудистую смертность применения тикагрелора и дапаглифлозина среди пациентов с острым коронарным синдромом и хронической сердечной недостаточностью соответственно, где также были использованы данные соответствующих РКИ по исследуемым лекарственным препаратам [24, 25]. В ходе настоящего анализа для прогнозирования исходов использовались данные РКИ COMPASS [19]. Результаты, полученные в ходе РКИ, могут отличаться от данных клинической практики, что может повлиять на результаты текущего исследования. На данный момент опубликованные результаты применения комбинированной терапии ривароксабана и АСК в клинической практике отсутствуют. Одним из значимых отличий настоящего исследования от ранее проведенных работ по дапаглифлозину и тикагрелору [24,25] является проведение анализа по новым актуальным значениям целевых показателей Программы и региональных программ «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», утвержденных в первой половине 2021 г. [13].

Результаты настоящего исследования учитывали целевую популяцию пациентов, кому может быть рекомендовано назначение комбинированной терапии ривароксабаном в сочетании с АСК согласно утвержденным клиническим рекомендациям, что по расчетам составило 1,08 млн. человек по всей Российской Федерации [16,22]. Для оценки численности целевой популяции была учтена частота предоставления данного метода терапии (0,15) в соответствии с утвержденным стандартом оказания медицинской помощи пациентам со стабильной ИБС [22]. Тем не менее, по данным недавно опубликованного исследования P. Desperak и соавт. было показано, что среди больных, страдающих ИБС, включенных в регистр TERCET, под критерии включения в РКИ COMPASS для применения комбинированной терапии подходила одна треть исследуемых пациентов (31,6%) [26]. Это указывает на то, что в практике число подходящих пациентов может быть выше, чем оценено в рамках стандарта оказания медицинской помощи [26]. Использовав данное распределение для расчета целевой популяции пациентов в Российской Федерации, очевидно, что общая чис-

ленность нуждающихся в данном методе лечения может достигать до 2,3 млн. человек, что также отразится на результатах расчетов. Таким образом, применив данные значения к построенной модели, в 2024 г. можно добиться снижения смертности от БСК на 6 836 случаев, что позволит покрыть до 23,4% поставленного индикатора по снижению смертности от БСК.

В связи с тем, что АСК и ривароксабан включены в перечень 23 МНН, которые могут быть выписаны в рамках Программы [8], часть пациентов со стабильной ИБС могут получать данные лекарственные препараты бесплатно с 2020 г. при условии, что у пациента произошло ОНМК, ИМ, или были проведены операции на коронарных сосудах и сердце [10]. Так, например, пациенты с ОНМК, страдающие стабильной ИБС, с целью контроля рисков сердечно-сосудистых осложнений могут получать комбинированную терапию ривароксабаном и АСК через месяц после события [9,16,18]. Тем не менее, большая часть пациентов со стабильной ИБС, у которых имеются высокие риски развития тромботических осложнений, остаются за рамками Программы, а именно: пациенты, у которых произошли ИМ или ОНМК более двух лет назад; пациенты с нетяжелой формой хронической сердечной недостаточности; пациенты, страдающие сахарным диабетом с преимущественным поражением сердца и сосудов [13,16,27]. Таким образом, текущий анализ, включающий всю целевую популяцию пациентов со стабильной ИБС, имеющих высокие риски тромботических осложнений, позволил оценить влияние повышения доступности комбинированной терапии ривароксабана и АСК на достижение целевого показателя по смертности от БСК. Принимая во внимание поставленные цели по увеличению продолжительности жизни и численности населения страны, и, как следствие, роста заболеваемости ИБС, степень влияния данного метода профилактики сердечно-сосудистых событий при его внедрении может увеличиваться с каждым годом.

Заключение

Результаты проведенного анализа продемонстрировали высокий потенциал использования комбинированной терапии ривароксабаном в сочетании с АСК у пациентов со стабильной ИБС высокого тромботического риска в отношении снижения смертности от БСК (на 3245 случаев), что позволит выполнить до 11,1% от поставленного целевого показателя к 2024 г. Кроме того, снижение таких сердечно-сосудистых событий, как инсульт и инфаркт миокарда, могут позволить сократить нагрузку на систему здравоохранения к 2024 г. при снижении числа инсультов и инфарктов миокарда на 3245 и 2163 случая соответственно. Таким образом, данная терапия может быть рекомендована для льготного лекарственного обеспечения пациентов со стабильной ИБС высокого тромботического риска в рамках региональных программ, а также более широкого применения в условиях утвержденной «Программы по лекарственному обеспечению пациентов высокого риска сердечно-сосудистых событий» [13] с целью выполнения поставленных задач по снижению смертности от БСК на уровне субъектов и по Российской Федерации в целом.

Отношения и Деятельность. Журавлева М.В. и Панов А.В. заявляют об отсутствии конфликта интересов. Куксенок А.Р. является сотрудником АО «Байер».

Relationships and Activities. Zhuravleva M.V. and Panov A.V. declare no conflict of interest. Kuksenok A.R. is an employee of JSC Bayer.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Научного центра экспертизы средств медицинского применения, Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, Финансового университета при Правительстве Российской Федерации и АО «Байер».

Funding. The study was performed with the support of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Financial University under the Government of the Russian Federation and Bayer JSC.

References / Литература

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [cited 2021 May 12]. Available from: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds).
3. Federal State Statistics Service. Number of deaths per cause in 2020. [cited 2021 May 12]. Available from: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/lA0wo9Xm/demo24-2.xlsx (In Russ.) [Федеральная служба государственной статистики. Число умерших по причинам смерти в 2020 г. [цитировано 12.05.2021]. Доступно на: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/lA0wo9Xm/demo24-2.xlsx].
4. Federal State Statistics Service. Distribution of the number of persons aged 18 and over who are disabled for the first time in 2019 [cited 2021 May 12]. Available from: https://rosstat.gov.ru/folder/13721 (In Russ.) [Федеральная служба государственной статистики. Распределение численности лиц в возрасте 18 лет и старше, впервые признанных инвалидами в 2019 г. [цитировано 12.05.2021]. Доступно на: https://rosstat.gov.ru/folder/13721].
5. Gheorghe A, Griffiths U, Murphy A, et al. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low-and middle-income countries: a systematic review. BMC Public Health. 2018;18(1):1-11. DOI:10.1186/s12889-018-5806-x.

6. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: WHO; 2011 [cited 2021 May 12]. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/44701.
7. Harvard School of Public Health. A report by the World Economic Forum and the Harvard School of Public Health: The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. [cited 2021 May 12]. Available from: https://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf.
8. Government Decree of Russian Federation "About approval of state programme "Development of Healthcare" dated 26.12.2017 №1640 [cited 2021 May 12]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286834/ (in Russ.) [Постановление Правительства Российской Федерации "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения" от 26.12.2017 г. №1640 [цитировано 12.05.2021]. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286834/].
9. Government Decree of Russian Federation "About inclusion of changes into state programme "Development of Healthcare" dated 30.11.2019 №1569 [cited 2021 May 12]. Available from: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912060020 (in Russ.) [Постановление Правительства Российской Федерации "О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации "Развитие здравоохранения" от 30.11.2019 №1569 [цитировано 12.05.2021]. Доступно на: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912060020].
10. Order of Ministry of Health of Russian Federation "On approval of the list of drugs for medical use to provide on an outpatient basis to persons who have suffered an acute cerebrovascular accident, myocardial infarction, and who have undergone coronary artery bypass grafting, angioplasty of the coronary arteries with stenting and catheter ablation for cardiovascular diseases" dated 24.09.2021 №936n [cited 2021 Oct 12]. Available from: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202110150031 (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний" от 24.09.2021 №936н [цитировано 12.10.2021]. Доступно на: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202110150031].
11. Ministry of Health of Russian Federation. Results of 2020. [cited 2021 May 12]. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/642/original/MZRF_2021_All_08-04-2021-Preview.pdf?1619014721 (In Russ.) [Министерство здравоохранения Российской Федерации. Итоги 2020 [цитировано 12.05.2021]. Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/642/original/MZRF_2021_All_08-04-2021-Preview.pdf?1619014721].
12. Government of Russian Federation. Meeting of project committee for national projects "Health care" and "Demography" [cited 2021 May 12]. Available from: http://government.ru/news/41878/ (in Russ.) [Правительство Российской Федерации. Данные заседания проектного комитета по нацпроектам «Здравоохранение» и «Демография» [цитировано 12.05.2021]. Доступно на: http://government.ru/news/41878/].
13. Government Decree of Russian Federation "About inclusion of changes into state programme "Development of Healthcare" dated 31.03.2021 №512 [cited 2021 May 12]. Available from: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202104070027 (in Russ.) [Постановление Правительства Российской Федерации "О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации "Развитие здравоохранения" от 31.03.2021 №512 [цитировано 12.05.2021]. Доступно на: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202104070027].
14. Government Decree of Russian Federation "About inclusion of changes into Application N 10 of state programme "Development of Healthcare" dated 24.07.2021 №1254 [cited 2021 Oct 12]. Available from: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202108020037 (in Russ.) [Постановление Правительства Российской Федерации "О внесении изменений в приложение № 10 к государственной программе Российской Федерации "Развитие здравоохранения" от 24.07.2021 №1254 [цитировано 12.10.2021]. Доступно на: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202108020037].
15. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, et al. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. Kardiologiia. 2019;59(3):53-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., и др. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. Кардиология. 2019;59(3):53-9]. DOI:10.18087/cardio.2019.3.10242.
16. Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines: Stable coronary artery disease [cited 2021 May 12]. Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/155_1 (in Russ.) [Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации: Стабильная ишемическая болезнь сердца [цитировано 12.05.2021]. Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/155_1].
17. Presidential Decree of Russian Federation "On national goals of development of Russian Federation during the period before 2030 year" dated 21.07.2020 №474 [cited 2021 May 12]. Available from: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202007210012 (In Russ.) [Указ Президента Российской Федерации "О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года" от 21.07.2020 г. №474 [цитировано 12.05.2021]. Доступно на: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202007210012].
18. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Eng J Med. 2017;377(14):1319-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118.
19. Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, et al. The COMPASS trial: net clinical benefit of low-dose rivaroxaban plus aspirin as compared with aspirin in patients with chronic vascular disease. Circulation. 2020;142(1):40-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046048.
20. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke outcomes in the COMPASS trial. Circulation. 2019;(139):1134-45. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864
21. Federal State Statistics Service. Data of statistical form N 12 in 2020. Moscow: TsNIIOIZ; 2021. (In Russ.) [Федеральная служба государственной статистки. Данные формы № 12 в 2020 году. М.: ЦНИИОИЗ; 2021.
22. Order of Ministry of Health of Russian Federation "On approval of standard of care for stable coronary artery disease (diagnostics, treatment and monitoring)" dated 28.04.2021 №410n [cited 2021 May 12]. Available from: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202105240046 (in Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при стабильной ишемической болезни сердца (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)" от 28.04.2021 №410н [цитировано 12.05.2021]. Доступно на: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202105240046].
23. Federal State Statistics Service. Number of population in Russia in 2020 [cited 2021 May 12]. Available from: https://showdata.gks.ru/report/278928/ (In Russ.) [Федеральная служба государственной статистики. Численность населения России в 2020 году [цитировано 12.05.2021]. Доступно на: https://showdata.gks.ru/report/278928/].
24. Zhuravleva MV, Zyryanov SK, Paleev FN, et al. Evaluation of the effect of the use of the drug ticagrelor in patients with acute coronary syndrome on achieving the target indicator "reduction of mortality from diseases of the circulatory system" in 2022-2024. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4819 (In Russ.) [Журавлева М.В., Зырянов С.К., Палеев Ф.Н., и др. Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на выполнение целевого показателя «снижение смертности населения от болезней системы кровообращения» в периоде 2022-2024гг. Российский Кардиологический Журнал. 2021;26(12):4819.] DOI:10.15829/1560-4071-2021-4819
25. Zhuravleva MV, Tereshchenko SN, Zhirov IV, et al. Effect of dapagliflozin in patients with heart failure on reducing cardiovascular mortality in federal project on the prevention of cardiovascular diseases. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):4142 (In Russ.) [Журавлева М.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В., и др. Оценка влияния применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на достижение целевого показателя федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» – снижение смертности от болезней системы кровообращения. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(10):4142]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4142.
26. Desperak P, Hudzik B, Gąsior M. Assessment of patients with coronary artery disease who may benefit from the use of rivaroxaban in the real world: implementation of the COMPASS trial criteria in the TERCET registry population. Pol Arch Intern Med. 2019;129(7-8):460-8. DOI:10.20452/pamw.14907.

About the Authors / Сведения об Авторах:
Журавлева Марина Владимировна *[Marina V. Zhuravleva]*
ORCID 0000-0002-9198-8661
Панов Алексей Владимирович *[Alexey V. Panov]*
ORCID 0000-0002-4053-4512

Куксенок Анастасия Руслановна *[Anastasia R. Kuksenok]*
ORCID 0000-0003-2636-135X

Параметры жесткости артерий и индекс эффективности субэндокардиального кровотока у пациентов с артериальной гипертензией на фоне субклинического и клинического атеросклероза

Гумерова В.Е.*, Гомонова В.В., Сайганов С.А.,

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Изучить параметры артериальной жесткости и индекс эффективности субэндокардиального кровотока у больных артериальной гипертензией (АГ) при разной степени выраженности атеросклеротического процесса.

Материал и методы. 133 пациента с АГ были разделены на 3 сопоставимые по возрасту и полу группы в зависимости от степени выраженности атеросклеротического процесса: группа пациентов с АГ без выявленного атеросклероза (n=42; 53,3±7,6 лет), группа с АГ и субклиническим атеросклерозом (СА) (n=52; 56,5±8,0 лет), группа пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) (n=39; 57,4±6,8). В контрольную группу (КГ) вошли здоровые люди без АГ и СА, ИБС (n=33; 54,6±8,4 лет). Всем участникам было выполнено суточное мониторирование артериального давления с оценкой параметров сосудистой жесткости и индекса эффективности субэндокардиального кровотока.

Результаты. У пациентов всех групп с АГ значимо выше систолическое артериальное давление (САД) (131,1±11,9, 127,8±14,8, 128,6±15,3 соответственно; p<0,001), САД в аорте (САДао) (122,0±11,0; 118,8±12,7; 119,9±13,3; p<0,001), пульсовое (ПАД) (46,4±9,8, 45,6±10,6, 48,9±12 соответственно; p<0,05) и центральное ПАД (ПАДао) (35,5±8,5, 34,9±8,5, 38,5±9,6 соответственно; p<0,05), скорость распространения пульсовой волны в аорте (СРПВао) (11,3±1,5, 12,3±1,8, 11,5±1,7 соответственно; p<0,05) по сравнению с КГ (САД 116,3±7,3; САДао 108,9±6,4; ПАД 39,9±6,5; ПАДао 30,9±5,4; СРПВао 10,4±1,3). У пациентов с АГ и СА были значимо выше СРПВао по сравнению со всеми группами (p<0,05). При приведении показателя к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд/мин не было выявлено значимых различий между КГ и группой пациентов с АГ (p=0,3), между группой АГ с СА и АГ с ИБС (p=0,6). Индекс эффективности субэндокардиального кровотока ($SERV_{75}$) у пациентов с АГ и СА был значимо ниже, чем у пациентов с АГ. (p<0,05), и не имел значимых различий с группой АГ и ИБС (p=0,77).

Заключение. У пациентов с АГ и СА снижение субэндокардиальной перфузии ассоциировано с увеличением СРПВао. Более того, подобное снижение перфузии приближается по значениям к пациентам, страдающим ИБС, что свидетельствует о значимых изменениях в малых сосудах сердца, формирующих коронарный резерв.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальная жесткость, индекс эффективности субэндокардиального кровотока, субклинический атеросклероз.

Для цитирования: Гумерова В.Е., Гомонова В.В., Сайганов С.А. Параметры жесткости артерий и индекс эффективности субэндокардиального кровотока у пациентов с артериальной гипертензией на фоне субклинического и клинического атеросклероза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):67-72. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-13.

Arterial Stiffness Parameters and Subendocardial Viability Ratio in Patients with Arterial Hypertension Affected by Subclinical and Clinical Atherosclerosis

Gumerova V.E.*, Gomonova V.V., Sayganov S.A.
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Aim. Assessment the arteries' stiffness parameters and subendocardial viability ratio in hypertensive patients with various degrees of severity of the atherosclerotic process manifestation.

Material and methods. 133 hypertensive patients were divided into 3 groups, similar in age and sex, depending on the severity of the atherosclerotic process: hypertensive patients without atherosclerosis (n=42; 53.3±7.6 years); patients with hypertension and subclinical atherosclerosis (SA) (n=52; 56.5±8.0 years); patients with hypertension and coronary artery disease (CAD) (n=39; 57.4±6.8years) and control group which consisted of individuals without cardiovascular diseases (n=33; 54.6±8.4 years). All participants underwent 24-hour blood pressure monitoring with assessment of arterial stiffness parameters and subendocardial viability ratio (SERV).

Results. Subjects from all groups with hypertension have significantly higher mean systolic blood pressure (SBP) (131.1±11.9, 127.8±14.8, 128.6±15.3 respectively; p<0.001), as well as central systolic blood pressure (SBPao) (122.0±11.0, 118.8±12.7, 119.9±13.3 respectively; p<0.001), pulse pressure (PP) (46.4±9.8, 45.6±10.6, 48.9±12.0 respectively; p<0.05) and central pulse pressure (PPao) (35.5±8.5, 34.9±8.5, 38.5±9.6 respectively; p<0.05), pulse wave velocity in aorta (PWVao) (11.3±1.5, 12.3±1.8, 11.5±1.7 respectively; p<0.05) compared with control group (SBP 116.3±7.3; SBPao 108.9±6.4, PP 39.9±6.5, PPao 30.9±5.4, PWVao 10.4±1.3). In hypertensive patients with SA, PWVao was significantly higher compared to other groups (p<0.05). With bringing the indicator to SBP 100 mmHg and HR=60 beats/min, there were no differences between the control group and the group with hypertension (p=0.3), also groups with hypertension+SA and hypertension+CAD did not significantly differ from each other (p=0.6). SERV in subjects with hypertension+SA was significantly lower than in patients with hypertension (p<0.05) and no significant differences were detected with the group with hypertension+CAD (p=0.77).

Conclusions. In hypertensive patients with SA, a decrease in subendocardial perfusion is associated with an increase in pulse wave velocity in aorta. Moreover, such a decrease in perfusion approaches to the values of patients suffering from coronary artery disease, which indicates significant changes in the small vessels of the heart that form the coronary reserve.

Key words: arterial hypertension, arterial stiffness, subendocardial viability ratio, subclinical atherosclerosis.

For citation: Gumerova V.E., Gomonova V.V., Sayganov S.A. Arterial Stiffness Parameters and Subendocardial Viability Ratio in Patients with Arterial Hypertension Affected by Subclinical and Clinical Atherosclerosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):67-72. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-13.

* Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): vvoron1@yahoo.com

Received/Поступила: 17.05.2021
Accepted/Принята в печать: 15.10.2021

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) лидируют среди причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. АГ является основной причиной возрастания артериальной жесткости [2] и важнейшим нелипидным фактором риска прогрессирования атеросклеротического процесса.

Самым известным параметром, характеризующим артериальную жесткость, является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). При снижении растяжимости артериальной стенки увеличивается СРПВ, а отраженная волна приходит не в диастолу, а в позднюю систолу, повышая центральное систолическое артериальное давление (САД), пульсовое артериальное давление (ПАД) и снижая диастолическое артериальное давление (ДАД) в аорте, что ведет к ухудшению коронарной перфузии и к субэндокардиальной ишемии [3, 4].

Суррогатным маркером миокардиальной перфузии может служить индекс эффективности субэндокардиального кровотока (Subendocardial viability ratio; SERV). Он определяется путем анализа пульсовой волны с применением математических формул. Анализ пульсовой волны – неинвазивный, простой, хорошо воспроизводимый метод, который можно применять также и для расчета параметров артериальной жесткости. Известно, что параметры артериальной жесткости являются независимыми предикторами развития сердечно-сосудистых событий, что подтверждает возможность их оценки в качестве скринингового метода [5]. Неинвазивная оценка коронарной перфузии также может увеличить выявляемость пациентов, находящихся на стадии микрососудистого поражения.

Цель исследования – изучить параметры артериальной жесткости и индекса эффективности субэндокардиального кровотока у больных АГ при разной степени выраженности атеросклеротического процесса.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с АГ, проходивших обследование и лечение на базе СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» (Санкт-Петербург) в период с 2018 по 2019 гг.

Критерии включения: наличие подтвержденной АГ [6], возраст участников от 40 до 70 лет, подписание информированного согласия.

Критерии исключения: сахарный диабет, гемодинамически значимые пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность, аневризма грудного отдела аорты, системные заболеваниями соединительной ткани, нарушения ритма сердца, противопоказания к выполнению суточного мониторирования артериального давления.

Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование экстракраниальных сегментов сонных артерий. Измерение толщины комплекса интимы-медии проводилось с двух сторон в дистальной трети общей сонной артерии на протяжении 1 см от бифуркации (3 измерения), в бифуркации и в проксимальном отделе внутренней сонной артерии согласно рекомендациям Маннхеймского консенсуса. Атеросклеротической бляшкой (АСБ) считали локальное утолщение стенки артерии более чем на 50% по сравнению с окружающими участками, или структуру, выступающую более чем на 1,5 мм в просвет сосуда [7,8]. Пациенты с выявленной АСБ (степень стеноза ⩽50%) и без ИБС включались в группу субклинического атеросклероза.

ИБС верифицировалась по наличию в анамнезе инфаркта миокарда, реваскуляризации коронарных артерий или по результатам стресс-эхокардиографии. Всем пациентам с предтестовой вероятностью более 5% проводили стресс-эхокардиографию для исключения ИБС.

Все пациенты с АГ были разделены на группы в зависимости от степени выраженности атеросклеротического процесса. В первую группу было включено 42 пациента с АГ без ИБС и субклинического атеросклероза (СА). Во вторую группу вошли 52 пациента с субклиническим атеросклерозом и АГ. В третью группу было включено 39 пациентов с АГ и подтвержденной ИБС. В группе с подтвержденной ИБС у 26 человек (66,7%) в анамнезе был инфаркт миокарда, у 22 па-

Table 1. Characteristics of the studied groups
Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Показатель	АГ (n=42)	АГ+СА (n=52)	АГ+ИБС (n=39)	КГ (n=33)
Мужчины, n (%)	30 (71,4)	37 (71,2)	33 (84,6)	23 (69,7)
Возраст, лет	53,3±7,6	56,5±8	57,4±6,8	54,6±8,4
Курение, n (%)	17 (40,5)*	15 (29,9)*	18 (46,2)*	5 (15,2)
Общий холестерин, ммоль/л	5,3±1,1*	5,6±1,5	4,6±1,4*†‡	5,9±1,2
ЛНП, ммоль/л	3,5±0,9*	4±1,2	3±1,2*†‡	4±0,9
ЛВП, ммоль/л	1,36±0,3*	1,3±0,3	1,2±0,3*†	1,4±0,3
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,6	5,0±0,6	5±0,6	5,1±0,6
ИМТ, кг/м2	30,1±4,5*	29,9±4,6*	30±4,6*	26,8±3,8
ММЛЖ, г	232,5±60,2***	233,2±52,2***	242,9±51,4***	180,5±46,9
ИММЛЖ, г/м2	114,8±21,9***	115,6±21,3***	120,5±20,2***	93±23,4
ФВ ЛЖ, %	65,9±5,9	65,6±7,0	63,3±6,7***	66,4±4,8
АСБ сонных артерий, n (%)	0	52 (100)	32 (82)	0

* - p<0,05, *** - p<0,001 по сравнению с КГ, † p<0,05 по сравнению с группой АГ; ‡ p<0,05 по сравнению с группой АГ+СА

КГ – контрольная группа, АГ – артериальная гипертензия, СА – субклинический атеросклероз, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛВП – липопротеины высокой плотности, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, АСБ – атеросклеротическая бляшка.

циентов (56,4%) было выполнено стентирование коронарных артерий и у 5 пациентов (12,8%) проведено аортокоронарное шунтирование.

В контрольную группу (КГ) включили 33 практически здоровых участника без АГ и других известных сердечно-сосудистых заболеваний, обратившихся на амбулаторный прием в этот же временной промежуток.

Пациенты из групп с АГ получали антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы имидазолиновых рецепторов), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

При помощи суточного мониторирования артериального давления (BPlab; ООО «Петр Телегин», Россия) анализировали следующие параметры периферического артериального давления: среднее систолическое артериальное давление (САД), среднее диастолическое артериальное давление (ДАД), среднее пульсовое артериальное давление (ПАД).

Параметры центральной гемодинамики и артериальной жесткости рассчитывали путем оценки формы осциллометрической кривой при помощи математических формул, заложенных в программе Vasotens24 монитора артериального давления BPlab (ООО «Петр Телегин», Россия). Были получены показатели: среднее систолическое давление в аорте ($САД_{ао}$), среднее диастолическое артериальное давление в аорте ($ДАД_{ао}$), среднее пульсовое артериальное давление в аорте ($ПАД_{ао}$), скорость распространения пульсовой волны в аорте ($СРПВ_{ао}$).

Индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SERV) рассчитывался как процентное отношение площадей систолического и диастолического участков под кривой пульсации давления в аорте. Площадь систолической части отражает потребность миокарда в кислороде, а диастолической части – энергоснабжение. В связи с зависимостью показателя от частоты сердечных сокращений (ЧСС) данные рассчитывались с учетом ЧСС 75 уд/мин.

Эхокардиографию выполняли на аппарате Philips IE 33 по стандартному протоколу [9]. В ходе исследования оценивали фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ), состояние всех камер сердца и клапанного аппарата, рассчитывали массу миокарда и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Статистический анализ проводился при помощи программы Statistica 10 (Statsoft Inc., США). Для качественных переменных определяли абсолютное число наблюдений и частоты, сопоставление которых проводилось с помощью непараметрических методов хи-квадрат, критерия Фишера. Для сравнения данных с нормальным типом распределения использовали t-критерий Стьюдента или однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При характере распределения, отличном от нормального, использовались критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Для описания корреляций между переменными вычисляли коэффи-

Table 2. Indicators of ambulatory blood pressure monitoring
Таблица 2. Показатели суточного мониторирования артериального давления

Показатель	АГ (n=42)	АГ+СА (n=52)	АГ+ИБС (n=39)	КГ (n=33)
$САД_{сут}$, мм рт.ст.	131,1±11,9***	127,8±14,8***	128,6±15,3***	116,3±7,3
$ДАД_{сут}$, мм рт.ст.	84,7±7***	81,7±9,6*	79,2±9,6†	76,6±5,3
$ПАД_{сут}$, мм рт.ст.	46,4±9,8*	45,6±10,6*	48,9±12***	39,9±6,5
$САД_{ао\ сут}$, мм рт.ст.	122±11***	118,8±12,7***	119,9±13,3***	108,9±6,4
$ДАД_{ао\ сут}$, мм рт.ст.	86,5±6,9***	83,6±9,7*	80,9±9,9†	77,9±5,1
$ПАД_{ао\ сут}$, мм рт.ст.	35,5±8,5*	34,9±8,5*	38,5±9,6***	30,9±5,4

* - p<0,05, *** - p<0,001 по сравнению с КГ, † p<0,05 по сравнению с группой АГ

КГ – контрольная группа; АГ – артериальная гипертензия; СА – субклинический атеросклероз; ИБС – ишемическая болезнь сердца; $САД_{сут}$ – среднее систолическое артериальное давление за сутки; $ДАД_{сут}$ – среднее диастолическое артериальное давление за сутки; $ПАД_{сут}$ – среднее пульсовое артериальное давление за сутки; $САД_{ао\ сут}$ – среднее систолическое давление в аорте за сутки; $ДАД_{ао\ сут}$ – среднее диастолическое давление в аорте за сутки; $ПАД_{ао\ сут}$ – среднее пульсовое артериальное давление в аорте за сутки.

Table 3. Indicators of arterial stiffness and subendocardial blood flow efficiency index
Таблица 3. Показатели артериальной жесткости и индекса эффективности субэндокардиального кровотока

Параметр	АГ (n=42)	АГ+СА (n=52)	АГ+ИБС (n=39)	КГ (n=33)
$СРПВ_{ао}$, м/с	11,3±1,5***	12,3±1,8***†	11,5±1,7*‡	10,4±1,3
$СРПВ_{ао100\text{-}60}$, м/с	10,1±1,7	11,1±2,2*†	10,9±1,4***†	9,7±1,1
SERV, %	112,9±13,3*	108,8±13,7*	102,4±20,8*†	115,8±15,9

* - p<0,05, *** - p<0,001 по сравнению с КГ, † p<0,05 по сравнению с группой АГ; ‡ p<0,05 по сравнению с группой АГ+СА

КГ – контрольная группа, АГ – артериальная гипертензия, СА – субклинический атеросклероз, ИБС – ишемическая болезнь сердца, $СРПВ_{ао}$ – скорость распространения пульсовой волны в аорте, $СРПВ_{ао100\text{-}60}$ – скорость распространения пульсовой волны в аорте, приведенная к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин; SERV – индекс эффективности субэндокардиального кровотока

циент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимый уровень различий определяли как p<0,05.

Результаты

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

Во всех группах преобладали мужчины. Пациенты с АГ значимо чаще курили и имели более высокий индекс массы тела по сравнению с лицами из КГ (p<0,05), между собой группы с АГ по этим параметрам не различались. В группах АГ и АГ+ИБС были значимо более низкие значения уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛВП) по сравнению с КГ (p<0,05). Группы АГ и АГ+СА между собой по данным показателям не различались. У пациентов с АГ+ИБС значения ОХ и ЛНП были самыми низкими по сравнению со всеми группами пациентов с АГ (p<0,05). Масса миокарда ЛЖ и ИММЛЖ были значимо ниже у пациентов КГ (p<0,001), в других группах значимых различий не было. ФВ во всех группах была в пределах нормальных значений, однако в КГ показатель был выше, чем у пациентов с АГ и ИБС (p<0,05).

При оценке медикаментозной терапии не было выявлено различий в группах с АГ в частоте приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II (p=0,9), блокаторов кальциевых каналов (p=0,93), диуретиков (p=0,3). Пациенты с АГ+ИБС чаще получали терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (p<0,001) и бета-адреноблокаторами (p<0,05) по сравнению со всеми другими группами.

При оценке показателей артериального давления самые низкие цифры САД и САДао были у лиц из КГ(p<0,001), между другими группами значимых различий не было (табл. 2).

Самые низкие значения центрального и периферического ДАД отмечены у пациентов с АГ+ИБС. ПАД и $ПАД_{ао}$ самым низким было у лиц из КГ (p<0,05), между другими группами значимых различий не выявлено.

Самые низкие значения $СРПВ_{ао}$ были в КГ, и они значимо отличались от всех других групп (табл. 3). Самые высокие значения $СРПВ_{ао}$ были у пациентов с АГ+СА. При приведении показателя к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд/мин КГ и группа АГ значимо не различались между собой по $СРПВ_{ао}$ (p=0,03), как и группы АГ+СА и АГ+ИБС (p=0,6).

SERV был самым высоким у лиц КГ по сравнению с остальными группами. SERV у пациентов с ИБС был значимо ниже чем у пациентов с АГ (p<0,05), и не отличался от группы АГ и СА (p=0,08).

При расчете SERV с учетом ЧСС 75 ($SERV_{75}$) в мин самые высокие показатели были у лиц КГ

Table 4. Pulse wave velocity in aorta and subendocardial viability ratio correlation with main factors of cardiovascular risk

Таблица 4. Взаимосвязь скорости распространения пульсовой волны в аорте и индекса эффективности субэндокардиального кровотока с основными факторами сердечно-сосудистого риска

Параметры	$СРПВ_{ао}$	SERV
Возраст, годы	r=0,27; p<0,001	r=-0,09; p=0,26
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	r=0,17; p=0,03	r=0,09; p=0,25
Индекс массы тела, кг/м^2	r=0,17; p=0,03	r=-0,11; p=0,14
Общий холестерин, ммоль/л	r=-0,01; p=0,89	r=0,09; p=0,25
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	r=-0,02; p=0,84	r=0,04; p=0,62
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	r=-0,01; p=0,87	r=0,06; p=0,46

$СРПВ_{ао}$ – скорость распространения пульсовой волны в аорте, SERV – индекс эффективности субэндокардиального кровотока

(122,7±21,3% в группе контроля против 118,3±10,2, 113±13,1, 113,9±18,2%; p<0,05). $SERV_{75}$ у пациентов с АГ+СА был значимо ниже чем у пациентов с АГ (p<0,05), и не имел значимых различий с группой АГ+ИБС (p=0,8).

При оценке взаимосвязи между основными факторами риска (уровнем САД, возрастом, уровнем ОХ, ЛНП, ЛВП, индексом массы тела) и $СРПВ_{ао}$ положительная корреляция была выявлена только с уровнем САД, возрастом, индексом массы тела. У пациентов с анамнезом курения были значимо более высокие значения $СРПВ_{ао}$ по сравнению с некурящими (p<0,05). Между SERV и основными факторами риска значимых корреляций выявлено не было (табл. 4).

Обсуждение

Результаты, полученные в данном исследовании, демонстрируют, что у пациентов с АГ $СРПВ_{ао}$ выше, чем у здоровых лиц. Известно, что основополагающими факторами, определяющими артериальную жесткость, являются возраст, уровень артериального давления, факт курения, сахарный диабет, избыточная масса тела [10]. Несмотря на сопоставимость всех групп с АГ по этим факторам и отсутствие различий между группами АГ и АГ с признаками СА по уровню ОХ, ЛВП, ЛНП при значимо более низких значениях этих показателей в группе АГ и ИБС в проведенном исследовании пациенты из группы АГ и СА имели самые высокие значения $СРПВ_{ао}$, значимо не отличающиеся от значений пациентов с АГ и ИБС при приведении показателя к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд/мин. Известно, что на артериальную жесткость положительно влияет прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [11]. Учитывая отсутствие различий в группах с АГ по частоте приема всех перечисленных групп препаратов, кроме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, нельзя исключить их влияние на полученные в нашем исследовании результаты.

При повышенной жесткости стенки аорты утрачивают нормальную демпфирующую функцию, повышается центральное систолического и пульсовое артериальное давление, что ведет к возрастанию нагрузки на левый желудочек, развитию гипертрофии его стенок [4]. В исследовании PROOF была доказана четкая связь между увеличением артериальной жесткости и развитием гипертрофии ЛЖ [12]. Также показана связь между миокардиальным и сосудистым фиброзом, лежащим в основе повышения артериальной жесткости [13]. В нашей работе у пациентов всех групп с АГ ИММЛЖ был значимо выше, чем у лиц из КГ. При повышении массы миокарда ЛЖ у пациентов с АГ также замедляется расслабление миокарда, что удлиняет систолу и укорачивает диастолу [14]. При снижении эластичности стенок артерий приходящая раньше времени отраженная волна ведет не только к повышению давления в позднюю систолу, удлинению систолы и замедлению релаксации в диастолу, но и к снижению $ДАД_{ао}$. Из всех групп больных АГ самые низкие цифры $ДАД_{ао}$ были выявлены у пациентов с ИБС, но они значимо не отличались от группы пациентов с АГ и СА. Эти механизмы определяют ухудшение перфузии и развитие ишемии миокарда [15].

SERV – показатель, характеризующий соотношение потребности и потребления миокардом кислорода. Известно, что SERV отражает диастолическую дисфункцию и коррелирует с данными, полученными при инвазивных измерениях [16]. У пациентов с АГ SERV является независимым предиктором субэндокардиальной ишемии [16, 17]. В нашем исследовании этот показатель у пациентов с ИБС был значительно ниже по сравнению со всеми группами, кроме группы АГ и СА, где выявлена лишь статистически не значимая тенденция. Более того, при приведении значений SERV к ЧСС 75/мин у пациентов группы АГ и СА средние значения SERV были наименьшими, и не было значимой разницы с больными с АГ в сочетании с ИБС. Это позволяет говорить о развитии изменений в малых сосудах сердца уже на этапе субклинического атеросклероза. Учитывая полученные данные, показатель SERV, наряду со СРПВ, можно использовать как дополнительный скрининговый параметр для выявления пациентов с высоким риском развития субэндокардиальной ишемии и для уточнения кардиоваскулярного риска в целом.

Ограничения исследования: недавние исследования показывают, что значения параметров артериальной жесткости, получаемые при оценке формы осциллометрической кривой, почти полностью зависят от возраста и уровня САД [18,19], в связи с этим не рекомендовано использовать одноточечные манжеточные методы для оценки параметров артериальной жесткости. Однако стоит отметить, что в проведенном исследовании между группами не было значимых отличий по возрасту, а значения СРПВ были скорректированы с учетом уровня САД и частоты сердечных сокращений.

Заключение

У пациентов с АГ и СА снижение субэндокардиальной перфузии ассоциировано с увеличением СРПВао. Более того, подобное снижение перфузии приближается по значениям к пациентам, страдающим ИБС, что свидетельствует о значимых изменениях в малых сосудах сердца, формирующих коронарный резерв.

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

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

Funding: The study was performed with the support of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

References / Литература

1. Boytsov SA, Zayratiants OV, Andreev EM, Samorodskaya IV. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA. Russian Journal of Cardiology. 2017;(6):100-7 (In Russ.) [Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. Российский Кардиологический Журнал 2017;(6):100-7]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-6-100-107.
2. Nedogoda SV, Chalyabi TA, Barykina IN, et al. Vascular rigidity and velocity of pulse wave propagation as bridgehead and target for pharmacotherapy. Bolezni Serdtsa i Sosudov. 2006;(4):21-32 (In Russ.) [Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии. Болезни Сердца и Сосудов. 2006;(4):21-32].
3. Kobalava JD, Kotovskaya YuV, Villevalde SV, et al. Arterial stiffness and chronic kidney disease: causes and consequences. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(1):83-91 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевальде С.В., и др. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(1):83-91]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-1-83-91.
4. Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2):4-19 (In Russ.) [Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15(2):4-19]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
5. Nedogoda SV. The elasticity of major blood vessels — a new target for drug therapy. Moscow: Media Medika; 2008 (In Russ.) [Недогода С.В. Эластичность крупных сосудов — новая мишень фармакотерапии. М.: Медиа Медика; 2008].
6. Kobalava ZD, 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., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
7. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):290-6. DOI:10.1159/000343145.
8. National guidelines on management of patients with the lesions of brachiocephalic arteries (Russian consensus). Moscow: Publishing House NCSSH n. a. A.N. Bakulev RAMS; 2013 (In Russ.) [Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий (Российский согласительный документ). М.: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2013].
9. Lang RM, Biering M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr. 2006;7(2):79-108. DOI:10.1016/j.euje.2005.12.014.
10. The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. Eur Heart J. 2010;31(19):2338-50. DOI:10.1093/eurheartj/ehq165.
11. Janić M, Lunder M, Sabovič M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. Biomed Res Int. 2014;2014:621437. DOI:10.1155/2014/621437.
12. Gosse P, Pichot V, Guilhot M, et al. Relationship of cardiac involvement with arterial stiffness in a general population of 65-year-olds in the PROOF study. J Hypertens. 2010;28(2):389-394. DOI:10.1097/HJH.0b013e328333d1a4.
13. Kohara K. Central blood pressure, arterial stiffness and the heart in hypertensive patients. Hypertens Res. 2009;12(32):1056-8. DOI:10.1038/hr.2009.171.
14. Raphael CE, Cooper R, Parker KH, et al. Mechanisms of myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: insights from wave intensity analysis and magnetic resonance. J Am Coll Cardiol. 2016;68(15):1651-60. DOI:10.1016/j.jacc.2016.07.751.
15. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: Aging effects on the aorta and microvasculature. Vasc Med. 2010;15(6):461-8. DOI:10.1177/1358863X10382946.
16. Tsiachris D, Tsioufis C, Syrseloudis D, et al. Subendocardial viability ratio as an index of impaired coronary flow reserve in hypertensives without significant coronary artery stenoses. J Hum Hypertens. 2012;26(1):64-70. DOI:10.1038/jhh.2010.127.
17. George KP, Naylor LH, Whyte GP, et al. Diastolic function in healthy humans: non-invasive assessment and the impact of acute and chronic exercise. Eur J Appl Physiol. 2010;108(1):1-14. DOI:10.1007/s00421-009-1233-0.
18. Salvi P, Scalise F, Rovina M, et al. Noninvasive Estimation of Aortic Stiffness Through Different Approaches. Hypertension. 2019;74(1):117-29. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12853.
19. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease. J Am Coll Cardiol. 2019;74(9):1237-63. DOI:10.1016/j.jacc.2019.07.012.

About the Authors/Сведения об авторах:
Гумерова Виктория Евгеньевна *[Victoria E. Gumerova]*
eLibrary SPIN 9872-4799, ORCID 0000-0003-2805-3748
Гомонова Вероника Валерьевна *[Veronika V. Gomonova]*
ORCID 0000-0002-9816-9896

Сайганов Сергей Анатольевич *[Sergey A. Sayganov]*
eLibrary SPIN 2174-6400, ORCID 0000-0001-8325-1937

Проблемные вопросы терапии статинами в клинической практике
(по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ)

Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В.*, Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Некошнова Е.С., Будаева И.В., Благодатских С.В., Асланова Б.Б.

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

Цель. Определить основные проблемы терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) в условиях клинической практики.
Материал и методы. Общая информация исследования основывалась на данных 2457 пациентов, которые были включены в регистр до 30 ноября 2020 года: 1250 мужчин (50,9%) и 1207 (49,1%) женщин. Более подробный анализ был выполнен для групп больных высокого и очень высокого ССР, имевших показания к лечению статинами на момент включения в регистр: из 2457 больных у 1166 человек ССР был определен как очень высокий, у 395 – как высокий (всего 1561 человек, средний возраст пациентов составил 64,4±11,0 лет).
Результаты. Информация о показателях липидограммы (общий холестерин [ОХС], холестерин липопротеинов низкой плотности [ХС ЛНП]) имелась у 1918 (78,1%) пациентов очень высокого и у 1546 (62,9%) – высокого ССР. Из 1561 пациента с высоким и очень высоким ССР уровни ОХС и ХС ЛНП были определены в 1221 (78,2%) и 956 (61,2%) случаях, статистически значимо чаще у больных высокого ССР ($p<0,05$). До включения в регистр статины были рекомендованы только 823 (52,7%) пациентам с высоким и очень высоким ССР. Пациенты очень высокого ССР получали такие назначения в 4 раза чаще, чем больные высокого ССР: отношение шансов (ОШ) 4,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,2-5,3 ($p<0,001$). Врачи отдавали предпочтение в назначениях аторвастатину (n=456; 55,4%), на втором и третьем местах оказались розувастатин (n=244; 29,7%) и симвастатин (n=121; 14,7%). Целевой уровень ХС ЛНП в 2 раза чаще достигался у пациентов с высоким ССР по сравнению с больными очень высокого ССР (ОШ=2,0; 95% ДИ 1,4-3,0; $p<0,001$).
Заключение. Основными проблемами лечения статинами в условиях клинической практики остаются неназначение этих препаратов пациентам, имеющим показания к такой терапии, и недостижение целевых уровней показателей липидограммы, что, вероятно, может быть связано с клинической инертностью врачей в отношении титрации доз статинов, а в ряде случаев – с выбором препаратов, обладающих не самой высокой эффективностью в отношении снижения уровня ХС ЛНП. Пациенты очень высокого ССР в 4 раза чаще получают рекомендацию о приеме статинов по сравнению с больными высокого ССР, однако целевого уровня ХС ЛНП достигают в 2 раза реже.

Ключевые слова: статины, регистр, клиническая практика, сердечно-сосудистый риск.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Некошнова Е.С., Будаева И.В., Благодатских С.В. Проблемные вопросы терапии статинами в клинической практике (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):73-78. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-02.

Challenges of Statin Therapy in Clinical Practice (According to Outpatient Register «PROFILE» Data)

Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V.*, Kutishenko N.P., Zagrebelnyy A.V., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V., Nekoshnova E.S., Budaeva I.V., Blagodatskikh S.V., Aslanova B.B.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To identify the main problems of statin therapy in patients with high and very high cardiovascular (CV) risk in real clinical practice.
Material and methods. The general information of the study was based on data from 2,457 patients who were included in the register before November 30, 2020: 1,250 men (50.9%) and 1,207 (49.1%) women. A more detailed analysis was performed for groups of patients with high and very high CV risk who had indications for statin treatment at the time of inclusion in the register: out of 2457 patients, 1166 people had very high CV risk, 395 was at high CV risk (a total of 1561 people, the average age of patients was 64.4±11.0 years).
Results. Information on the parameters of the lipidogram – the level of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was available in 1918 (78.1%) and 1546 (62.9%) patients, respectively. Of 1561 patients with high and very high CV risk, TC and LDL-C levels were analyzed in 1221 (78.2%) and 956 (61.2%) cases, statistically significantly more often in patients with high CV risk ($p<0.05$). Statins were recommended only to 823 (52.7%) patients with high and very high CV risk. Patients with very high CV risk received such appointments 4 times more often than patients with high CV risk: odds ratio (OR) 4.2; 95% confidence interval (CI) 3.2-5.3 ($p<0.001$). Doctors preferred atorvastatin in prescriptions (n=456, 55.4%), rosuvastatin (n=244, 29.7%) and simvastatin (n=121, 14.7%) were in second and third places. The target level of LDLC was 2 times more often achieved in patients with high CVR, compared with patients with very high CV risk: OR = 2.0, 95% CI 1.4-3.0 ($p<0.001$).
Conclusion. The main problems of statin treatment in real clinical practice remain the non-assignment of these drugs to patients who have indications for such therapy and the failure to achieve the target levels of lipidogram indicators, which may probably be due to the clinical inertia of doctors regarding titration of statin doses, and in some cases caused by the choice of drugs that are not the most effective in reducing LDL cholesterol. Patients with very high CV risk are 4 times more likely to receive a recommendation to take statins compared to patients with high CV risk, but the target level of LDL cholesterol is reached in them 2 times less often.

Key words: statins, registry, real clinical practice, cardiovascular risk.

For citation: Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Zagrebelnyy A.V., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V., Nekoshnova E.S., Budaeva I.V., Blagodatskikh S.V., Aslanova B.B. Challenges of Statin Therapy in Clinical Practice (According to Outpatient Register «PROFILE» Data). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):73-78. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-02.

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

Received/Поступила: 01.02.2022
Accepted/Принята в печать: 07.02.2022

Введение

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующую позицию среди главных причин смертности населения в большинстве стран мира [1,2]. Среди лекарственных препаратов, оказывающих патогенетическое влияние на процесс атеросклероза, первое место принадлежит статинам – ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы. Это наиболее изученные липидмодифицирующие средства, улучшающие прогноз заболевания и жизни у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Статины показаны большинству больных, имеющих высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, и являются основой гиполипидемической терапии у таких пациентов [1-6]. Несмотря на улучшение ситуации с назначением статинов и достижением уровня целевых значений показателей холестерина (общего холестерина [ОХС] и холестерина липопротеинов низкой плотности [ХС ЛНП]) по результатам крупных исследований (EUROASPIRE IV, EUROASPIRE V, АРГО и др.), она остается далекой от оптимальной [7-9]. Также исследователи отмечают затруднения в поиске и внедрении универсальной стратегии максимально эффективного применения статинов в клинической практике [10].

Цель исследования – определить особенности и основные проблемы терапии статинами, а также оценить возможность достижения целевого уровня показателей липидного профиля при лечении препаратами из группы статинов пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) в условиях клинической практики.

Материалы и методы.

Исследование носило характер одномоментного когортного. Для достижения цели исследования были проанализированы данные амбулаторного регистра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска – «ПРОФИЛЬ».

Регистр «ПРОФИЛЬ» представляет собой регистр отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, куда включаются все больные, обратившиеся по поводу сердечно-сосудистых заболеваний для консультации или оценки их возможного участия в клинических исследованиях. Первичная консультация кардиолога является первым визитом/включением пациента в регистр. База данных регистра формируется с 2014 г.

Именно на момент включения в регистр выполнялся анализ данных пациентов, так как эти сведения в наибольшей степени отражают состояние проблемы лечения статинами в условиях клинической практики. Целевым значением ХС ЛНП являлся уровень <1,8 ммоль/л для больных очень высокого риска и <2,5 ммоль/л для пациентов высокого ССР (целевые значения, согласно клиническим рекомендациям, действующим в основной период включения пациентов в исследование [4,11])

Общая информация исследования основывалась на данных 2457 пациентов (1250 мужчин [50,9%] и 1207 [49,1%] женщин), которые были включены в регистр до 30 ноября 2020 г. Средний возраст пациентов составил 61,4±10,5 лет. Более подробный анализ был выполнен для групп больных высокого и очень высокого ССР (т. е., имевших показания к лечению статинами) на момент включения пациентов в регистр.

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи программы SPSS 23.0 (IBM Statistics, США). Нормальность распределения количественных переменных определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Анализируемые в исследовании переменные были представлены в виде средних значений (M) и среднеквадратичных отклонений (δ), или медианы (Me) и межквартильного диапазона [25%; 75%]. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и процентных значений. Для сравнительного анализа использовались критерии Стьюдента и хи-квадрат Пирсона с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ) для таблиц сопряженности 2×2. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Информация об анализах уровня ОХС на момент включения в регистр имелась только у 1918 (78,1%) пациентов: у 948 мужчин (50,6%) и у 970 (49,4%) женщин. Определение ХС ЛНП было выполнено у

1546 пациентов (62,9%): 753 (48,7%) мужчин и 793 (51,3%) женщин.

Кратность назначения анализов на ОХС составила 1 анализ в 15 мес [11; 26] (т. е., примерно 1 раз в год). Уровень ХС ЛНП определялся несколько реже – 1 раз в 16 мес [11; 27].

Из 2457 больных у 1166 (47,5%) человек ССР был определен как очень высокий, у 395 (16,1%) – как высокий. Таким образом, 1561 пациент имел показания к терапии статинами. Нозологический профиль пациентов высокого и очень высокого ССР представлен в табл. 1. Средний возраст пациентов составил 64,4±11,0 лет. Пациенты с очень высоким ССР были значимо старше больных высокого ССР (65,7±10,3 против 60,4±12,3 года; p<0,05).

К моменту включения в амбулаторный регистр у 1561 пациента с высоким и очень высоким ССР показатели липидограммы (ОХС и ХС ЛНП) были определены в 1221 (78,2%) и 956 (61,2%) случаях соответственно. При сравнительном анализе было выявлено, что показатели липидограммы к моменту включения больных в регистр чаще были определены у пациентов высокого ССР по сравнению с больными очень высокого ССР (табл. 2).

Несмотря на наличие показаний к назначению статинов пациентам высокого и очень высокого ССР, данные препараты были рекомендованы только 823 (52,7%) пациентам. Пациенты очень высокого ССР получали такие назначения в 4 раза чаще, чем больные высокого ССР (ОШ=4,2; 95% ДИ 3,2-5,3, p<0,001; рис. 1).

Следует отметить, что врачи отдавали предпочтение в назначениях аторвастатину (55,4%; n=456), на втором и третьем местах оказались розувастатин (29,7%; n=244) и симвастатин (14,7%; n=121). Питавастатин и ловастатин были рекомендованы 2 пациентам.

На рис. 2 представлена информация о препаратах класса статинов (международное непатентованное название), которые были назначены пациентам высокого и очень высокого ССР до включения в амбулаторный регистр «ПРОФИЛЬ». Частота назначения разных статинов в сравниваемых группах не различалась (p=0,7).

Во время визита включения в регистр «ПРОФИЛЬ» показатели липидограммы имелись у 674 (57,8%) из 1166 пациентов с очень высоким ССР и у 282

Table 1. Nosological profile of patients with high and very high cardiovascular risk
Таблица 1. Нозологический профиль пациентов высокого и очень высокого ССР

ССЗ/фактор риска	Все пациенты (n=1561)	Мужчины (n=849)	Женщины (n=712)
Артериальная гипертония, n (%)	1374 (88,0)	732 (86,2)	642 (90,2)
ИБС, n (%)	874 (56,0)	583 (68,7)	291 (40,9)
ОИМ, n (%)	424 (27,2)	324 (38,2)	100 (14,0)
ОНМК, n (%)	128 (8,2)	68 (8,0)	60 (8,4)
ТИА, n (%)	48 (3,1)	25 (2,9)	23 (3,2)
ХСН, n (%)	678 (43,4)	357 (42,0)	321 (45,1)
ФП, n (%)	322 (20,6)	174 (20,5)	148 (20,8)
СД, n (%)	363 (23,3)	198 (23,3)	165 (23,2)

ССР – сердечно-сосудистый риск, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет 2 типа, n – количество больных.

Table 2. Availability of lipid profile data at enrollment visit in patients at high and very high CV risk (n=1561)
Таблица 2. Наличие данных липидного спектра во время визита включения в регистр у пациентов высокого и очень высокого ССР (n=1561)

Параметр	Очень высокий ССР (n=1166)	Высокий ССР (n=395)	p
ОХС, n (%)	894 (76,7)	327 (82,8)	0,011
ХС ЛНП, n (%)	674 (57,8)	282 (71,4)	<0,001

ССР – сердечно-сосудистый риск, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

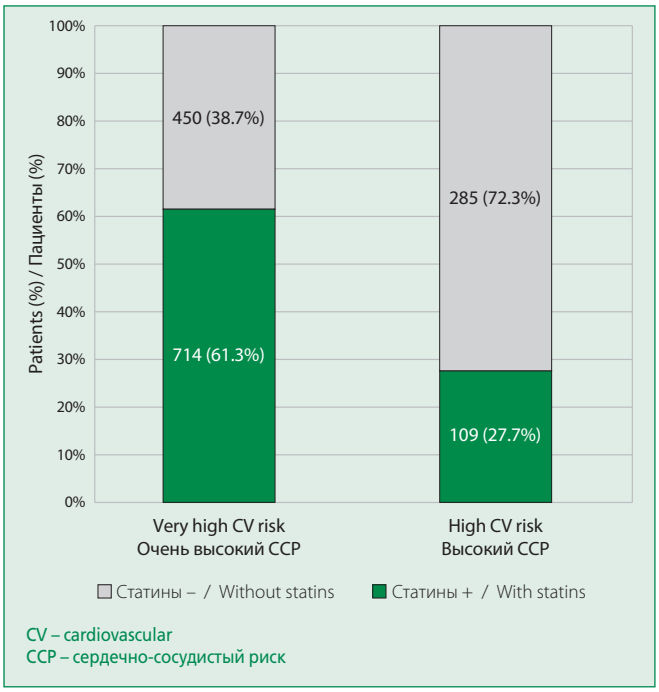


Figure 1. Prescription of statins to patients with high and very high cardiovascular risk at the time of inclusion in the registry
Рисунок 1. Назначение статинов пациентам высокого и очень высокого ССР на момент включения в регистр

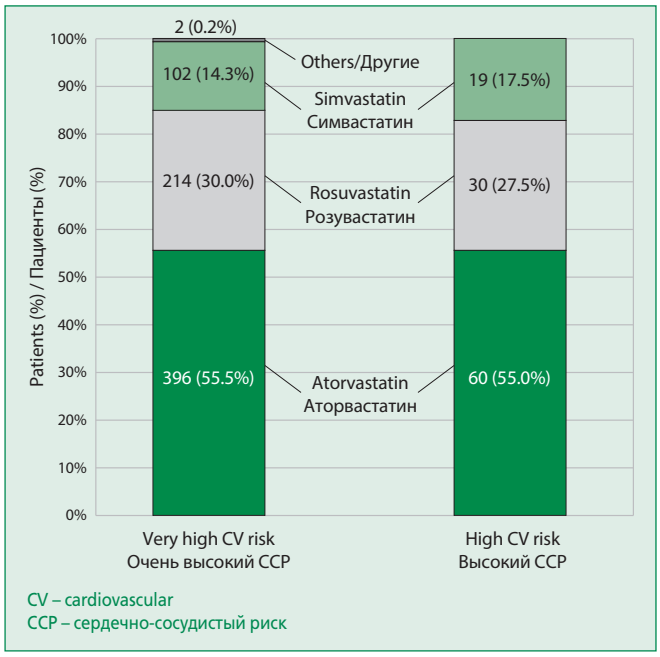


Figure 2. Statins prescribed for patients at high and very high cardiovascular risk at inclusion in the registry

Рисунок 2. Статины, назначенные пациентам высокого и очень высокого ССР к моменту включения в регистр

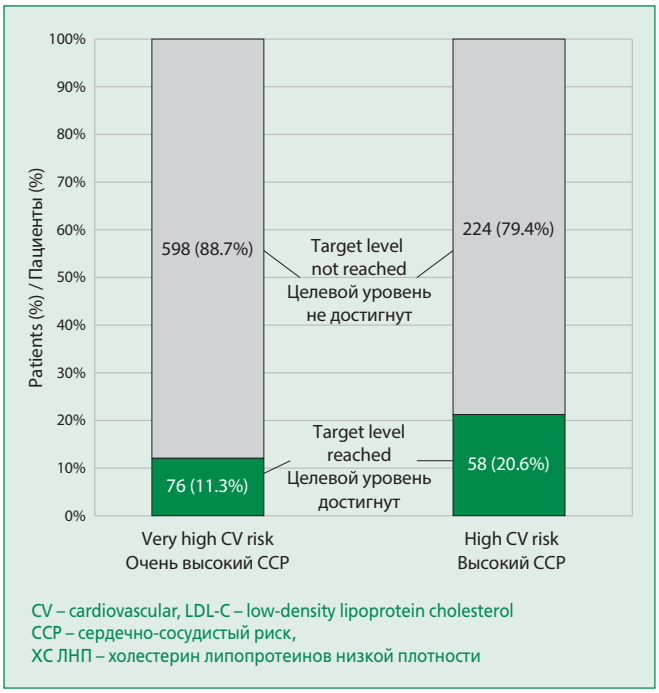


Figure 3. Frequency of achieving the target level of LDL-C in the compared groups

Рисунок 3. Частота достижения целевого уровня ХС ЛНП в сравниваемых группах

(71,4%) из 395 больных высокого ССР. Было проанализировано, в каком проценте случаев у больных очень высокого ССР был достигнут уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, а у пациентов с высоким ССР – <2,5 ммоль/л (рис. 3).

Целевой уровень ХС ЛНП в 2 раза чаще достигался у пациентов с высоким ССР, по сравнению с больными очень высокого ССР (ОШ=2,0; 95% ДИ 1,4-3,0; p<0,001).

Обсуждение

Назначение статинов пациентам высокого и очень высокого ССР признано и отражено в клинических рекомендациях (по лечению таких больных) многих мировых профессиональных сообществ [1-6,11-13], причем, данное положение рекомендаций обладает наивысшими классом и уровнем доказательности. Несмотря на это, результаты многих наблюдательных или одномоментных исследований демонстрируют, что неназначение статинов при наличии у пациентов показаний к такому лечению является одной из наиболее значимых проблем статинотерапии в условиях клинической практики [9,14-18].

Следует отметить, что в динамике назначений статинов больным высокого или очень высокого ССР за последние 10-15 лет, безусловно, имеется положительный тренд. Так, по данным сравнительного анализа двух госпитальных регистров (Люберецких Исследований Смертности) ЛИС-1 и ЛИС-3 частота назначений статинов пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) на амбулаторном этапе, предшествовавшем коронарному событию, за период с 2005 по 2015 гг. возросла с 2,0% до 4,9%, оставаясь при этом крайне низкой. Допуская, что ОКС мог быть дебютом ИБС, авторы данного сравнительного анализа оценили частоту назначения статинов у больных, имевших диагноз ИБС в анамнезе: только 12,5% пациентов получали такую терапию. При этом все они выжили при ОКС, а среди умерших пациентов не было лиц, принимавших статины [14].

Данные, полученные в нашем исследовании, согласно которым только половина пациентов высокого и очень высокого ССР получила рекомендации по приему статинов, полностью согласуются с результатами крупного одномоментного когортного многоцентрового исследования АРГО: из 18273 пациентов высокого и очень высокого ССР статины не были назначены в 45,2% случаях [9]. В Европе, согласно результатам наблюдательного исследования SANTORINI, практически каждый пятый из 9606 пациентов с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (18,6%) не получал гиполипидемической терапии [15].

По данным проспективного наблюдательного многоцентрового исследования ПРИОРИТЕТ 37,6% больным высокого и очень высокого риска, не имевшим

абсолютных противопоказаний к лечению статинами, в условиях амбулаторной практики не были назначены эти препараты [16]. Тем не менее, было показано, что краткий инструктаж лечащих врачей по основным положениям действующих клинических рекомендаций, а также регулярное наблюдение пациентов значительно улучшило ситуацию с назначением статинов и приверженностью больных этому лечению [17].

Еще более сложным в решении вопросом при лечении больных высокого и очень высокого ССР статинами является достижение целевых значений показателей липидограммы, главным образом, уровня ХС ЛНП. Сохраняющаяся в клинических рекомендациях последнего десятилетия тенденция к снижению целевого уровня этого показателя (максимально возможного снижения), особенно для больных очень высокого ССР, приводит к тому, что в условиях клинической практики его удается достичь все в меньшем проценте случаев [18,19]. Немаловажную роль в этом играет врачебная инерция в назначении высокоинтенсивной гиполипидемической терапии.

Безусловно, неотъемлемой частью проблем, связанных с терапией статинами и эффективностью этого лечения, являются вопросы приверженности пациентов к назначенному лечению [17,20], которые не изучались в нашем исследовании. Тем не менее, следует подчеркнуть, что проблема приверженности пациентов всегда вторична по отношению к приверженности врачей положениям клинических рекомендаций, согласно которым пациентам высокого и очень высокого ССР терапия статинами должна быть назначена, а целевые уровни липидограммы должны быть достигнуты.

По результатам выполненного анализа во врачебных назначениях превалировали аторвастатин и розувастатин, отмеченные в клинических рекомендациях как статины с максимальной гиполипидемической эффективностью. Тем не менее, каждому седьмому пациенту нашего исследования был рекомендован симвастатин.

Ограничения исследования. Амбулаторный регистр ПРОФИЛЬ является проспективным, однако выполненное исследование носит характер одномоментного одноцентрового, результаты которого отражают особенности лечения статинами пациентов высокого и очень высокого риска в клинической практике.

Заключение

Основными проблемами лечения статинами в условиях клинической практики остаются неназначение этих препаратов пациентам, имеющим показания к такой терапии, и недостижение целевых уровней показателей липидограммы, что, вероятно, может быть связано с клинической инертностью врачей в отношении титрации доз статинов, а в ряде случаев – с выбором препаратов, обладающих не самой высокой эффективностью в отношении снижения уровня ХС ЛНП. Пациенты очень высокого ССР в 4 раза чаще получают рекомендацию о приеме статинов по сравнению с больными высокого ССР, однако целевого уровня ХС ЛНП достигают в 2 раза реже.

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

Финансирование. Регистр ПРОФИЛЬ ведется на базе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Выгрузка обезличенной информации пациентов (n=2457) из базы данных регистра «ПРОФИЛЬ» по нозологии дислипидемия, необходимой для проведения исследовательских работ и ее статистическая обработка была выполнена при спонсорской поддержке ООО «ЭГИС-РУС» (Венгрия), что никак не отразилось на результатах, выводах и собственном мнении авторов.

Funding. The PROFILE registry is maintained by the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Unloading of impersonal information of patients (n=2457) from the database of the register "PROFIL" on the nosology of dyslipidemia, necessary for research work and its statistical processing was performed with the sponsorship of EGIS-RUS LLC (Hungary), which did not affect the results in any way , conclusions and own opinion of the authors.

References / Литература

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
2. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVD) [cited 2021 Jul 30]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)#:~:text=Cardiovascular%20diseases%20(CVDs)%20are%20the,%2D%20and%20middle%2Dincome%20countries.
3. Reiter-Brennan C, Osei AD, Iftekhar Uddin SM, et al. ACC/AHA lipid guidelines: Personalized care to prevent cardiovascular disease. Cleve Clin J Med. 2020;87(4):231-9. DOI:10.3949/ccjm.87a.19078.
4. 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.
5. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocr Pract. 2017;23(Suppl 2):1-87. DOI:10.4158/EP171764.APPGL.
6. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemia. Eur Heart J. 2020;41(1):11-188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries--Findings from the EUROASPIRE IV survey. Atherosclerosis. 2016;246:243-50. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
8. Santos RD. EUROASPIRE V and uncontrolled risk factors in primary prevention: Atherosclerotic cardiovascular disease in the making. Eur J Prev Cardiol. 2020 Apr 1:2047487320915662. DOI:10.1177/2047487320915662.
9. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): part I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(3):253-60 (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):253-60]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.
10. Jones LK, Tilberry S, Gregor C, et al. Implementation strategies to improve statin utilization in individuals with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. Implementat Sci. 2021;16(1):40. DOI:10.1186/s13012-021-01108-0.
11. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines (V revision) [cited 2021 Jul 30]. 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) [цитировано 30.07.2021]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf].
12. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1046-e1081. DOI:10.1161/CIR.0000000000000624.
13. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/ Russian National Atherosclerosis Society (RNAS, Russia) guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). Eurasian Heart Journal. 2020;(2):6-29 (In Russ.) [Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК)/ Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;(2):6-29]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.
14. Semenova YV, Zagrebelnyy AV, Kutishenko NP, et al. Assessment of changes in quality of prehospital treatment of patients with acute coronary syndrome in the last few years: LIS-1 vs LIS-3 registries. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(6):827-34 (In Russ.) [Семенова Ю.В., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., и др. Оценка динамики качества догоспитальной терапии больных с острым коронарным синдромом за прошедшие годы: сравнение регистров ЛИС-1 и ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(6):827-34]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-6-827-834.
15. Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Evaluation of contemporary treatment of high- and very high-risk patients for the prevention of cardiovascular events in Europe - Methodology and rationale for the multinational observational SANTORINI study. Atherosclerosis Plus. 2021;43:24-30. DOI:10.1016/j.athplu.2021.08.003.
16. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Features and main problems of treating patients with high and very high cardiovascular risk with statins in real clinical practice (according to the data of the "PRIORITET" research). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):52-60 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и соавт. Особенности и основные проблемы лечения статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики (по данным наблюдательного исследования "ПРИОРИТЕТ"). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(6):52-60]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-52-60.
17. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Adherence to Statins Therapy of High and Very High Cardiovascular Risk Patients in Real Clinical Practice: Diagnostics and Possible Ways to Solve the Problem (According to the PRIORITY Observational Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(6):891-900 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):891-900]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900.
18. Danese MD, Gleeson M, Kutikova L. et al. Management of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular events in the UK: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2017;7(5):e013851. DOI:10.1136/bmjopen-2016-013851.
19. Rachamin Y, Meier R, Rosemann T, et al. Statin treatment and LDL target value achievement in Swiss general practice - a retrospective observational study. Swiss Med Wkly. 2020;150:w20244. DOI:10.4414/smw.2020.20244.
20. Spence JD, Dresser GK. Overcoming Challenges With Statin Therapy. J Am Heart Assoc. 2016;27;5(1):e002497. DOI:10.1161/JAHA.115.002497.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич *[Sergey Y. Martsevich]*
ORCID 0000-0002-7717-4362
Лукина Юлия Владимировна *[Yulia V. Lukina]*
ORCID 0000-0001-8252-3099
Кутишенко Наталья Петровна *[Natalia P. Kutishenko]*
ORCID 0000-0001-6395-2584
Загребельный Александр Васильевич *[Alexander V. Zagrebelnyy]*
ORCID 0000-0003-1493-4544
Толпыгина Светлана Николаевна *[Svetlana N. Tolpygina]*
ORCID 0000-0003-0160-0158
Воронина Виктория Петровна *[Victoria P. Voronina]*
ORCID 0000-0001-5603-7038
Дмитриева Надежда Анатольевна *[Nadezhda A. Dmitrieva]*
ORCID 0000-0001-8119-9645
Лерман Ольга Викторовна *[Olga V. Lerman]*
ORCID 0000-0002-3299-1078
Некошнова Елена Сергеевна *[Elena S. Nekoshnova]*
ORCID 0000-0003-0294-9618
Будаева Ирина Владимировна *[Irina V. Budaeva]*
ORCID 0000-0002-4789-5863
Благодатских Светлана Владимировна
[Svetlana V. Blagodatskikh]
ORCID 0000-0001-8445-0153
Асланова Бэла Борисовна *[Bela B. Aslanova]*
ORCID 0000-0002-0711-9536

Нарушение мозгового кровообращения у пациента с полицитемией: клинический случай

Драпкина О.М., Алмазова И.И.*, Смирнова А.В., Бернс С.А., Шепель Р.Н.

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

Истинная полицитемия является не только клональным заболеванием, возникающим на уровне стволовой кроветворной клетки, но и патологией, часто приводящей к тромботическим осложнениям. Тромбозы могут иметь различную локализацию и клинически проявляться инсультом, инфарктом миокарда, тромбозом глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболией легочной артерии, тромбозом вен внутренних органов и другими состояниями. Одним из наиболее грозных тромботических осложнений является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Гетерогенность возможных причин ОНМК требует тщательного подхода к дифференциальной диагностике для своевременного установления диагноза и индивидуального, патогенетически обоснованного подбора длительной антитромботической терапии. Представленный клинический случай развития нарушения мозгового кровообращения у пациента с истинной полицитемией демонстрирует важность неформального подхода к диагностике, а также междисциплинарного взаимодействия для поиска истинной причины развития ОНМК и назначения патогенетически обоснованного лечения, направленного, в том числе, на профилактику повторных эпизодов ОНМК и других тромботических осложнений.

Ключевые слова: истинная полицитемия, нарушение мозгового кровообращения, тромбоз, миелопролиферативное заболевание, гидроксимочевина, ацетилсалициловая кислота.

Для цитирования: Драпкина О.М., Алмазова И.И., Смирнова А.В., Бернс С.А., Шепель Р.Н. Нарушение мозгового кровообращения у пациента с полицитемией: клинический случай. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):79-84. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-10.

Cerebrovascular Accident in a Patient with Polycythemia: a Case Report

Drapkina O.M., Almazova I.I.*, Smirnova A.V., Berns S.A., Shepel R.N.

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

Abstract. Polycythemia vera is not only a clonal disease that causes hematopoietic stem cells, but also a pathology that often leads to thrombotic complications. Thrombosis can have different localization and is clinically manifested by stroke, myocardial infarction, deep vein thrombosis of the lower extremities, pulmonary embolism, thrombosis of the veins of internal organs and other conditions. One of the most formidable thrombotic complications is acute cerebrovascular accident. The heterogeneity of the possible causes of acute cerebrovascular accident requires a careful approach to differential diagnosis for timely diagnosis and individual, pathogenetically grounded selection of means of long-term antithrombotic therapy. The presented clinical case of the development of cerebrovascular accident in a patient with polycythemia vera demonstrates the importance of an informal approach to diagnosis, as well as interdisciplinary interaction for finding the true cause of the development of acute cerebrovascular accident and the appointment of pathogenetically based treatment, aimed, among other things, at the prevention of repeated episodes of acute cerebrovascular accident and others. thrombotic complications.

Key words: polycythemia vera, cerebrovascular accident, thrombosis, myeloproliferative disease, hydroxyurea, acetylsalicylic acid.

For citation: Drapkina O.M., Almazova I.I., Smirnova A.V., Berns S.A., Shepel R.N. Cerebrovascular Accident in a Patient with Polycythemia: a Case Report. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):79-84. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-10.

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

Введение

Истинная полицитемия (ИП) – заболевание клональной природы, возникающее на уровне стволовой кроветворной клетки, относящееся к группе миелопролиферативных заболеваний, характеризующееся усиленной пролиферацией в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки клеток [1,2]. Зачастую первым клиническим проявлением миелопролиферативных заболеваний может явиться тромботическое осложнение [3]. В развитии тромбоза участвуют такие механизмы, как снижение антитромботических свойств эндотелия, нарушения реологии крови, увеличение количества форменных элементов, активация системного воспалительного ответа и нарушения системы гемостаза [4]. Артериальный тромбоз является главной (60-70%) причиной всех сердечно-сосудистых осложнений ИП и включает острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, окклюзии периферических артерий. Осложнения со стороны венозной системы представлены тромбозом глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболией легочной артерии, тромбозом вен внутренних органов. Пациенты с ИП в среднем имеют в два раза более высокий риск развития ишемического инсульта, инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен или легочной эм-

Received/Поступила: 17.08.2021
Accepted/Принята в печать: 13.09.2021

болии [5]. Таким образом, сосудистый тромбоз представляет собой наиболее частое осложнение ИП, являющееся основной причиной смертности пациентов. Представленный нами клинический случай демонстрирует важность междисциплинарного взаимодействия для диагностики причин нарушения мозгового кровообращения и, соответственно, назначения эффективной, патогенетически обоснованной терапии.

Клинический случай

Пациент А., 61 года, поступил в неврологическое отделение ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России с жалобами на ощущение слабости в левых верхней и нижней конечностях, шаткость походки.

Анамнез заболевания. До 2019 г. пациент чувствовал себя абсолютно здоровым человеком. С марта 2019 г. отметил появление эпизодов повышения артериального давления (АД) до 170/90 мм рт.ст., в связи с чем обратился к врачу по месту жительства, который впервые назначил больному антигипертензивную терапию эналаприлом в дозе 5 мг/сут. 13 июля 2019 г. возникло ощущение слабости в левых конечностях, онемение левой половины лица, затруднение речи. Пациент был госпитализирован. В ходе обследования (компьютерная томография головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, электрокардиография) была диагностирована транзиторная ишемическая атака в бассейне правой средней мозговой артерии. Помимо прочего, в общем анализе крови было выявлено значительное увеличение уровня гемоглобина, гематокрита и клеток крови (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты), но консультация гематолога не проводилась. По данным предоставленной медицинской документации показатели общего анализа крови от 2018 г. находились в пределах нормальных значений. При выписке был рекомендован прием антигипертензивной (лизиноприл 20 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, индапамид 2,5 мг/сут), антиагрегантной (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут), гиполипидемической (аторвастатин 20 мг/сут) и антигипоксической (этилметилгидроксипиридина сукцинат 750 мг/сут) терапии. Терапию принимал нерегулярно, периодически отмечал кратковременные эпизоды ощущения онемения конечностей и лица слева. В августе 2019 г. у пациента развился левосторонний гемипарез центрального характера с гемигипалгезией, нарушением походки. Пациент был экстренно госпитализирован, при проведении компьютерной томографии головного мозга впервые обнаружены небольшие субкортикальные ишемические очаги в височно-теменной области справа, при ультразвуковом дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий – атеросклеротические изменения без гемодинамически значимого стеноза. Был установлен диагноз: «Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) ишемического характера в бассейне правой средней мозговой артерии, атеротромботический подтип. Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Атеросклероз брахиоцефальных артерий». В общем анализе крови сохранялось увеличение количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и уровня гемоглобина. При выписке рекомендовано продолжение проводимой ранее антигипертензивной, антиагрегантной, антигипоксической и гиполипидемической терапии. Несмотря на проводимое лечение, сохранялось ощущение слабости в верхней и нижней конечностях слева, изменение походки, в связи с чем 1 октября 2019 г. пациент поступил в неврологическое отделение ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Объективно. Состояние пациента при поступлении средней тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Рост 163 см, вес 70 кг, индекс массы тела 26,4 кг/м^2. Отмечалась гиперемия кожных покровов лица, видимые слизистые нормальной окраски и влажности. Периферических отеков нет. Мышечная система развита удовлетворительно. Костно-суставная система без значимых изменений. При аускультации дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 16/мин. Границы относительной сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 72/мин, шумы не выслушивались. Пульс на лучевых артериях удовлетворительного наполнения, симметричный, ритмичный, дефицита пульса нет. Пульсация на артериях нижних конечностей сохранена, симметрична. АД на обеих руках – 140/90 мм рт.ст. Варикозного расширения вен нижних конечностей нет. Печень перкуторно не увеличена, безболезненная при пальпации. Селезенка при пальпации увеличена (+1 см из-под края реберной дуги), край эластичный, болезненности при пальпации нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус. Сознание ясное. Общемозговой и менингеальной неврологической симптоматики нет. Отмечался умеренный левосторонний парез мимической мускулатуры, мышц языка (черепно-мозговые нервы: VII, XII). Повышение мышечного тонуса по пирамидному типу в левых конечностях. Левосторонний гемипарез центрального характера, преимущественно в дистальных отделах конечностей (плечо – 4 балла, кисть – до 3 баллов, нижняя конечность – 4 балла) с оживлением сухожильных и периостальных рефлексов слева. Патологический рефлекс Бабинского положительный слева. Симптом орального автоматизма (псевдобульбарный парез) слева, что отражает поражение пирамидной системы. Чувстви-

Table 1. Laboratory data during hospitalization of the patient (complete blood count)
Таблица 1. Лабораторные данные при госпитализации пациента (клинический анализ крови)

Параметр	При госпитализации (2019 г.)	Через 1 год наблюдения (2020 г.)	Референсные значения
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	7,31	3,67	4,4-5,0
Гемоглобин, г/л	190	144	130-160
Гематокрит, %	56,4	41,5	39-49
Цветовой показатель	0,78	1,18	0,8-1,0
Усреднённое значение объёма эритроцита, фл	77,2	–	80-100
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	26,9	–	26-34
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	340	–	300-380
Коэффициент анизотропии эритроцитов, %	15,5	–	12,0 - 15,0
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	734	393	180-320
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	19,6	6,6	4-9
Нейтрофилы, %	85	67,8	40-74
Лимфоциты, %	10	23,5	1-5
Моноциты, %	3	5,7	0-1
Эозинофилы, %	0,6	1,5	19-37
Базофилы, %	2	1,5	2-10
СОЭ, мм/ч	2	14	2-10

Table 2. Laboratory data during hospitalization of the patient (biochemical blood test, coagulogram)
Таблица 2. Лабораторные данные при госпитализации пациента (биохимический анализ крови, коагулограмма)

Параметр	При госпитализации (2019 г.)	Референсные значения
Биохимический анализ крови		
Глюкоза, ммоль/л	5,40	3,89-6,10
Билирубин общий, мкмоль/л	28,0	<20,5
Белок общий, г/л	68,0	64,0-83,0
Креатинин, мкмоль/л	69,0	63,6-110,5
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73м^2	92	>90
Мочевая кислота, мг/дл	5,0	3,5-7,2
Железо, мкмоль/л	11,7	11,6-31,3
Ферритин, мкг/л	22,4	20,0-250,0
Аспартаттрансаминаза, Ед/л	33,0	5,0-34,0
Аланинтранаминаза, Ед/л	76,0	0,0-55,0
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	218,0	125,0-220,0
Креатинфосфокиназа, Ед/л	95	30-200
Натрий, ммоль/л	140	130-156
Калий, ммоль/л	4,9	3,6-5,0
Эритропоэтин, мМе/мл	1,1	4,3-29,0
Коагулограмма		
АЧТВ, сек	33,9	24,3-35,0
Протромбиновое время, сек	12,6	9,1-12,1
Протромбин по Квику, %	82,3	70,0-130,0
Фибриноген, г/л	3,9	2,0-4,0

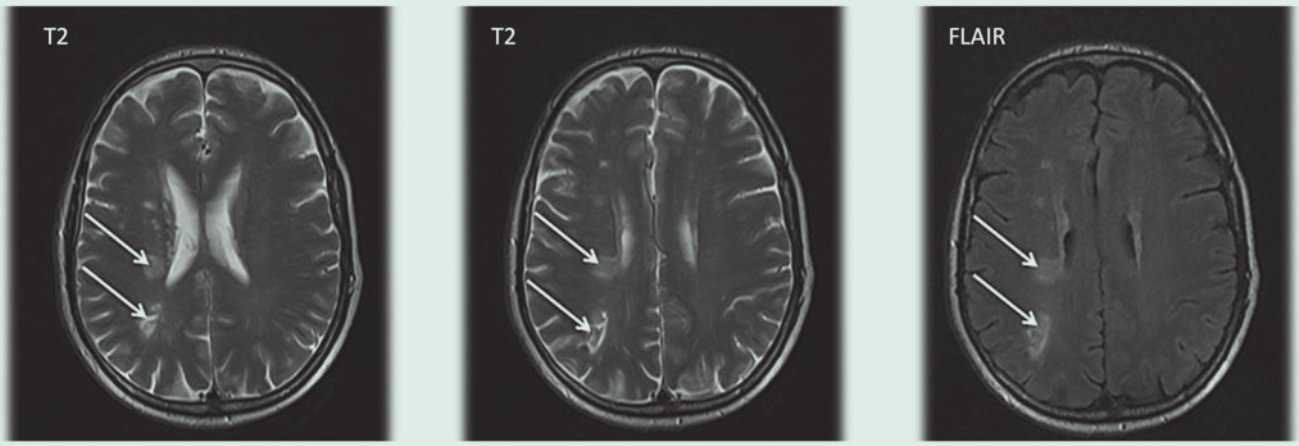
тельность не нарушена. Пальценосовую пробу слева выполнить невозможно из-за наличия пареза. Походка паретическая (синдром Вернике-Манна). Оценка по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale) – 2 балла. Вегетативная нервная система без патологических изменений.

Анамнез жизни. Вредные привычки (курение, наркотические вещества, злоупотребление алкоголем) отрицает. Наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощен: отец умер от инсульта в возрасте 73 лет, мать длительно страдает гипертонической болезнью.

Данные дополнительных методов исследования при поступлении

Лабораторные показатели представлены в табл. 1 и 2.

- Обращает на себя внимание значительное увеличение количества всех форменных элементов крови, гемоглобина и гематокрита в общем анализе крови. В биохимическом анализе крови отмечается увеличение общего билирубина, аланинаминотрансферазы. В коагулограмме – небольшое увеличение протромбинового времени.
- Электрокардиограмма: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 76/мин. Электрическая ось сердца: отклонение влево. PQ: 0,18 сек, QRS: 0,08 сек, QT: 0,38 сек, QTc: 0,45 сек, зубец P: 0,10 сек.
- Магнитно-резонансная томография головного мозга (рис. 1): признаки нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в подострой стадии в бассейне правой средней мозговой артерии субкортикальной локализации. Очаги ангиопатии.
- Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: признаки нестенотического атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий. Негрубая S-образная неровность хода правой внутренней сонной артерии, гемодинамически незначимая. Неровность хода позвоночных артерий в экстравертебральном сегменте и в костном канале поперечных отростков шейных позвонков без признаков значимых локальных и системных гемодинамических нарушений. Внутренние яремные вены не расширены.



MR signs of ischemic cerebrovascular accident in the subacute stage in the blood supply pool of the right middle cerebral artery of subcortical localization (arrows). Foci of angiopathy.
МР-признаки нарушения мозгового кровообращения (НМК) по ишемическому типу в подострой стадии в бассейне кровоснабжения правой средней мозговой артерии субкортикальной локализации (стрелки). Очаги ангиопатии.

Figure 1. Magnetic resonance imaging of the brain
Рисунок 1. МРТ головного мозга

- Эхокардиография: камеры сердца не расширены; глобальная систолическая функция левого желудочка в норме; локальная сократимость миокарда не нарушена; диастолическая функция левого желудочка нарушена по I типу; фиброзное уплотнение стенок аорты, створок митрального клапана; умеренные дегенеративные изменения створок, фиброзного кольца аортального клапана; пролапс передней створки митрального клапана 5 мм; митральная регургитация 1 степени; признаков легочной гипертензии не выявлено.
- Эзофагодуоденоскопия. Хронический поверхностный гастрит. Хронический постбульбарный дуоденит. Недостаточность розетки кардии.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: увеличение размеров селезенки – 15,8×6,3 см (в норме до 12,0×6,0 см).
- Офтальмолог: гиперметропия средней степени, амблиопия I степени OS; начальная возрастная катаракта; ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу.

С целью верификации предполагаемого заболевания крови проведено дообследование:

- Исследование уровня эритропоэтина: снижение до 1,1 мМЕ/мл (норма 4,3-29,0 мМЕ/мл).
- Молекулярно-генетическое исследование: обнаружена мутация в гене *Jak2 V617F* (14 экзон): клетки с мутацией составляют 100% от общего числа клеток в препарате.
- от проведения трепанобиопсии костного мозга пациент отказался.

Дифференциальная диагностика. Ведущим синдромом в клинической картине заболевания у данного пациента является синдром неврологического дефицита вследствие перенесенного ишемического инсульта. Наиболее вероятной причиной ОНМК представлялась истинная полицитемия. Кардиоэмболический характер ОНМК был исключен, поскольку предрасполагающих факторов (дилатации полостей сердца, нарушений сердечного ритма, нарушений локальной сократимости, серьезных нарушений внутрисердечной гемодинамики, способствующих тромбообразованию) не выявлено. Для верификации причины ишемического инсульта проводилась дифференциальная диагностика между такими заболеваниями, как эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, вторичный эритроцитоз и ИП (рис. 2). Повышение уровня тромбоцитов (734×10^9/л) и наличие мутации гена JAK2 V617F свидетельствовали о возможности наличия эссенциальной тромбоцитемии, однако повышение уровней лейкоцитов и эритроцитов в анализе крови позволило нам исключить указанное заболевание из диагностического поиска.

Первичный миелофиброз был рассмотрен в рамках дифференциально-диагностического поиска в связи с наличием генетической мутации (*JAK2 V617F*) и спленомегалии. Но отсутствие анемии, бластных клеток в общем анализе крови, а также данных о предшествовавших инфекционных и аутоиммунных заболеваниях позволило нам исключить указанное заболевание.

В пользу вторичного эритроцитоза свидетельствовали повышение уровня эритроцитов, гематокрита (>52% у мужчин), концентрации гемоглобина (>185 г/л у мужчин). Однако наличие мутации в гене *JAK2*, а также лейкоцитоза, тромбоцитоза, спленомегалии, снижение уровня эритропоэтина и отсутствие в анамнезе заболеваний, приводящих к вторичному эритроцитозу, позволяют нам исключить это заболевание у данного пациента.

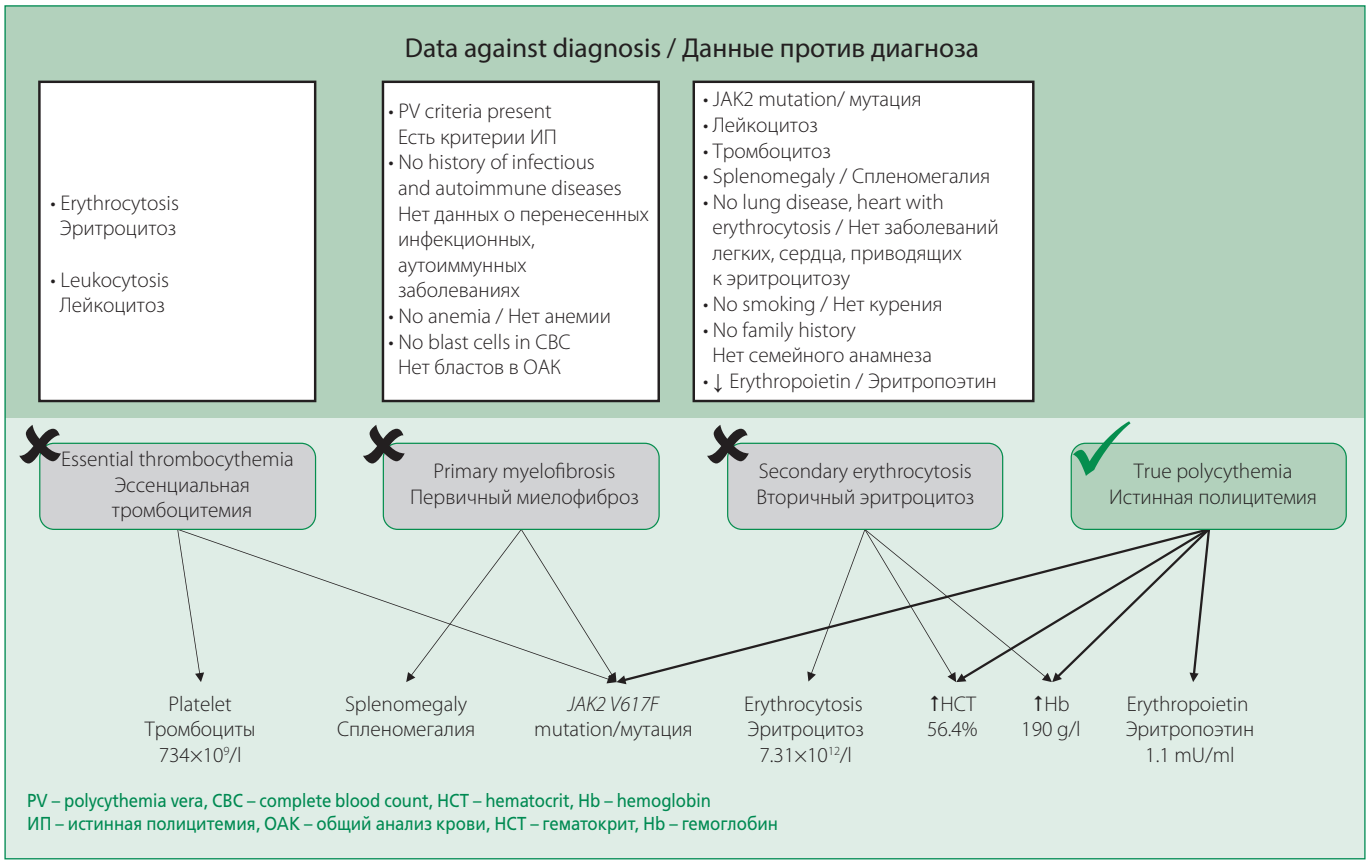


Figure 2. Differential diagnostic search
Рисунок 2. Дифференциально-диагностический поиск

Пациент консультирован гематологом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Имеющиеся данные (повышение уровня гемоглобина [190 г/л], гематокрита [56,4% при норме 40,0-48,0%], наличие мутации гена *JAK2 V617F*, снижение уровня эритропоэтина) полностью соответствуют диагностическим критериям истинной полицитемии, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения [6] и национальными клиническими рекомендациями гематологического общества [1,7], что позволило нам считать наличие истинной полицитемии верифицированным.

Клинический диагноз:

Основное заболевание: Истинная полицитемия, высокий риск тромботических осложнений.

Сочетанное заболевание: Артериальная гипертензия, 2 степени, III стадия (достигнут целевой уровень АД). Риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий.

Фоновое заболевание: Гиперлипидемия 2 А типа.

Осложнение основного заболевания: ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой среднемозговой артерии от 17.08.2019 г.

Сопутствующие заболевания: Хронический поверхностный гастрит. Хронический постбульбарный дуоденит. Недостаточность розетки кардии.

Пациенту рекомендована цитостатическая (гидроксикарбамид 1000 мг/сут), антиагрегантная (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут), антигипертензивная (лизиноприл 20 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут), гиполипидемическая (аторвастатин 40 мг/сут) терапия. Помимо этого пациенту в стационаре проводилось лечение цитиколином, пирацетамом, винпоцетином, этилметилгидроксипиридина сукцинатом.

Пациент был выписан из стационара с рекомендациями наблюдаться у невролога, кардиолога и гематолога по месту жительства, контролировать показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы 1 раз в 3 мес, проводить ультразвуковое исследование органов брюшной полости 1 раз в год.

Спустя год приема назначенного медикаментозного лечения по данным клинического анализа крови мы наблюдаем положительную динамику в виде нормализации показателей форменных элементов крови, гематокрита, гемоглобина (см. табл. 1). Пациент повторно консультирован гематологом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, рекомендовано продолжить прием

гидроксикарбамида, чередуя дозы 1000 и 500 мг/сут, ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут.

Обсуждение

Приведенный клинический случай демонстрирует гетерогенность ишемического инсульта и необходимость тщательной этиологической диагностики для проведения адекватной терапии и профилактики повторных эпизодов ОНМК. Причины нарушений микро- и макроциркуляции в кровоснабжающих головной мозг сосудах часто остаются недиагностированными. ИП, диагностированная у пациента, является не только заболеванием системы крови, но и серьезным фактором, обусловливающим тромбогенность. Тромбозы являются основными причинами смертности больных ИП [1], поэтому при выявлении данного заболевания необходима стратификация риска. Имеющиеся на настоящий момент данные клинических исследований свидетельствуют о том, что наиболее значимыми факторами риска тромботических осложнений при ИП являются: возраст старше 60 лет, наличие тромбозов в анамнезе [1]. При стратификации риска тромбозов при ИП также учитываются общие факторы риска сердечно-сосудистых и тромботических осложнений [1].

Согласно действующим рекомендациям данный пациент относится к группе высокого риска тромботических осложнений. Соответственно, для предотвращения тромботических осложнений необходимо назначение не только антиагрегантной, но и циторедуктивной терапии [1], что и было сделано. Показательным является тот факт, что в течение года на фоне приема патогенетически обоснованной терапии тромботических осложнений не наблюдалось.

Заключение

Цереброваскулярные заболевания в настоящее время являются одними из ведущих причин инвалидизации и смертности в мире. Данный клинический случай демонстрирует важность неформального подхода к диагностике, а также междисциплинарного взаимодействия для поиска истинной причины развития ОНМК, индивидуального, патогенетически обоснованного подбора средств длительной антитромбоцитарной терапии, профилактики повторных сосудистых эпизодов. При своевременной диагностике и адекватном лечении ИП, в том числе, профилактике сосудистых тромботических осложнений проявления заболевания могут не беспокоить больных в течение многих лет.

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

References / Литература

1. Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN, et al. National clinical guidelines for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombo-cythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018). Russian Journal of Hematology and Transfusiology. 2018;63(3):275-315 (In Russ.) [Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., и др. Нацио-нальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролифе-ративных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный ми-елофиброз) (редакция 2018 г.). Гематология и Трансфузиология. 2018;63(3):275-315]. DOI 10.25837/HAT.2019.51.88.001.
2. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diag-nosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2017;92(1):94-108. DOI:10.1002/ajh.24607.
3. Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Martynkevich IS. Myeloproliferative neoplasms. St. Pe-tersburg, Moscow: Literra; 2016 (In Russ) [Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. Санкт-Петербург, Москва: Литерра; 2016].
4. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. BMJ. 2020;368:l6983. DOI:10.1136/bmj.l6983.
5. Roitman EV, Shabalina AA, Tanashyan MM. Formalised assessment of systemic thrombo-genicity in patients with Polycythemia vera suffered an ischemic stroke. Atherothrombosis. 2020;(2):105-14 (In Russ.) [Ройтман Е.В., Шабалина А.А., Танашян М.М. Формализованная оценка системной тромбогенности у пациентов с ишемическим инсультом, развившимся на фоне истинной полицитемии. Атеротромбоз. 2020;(2):105-114]. DOI:10.21518/2307-1109-2020-2-105-114.
6. Tefferi A, Vardiman J. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia. 2008;22(1):14-22. DOI:10.1038/sj.leu.2404955.
7. Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Martynkevich IS. All we know about polycythemia vera: literature review and own experience. Oncohematology. 2015;10(3):28-42 (In Russ.) [Абдулкады-ров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Что нам известно об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные). Онкогематология. 2015;10(3):28-42]. DOI:10.17650/1818-8346-2015-10-3-28-42.

About the Authors / Сведения об Авторах:
Драпкина Оксана Михайловна *[Oxana M. Drapkina]*
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430
Алмазова Ильда Исмаиловна *[Ilda I. Almazova]*
eLibrary SPIN 5486-8743, ORCID 0000-0001-6330-5264
Смирнова Анна Васильевна *[Anna V. Smirnova]*
eLibrary SPIN 8743-3710, ORCID 0000-0002-3938-1344
Бернс Светлана Александровна *[Svetlava A. Berns]*
eLibrary SPIN 4283-3303, ORCID 0000-0003-1002-1895
Шепель Руслан Николаевич *[Ruslan N. Shepel]*
eLibrary SPIN 3115-0515, ORCID 0000-0002-8984-9056

Проблемы старения. Воспринимаемый возраст – новый предиктор продолжительности жизни?

Шальнова С.А.[1], Имаева Н.А.[2]*, Имаева А.Э.[1], Капустина А.В.[1]

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

[2] ООО «Полимедсервис» (клиника Лантан), Москва, Россия

Процесс старения сопровождается проявлением множества признаков, так называемых биомаркеров, которые можно количественно оценить и использовать для оценки состояния здоровья пациента. Одним из таких признаков является прогрессивное ухудшение внешнего облика человека, для описания которого используют понятие «воспринимаемый возраст». Старение кожи лица является наиболее важным параметром воспринимаемого возраста, при этом в разные годы исследователями были выявлены факторы риска, оказывающие влияние на кожу, среди которых курение, систематическое потребление алкогольных напитков, избыточная или недостаточная масса тела, условия внешней среды, психосоциальные детерминанты. Показано влияние психологического состояния на внешний вид и прогноз жизни, авторы представили данные мировой литературы, посвященные изучению воспринимаемого возраста. Инициаторами использования воспринимаемого возраста в качестве биомаркера старения были датские ученые, которые разработали основные методологические подходы для определения этого показателя. Одной из таких методик, используемых в популяционных исследованиях, стала клиническая методика оценки воспринимаемого возраста с помощью фотографии. В обзоре подробно представлена данная методика, ее преимущества и модификации. Авторы делают вывод, что измерение воспринимаемого возраста человека может служить не только прогностическим показателем, но и с течением времени стать полезным маркером эффективности различных методов лечения. До настоящего времени в Российской Федерации в популяционных исследованиях воспринимаемый возраст практически не изучался, авторы представили данные работ Лабунской В.А., Серикова Г.В., Шкурко Т.А., развивающих направление, связанное с психологией воспринимаемого возраста, и в своих исследованиях использующих социально-психологические подходы к оценке внешности.

Ключевые слова: старение, состояние кожи, психосоциальные показатели здоровья, воспринимаемый возраст.

Для цитирования: Шальнова С.А., Имаева Н.А., Имаева А.Э., Капустина А.В. Проблемы старения. Воспринимаемый возраст – новый предиктор продолжительности жизни? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):85-91. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-06.

Aging Challenges. Perceived Age – a New Predictor of Longevity?

Shalnova S.A.[1], Imaeva N.A.[2]*, Imaeva A.E.[1], Kapustina A.V.[1]

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

[2] LLC "Polimedservice" Lantan Clinic, Moscow, Russia

The ageing process is accompanied by the manifestation of many characteristics, so-called biomarkers, which can be quantified and used to assess a patient's health status. One of these signs is the progressive decline of a human's facial look, which is described by the concept of 'perceived age'. Facial aging is the most important parameter of perceived age. However, over the years, researchers have identified risk factors that affect the facial skin, including smoking, systematic consumption of alcoholic beverages, overweight or underweight, environmental conditions, and psychosocial determinants. The influence of psychological state on the appearance and life prognosis is shown. The authors presented data from the international literature on the study of perceived age. The frontiers of using perceived age as a biomarker of aging were Danish scientists who developed the main methodological approaches to determine this indicator. One such methodology used in population studies has been the clinical technique of assessing perceived age through photography. The review presents this methodology in detail, with its advantages and modifications. The authors conclude that the measurement of an individual's perceived age can serve not only as a prognostic indicator, but also over time can become a useful marker of the effectiveness of various treatments. Until now perceived age has hardly been studied in population studies, the authors presented data from the works of V.A. Labunskaya, G.V. Serikov, T.A. Shkurko who develop the direction related to psychology of perceived age and in their studies use social-psychological approaches of appearance assessment.

Keywords: aging, skin health, psychosocial health indicators, perceived age.

For citation: Shalnova S.A., Imaeva N.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V. Aging Challenges. Perceived Age – a New Predictor of Longevity? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):85-91. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-06.

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

Received/Поступила: 02.11.2021
Accepted/Принята в печать: 27.01.2022

Введение

Старение населения – одна из устойчивых тенденций наших дней. Каждую секунду где-либо в мире два человека отмечают свое шестидесятилетие, к 2050 г. каждому пятому человеку в мире будет шестьдесят лет, а число пожилого населения достигнет двух миллиардов [1]. Самыми быстрыми темпами стареет население Европейского региона: уже сегодня медиана возраста в Европе самая высокая в мире, и прогнозируется, что доля людей в возрасте 65 лет и старше вырастет с 14% в 2010 г. до 25% в 2050 г. [2]. В Российской Федерации (РФ) наблюдается аналогичная ситуация: по данным Е.М. Андреева и соавт. ожидаемая продолжительность жизни при рождении в РФ за период с 2004 по 2013 гг. выросла на 5,9 лет, в том числе, на 6,6 лет у мужчин и на 4,5 года у женщин и, согласно прогнозам, будет продолжать увеличиваться [3,4].

Увеличение продолжительности жизни сопровождается ростом полиморбидности. Так, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ количество заболеваний, приходящееся на одного обследуемого, с возрастом увеличивалось от 1,5 в возрастной группе 25-34 лет до 3,7 – в самой старшей (55-64 лет) [5]. Среди более пожилого населения, например, старше 65 лет, эта цифра может достигать более 6 заболеваний на одного человека [6]. Таким образом, основными задачами медицинских работников в настоящее время становятся усиление профилактического направления, предупреждение заболеваемости и инвалидизации населения, в том числе, пожилого. В результате вопросы улучшения классификации риска, в частности, с помощью новых биомаркеров, обладающих предиктивной способностью, в группе населения среднего и пожилого возраста становятся практически необходимыми.

Возраст. Биомаркеры старения

Процесс старения сопровождается рядом внешних и внутренних проявлений, которые можно количественно оценить и использовать в качестве биомаркеров старения при определении состояния здоровья пациента. По общепринятому определению биомаркер старения – это биологический параметр, по которому в отсутствие болезни можно предсказать функциональное состояние организма лучше, чем по хронологическому возрасту [7]. В результате в группе стареющего населения важно как можно раньше обнаружить биомаркеры старения, которые позволят эффективно выявлять людей, подверженных высокому риску, что должно привести к улучшению первичной профилактики и снижению частоты медицинских и социально-экономических последствий [8].

«Хронологический возраст» определяется как продолжительность жизни человека, то есть, количество лет, прошедших с момента его рождения. Вместе с тем наблюдение за тем, как люди стареют, привело к развитию концепции биологического старения, кардинальным признаком которого является снижение функций, приводящее к тяжелым последствиям. Оказалось, что состояние тканей организма с возрастом у разных людей изменяется по-разному, т.е. люди стареют с разной скоростью, поэтому этот показатель не может служить четким индикатором процесса старения.

«Биологический возраст», который тесно связан со старением, служит для описания функционального статуса человека по отношению к другим людям, имеющим такой же хронологический возраст [9]. Проведены исследования количественной оценки биологического возраста с использованием различных биомаркеров, с помощью которых можно было бы объяснить потери функций и увеличение биологического возраста [10-12]. Несмотря на то, что в последние годы вырос интерес к выявлению биомаркеров, отражающих ключевые особенности здорового старения, к сожалению, до настоящего времени нет инструмента, который можно было бы считать золотым стандартом для оценки здорового старения на индивидуальном или популяционном уровне [10-12]. Однако для оценки биологического возраста необходимо исследовать факторы, влияющие на процесс старения.

Как уже было замечено, не существует стандартизованного или общепринятого набора биомаркеров для оценки биологического возраста. Тем не менее, были предложены критерии, которым должны соответствовать биомаркеры старения: (1) отражать функциональное состояние организма, его метаболических и регуляторных систем; (2) обладать количественными характеристиками, которые коррелируют с возрастом; (3) быть воспроизводимыми; (4) быть чувствительными [13]. Результаты крупного корейского проспективного исследования с участием более полумиллиона корейцев в возрасте 20-93 лет, у которых биологический возраст был рассчитан с использованием 15 биомаркеров, отвечающих вышеуказанным критериям, свидетельствовал о том, что риск смерти значительно увеличивался в случае, когда биологический возраст был больше хронологического. Таким образом, по мнению авторов, биологический возраст может быть использован для прогнозирования риска смерти, но необходимо учитывать, что величина риска варьирует в зависимости от пола, хронологического возраста и причины смерти [11]. Аналогичные результаты были получены в недавнем исследовании биомаркеров, проведенном на выборке биобанка Великобритании, включающем 141254 исходно здоровых человека в возрасте от 40 до 70 лет. Были изучены ассоциации более 70 различных биомаркеров со смертностью и заболеваемостью [12].

Среди множества изменений, сопровождающих процесс старения, прогрессивное ухудшение внешнего облика многими людьми расценивается как самое печальное. Для описания этого состояния используют понятие «воспринимаемый возраст» – возраст, который приписывается человеку в процессе восприятия его внешнего облика [14]. Данный показатель старения наряду с другими биомаркерами связан с выживаемостью и физическим и когнитивным функционированием [15]. Так, например, по некоторым данным, среди лиц 70 лет и старше даже после поправки на пол и хронологический возраст, а также другие биомаркеры, такие как когнитивные способности, мышечная сила и показатели психического состояния, риск смерти увеличивается на 3% с каждым годом отклонения воспринимаемого возраста от хронологического возраста [15]. По результатам другого исследования была выявлена тесная связь между биологическим и воспринимаемым возрастом, обнаружено, что лица с сохранными функциональными возможностями чаще всего выглядят моложе. Те же, кто выглядели старше своего возраста, имели больший риск заболеваемости и смертности. Авторы сделали заключение, что воспринимаемый возраст может считаться клиническим маркером «здорового» старения [16].

В последнее время способность судить о возрасте применялась в геронтологических исследованиях для оценки воспринимаемого возраста человека в качестве меры биологического возраста, то есть, насколько хорошо человек выглядит с учетом его хронологического возраста [17]. Таким образом, воспринимаемый возраст наряду с другими биомаркерами, оценка которых зачастую требует больших затрат, что для большого популяционного исследования нецелесообразно, может быть использован в качестве индикатора биологического возраста по причине простоты и практичности определения.

Важнейшим вопросом, который волнует всех исследователей при принятии решения об использовании показателя – вопрос надежности биомаркера в оценке прогноза. До сих пор основным биомаркером старения остается хронологический возраст как лучший предиктор будущей продолжительности жизни. Тем не менее, по результатам проведенных исследований, в которых сравнивалась прогностическая значимость воспринимаемого возраста и ряда других биомаркеров, было обнаружено, что воспринимаемый возраст хорошо коррелирует с другими признаками старения и обладает достаточной предсказательной силой. Так, в группе лиц в возрасте 70 лет и старше воспринимаемый возраст являлся сильным предиктором смерти даже после корректировки на хронологический возраст [18]. Одним из самых известных исследований по изучению воспринимаемого возраста является проспективное исследование старения датских близнецов (Longitudinal Study of Danish Twins; LSADT), в котором было показано, что данный показатель, оцененный по фотоизображениям лиц участников исследования, предсказывает смертность в краткосрочном и долгосрочном периоде [15,19,20]. При этом воспринимаемый возраст, стандартизованный на хронологический возраст и пол, предсказывал выживаемость в течение 7 лет (отношение рисков 1,17; 95% доверительный интервал 1,10-1,25), а также 12 лет (отношение рисков 1,06; 95% доверительный интервал 1,00-1,12) после того, как были сделаны фотографии. Иначе говоря, лица, выглядевшие на фотографии старше, умирали раньше. В результате авторы отметили, что не волосы или одежда, а только лицо было связано с выживаемостью и смертностью. При этом статья была опубликована с практически детективным названием – «Смерть написана на лице» [21].

Таким образом, воспринимаемый возраст можно рассматривать в качестве интегрального биомаркера старения, но обладающего бóльшим преимуществом по сравнению со многими другими показателями: простотой использования и интерпретации. К тому же воспринимаемый и хронологический возраст измеряются в одних и тех же единицах – в годах, и поэтому их можно напрямую сравнивать с увеличением ожидаемой продолжительности жизни.

Старение кожи

Старение кожи тесно связано с воспринимаемым возрастом, а старение кожи лица является его наиболее важным параметром [16,22,23]. Очень важной особенностью кожи, в отличие от других органов, является возможность оценить ее сразу, по внешнему виду. Кроме того, здоровье кожи и ее внешний вид обладают способностью влиять на самооценку, психический статус, социальные взаимодействия и общее качество жизни [24]. Более того, состояние кожи оказывает влияние на общее здоровье, поскольку она является мощным барьером для внешних факторов, а также активно участвует в контроле иммунной системы, также кожа считается эндокринной железой, которая вырабатывает гормоны и нейромедиаторы [25]. Поскольку кожа является границей между внешней и внутренней средой, то, следовательно, подвергается старению из-за воздействия как внутренних факторов, так и внешних агентов – двух процессов, которые клинически и биологически различны [26]. Если внутреннее старение кожи является результатом естественного снижения функций кожи, то внешнее старение чаще является следствием хронического воздействия факторов окружающей среды и образа жизни [23]. Солнечное повреждение, пигментные пятна, морщины

на коже, неоднородность цвета кожи, текстура кожи, размер губ – все это связано с воспринимаемым возрастом [16]. Исследования текстуры кожи показали, что влияние распределения цвета кожи может уменьшать воспринимаемый возраст на 20 лет [27]. Warren R. и соавт. показали, что кожа людей старше заявленного возраста коррелирует с клиническими и гистологическими доказательствами образования морщин и солнечного эластоза [28].

В разные годы исследователями были выявлены поведенческие факторы риска, которые оказывают влияние на кожу. Одним из факторов, имеющим большое значение для преждевременного появления морщин или старения лица, является пребывание на солнце [29]. Еще в конце XIX века дерматологи признали негативное влияние интенсивного воздействия солнца на лицо: в 1986 г. был введен термин «фотостарение» – сочетание повреждения тканей солнечным светом и нормального процесса старения, которое является результатом многократного воздействия различных источников ультрафиолетового излучения, включая солнце и использование соляриев, а также хронического воздействия ультрафиолета [30]. Позднее исследователи стали активно изучать структурные изменения кожи человека после пребывания на солнце и различия между внутренними и внешними процессами старения кожи. Исследования показали, что первые субклинические признаки повреждения кожи, вызванного ультрафиолетом, проявляются уже в подростковом возрасте и при нормальном воздействии солнца. При этом, по данным последних исследований, наблюдается не только ускорение процессов старения кожи под влиянием ультрафиолета, но и рост новообразований кожи.

Другим фактором, оказывающим влияние на кожу, является курение. Так, данные о том, что курение негативно сказывается на состоянии кожи, известно с середины XIX столетия, когда появилась первая статья о корреляции между курением и преждевременным старением кожи. Было показано, что у курильщиков цвет лица перестает быть розовато-матовым и приобретает землистый оттенок, а кожа становится морщинистой [31]. Причем, курение является фактором риска преждевременного появления морщин на лице после поправки на возраст, пол, избыточную инсоляцию и пигментацию [32]. Позднее было показано, что по сравнению с некурящими курильщики выглядят старше, и что морщины на лице курильщиков являются их характерной особенностью [33]. Появился даже термин «лицо курильщика» [34]. Более того, появление морщин по данным некоторых исследований является дозозависимым, т.е. чем больше человек курит, тем чаще наблюдаются признаки негативного воздействия курения на кожу [35].

Среди других поведенческих факторов риска необходимо отметить частое потребление алкогольных напитков, из-за которого происходит ухудшение антиоксидантной системы и снижение концентрации каротиноидов в коже, что приводит к более раннему старению [36]. Так, в крупномасштабном исследовании с участием женщин из нескольких стран было показано, что чрезмерное потребление алкоголя ассоциировалось с увеличением верхних мимических морщин, отечностью под глазами, потерей объема средней части лица и расширению капилляров кожи [37,38].

Наряду с поведенческими факторами на состояние кожи оказывают влияние и так называемые кардиометаболические показатели, в частности, гипергликемия, которая по некоторым данным связана с преждевременным клеточным старением фибробластов кожи человека [39-41]. Более того, R. Noordam и соавт. показали, что более высокий уровень глюкозы ассоциировался с более высоким воспринимаемым возрастом, независимо от наличия других факторов риска [42]. Также была обнаружена связь между воспринимаемым возрастом и повышенным уровнем холестерина у мужчин и низкими значениями билирубина у женщин [43], к тому же у женщин по данным L. Wildt и T. Sir-Petermann с увеличением воспринимаемого возраста был связан уровень эстрогена в сыворотке крови [44]. Другими исследователями было показано, что на состояние кожи и воспринимаемый возраст негативное влияние оказывает низкий индекс массы тела [45].

Психосоциальные детерминанты здоровья

Желание выглядеть моложе фактического возраста актуально для различных исходов состояния здоровья. Оптимизм, чувство собственного достоинства, а также удовлетворенность внешним видом и взаимоотношениями являются важными психосоциальными ресурсами для биологического здоровья. Так, при обследовании китайских женщин в возрасте 25-70 лет обнаружено, что лучшие условия жизни, репродуктивная способность, возможность получения своевременной медицинской помощи, достаточный уровень физической активности, а главное – соблюдение правил гигиены и частое использование средств по уходу за кожей, в том числе, увлажняющего или ночного крема ассоциировались с более здоровой кожей и более молодым воспринимаемым возрастом [46]. Исследователи из Швейцарии провели анализ связи психического состояния с внешним видом лица среди 223 здоровых мужчин в возрасте от 40 до 75 лет. Участникам предстояло самостоятельно заполнить различные вопросники, касающиеся психоэмоционального статуса. Пять экспертов женского пола оценивали ви-

зуальный возраст каждого участника по фотографии лица в анфас, и оказалось, что результаты ответов мужчин, которые выглядели моложе по сравнению с хронологическим возрастом, коррелировали с оптимизмом, удовлетворенностью отношениями и удовлетворительным психическим здоровьем. Результаты данного исследования указывают на важность укрепления психического здоровья для поддержания хорошего самочувствия и замедления воспринимаемого старения лица. Причем, наличие молодой внешности, в свою очередь, повышает вероятность ассоциаций с позитивными возрастными стереотипами, приводит к более высоким производительным способностям и психологическому благополучию, что положительно влияет на эмоциональное и физическое состояние [46, 47]. Таким образом, более молодой внешний вид лица является причиной и следствием лучшего физического здоровья и долголетия.

Методология выявления

Исследования по оценке внешних проявлений возрастных изменений и их влияния на уровень здоровья, фактический возраст и предполагаемую продолжительность жизни начали проводить более 40 лет назад. В 1980 г. G. Borkan и A. Norris опубликовали результаты Балтиморского проспективного исследования, посвященного валидизации использования воспринимаемого возраста, который сравнивали с биологическим [18]. С тех пор методика изменялась и совершенствовалась. Например, H. Rexbye и соавт. для оценки воспринимаемого возраста в своем исследовании привлекли медсестер, поскольку, по мнению авторов, медсестры имели большой опыт работы с пациентами, страдающими тяжелыми заболеваниями [45]. В датском когортном исследовании, упомянутом ранее, воспринимаемый возраст оценивался 20 медсестрами, работающими в геронтологическом отделении, т. к. считалось, что в силу своей работы они должны быть «экспертами» при оценке внешнего вида пожилых людей. Также были привлечены 10 студентов и молодых преподавателей и 11 пожилых женщин, они, как ожидалось, должны были быть более слабыми оценщиками [15], но оказалось, что все три группы оценщиков очень близко оценили воспринимаемый возраст пациентов. По результатам датские исследователи разработали и детально описали клиническую методику оценки воспринимаемого возраста в популяционных исследованиях [48], в которой рекомендовано представлять фотографии лиц участников исследования для оценки биологического возраста большому количеству экспертов, которые преимущественно являются гражданами страны, где проводится исследование. Позднее по результатам пяти наблюдательных исследований, проведенных в пяти разных странах, было показано, что возраст, пол, национальность и опыт работы с геронтологическим контингентом у эксперта мало влияли на получаемые данные о возрасте. При этом увеличение числа экспертов до 50 существенно повышало воспроизводимость и качество полученных данных, отсюда авторы сделали заключение, что воспроизводимые данные могут быть получены только в случае участия в исследовании не менее 10 экспертов [49]. Также чрезвычайно важным является то, что все лица на фотографии должны быть сделаны в анфас и с одного ракурса. Nielsen B.R. и соавт. в своем исследовании просили оценить три различных изображения участников исследования: фотография лица, фотография всего тела и комбинированная фотография лица и всего тела. Для оценки воспринимаемого возраста были привлечены 20 экспертов с различным опытом работы, и обнаружено, что точность оценки возраста значительно зависела от типа фотографии, а не от клинического опыта экспертов [50]. В последнее время цифровые методики обработки и оценки изображений претерпели значительные изменения, так, в статье M. Coma и соавт. описывается новый стандартизованный метод определения воспринимаемого возраста с помощью искусственного интеллекта, который успешно имитирует и улучшает клиническую оценку, выполняемую группой экспертов. Авторы полагают, что данная методика может стать заменой традиционных подходов, являющихся несколько более дорогостоящими и трудоемкими [23]. Этот метод состоит из математического алгоритма, который измеряет фенотипические особенности людей и классифицирует их для оценки старения кожи, но эта методика еще недостаточно изучена.

Таким образом, оценка воспринимаемого стресса по вышеуказанным методикам может быть использована в крупных популяционных исследованиях, но только в случае участия большого числа взрослых оценщиков. При этом измерение воспринимаемого возраста человека может служить не только в качестве прогностического показателя, но и с течением времени стать полезным маркером эффективности различных методов лечения.

Заключение

До настоящего времени в РФ воспринимаемый возраст в популяционных исследованиях практически не изучался, более того, в доступной отечественной литературе ссылок на использование методики оценки воспринимаемого возраста в крупных исследованиях не было. Однако необходимо упомянуть ряд исследований, выполненных В.А. Лабунской, Г.В. Сериковым, Т.А. Шкурко на базе Южного Федерального университета [51,52], в которых авторы развивают направление, связанное с психологией воспринимаемого

возраста, и используют социально-психологические подходы оценки внешности, в том числе, разработанные В.А. Лабунской. Широкой аудитории читателей была представлена методика оценочно-содержательной интерпретации своего внешнего облика и его соответствия гендерно-возрастным конструктам [52], кроме того, имеется ряд работ, выполненных зарубежными исследователями в РФ для косметических компаний [53].

В заключение следует отметить, что инициаторами использования воспринимаемого возраста в качестве биомаркера старения стали датские ученые, которые разработали основные методологические моменты определения данного показателя. Следует согласиться с ними, что определение воспринимаемого возраста должно являться неотъемлемой частью оценки прогноза пациентов.

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

References / Литература

1. Ageing in the 21st century: triumph and challenge. [cited 2021 Nov 01]. Available from: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Ageing%20Report%20Executive%20Summary%20RUSSIAN%20Final%20low%20resolution.pdf (In Russ.) [Старение в XXI веке: триумф и вызов [цитировано 01.11.2021]. Доступно на: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Ageing%20Report%20Executive%20Summary%20RUSSIAN%20Final%20low%20resolution.pdf].
2. WHO Healthy ageing [cited 2021 Nov 01]. Available from: https://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/healthy-ageing.
3. Demographic Yearbook of Russia 2019. Statistical handbook. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.) [Демографический ежегодник России (2019). Статистический сборник. М.: Росстат; 2019].
4. Life expectancy in Russia: recovering growth [cited 2021 Nov 01]. Available from: http://demoscope.ru/weekly/2014/0621/tema01.php (In Russ.) [Продолжительность жизни в России: восстановительный рост [цитировано 01.11.2021]. Доступно на: http://demoscope.ru/weekly/2014/0621/tema01.php].
5. Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, et al. Comorbidities of ischemic heart disease with other non-communicable diseases in adult population: age and risk factors association. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(4):44-51 (In Russ.) [Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д., и др. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2015;14(4):44-51]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-4-44-51.
6. Yarnall AJ, Sayer AA, Clegg A, et al. New horizons in multimorbidity in older adults. Age and Ageing. 2017;46(6):882-8. DOI:10.1093/ageing/afx150.
7. Baker GT 3rd, Sprott RL. Biomarkers of aging. Exp Gerontol. 1988;23(4-5):223-39. DOI:10.1016/0531-5565(88)90025-3.
8. Hamczyk MR, Nevado RM, Barettino A, et al. Biological versus chronological aging: JACC focus seminar. JACC. 2020;75(8):919-30. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.062
9. Karasik D, Demissie S, Cupples LA, Kiel DP. Disentangling the genetic determinants of human aging: biological age as an alternative to the use of survival measures. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60(5):574-87. DOI:10.1093/gerona/60.5.574
10. Mathers JC, Deary IJ, Kuh D, et al. Guidelines for biomarkers of healthy ageing. London: Medical Research Council; 2005.
11. Yoo J, Kim Y, Cho ER, Jee SH. Biological age as a useful index to predict seventeen-year survival and mortality in Koreans. BMC Geriatr. 2017;17(1):1-7. DOI:10.1186/s12877-016-0407-y.
12. Chan MS, Arnold M, Offer A, et al. A biomarker-based biological age in UK Biobank: composition and prediction of mortality and hospital admissions. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2021;76(7):1295-302. DOI:10.1093/gerona/glab069.
13. Sharman A, Zhumadilov Z. The scientific basis for healthy aging and antiaging process. New York: Mary Ann Liebert; 2011.
14. Shkurko TA, Serikov GV. The effect of the dynamic component of physical appearance on perceived visual presentations of another person's age. Russian Psychological Journal. 2017;14(3):190-209 (In Russ.) [Шкурко Т.А, Сериков Г.В. Влияние динамического компонента внешнего облика на восприятие визуальных презентаций возраста другого человека. Российский Психологический Журнал. 2017;14(3):190-209]. DOI:10.21702/rpj.2017.3.10.
15. Christensen K, Thinggaard M, McGue M, et al. Perceived age as clinically useful biomarker of ageing: cohort study. BMJ. 2009;339:b5262. DOI:10.1136/bmj.b5262.
16. Gunn DA, Rexbye H, Griffiths CE, et al. Why some women look young for their age. PloS One. 2009;4(12):e8021. DOI:10.1371/journal.pone.0008021.
17. Gunn DA, De Craen AJ, Dick JL, et al. Facial appearance reflects human familial longevity and cardiovascular disease risk in healthy individuals. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013;68(2):145-52. DOI:10.1093/gerona/gls154.
18. Borkan GA, Norris AH. Assessment of biological age using a profile of physical parameters. J Gerontol.1980;35(2):177-184. DOI:10.1093/geronj/35.2.177.
19. Christensen K, Iachina M, Rexbye H, et al. "Looking old for your age": genetics and mortality. Epidemiology. 2004;15(2):251-2. DOI:10.1097/01.ede.0000112211.11416.a6.
20. Christensen K, Holm NV, Mcgue M, et al. A Danish population-based twin study on general health in the elderly. J Aging Health. 1999;11(1):49-64. DOI:10.1177/089826439901100103.
21. Gunn DA, Larsen LA, Lall JS, et al. Mortality is written on the face. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016;71(1):72-7. DOI:10.1093/gerona/glv090.
22. Geng X, Zhou ZH, Smith-Miles K. Automatic age estimation based on facial aging patterns. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell. 2007;29(12):2234-40. DOI:10.1109/TPAMI.2007.70733.
23. Coma M, Valls R, Mas JM, et a. Methods for diagnosing perceived age on the basis of an ensemble of phenotypic features. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2014;7:133-7. DOI:10.2147/CCID.S52257.
24. Gupta MA, Gilchrest BA. Psychosocial aspects of aging skin. Dermatol Clin. 2005;23(4):643-8. DOI:10.1016/j.det.2005.05.012.
25. Theoharides TC, Stewart JM, Taracanova A, et al. Neuroendocrinology of the skin. Rev Endocr Metab Disord. 2016;17(3):287-94. DOI:10.1007/s11154-016-9369-9.
26. Clatici VG, Racoceanu D, Dalle C, et al. Perceived age and life style. The specific contributions of seven factors involved in health and beauty. Maedica (Bucur). 2017;12(3):191-201.
27. Fink B, Grammer K, Matts PJ. Visible skin color distribution plays a role in the perception of age, attractiveness, and health in female faces. Evolution and Human Behavior. 2006;27(6):433-42. DOI:10.1016/j.evolhumbehav.2006.08.007.
28. Warren R, Gartstein V, Kligman AM, et al. Age, sunlight, and facial skin: a histologic and quantitative study. J Am Acad Dermatol. 1991;25(5):751-60. DOI:10.1016/S0190-9622(08)80964-4.
29. Yaar M, Eller MS, Gilchrest BA. Fifty years of skin aging. J Investig Dermatol Symp Proc. 2002;7(1):51-8. DOI:10.1046/j.1523-1747.2002.19636.x.
30. Kligman LH, Kligman AM. The nature of photoaging: its prevention and repair. Photodermatol. 1986;3(4):215-27.
31. Ernster VL, Grady D, Miike R, et al. Facial wrinkling in men and women, by smoking status. Am J Public Health. 1995;85(1):78-82. DOI:10.2105/ajph.85.1.78.
32. Kadunce DP, Burr R, Gress R, et al. Cigarette smoking: risk factor for premature facial wrinkling. Ann Intern Med. 1991;114(10):840-4. DOI:10.7326/0003-4819-114-10-840.
33. Daniell HW. Smoker's wrinkles: a study in the epidemiology of" crow's feet". Ann Intern Med. 1971;75(6):873-80. DOI:10.7326/0003-4819-75-6-873.
34. Model D. Smoker's face: an underrated clinical sign? Br Med J (Clin Res Ed). 1985;291(6511):1760-2. DOI:10.1136/bmj.291.6511.1760.
35. Kennedy C, Bastiaens MT, Willemze R, et al. Effect of smoking and sun on the aging skin. J Invest Dermatol. 2003;120(4):548-54. DOI:10.1046/j.1523-1747.2003.12092.x.
36. Darvin ME, Sterry W, Lademann J, Patzelt A. Alcohol consumption decreases the protection efficiency of the antioxidant network and increases the risk of sunburn in human skin. Skin Pharmacol Physiol. 2013;26(1):45-51. DOI:10.1159/000343908.
37. Goodman GD, Kaufman J, Day D, et al. Impact of smoking and alcohol use on facial aging in women: results of a large multinational, multiracial, cross-sectional survey. J Clin Aesthet Dermatol. 2019;12(8):28-39.
38. Kazakevich N, Moody MN, Landau JM, Goldberg LH. Alcohol and skin disorders: with a focus on psoriasis. Skin Therapy Lett. 2011;16(4):5-6.
39. Blazer S, Khankin E, Segev Y, et al. High glucose-induced replicative senescence: point of no return and effect of telomerase. Biochem Biophys Res Commun. 2002;296(1):93-101. DOI:10.1016/S0006-291X(02)00818-5.
40. Dekker P, Maier AB, Van Heemst D, et al. Stress-induced responses of human skin fibroblasts in vitro reflect human longevity. Aging Cell. 2009;8(5):595-603. DOI:10.1111/j.1474-9726.2009.00506.x.
41. Paul RG, Bailey AJ. Glycation of collagen: the basis of its central role in the late complications of ageing and diabetes. Int J Biochem Cell Biol. 1996;28(12):1297-310. DOI:10.1016/S1357-2725(96)00079-9.
42. Noordam R, Gunn DA, Tomlin CC, et al. High serum glucose levels are associated with a higher perceived age. Age. 2013;35(1):189-95. DOI:110.1007/s11357-011-9339-9.
43. Bulpitt CJ, Markowe HLJ, Shipley MJ. Why do some people look older than they should? Postgrad Med J. 2001;77(911):578-81. DOI:10.1136/pmj.77.911.578.
44. Wildt L, Sir-Petermann T. Oestrogen and age estimations of perimenopausal women. The Lancet. 1999;354(9174):224. DOI:10.1016/S0140-6736(99)01436-1.
45. Rexbye H, Petersen I, Johansens M, et al. Influence of environmental factors on facial ageing. Age and Ageing. 2006;35(2):110-15. DOI:10.1093/ageing/afj031.
46. Mayes AE, Murray PG, Gunn DA, et al. Environmental and lifestyle factors associated with perceived facial age in Chinese women. PLoS One. 2010;5(12):e15270. DOI:10.1371/journal.pone.0015270.

47. Hess TM, Auman C, Colcombe SJ, Rahhal TA. The impact of stereotype threat on age differences in memory performance. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2003;58(1):3-11. DOI:10.1093/geronb/58.1.P3.
48. Meisner BA. A meta-analysis of positive and negative age stereotype priming effects on behavior among older adults. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2012;67(1):13-17. DOI:10.1093/geronb/gbr062.
49. Gunn DA, Murray PG, Tomlin CC, et al. Perceived age as a biomarker of ageing: a clinical methodology. Biogerontology. 2008;9(5):357-64. DOI:10.1007/s10522-008-9141-y.
50. Nielsen BR, Linneberg A, Christensen K, et al. The Influence of Clinical Experience and Photographic Presentation on Age Assessment of Women. Gerontology. 2016;62(2):191-9. DOI:10.1159/000438825.
51. Labunskaya VA, Serikov GV. Theoretical foundations and methodological approaches to the study of the phenomenon the "value of appearance". Social Psychology and Society. 2018;9(3):91-103 (In Russ.) [Лабунская В.А, Сериков Г.В. Теоретические основы и методические подходы к изучению феномена «ценность внешнего облика». Социальная Психология и Общество. 2018;9(3):91-103]. DOI:10.17759/sps.2018090310.
52. Labunskaya VA, Drozdova II. A theoretical and empirical analysis of the influence of socio-psychological factors on young people's assessment and self-assessment of appearance. Russian Psychological Journal. 2017;14(2):202-26 (In Russ.) [Лабунская В. А, Дроздова И. И. Теоретико-эмпирический анализ влияния социально-психологических факторов на оценки, самооценки молодыми людьми внешнего облика. Российский Психологический Журнал. 2017;14(2):202-26]. DOI:10.21702/rpj.2017.2.12.
53. Merinville E, Grennan GZ, Gillbro JM, et al. Influence of facial skin ageing characteristics on the perceived age in a Russian female population. Int J Cosmet Sci. 2015;37 suppl 1:3-8. DOI:10.1111/ics.12252.

About the Authors / Сведения об авторах:
Шальнова Светлана Анатольевна *[Svetlana A. Shalnova]*
eLibrary SPIN 9189-8637, ORCID 0000-0003-2087-6483
Имаева Наталия Александровна *[Natalia A. Imaeva]*
eLibrary SPIN 4643-7230, ORCID 0000-0002-8058-1081
Имаева Асия Эмверовна *[Asia E. Imaeva]*
eLibrary SPIN 7568-9285, ORCID 0000-0002-9332-0622
Капустина Анна Владимировна *[Anna V. Kapustina]*
eLibrary SPIN 1280-2172, ORCID 0000-0002-9624-9374

Оценка предтестовой и клинической вероятности в диагностике хронического коронарного синдрома – что нового?

Сумин А.Н.*, Щеглова А.В.

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

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2019 г. диагностический алгоритм при хроническом коронарном синдроме (ХКС) был существенно изменен, произведена существенная ревизия шкалы оценки предтестовой вероятности (ПТВ), предложена оценка клинической вероятности обструктивной ишемической болезни сердца (ИБС), обновлены рекомендации по применению диагностических тестов у различных групп пациентов. Столь радикальные изменения подходов к диагностике ХКС вызвали много вопросов, на которые должны были ответить дальнейшие исследования, проведенные в последние два года. В обзоре приведены данные о валидизации новой шкалы оценки ПТВ и предложенной оценке клинической вероятности обструктивной ИБС с учетом факторов риска и с дополнительным включением информации о кальциевом индексе коронарных артерий. Также рассмотрены предложения экспертов по новым алгоритмам выбора неинвазивного/инвазивного обследования данной категории больных. В целом новая шкала оценки ПТВ (ЕОК 2019) валидизирована, и подтвердила свою адекватность в ретроспективных анализах когортных исследований. Шкала оценки клинической вероятности обструктивной ИБС позволяет отнести к низкой вероятности ИБС в 3,8-5 раз больше пациентов по сравнению с оценкой только ПТВ. Оценка посттестовой вероятности ИБС не позволяет подтвердить наличие обструктивного поражения, и не использовалась. Экспертами предложены новые модификации диагностического алгоритма (с детальной оценкой клинической вероятности, а также без ее учета), требующие верификации в дальнейших исследованиях. Следовательно, целесообразно проведение проспективных исследований, чтобы подтвердить возможность снижения общего числа неинвазивных и инвазивных исследований у больных с подозрением на ИБС, а также безопасность такого снижения диагностических процедур.

Ключевые слова: хронический коронарный синдром, предтестовая вероятность, клиническая вероятность, диагностический алгоритм.

Для цитирования: Сумин А.Н., Щеглова А.В. Оценка предтестовой и клинической вероятности в диагностике хронического коронарного синдрома – что нового? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):92-96. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-04.

Assessment of Pre-test and Clinical Probability in the Diagnosis of Chronic Coronary Syndrome — What's New?

Sumin A.N.*, Shcheglova A.V.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

In the 2019 European Society of Cardiology (ESC) guidelines, the diagnostic algorithm for chronic coronary syndrome (CCS) was significantly changed, a significant revision of the pretest probability assessment scale (PTP) was made, an assessment of the clinical probability of obstructive coronary artery disease was proposed, the recommendations on the use of diagnostic tests in various groups of patients were updated. Such a radical change in approaches to the diagnosis of CCS raised many questions that had to be answered by further studies conducted in the past two years. The review provides data on the validation of the new PTP scale and the proposed assessment of the clinical probability of obstructive coronary artery disease, taking into account risk factors and with the additional inclusion of information on the calcium index of coronary arteries. The proposals of experts on new algorithms for the choice of non-invasive / invasive examination of this category of patients were also considered. Overall, the new PTV rating scale (ECS 2019) has been validated and validated in retrospective analyzes of cohort studies. The scale for assessing the clinical likelihood of obstructive coronary artery disease makes it possible to classify 3.8-5 times more patients as a low probability of coronary artery disease compared to the assessment of PTP alone. Assessment of the post-test probability of coronary artery disease does not allow to confirm the presence of obstructive lesion and was not used. The experts proposed new modifications of the diagnostic algorithm (with a detailed assessment of the clinical probability, as well as without taking it into account), which require verification in further studies. Therefore, it is advisable to conduct prospective studies to confirm the possibility of reducing the total number of non-invasive and invasive studies in patients with suspected coronary heart disease, as well as the safety of such a decrease in diagnostic procedures.

Keywords: chronic coronary syndrome, pre-test probability, clinical probability, diagnostic algorithm.

For citation: Sumin A.N., Shcheglova A.V. Assessment of Pre-test and Clinical Probability in the Diagnosis of Chronic Coronary Syndrome — What's New? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):92-96. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-04.

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

Введение

Новые рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) предлагают рассматривать хронический коронарный синдром (ХКС) как динамический процесс, в котором при развитии острого коронарного синдрома происходит некроз миокарда и ухудшение его функции с развитием сердечной недостаточности и отягощением прогноза. В основе этих обострений лежат обструктивные поражения коронарных артерий (КА), как правило, вследствие тромбоза на фоне атеросклероза КА, в том числе, эрозий атеросклеротических бляшек. Соответственно, проведение реваскуляризации миокарда при остром коронарном синдроме существенно улучшает прогноз пациентов. Исходя из этой же концепции, предлагается выявлять обструктивные поражения КА на возможно ранних стадиях, чтобы проводить реваскуляризацию миокарда до развития острого коронарного син-

Received/Поступила: 05.11.2021
Accepted/Принята в печать: 13.01.2022

дрома и гибели миокарда вследствие этого. Хотя, по мнению экспертов ЕОК, именно такая ранняя реваскуляризация в наибольшей степени способствует улучшению прогноза пациентов (при оптимально контролируемых факторах риска, изменении образа жизни, адекватной терапии для вторичной профилактики) [1], наличие других форм ХКС (микрососудистая, вазоспастическая и др.) затрудняет выявление данной категории больных.

Соответственно, в такой диагностической парадигме имеется одна существенная проблема – обычные алгоритмы диагностики при подозрении на ишемическую болезнь сердца (ИБС) не позволяли уверенно выявлять больных с обструктивными поражениями КА, частота необструктивных и интактных коронарных артерий при инвазивной коронарной ангиографии (КАГ) достигает 60% и более [2]. Эта ситуация не может быть признана приемлемой: во-первых, нерационально расходуются ресурсы здравоохранения, во-вторых, сама по себе процедура КАГ является инвазивной, и в силу этого несет определенный риск для пациентов. Соответственно, подвергать их риску необязательной диагностической процедуры нежелательно. Одной из причин низкой частоты выявления обструктивных поражений КА являлось несовершенство диагностических алгоритмов, которые были представлены в международных рекомендациях до 2019 г. [3-5], что было подробно рассмотрено в ряде предыдущих обзоров [6-8].

Попытку решения этой назревшей проблемы предприняли в рекомендациях ЕОК 2019 г. [1], в которых диагностический алгоритм был существенно изменен. Во-первых, произведена существенная ревизия шкалы оценки предтестовой вероятности (ПТВ) обструктивной ИБС, основанной на возрасте, поле и характере симптомов. Во-вторых, была предложена оценка клинической вероятности обструктивной ИБС, которая включала как клинические показатели, так и факторы риска ИБС. В-третьих, были обновлены рекомендации по применению диагностических тестов у различных групп пациентов для подтверждения или исключения ИБС. Можно напомнить, что по новому алгоритму при ПТВ<5% не требуется дополнительного обследования, диагноз ИБС отвергается, при ПТВ>15% требуется проведение неинвазивных тестов; при ПТВ 5-15% требуется оценить клиническую вероятность. При низкой клинической вероятности также отвергается ИБС и обследование не проводится, при высокой – необходимо проведение неинвазивных тестов [1].

Столь радикальные изменения подходов к диагностике ХКС вызвали много вопросов, что было отражено в комментариях, в частности, отечественных экспертов на Российском национальном конгрессе кардиологов [9] и в последующих публикациях [10]. Прежде всего, было неясно, насколько оправдано существенное снижение ПТВ в предложенной шкале, отражает ли она частоту обструктивных изменений КА в реальной клинической практике. Предложения по оценке клинической вероятности были неконкретными, что делало практически невозможным использовать их в диагностическом алгоритме. Предложенная оценка посттестовой вероятности для выбора наиболее оптимального теста для подтверждения, либо исключения обструктивной ИБС не была согласована с новой шкалой оценки ПТВ [11]. На все эти вопросы должны были ответить дальнейшие исследования, которые и провели в последние два года, и рассмотрению которых и посвящен настоящий обзор.

Валидизация новой шкалы оценки ПТВ

При сопоставлении двух шкал оценки ПТВ (в Рекомендациях ЕОК 2013 и ЕОК 2019 гг. [1,3]) видно, что значения ПТВ снижены для всех категорий пациентов, причем, в отдельных случаях в 2-3 и более раз. Наверное, этому не приходится удивляться, поскольку для шкалы 2013 г. в качестве референтного исследования для подтверждения обструктивной ИБС использовали данные инвазивной КАГ. В этом случае неизбежно возникало влияние отбора, поскольку далеко не всем пациентам с подобными характеристиками (пол, возраст, характер болевого синдрома) проводили инвазивное исследование, все-таки, туда попадали больные с наиболее вероятным наличием коронарных стенозов. Для шкалы 2019 г. использовали другой подход: ретроспективно оценили когорту больных из трех проведенных ранее исследований (PROMISE, CONFIRM и J. Reeh и соавт. [12-14]). При этом в исследованиях PROMISE и CONFIRM в качестве эталонного стандарта выявления наличия обструкции использовали мультиспиральную компьютерную томографическую коронароангиографию (КТ-КАГ), в то время как J. Reeh и соавт. [14] использовали для этого данные инвазивной КАГ. Поскольку из-за неинвазивности КТ-КАГ был возможен наиболее широкий охват этим исследованием пациентов с подозрением на наличие ИБС, то в результате данные о распространенности обструктивной ИБС оказались существенно ниже, и среднее значение ПТВ составило 14,9%, что значительно меньше по сравнению с предыдущей шкалой (44,5%) [11].

Тем не менее, вопросы о правомерности именно такого подхода к разработке новой шкалы оставались (в частности, пропорция больных с подтверждением обструкции неинвазивным и инвазивным методами), поэтому было проведено подтверждение ее релевантности в двух исследованиях [15, 16]. Ретроспективная оценка 42328 пациентов без документированной ИБС в Western Denmark Heart Registry, которым проведена КТ-КАГ как первоначальный тест, и при выявлении стенозов >50% – инвазивная КАГ. Стеноз при КТ-КАГ был выявлен у 23,6% пациентов, а у 8,8% больных была диагности-

рована обструктивная ИБС на основании комбинированной конечной точки (КТ-КАГ+инвазивная КАГ). При сопоставлении реальных данных этого регистра со шкалой ПТВ ЕОК 2019 отмечена очень хорошая корреляция между ними (что было неожиданным для авторов исследования), с небольшой переоценкой ПТВ при использовании шкалы ЕОК 2019. При сопоставлении трех шкал оценки ПТВ (ЕОК 2019, ЕОК 2013 и базовая модель Консорциума CAD) модель ЕОК 2019 наиболее точно соответствовала реальной распространенности обструктивной ИБС, выявленной с помощью комбинированной конечной точки КТ-КАГ и инвазивных измерений. По сравнению с другими прогностическими моделями, как и ожидалось, шкала оценки ПТВ ЕОК 2013 существенно переоценила распространенность ИБС. Базовая модель Консорциума CAD в меньшей степени переоценивала распространенность обструктивной ИБС, однако требовала компьютерных вычислений, в отличие от табличной модели ЕОК 2019 (в чем заключается дополнительное преимущество последней) [16].

В комментариях к данной публикации [17] подчеркивается, что коронарные стенозы у пациентов с подозрением на обструктивную болезнь коронарных артерий являются исключением, а не правилом (у 83% включенных в анализ пациентов ПТВ была <15%). Более того, авторы комментария даже предлагают новый алгоритм обследования и ведения больных с подозрением на обструктивную ИБС [17]. При этом обращают на себя внимание две особенности: во-первых, нет оценки клинической вероятности ИБС, во-вторых, предлагается отказаться от дополнительного обследования не только больных с ПТВ<5%, но и больных с ПТВ в пределах 5-15%. Объясняется это тем, что у очень малого числа больных из этой категории выявляются обструктивные поражения коронарных артерий (например, 3% в исследовании S. Fyyaz и соавт [18]), тем более что из всех больных с обструктивной ИБС только небольшая часть будет иметь прогностически важное поражение (проксимальные стенозы двух или трех сосудов или стеноз ствола левой коронарной артерии [19]). Соответственно, маловероятно, что количество возможных серьезных событий в большой группе пациентов со стабильными симптомами и низкими значениями ПТВ могут быть дополнительно снижены коронарными вмешательствами, поскольку, как недавно показали результаты исследования ISCHEMIA, даже у пациентов с обширными областями ишемии агрессивная реваскуляризация не снижала частоту событий у пациентов с ХКС [20]. Именно поэтому в свете современных исследований считается, что реваскуляризация миокарда оказывает такое же влияние на прогноз, как и оптимальная медикаментозная терапия, и проводится с целью улучшения качества жизни больных ИБС.

Вышеперечисленные рассуждения подтверждаются результатами исследования Bing R. и соавт. [15], в котором проведен ретроспективный анализ исследования SCOT-HEART. За время пятилетнего наблюдения частота клинических событий (нефатальный инфаркт миокарда+смерть) была реже среди больных с ПТВ<5% и 5-15% (1,4% и 1,5%, соответственно) по сравнению с больными с исходной ПТВ>15% (4,1%, p<0,001). Кроме того, дополнительный анализ показал, что проведение КТ-КАГ улучшало прогноз только в группе с ПТВ>15% (уменьшение числа событий с 5,3% до 2,8%; p<0,01) но не среди больных ПТВ<5% и 5-15% [15]. Последнее также свидетельствует в пользу отказа от дополнительного обследования всех пациентов с ПТВ менее 15%.

Однако внимательное рассмотрение предложенного U. Sechtem и P. Ong [17] алгоритма ведения этой категории больных вызывает некоторое недоумение. Пациентам с ПТВ<15% предлагается перед началом медикаментозного лечения проверить наличие бляшек в коронарных/сонных артериях. Последнее можно легко осуществить с помощью ультразвукового исследования сонных артерий, а вот как выявить бляшки в коронарных артериях? Если речь идет о проведении КТ-КАГ, то это будет вполне укладываться в существующий алгоритм ЕОК 2019 г. для пациентов с ПТВ 5-15%, и будет даже избыточным для пациентов с ПТВ<5%. Если убрать это спорное предложение, то тогда от дополнительного обследования (в том числе, неинвазивного) будет предложено отказаться подавляющему числу больных с подозрением на ИБС. Все-таки, хотелось бы подтверждения такого радикального изменения диагностической парадигмы данными проспективных исследований, а не только результатами ретроспективного анализа.

Оценка клинической вероятности – что нового?

Хотя в рекомендациях ЕОК 2019 г. и предложено оценивать клиническую вероятность обструктивной ИБС у больных с ПТВ 5-15%, но четкого алгоритма ее определения (в отличие, скажем от оценки ПТВ или от расширенной версии шкалы консорциума CAD) не предлагалось. Из-за этого ограничения часть экспертов вообще предложили обходиться без ее применения в диагностическом процессе [17, 21]. Данный пробел был устранен в статье S. Winther и соавт. [22], основанной на данных когорты из 41177 пациентов из регистра Western Denmark Heart Registry, прошедших неинвазивное тестирование с использованием КТ-КАГ с 2008 по 2017 гг. В этой работе авторы предложили два инструмента для оценки клинической вероятности обструктивной ИБС: (1) модель клинической вероятности с учетом факторов риска; и (2) модель клинической вероятности с дополнительным включением информации о кальциевом индексе коронарных артерий. Для первой модели оценки клинической вероятности известная таб-

лица оценки ПТВ 2019 г. [1] детализирована для каждой подгруппы в зависимости от числа имеющихся факторов риска (градации 0-1, 2-3, 4-5), к которым относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, дислипидемия и наследственный анамнез (RF-CL model). Вторая модель представлена номограммой, в которой на основе клинической вероятности по факторам риска и кальциевому индексу вычисляется более точная клиническая вероятность (CACS-CL model).

Несомненным достоинством этого исследования является то, что предложенные шкалы были валидизированы на дополнительной когорте из 15461 пациента, данные для которой были получены из трех исследований [23,24] и ретроспективно проанализированы. Это позволило оценить прогностическую эффективность трех моделей, которая оказалась наивысшей в модели CACS-CL по сравнению с моделями RF-CL и ПТВ ЕОК 2019 г. (площадь под ROC-кривой: 0,85 против 0,75 и 0,72 соответственно). Оценка клинической вероятности помогла реклассифицировать существенное число больных в категорию с более низким риском обструктивной ИБС (ПТВ<5%) – для модели RF-CL она составила 38,4%, для модели CACS-CL – 54,1%, что существенно выше, чем в модели оценки ПТВ (11,1%). Несомненно, данные шкалы имеют большое клиническое значение, авторами статьи и экспертами [25] подчеркивается, прежде всего, польза включения кальциевого индекса в оценку клинической вероятности, предложен даже специальный дополнительный алгоритм его включения в обследование в оценку пациентов с болевым синдромом в грудной клетке. Тем не менее, хочется подчеркнуть практические возможности использования модели клинической вероятности с оценкой только факторов риска – таким образом, более трети больных будут отнесены к низкому риску обструктивной ИБС и избавлены от дальнейшего обследования.

Алгоритм выбора неинвазивного/инвазивного обследования

Как уже отмечалось ранее, широкое использование неинвазивных тестов у больных с подозрением на ИБС привело к тому, что только 6-10% таких тестов на ишемию миокарда имели положительный результат [26]. Более точная оценка риска обструктивной ИБС с помощью определения клинической вероятности по одной из предложенных выше моделей, конечно, уменьшит число неинформативных неинвазивных тестов, однако проблема выбора оптимального неинвазивного теста сохраняется. В рекомендациях ЕОК 2019 г., [1] помимо общих положений (у больных низкого риска использовать КТ-КАГ, при более высоком риске – неинвазивные тесты с визуализацией на выявление ишемии миокарда), также было предложено оценивать постестовую вероятность обструктивной ИБС при промежуточных значениях ПТВ [27]. Однако при новой шкале оценки ПТВ достигнуть посттестовой вероятности более 85% (подтверждающей наличие обструктивного поражения) невозможно практически у всех пациентов [11], поэтому нам не удалось найти применения данного метода выбора неинвазивных тестов в публикациях. Предполагалось, что вместо ПТВ в таких случаях следует использовать оценку клинической вероятности, но пока таких исследований также не проведено, возможно, из-за того, что точная оценка клинической вероятности предложена совсем недавно [22].

В этом отношении несомненный интерес вызывают результаты регистра EURECA, проводившегося в 2020 г., и первые результаты которого были доложены на недавнем конгрессе ЕОК 2021 г. [21]. Целью данного регистра было оценить клиническую практику использования неинвазивных тестов в диагностике ИБС и степень приверженности практических врачей рекомендациям по диагностике ИБС 2019 г. В данном регистре в качестве первого теста были использованы: КТ-КАГ в – 23% случаев, сцинтиграфия миокарда – в 22%, стресс-эхокардиография – в 15% и инвазивная КАГ – в 17% случаев [21]. В российских центрах до сих пор встречается преобладание инвазивной КАГ как первого теста в диагностике ИБС [8].

Для решения второй задачи авторами анализа на основе рекомендаций был составлен достаточно простой алгоритм обследования больных с подозрением/наличием ИБС [21], который основывался всего на трех параметрах – ПТВ, фракции выброса ЛЖ и наличия/отсутствия ИБС в анамнезе. Как можно видеть, в данном алгоритме не предлагалось оценивать клиническую вероятность, а обследование больных с ПТВ 5-15% и >15% было одинаковым (что противоположно предложенному ранее алгоритму, где пациентов с ПТВ 5-15% предложено вообще не обследовать). Авторы доклада рассматривают данный алгоритм как оптимальный, хотя в таком виде он не представлен ни в рекомендациях 2019 г., ни в дизайне исследования EURECA. Только 56,5% врачей оказались привержены этому алгоритму обследования. В случае приверженности врачей данному алгоритму удалось как снизить число инвазивных КАГ (с 42% до 17%), так и увеличить процент выявления обструктивных поражений при КАГ (с 40% до 61%). В то же время среди факторов, ассоциированных с неприверженностью к рекомендациям по диагностике ХКС, оказалось наличие дислипидемии, отягощенная наследственность, проведение ЭКГ стресс-теста, предшествующая реваскуляризация миокарда [21].

Заключение

Следует подчеркнуть, что оценка ПТВ направлена на выявление ИБС (ХКС в европейской интерпретации), в том числе, ее обструктивной формы (определяющей

инвазивное вмешательство). Исследования последних двух лет показали, что новая шкала оценки ПТВ (ЕОК 2019 г.) валидизирована, и подтвердила свою адекватность в ретроспективных анализах когортных исследований. Также предложена шкала оценки клинической вероятности обструктивной ИБС на основе наличия факторов риска ИБС и данных кальциевого индекса коронарных артерий, что позволяет отнести к низкой вероятности ИБС в 3,8-5 раз больше пациентов по сравнению с оценкой только ПТВ. Оценка посттестовой вероятности ИБС не позволяет подтвердить наличие обструктивного поражения, и не использовалась. Экспертами предложены новые модификации диагностического алгоритма (с детальной оценкой клинической вероятности, а также без ее учета), требующие верификации в дальнейших исследованиях. Прежде всего целесообразно проведение проспективных исследований, чтобы подтвердить возможность снижения общего числа неинвазивных и инвазивных исследований у больных с подозрением на ИБС, а также безопасность такого снижения диагностических процедур. Тем не менее, на данный момент не подлежит сомнению, что неинвазивным методом, обладающим наиболее высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении обструктивных форм ИБС, является КТ-КАГ.

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

References / Литература

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. Am Heart J. 2014;167(6):846-52. DOI:10.1016/j.ahj.2014.03.001.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/eht296.
4. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2012;60(24):e44-e164. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.013.
5. Timmis A, Roobottom CA. National Institute for Health and Care Excellence updates the stable chest pain guideline with radical changes to the diagnostic paradigm. Heart. 2017;103(13):982-6. DOI:10.1136/heartjnl-2015-308341.
6. Sumin AN. The assessment of pretest probability in obstructive coronary lesion diagnostics: unresolved issues. Russ J Cardiol. 2017;(11):68-76 (In Russ.) [Сумин А.Н. Оценка предтестовой вероятности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: нерешенные вопросы. Российский Кардиологический Журнал. 2017;(11):68-76]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-11-68-76.
7. Sumin AN. Role of clinical evaluation in the identification of coronary obstructive disorders in patients with stable coronary artery disease. Part I. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(5):95-100 (In Russ.) [Сумин А.Н. Место клинической оценки в выявлении обструктивных поражений коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца. Часть I. Российский Кардиологический Журнал. 2019;24(5):95-100]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-5-95-100.
8. Korok EV, Sumin AN. Challenges of diagnosis of obstructive coronary artery disease: the role of non-invasive testing. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(1):70-9 (In Russ.) [Корок Е.В., Сумин А.Н. Сложности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: роль неинвазивных тестов. Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2019;8(1):70-9]. DOI:10.17802/2306-1278-2019-8-1-70-79.
9. Russian National Congress of Cardiology. September 24-26, 2019, Ekaterinburg. Video broadcast. Available from: https://scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2019/videotranslyaciya/ (In Russ.) [Российский национальный конгресс кардиологов. 24-26 сентября 2019 г., Екатеринбург. Видеотрансляция. Доступно на: https://scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2019/videotranslyaciya/].
10. Sumin AN. A New Diagnostic Algorithm for Examining Patients with Suspected Chronic Coronary Syndrome: Questions Remain? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(3):474-80 (In Russ.) [Сумин А.Н. Новый диагностический алгоритм при обследовании больных с подозрением на хронический коронарный синдром: вопросы остаются? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(3):474-80]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-14.
11. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20(11):1198-207. DOI:10.1093/ehjci/jez054.
12. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the Multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). Circulation. 2011;124(22):2423-32,1-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039255.
13. Foldyna B, Udelson JE, Kara´dy J, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: reevaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20(5):574-81. DOI:10.1093/ehjci/jey182.
14. Reeh J, Therming CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. Eur Heart J. 2019;40(18):1426-35. DOI:10.1093/eurheartj/ehy806.
15. Bing R, Singh T, Dweck MR, et al. Validation of European Society of Cardiology pre-test probabilities for obstructive coronary artery disease in suspected stable angina. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2020;6(4):293-300. DOI:10.1093/ehjqcco/qcaa006.
16. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. Eur Heart J. 2021;42(14):1401-11. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa755.
17. Sechtem U, Ong P. Coronary stenoses in patients suspected to have obstructive coronary artery disease: the exemption rather than the rule! Eur Heart J. 2021;42(14):1412-4. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa762.
18. Fyyaz S, Rasoul H, Miles C, et al. ESC 2019 guidelines on chronic coronary syndromes: could calcium scoring improve detection of coronary artery disease in patients with low risk score. Findings from a retrospective cohort of patients in a district general hospital. JRSM Cardiovasc Dis. 2021;10:20480040211032789. DOI:10.1177/20480040211032789.
19. Adamson PD, Newby DE, Hill CL, et al. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(9):1301-10. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.06.021.
20. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. N Engl J Med. 2020;382(15):1395-407. DOI:10.1056/NEJMoa1915922.
21. Neglia D. "EURECA" Use of Imaging in CCS. ESC Congress 2021 - The Digital Experience [cited 2021 Oct 10]. Available from: https://esc365.escardio.org/presentation/238892?resource=slide.
22. Winther S, Schmidt SE, Mayrhofer T, et al. Incorporating Coronary Calcification Into Pre-Test Assessment of the Likelihood of Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2020;76(21):2421-32. DOI:10.1016/j.jacc.2020.09.585.
23. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. N Engl J Med. 2015;372(14):1291-300. DOI:10.1056/NEJMoa1415516.
24. Nissen L, Winther S, Westra J, et al. Diagnosing coronary artery disease after a positive coronary computed tomography angiography: the Dan-NICAD open label, parallel, head to head, randomized controlled diagnostic accuracy trial of cardiovascular magnetic resonance and myocardial perfusion scintigraphy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;19(4):369-77. DOI:10.1093/ehjci/jex342.
25. Nasir K, Narula J, Mortensen MB. Message for Upcoming Chest Pain Management Guidelines: Time to Acknowledge the Power of Zero. J Am Coll Cardiol. 2020;76(21):2433-5. DOI:10.1016/j.jacc.2020.09.593.
26. Therming C, Galatius S, Heitmann M, et al. Low diagnostic yield of non-invasive testing in patients with suspected coronary artery disease: results from a large unselected hospital-based sample. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2018;4(4):301-8. DOI:10.1093/ehjqcco/qcx048.
27. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. Eur Heart J. 2018;39(35):3322-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehy267.

About the Authors / Сведения об авторах:
Сумин Алексей Николаевич *[Alexey N. Sumin]*
eLibrary SPIN 5772-7038, ORCID 0000-0002-0963-4793

Щеглова Анна Викторовна *[Anna V. Shcheglova]*
eLibrary SPIN 1722-7300, ORCID 0000-0002-4108-164X

Кардиоваскулярные эффекты метформина

Курманбекова Б.Т.*, Норузбаева А.М.

Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова, Бишкек, Киргизия

Сахарный диабет 2 типа является одним из важнейших независимых факторов риска развития, прогрессирования и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Перед мировыми сообществами встает вопрос о разработке оптимальной тактики ведения больных с данной коморбидностью. Так, назначаемый препарат должен оказывать не только адекватный гипогликемический эффект, но и обладать рядом кардиопротективных свойств, быть безопасным у больных ССЗ и, возможно, улучшать прогноз и снижать показатели смертности. Настоящий обзор посвящен представителю класса бигуанидов – метформину, являющемуся одним из самых первых и наиболее эффективных гипогликемических препаратов как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами данной группы и инсулином, в то время как доказательная база в отношении его сердечно-сосудистого профиля только набирает обороты. Таким образом, цель настоящего обзора – описать кардиоваскулярные эффекты метформина в контексте последних исследований.

Ключевые слова: метформин, сердечно-сосудистые заболевания, кардиопротективные свойства

Для цитирования: Курманбекова Б.Т., Норузбаева А.М. Кардиоваскулярные эффекты метформина. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):97-102. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-12.

Cardiovascular Effects of Metformin

Kurmanbekova B.T.*, Noruizbaeva A.M.
National Center of cardiology and internal medicine named after academician M.Mirrakhimov

Type 2 diabetes mellitus is one of the most important independent risk factors for the development, progression and mortality from cardiovascular diseases (CVD). The world communities are faced with the question of developing the optimal management tactics for such comorbidity patients. Thus, the prescribed drug should not only have an adequate hypoglycemic effect, but also have a number of cardioprotective properties, be safe in patients with CVD, and possibly even improve the prognosis and reduce mortality rates. This review is devoted to a representative of the biguanide class - metformin, which is one of the earliest and most effective antihyperglycemic drugs, both as monotherapy and in combination with other antihyperglycemic drugs and insulin; while the evidence base for its cardiovascular profile is only gaining momentum. Thus, the purpose of this review is to highlight the cardiovascular effects of metformin in the context of recent research.

Keywords: metformin, cardiovascular disease, cardioprotective properties

For citation: Kurmanbekova B.T., Noruizbaeva A.M. Cardiovascular Effects of Metformin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):97-102. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-12.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): bermet101191@gmail.com

Введение

Согласно клиническим рекомендациям Американской диабетической ассоциации, Европейской ассоциации по изучению диабета и Американской ассоциации клинических эндокринологов метформин является препаратом выбора у больных сахарным диабетом (СД) [1]. Действие метформина главным образом сводится к снижению интестинального всасывания глюкозы, улучшению захвата ее периферическими тканями, снижению уровня плазменного инсулина натощак и улучшению чувствительности к инсулину, что приводит к снижению концентрации глюкозы без риска гипогликемии [2]. Кроме того, метформин подавляет глюконеогенез в печени за счет активации аденозинмонофосфат (АМФ) – активируемой протеинкиназы α_2 (АМФ-АПКα_2), которой отводится важная роль в поддержании энергетического метаболизма, ответственного за развитие гипергликемии и связанных с ней метаболических заболеваний [3].

Однако, несмотря на накопленные сведения, молекулярные механизмы его плейтропного, а именно – кардиопротективного воздействия остаются до конца невыясненными и клинически релевантными. На сегодняшний день возможные механизмы, через которые осуществляются благоприятные кардиоваскулярные эффекты метформина, в большей степени связаны с сосудами, включая влияние непосредственно на клетки эндотелия и гладкомышечные клетки (ГМК), липиды и хроническое системное воспаление [4].

Эндотелий-протективный эффект метформина

Дисфункция эндотелия – это первый этап атерогенеза и наиболее значимый патологический процесс. Нельзя не упомянуть об одном из эндогенных вазодилататоров – оксиде азота (NO), который является регулятором физиологических процессов в сердечно-

Received/Поступила: 23.09.2020
Accepted/Принята в печать: 25.09.2020

сосудистой системе. Чрезмерное формирование свободных радикалов при воспалении приводит к нарушению синтеза и активности NO, вследствие чего, соединившись с супероксид-анионом, он теряет свою биологическую активность и антипролиферативные свойства, позже было выявлено благоприятное влияние АМФ-АПКα_2 в этом процессе [5]. Лучшей доказательной базой в отношении эндотелиопротективных свойств в настоящее время обладает метформин [6]. Субисследование UKPDS показало, что монотерапия метформином способствовала снижению смертности от значимых сердечно-сосудистых (СС) событий [7]. Метформин, как агонист АМФ-АПКα_2, предохраняет клетки эндотелия коронарных артерий человека от диабетического липоапоптоза [8]. Кроме того, активация данного фермента нивелирует чрезмерное напряжение эндоплазматического ретикулума в эндотелиальных клетках сосудов. Данный эффект связан отнюдь не с гипогликемическими свойствами препарата, а со способностью снижать уровень тканевого ингибитора плазминогена-1 (эндотелиального фактора фибринолиза) [9].

Влияние метформина на гладкомышечные клетки

На этапе атерогенеза происходит пролиферация, миграция и фенотипическая конверсия ГМК [10], а кальцификация некротического ядра бляшки тесно связана с ее дестабилизацией [11]. В результате исследований было доказано, что активация АМФ-АПКα_2 может подавлять патологическую миграцию ГМК, таким образом задерживая процесс интимального утолщения и обеспечивая стабильность атеросклеротической бляшки [12]. Полученные сведения были подкреплены результатами нескольких экспериментальных работ, последней из которых стало исследование 2020 г. о благоприятном воздействии препарата, а именно – подавление глюкозо-индуцированной пролиферации и миграции ГМК посредством передачи сигнала через HMGB-1 (high-mobility group protein B1 или амфотерин) [13]. Данные последних исследований свидетельствуют, что HMGB1 – ключевой провоспалительный фактор при атеросклерозе, высокие концентрации которого приводят к патологической пролиферации и миграции ГМК [14].

Влияние метформина на хроническое системное воспаление

Неблагоприятное воздействие системного воспаления на процессы атерогенеза хорошо известно [15]. В ходе ранее проведенных исследований установлено, что С-реактивный белок (СРБ) является независимым фактором риска СС заболеваний [5]. В исследовании S.N. Li и соавт. [16] при назначении метформина в дозе 150 мг/кг/сут в течение 16 нед статистически значимо снижался уровень СРБ у кроликов, находящихся на высокохолестериновой диете. Также показано, что метформин подавляет синтез ядерного фактора Каппа B (NF-κB) в сосудистой стенке, отвечающий за процесс воспаления, пролиферацию клеток и апоптоз. В исследованиях in vitro K. Isoda с соавт. также выявили способность метформина дозозависимо ингибировать активацию NF-κB в клетках эндотелия и ГМК, подавляя таким образом интерлейкин-1β-индуцированную секрецию воспалительных цитокинов [17]. Hattori Y. и соавт. обнаружили, что метформин дозозависимо подавляет индуцированную активацию NF-κB фактором некроза опухоли α опосредованно через активацию АМФ-АПКα_2 [18]. Также в исследовании G. Rena с соавт. [19] было обнаружено противовоспалительное действие метформина опосредованно через супрессию NF-κB – воспалительного сигнального пути. В ходе клинических исследований было подтверждено, что в сравнении с препаратом сульфонилмочевины метформин приводил к снижению маркеров системного воспаления, соотношению нейтрофилов к лимфоцитам, известному как предиктор общей смертности и ССС [20]. Также в исследовании BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) назначение метформина приводило к снижению СРБ и концентрации плазменного фибриногена у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [21]. Более расширенные результаты (с определением некоторых важных плазменных маркеров эндотелиальной дисфункции) представлены в плацебо-контролируемом исследовании J. de Jager и соавт. [22]. Так, метформин улучшал такие показатели воспалительного статуса, как фактор Виллебрандта и молекулы адгезии (VCAM-1).

Антиатеросклеротическое действие метформина

Сведения, накопленные в течение почти 30 лет, свидетельствуют о способности метформина уменьшать формирование атеросклеротической бляшки у животных, находящихся на высокохолестериновой диете [16, 23]. Li S.N. и соавт. в своем исследовании индуцировали развитие атеросклероза у кроликов, изучая в последующем воздействие метформина [16]. В результате терапия метформином ассоциировалась со снижением нуклеарного фактора каппа B (а именно, субъединицы p65) ($p<0,01$), а также значимым снижением высокочувствительного СРБ (3,20±0,20 мг/л против 3,90±0,25 мг/л, $p<0,05$), что позволяет авторам говорить о противовоспалительных и антиатерогенных свойствах. Также, как было сказано ранее, отмечалось значительное уменьшение размеров бляшки с одновременным снижением концентрации высокочувствительного СРБ в сыворотке крови и NF-κB.

Эти свойства выявлены также у ApoE$^{-/-}$-нокаутных (с неработающим геном) моделях мышей [24]. Известно, что кальцификация атеросклеротической бляшки ассоциируется с ее нестабильностью и выступает в качестве значимого индикатора неблагоприятного СС прогноза [25]. В исследовании Z. Cai и соавт. было показано, что назначение метформина в суточной дозе 1000 мг значительно уменьшало кальцификацию бляшки у нокаутных мышей на высокохолестериновой диете [26].

Влияние метформина на мононуклеарные макрофаги

Как известно, атеросклеротическая бляшка имеет большое количество богатых липидами клеток, располагающихся под интимой сосудов. Мигрирующие мононуклеарные макрофаги фагоцитируют холестеринсодержащие липиды через поверхность клеточной мембраны, трансформируясь в пенистые клетки. В данном процессе выработка ответственных за выведение холестерина ABCA1 и ABCG1 рецепторов снижается [27]. Таким образом, активирующее воздействие на них может потенциально подавлять конверсию макрофагов в пенистые клетки, предотвращая формирование и прогрессирование атеросклеротической бляшки. В ходе экспериментальных исследований S.B. Vasamsetti и соавт. выявлено, что метформин подавляет ангиотензин-II-индуцированное накопление липидов в макрофагах, также влияя на процесс атерогенеза. Было установлено, что данный механизм осуществляется также через АМФ-АПК-опосредованное торможение активации STAT3 (трансдьюсер и активатор сигналов транскрипции 3) [28].

Влияние метформина на липидный обмен

Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) является важнейшим риск-фактором атеросклероза, и снижение его концентрации на 38,7 мг/дл приводит к соответствующему снижению частоты СС событий на 20% [29]. В отношении способности метформина снижать уровни ХС ЛНП в литературе представлены достаточно противоречивые сведения. Так, авторы обсервационных исследований утверждают, что назначение метформина ассоциировалось со снижением ХС ЛНП на 11,85 мг/дл [30], а по данным нескольких доклинических исследований метформин уменьшал накопление холестерина и формирование бляшек в аорте испытуемых кроликов на высокохолестериновой диете без соответствующего снижения концентрации общего холестерина и ХС ЛНП [31-33]. Нельзя не упомянуть о результатах 3 важных рандомизированных клинических исследований: CAMERA (Metformin for Non-Diabetic Patients with Coronary Artery Disease; исходный уровень ХС ЛНП около 108,4 мг/дл, все пациенты получали терапию статинами), HOME (Hyperinsulinaemia: the Outcome of Its Metabolic Effects, a Randomized Controlled Trial; ХС ЛНП 137,0 мг/дл, 34% пациентов получали статины), SPREAD (The Study on the Prognosis and Effect of Antidiabetic Drugs on Type 2 Diabetes Mellitus with Coronary artery Disease) (ХС ЛНП 107,9 мг/дл, 62% пациентов получали статины), в ходе которых статистически значимого снижения ХС ЛНП не выявлено [34-36]. Можно предположить, что на результаты повлияли такие факторы, как исходные значения липидов и тип липид-снижающих препаратов. В то же время авторы исследований HOME и SPREAD сообщают о соответствующих кардиоваскулярных положительных эффектах метформина, что позволяет сделать предположение о том, что снижение ХС ЛНП не играет первостепенной роли в отношении его антиатерогенного эффекта.

В последние годы таргетной в отношении снижения частоты СС событий является фракция холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). Ранее проведенными исследованиями подтверждено, что нарушение функции ХС ЛВП ассоциируется с повышенным риском атеросклероза [37] и ассоциированных с ним ССЗ [38]. По данным рандомизированного клинического исследования (n=3070) у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, находящихся на терапии метформином, отмечалось увеличение уровня ХС ЛВП [39], стоит отметить, что эффект снижался с ростом индекса массы тела. Matsuki K. и соавт., в свою очередь, выявили, что ЛВП-опосредованное выведение холестерина из клетки значительно уменьшалось после гликолизирования ЛВП и возвращалось к исходному после применения метформина, расширяя тем самым антиатеросклеротическое влияние за счет улучшения реверсии холестерина частицами ЛВП [40].

Повышение уровня триглицеридов (ТГ) увеличивает риск атеросклероз-ассоциированных ССЗ, а снижение их – к снижению частоты неблагоприятных СС событий [41-43]. В доклинических исследованиях при приеме метформина (200 мг/кг/сут) мышами на фоне диеты с высоким потреблением жиров в течение 4 нед статистически значимо снижался уровень ТГ (-38%, p<0,005) [44]. Кроме того, метформин нивелировал ассоциированную с ожирением гипертриглицеридемию у мышей опосредованно через аполипопротеин А5 (АпоА5) [45] (АпоА5 – член семейства апо-белков, оказывающий сильное влияние на снижение ТГ) [46]. В клиническом исследовании HOME (метформин в дозе 850 мг/сут) не выявлено статистически значимых отличий в отношении ТГ в группе с метформином в сравнении с плацебо (0,88 мг/дл, p=0,82) [34]. В исследовании CAMERA также не выявлено описанного выше влияния на ТГ (-7,08 мг/дл, p=0,054), однако

Table 1. Randomized clinical trials using metformin in patients without glucose metabolism disorders
Таблица 1. Рандомизированные клинические исследования с применением метформина пациентов без нарушений углеводного обмена

РКИ	Категория исследуемых, n; доза и длительность приема метфомина	Исходы
Jadhav S. и соавт. [51]	Кардиальный синдром X n=33; 500 мг 2 р/сут, 8 нед	Улучшает эндотелий-зависимую микроваскулярную реакцию на стресс-тест (максимальная элевация сегмента ST, шкала Дьюка, случаи болей в груди)
TAYSIDE [52]	ХСН и ИР n=62; 1000 мг 2 р/сут, 4 мес	Не выявлено влияния на первичные конечные точки (пиковый VO_2); улучшение как вторичных конечных точек V_E/V_{CO2}, так и тощаковой ИР и массы тела
CAMERA [36]	ИБС и центральное ожирение на фоне приема статинов, n=173; 850 мг 2 р/сут, 18 мес	Не выявлено влияния на конечные точки (толщина дистальной каротидной интима-медиа
GIPS-III [52]	ИМпST без СД, n=380; 500 мг 2 р/сут, 4 мес	Не выявлено влияния на первичную конечную точку (фракция выброса левого желудочка)
REMOVAL [31]	СД 1 типа, n=428; 1000 мг 2 р/сут, 3 года	Не выявлено влияния на конечные точки (средняя тКИМ); улучшение вторичных/третичных конечных точек (HbA1C, ХС ЛНП, рСКФ, максимальная тКИМ)
MET-REMODEL [54]	Нормотензивные пациенты с ИР и ИБС, n=63; 2 р/сут, 1 год	Значимое улучшение первичной (регресс ИМЛЖ) и вторичных конечных точек (изменение ФВЛЖ, абдоминального ожирения, параметров гликемии, функции эндотелия).
VA IMPACT [55] (окончание исследования)	Предиабет и установленные ССЗ, n=7868; до 2 р/сут, 4,5 года	Первичная конечная точка: время до возникновения нефатального ИМ, инсульта, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или реваскуляризация. Вторичная: рецидивирующее возникновение первичных конечных точек.

РКИ – рандомизированные клинические исследования, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИР - инсулинорезистентность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, СД – сахарный диабет, ССЗ – атеросклероз-ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания, тКИМ – толщина комплекса интима-медиа, HbA1C – гликированный гемоглобин, ХС ЛНП – холестерин-липопротеинов низкой плотности, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ИМ – инфаркт миокарда, VO_2 – объем потребления кислорода, V_E/V_{CO2} – вентиляторный эквивалент по углекислому газу, TAYSIDE – metformin in insulin resistant left ventricular dysfunction, CAMERA – Metformin for Non-Diabetic Patients with Coronary Artery Disease, GIPS III – Metformin In Non-Diabetic patients Presenting With ST Elevation Myocardial Infarction, REMOVAL – Metabolic Effects Of Metformin In Patients With Type 1Diabetes, MET-REMODEL – Metformin Regresses Left Ventricular Hypertrophy in Normotensive Patients with Coronary artery Disease Without Type 2 Diabetes Mellitus, VA IMPACT – Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes.

систематический обзор 41 клинического исследования показывает, что только назначение высоких доз препарата (>1700 мг/сут) приводило к значимому снижению ТГ [47].

Влияние на артериальное давление и симпатическую активность

В ходе многих экспериментальных исследований было выявлено дозозависимое позитивное влияние метформина на среднее артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений и эфферентную ренальную симпатическую активность, особенно на фоне высокосолевой диеты [48]. Хотя клинические исследования в большинстве своем представили противоположные данные: отсутствие эффекта или незначительное снижение АД [49]. Результаты недавнего крупнейшего мета-анализа L. Zhou (анализ 28 исследований с участием 4113 пациентов без сопутствующего СД) все же позволили утверждать, что метформин приводил к снижению систолического АД (p=0,02) у нормогликемических пациентов; возможные механизмы сводились к снижению инсулинорезистентности и плазменного уровня инсулина, деактивации адренергических рецепторов, снижению внутрицитоплазматического кальция, подавлению симпатической гиперактивации, особенно – в условиях высокосолевой диеты, увеличению клубочковой фильтрации и экскреции натрия. Стоит подчеркнуть, что снижение систолического АД было более выражено у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и ожирением (индекс массы тела >30 кг/м^2) [50].

Клинические исследования метформина у больных с ССЗ без сопутствующих нарушений углеводного обмена

Несмотря на обширную доказательную базу влияния метформина у больных ССЗ и установленным СД 2 типа, исследования в популяции больных без СД встречаются не так часто. В табл. 1 приведены основные исследования, посвященные применению метформина у больных ССЗ без сопутствующих нарушений углеводного обмена. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 33 пациентов женского пола без нарушений углеводного обмена назначение метформина 500 мг 2 р/сут приводило к уменьшению ишемии миокарда в сравнении с плацебо [51]. В исследовании Z. Hao и соавт. комбинация аторвастатина с метформином приводила к значимому снижению ожирения и выраженности субклинического воспаления. Так, в ходе 8-недельного кросс-секционального исследования 130 пациентов с дислипидемией и избыточной массой тела или ожирением отмечалось улучшение по таким показателям, как индекс массы тела, липидный профиль, уровень

высокочувствительного СРБ, и NO в двух группах (1 группа: комбинация 20 мг аторвастатина+1000 мг метформина, 2 группа: 20 мг аторвастатина). Однако после поправки на возраст, пол, индекс массы тела, уровни ТГ, ХС ЛНП, СРБ данная комбинация препаратов ассоциировалась со значимым улучшением показателей NO [отношение рисков (ОР) 1,146, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,089-1,164, p<0,05], а также со снижением лейкоцитарного ROCk2 [56]. В исследовании E. Meaney и соавт. подтверждено, что метформин уменьшал толщину комплекса интима-медиа (тКИМ) в сравнении с контрольной группой у пациентов с метаболическим синдромом [57], но валидность этого исследования оказалась спорной после публикации результатов исследования CAMERA [36], включающего 173 пациентов с нормогликемией и ИБС на статинотерапии. Назначение метформина в сравнении с плацебо не приводило к статистически значимому снижению тКИМ (p=0,29), однако отмечалось улучшение таких показателей как гликогемоглобин, инсулин и инсулинорезистентность. Такие различия могут быть обусловлены гетерогенностью исследуемых групп по таким исходным характеристикам, как основное заболевание, возраст, прием других гипогликемических или липидснижающих препаратов, а также конечные точки и период наблюдения в исследованиях.

В феврале 2019 г. инициировано исследование VA IMPACT (Investigation Of Metformin In Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes; NCT02915198) [55] – мультицентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование с участием 7868 пациентов. Гипотеза сводится к оценке влияния метформина на снижение показателей смертности и СС заболеваемости у пациентов с предиабетом и установленными ССЗ (см. табл. 1). Завершение исследования планируется на август 2024 г. В конце 2019 г. M. Mohan и соавт. опубликовали результаты исследования MET-REMODEL (Metformin Regresses Left Ventricular Hypertrophy in Normotensive Patients with Coronary artery Disease Without Type 2 Diabetes Mellitus), основной целью которого было оценить возможность метформина уменьшать гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ИБС и инсулинорезистентностью с/без предиабетом. В сравнении с плацебо терапия метформином в дозе 2000 мг/сут в течение 12 мес приводила к статистически значимому уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ, офисного систолического АД, массы тела и исследуемого маркера оксидативного стресса – реактивного соединения тиобарбитуровой кислоты [54].

В 2019 г. Y. Han и соавт. опубликовали систематический обзор и обновленный мета-анализ 40 исследований с включением более 1 млн. человек [58]. Общая и СС смертность, частота СС событий снижались у пациентов с ИБС на фоне лечения метформином (скорректированное ОР – 0,81, 0,67 и 0,83 соответственно). Кроме того, анализ субгрупп показал, что метформин снижал общую смертность у лиц с ИМ (ОР=0,79) и сердечной недостаточностью (ОР=0,84), частоту СС-событий у лиц с сердечной недостаточностью (ОР=0,83) и СД 2 типа (ОР=0,83), однако не выявлено влияния у пациентов с ИМ (ОР=0,87) и без СД (ОР=0,92). Не отмечалось также разницы по таким показателям, как фракция выброса ЛЖ (средняя разница 2,91; 95% ДИ 6,51-12,34, p=0,54), уровни мозгового натрийуретического пептида (стандартизированная средняя разница 0,02; 95% ДИ 0,15-0,12, p=0,8), ХС ЛНП (средняя разница 0,06, 95% ДИ -0,23- 0,10; I2=82%; h=0,44). Авторы заключают, что метформин снижает общую и СС смертность, а также частоту СС событий у пациентов с/без СД и установленной ИБС. У пациентов с ИМ без сопутствующего СД в отношении возникновения СС событий статистически значимых различий не выявлено, однако в сравнении с препаратами сульфонилмочевины метформин явно продемонстрировал статистически значимое преимущество.

Заключение

Данные доклинических и клинических исследований убедительно свидетельствуют о необходимости рассмотрения метформина в качестве дополнительного или альтернативного компонента терапии пациентов с установленными ССЗ даже без сопутствующих нарушений углеводного обмена. Очевидно, что интерес к раскрытию СС потенциала метформина, традиционного гипогликемического действия, не угасает, о чем свидетельствуют продолжающиеся исследования с участием этого лекарственного средства.

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

References / Литература

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018;41(12):2669-701. DOI:10.2337/dci18-0033.
2. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia. 2017;60(9):1577-85. DOI:10.1007/s00125-017-4342-z.
3. Wang YW, He SJ, Feng X, et al. Metformin: a review of its potential indicators. Drug Des Devel Ther. 2017;11:2421-9. DOI:10.2147/DDDT.S141675.
4. Luo F, Das A, Chen J, et al. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):54. DOI:10.1186/s12933-019-0860-y.
5. Davis BJ, Xie Z, Viollet B, Zou MH. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. Diabetes. 2006;55(2):496-505. DOI:10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1064.
6. Heidari B, Lerman A, Lalia AZ, et al. Effect of metformin on microvascular endothelial function in polycystic ovary syndrome. Mayo Clin Proc. 2019;94(12):2455-66 DOI:10.1016/j.mayocp.2019.06.015.

7. Bloomgarden ZT. Glycemic Control in Diabetes: a tale of three studies. Diabetes Care. 2008;31(9):1913-19. DOI:10.2337/dc08-zb09.
8. Eriksson L, Nystrom T. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin protects human coronary artery endothelial cells against diabetic lipoapoptosis. Cardiovasc Diabetol. 2014;13:152. DOI:10.1186/PREACCEPT-9581518081340209.
9. Dong Y, Zhang M, Liang B, et al. Reduction of AMP-activated protein kinase alpha2 increases endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis in vivo. Circulation. 2010;121(6):792-803. DOI:10.1161/CIRCULATION AHA.109.900928.
10. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: writing group III: pathophysiology. Circulation. 2004;109(21):2617-25. DOI:10.1161/01.CIR.0000128520.37674.EF.
11. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res. 2014;114(12):1852-66. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
12. Song P, Zhou Y, Coughlan KA, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase-alpha2 deficiency promotes vascular smooth muscle cell migration via S-phase kinase-associated protein 2 upregulation and E-cadherin downregulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33(12):2800-9. DOI:10.1161/ATVBAHA.113.301869.
13. Zhou DM, Ran F, Ni HZ, et al. Metformin inhibits high glucose-induced smooth muscle cell proliferation and migration. Aging (Albany NY). 2020;12(6):5352-61. DOI:10.18632/aging.102955.
14. Fan Z, Yang J, Yang J, et al. HMGB1: A promising therapeutic approach for atherosclerosis. Int J Cardiol. 2016;202:507-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.09.101.
15. Legein B, Temmerman L, Biessen EA, Lutgens E. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis. Cell Mol Life Sci. 2013;70(20):3847-69. DOI:10.18632/oncotarget.23208.
16. Li SN, Wang X, Zeng QT, et al. Metformin inhibits nuclear factor kappaB activation and decreases serum high-sensitivity C-reactive protein level in experimental atherogenesis of rabbits. Heart Vessels. 2009;24(6):446-53. DOI:10.1007/s00380-008-1137-7.
17. Isoda K, Young JL, Zirlik A, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(3):611-7. DOI:10.1161/01.ATV.0000201938.78044.75.
18. Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, Kasai K. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. Hypertension. 2006;47(6):1183-8. DOI:10.1161/01.HYP.0000221429.94591.72.
19. Rena G, Lang CC. Repurposing metformin for cardiovascular disease. Circulation. 2018;137(5):422-4. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031735.
20. Ketelhuth DFJ, Lutgens E, Bäck M, et al. Immunometabolism and atherosclerosis: perspectives and clinical significance: a position paper from the Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Res. 2019;115(9):1385-92. DOI:10.1093/cvr/cvz166.
21. Rutter M.K., Nesto R.W. The BARI 2D Study: a randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease Diab Vasc Dis Res. 2010;7(1):69-72. DOI:10.1177/1479164109354145.
22. de Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, et al. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. J Intern Med. 2014;275(1):59-70. DOI:10.1111/joim.12128.
23. Sirtori CR, Catapano A, Ghiselli GC, et al. Metaformin: an antiatherosclerotic agent modifying very low density lipoproteins in rabbits. Atherosclerosis. 1977;26(1):79-89. DOI:10.1016/0021-9150(77)90142-3.
24. Forouzandeh F, Salazar G, Patrushev N, et al. Metformin beyond diabetes: pleiotropic benefits of metformin in attenuation of atherosclerosis. J Am Heart Assoc. 2014;3(6):e001202. DOI:10.1161/JAHA. 114.001202.
25. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2011;13(3):221-8. DOI:10.1111/j.1463-1326.2010.01349.x.
26. Cai Z, Ding Y, Zhang M, et al. Ablation of adenosine monophosphate-activated protein kinase alpha1 in vascular smooth muscle cells promotes diet-induced atherosclerotic calcification in vivo. Circ Res. 2016;119(3):422-33. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308301.
27. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, et al. Foam cells in atherosclerosis. Clin Chim Acta. 2013; 424:245-52. DOI:10.1016/j.cca.2013.06.006.
28. Vasamsetti SB, Karnewar S, Kanugula AK, et al. Metformin inhibits monocyte-to-macrophage differentiation via AMPK-mediated inhibition of STAT3 activation: potential role in atherosclerosis. Diabetes. 2015;64(6):2028-41. DOI:10.2337/db14-1225.
29. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012;380(9841):581-90. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
30. Xu T, Brandmaier S, Messias AC, et al. Effects of metformin on metabolite profiles and LDL cholesterol in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2015;38(10):1858-67. DOI:10.2337/dc15-0658.
31. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(8):597-609. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30194-8.
32. Lunder M, Janic M, Japelj M, et al. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):153. DOI:10.1186/s12933-018-0797-6.
33. Chan CW, Yu CL, Lin JC, et al. Glitazones and alpha-glucosidase inhibitors as the second-line oral anti-diabetic agents added to metformin reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes patients: a nationwide cohort observational study. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):20. DOI:10.1186/s12933-018-0663-6.
34. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2009;169(6):616-25. DOI:10.1001/archinternmed.2009.20.
35. Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Diabetes Care. 2013;36(5):1304-11. DOI:10.2337/dc12-0719.
36. Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(2):116-24. DOI:10.1016/S2213-8587(13)70152-9.
37. Rosenson RS, Brewer HB, Jr, Ansell BJ, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2016;13(1):48-60. DOI:10.1038/nrcardio.2015.124.
38. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. N Engl J Med. 2014;371(25):2383-93. DOI:10.1056/NEJMoa1409065.
39. Goldberg RB, Temprosa M, Mele L, et al. Change in adiponectin explains most of the change in HDL particles induced by lifestyle intervention but not metformin treatment in the Diabetes Prevention Program. Metabolism. 2016;65(5):764-75. DOI:10.1016/j.metabol.2015.11.011.
40. Matsuki K, Tamasawa N, Yamashita M, et al. Metformin restores impaired HDL-mediated cholesterol efflux due to glycation. Atherosclerosis. 2009;206(2):434-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.003.
41. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J. 2011;32(11):1345-61. DOI:10.1093/eurheartj/ehr112.
42. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362(17):1563-74. DOI:10.1056/NEJMoa1001282.
43. Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, et al. Inactivating variants in ANGPTL4 and risk of coronary artery disease. N Engl J Med. 2016;374(12):1123-33. DOI:10.1056/NEJMoa1510926.
44. Geerling JJ, Boon MR, van der Zon GC, et al. Metformin lowers plasma triglycerides by promoting VLDL-triglyceride clearance by brown adipose tissue in mice. Diabetes. 2014;63(3):880-91. DOI:10.2337/db13-0194.
45. Li R, Chen LZ, Zhao W, et al. Metformin ameliorates obesity-associated hypertriglyceridemia in mice partly through the apolipoprotein A5 pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2016;478(3):1173-8. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.08.087.
46. Luo F, Guo Y, Ruan GY, et al. Estrogen lowers triglyceride via regulating hepatic APOA5 expression. Lipids Health Dis. 2017;16(1):72. DOI:10.1186/s12944-017-0463-0.
47. Wulffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. J Intern Med. 2004;256(1):1-14. DOI:10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x.
48. DiBona PJ. Acute sympathoinhibitory actions of metformin in spontaneously hypertensive rats. Hypertension. 1996;27(3 Pt 2):619-25. DOI:10.1161/01.HYP.27.3.619.
49. Wulffele MG, Kooy A, Lehert P, et al. Does metformin decrease blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus intensively treated with insulin? Diabet Med. 2005;22(7):907-13. DOI:10.1111/j.1464-5491.2005.01554.x.
50. Zhou L, Liu H, Wen X, et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens. 2017;35(1):18-26. DOI:10.1097/HJH.0000000000001119.
51. Jadhav S, Ferrell W, Greer IA, et al. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol. 2006;48(5):956-63. DOI:10.1016/j.jacc.2006.04.088.
52. Wong AKF, Symon R, Adzjali M, et al. Metformin in insulin resistant LV dysfunction, a double blind placebo controlled trial. Heart. 2010;96(Suppl 1):A39-A40. DOI:10.1136/hrt.2010.195966.15.
53. Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, et al. Metformin in non-diabetic patients presenting with ST elevation myocardial infarction: rationale and design of the glycometabolic intervention as adjunct to primary percutaneous intervention in ST elevation myocardial infarction (GIPS)-III trial. Cardiovasc Drugs Ther. 2012;26(5):417-26. DOI:10.1007/s10557-012-6413-1.
54. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. Eur Heart J. 2019;40(41):3409-17. DOI:10.1093/eurheartj/ehz203.
55. Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular OuTcomes (VA-IMPACT) [cited 2020 Aug 20]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02915198.
56. Hao Z, Liu Y, Liao H, et al. Atorvastatin Plus Metformin Confer Additive Benefits on Subjects with Dyslipidemia and Overweight/Obese via Reducing ROCK2 Concentration. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2016;124(4):246-50. DOI:10.1055/s-0035-1569364.
57. Meaney E, Vela A, Samaniego V, et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitroxidation in metabolic syndrome: the mefisto study. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008;35(8):895-903. DOI:10.1111/j.1440-1681.2008.04920.x.
58. Han Y, Xie HLiu Y, et al. Effect of Metformin on All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Coronary Artery Diseases: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):96. DOI:10.1186/s12933-019-0900-7.

About the Authors / Сведения об авторах:
Курманбекова Бермет Темирбековна *[Bermet T. Kurmanbekova]*
ORCID 0000-0002-8685-8387

Норузбаева Айгуль Мукашевна *[Aigul M. Noruzbaeva]*
ORCID 0000-0001-5218-8381

Кардиопротективные стратегии при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы

Чаулин А.М.[1,2]*, Дупляков Д.В.[1,2]

[1] Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

[2] Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия

Совершенствование препаратов и протоколов химиотерапевтического лечения привело к улучшению исходов и выживаемости у пациентов с онкологическими заболеваниями. Но вместе с этим, на первый взгляд, положительным моментом появилась другая междисциплинарная проблема, заключающаяся в необходимости раннего выявления и лечения развивающейся кардиотоксичности при приеме химиопрепаратов. Изучение кардиопротективных стратегий приобретает в последнее время все большую актуальность в связи с тем, что многие пациенты, успешно прошедшие лечение по поводу онкологических заболеваний, имеют высокий риск развития или подвержены высокому риску смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из основных препаратов для лечения целого ряда онкологических заболеваний является антибиотик антрациклинового ряда – доксорубицин. В настоящем обзоре кратко рассмотрены факторы риска и патофизиологические механизмы, лежащие в основе антрациклиновой кардиотоксичности. Подробно рассматриваются современные возможности кардиопротекции антрациклиновой кардиотоксичности, а также обсуждаются некоторые перспективные мишени и препараты для улучшения кардиозащитных стратегий.

Ключевые слова: антрациклины, доксорубицин, патофизиология, активные формы кислорода, онкологические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, кардиопротекция.

Для цитирования: Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Кардиопротективные стратегии при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(1):103-112. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-11.

Cardioprotective Strategies for Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Present and Future

Chaulin A.M.[1,2]*, Duplyakov D.V.[1,2]

[1] Samara State Medical University, Samara, Russia

[2] Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia

The improvement of drugs and protocols of chemotherapeutic treatment has led to improved outcomes and survival in patients with cancer. But along with this, at first glance a positive point, there was another interdisciplinary problem, which is the need for early detection and treatment of developing cardiotoxicity when taking chemotherapy drugs. The study of cardioprotective strategies has recently become increasingly relevant, due to the fact that many patients who have successfully undergone treatment for cancer have a high risk of developing or are at high risk of death from cardiovascular diseases. One of the main drugs for the treatment of a number of oncological diseases is an anthracycline – type antibiotic-doxorubicin. This review briefly examines the risk factors and pathophysiological mechanisms underlying anthracycline cardiotoxicity. The current possibilities of cardioprotection of anthracycline cardiotoxicity are considered in detail, and some promising targets and drugs for improving cardioprotective strategies are discussed.

Keywords: anthracyclines, doxorubicin, pathophysiology, reactive oxygen species, oncological diseases, cardiovascular diseases, heart failure, cardioprotection.

For citation: Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Cardioprotective Strategies for Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Present and Future. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(1):103-112. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-11.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): alekseymichailovich22976@gmail.com

Введение

Сердечно-сосудистые заболеваний (ССЗ) и онкологические заболевания (ОЗ) не только являются ведущими причинами смертности и инвалидизации населения, но и тесно взаимосвязаны, причем, данная связь носит двунаправленный характер [1]. Ряд факторов риска, такие как курение, ожирение, недостаток физической активности, а также семейный анамнез являются общими для развития ССЗ и ОЗ [1-3]. Взаимодействие ССЗ и ОЗ является наглядным примером ятрогенной коморбидности, при которой препараты, отличающиеся высокой эффективностью в лечении одного заболевания, повышают риск возникновения других заболеваний.

Совершенствование химиотерапевтических препаратов и схем (протоколов) лечения способствовало тому, что выживаемость после ОЗ постепенно растет: в 2019 г. выжило 16,9 млн. человек, а к 2030 г. прогнозируется повышение выживаемости до 22,1 млн. человек [4]. Однако пациенты, перенесшие ОЗ, подвержены высокому риску смерти от ССЗ, которые яв-

Received/Поступила: 11.04.2021
Accepted/Принята в печать: 16.09.2021

ляются одними из главных и опасных осложнений при использовании противоопухолевых средств. Крупное ретроспективное когортное исследование, включившее 36232 взрослых пациентов, переживших ОЗ, показало, что у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска (2 и более фактора) почти в 2 раза повышался риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и кардиомиопатии/хронической сердечной недостаточности (ХСН) по сравнению с контрольной группой (отношение шансов 1,83-2,59, p<0,01). Общая выживаемость в течение 8 лет у пациентов с ОЗ, имевших ССЗ, составила 60% по сравнению с 81% у пациентов без ССЗ (p<0,01) [5]. Следовательно, разработка и поиск кардиопротективных стратегий является приоритетной задачей современного здравоохранения.

Одним из главных составных элементов полихимиотерапии, несмотря на давность их использования, по-прежнему остаются антрациклиновые препараты, среди которых наиболее известен доксорубицин [6]. Антрациклины проявляют противоопухолевые свойства по четырем основным механизмам:

1) нарушение синтеза нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) путем интеркалирования между парами оснований;

2) ингибирование топоизомеразы II (что приводит к разрывам ДНК и предотвращает репарацию путем лигирования);

3) вызывают модификацию белков гистонов, ослабляя восстановление ДНК;

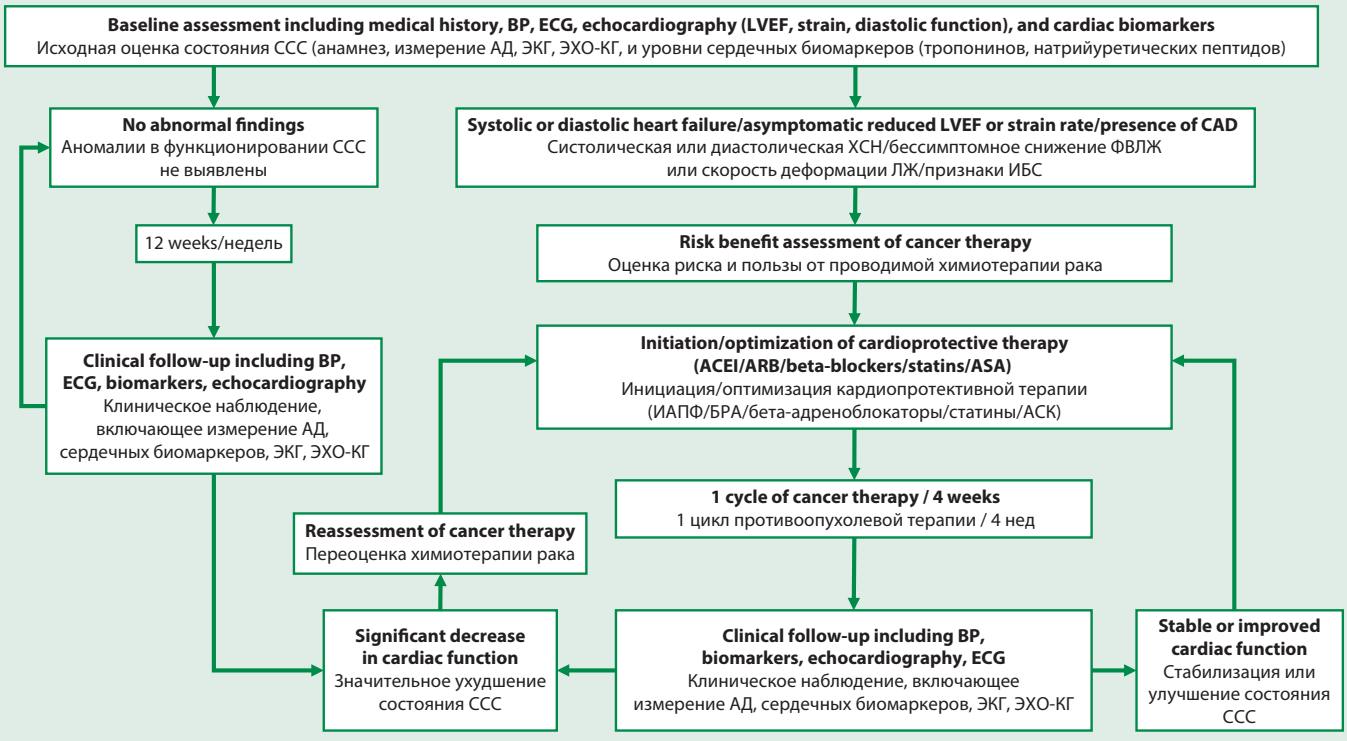
4) повышают образование свободных радикалов (активных форм кислорода – АФК), опосредованное железом, что ведет к повреждению нуклеиновых кислот и внутриклеточных белково-липидных структур [6,7].

Указанные механизмы также тесно связаны между собой и «утяжеляют» друг друга, формируя замкнутые «порочные круги» в патогенезе, например, ингибирование топоизомеразы приводит к накоплению АФК, которые вызывают разрывы нитей ДНК и запускают апоптотические пути, ведущие к гибели клеток. Антрациклины обычно используются в схемах химиотерапии при лейкозах, лимфомах, саркомах и раке молочной железы. По разным данным у 5-15% пациентов, получающих лечение антрациклинами, развивается ХСН [8]. В основе кардиотоксических эффектов разных классов противоопухолевых препаратов лежат разные патогенетические механизмы, что определяет различия клинико-инструментальных проявлений, стратификацию риска и лечение пациентов [9]. Клинико-инструментальные проявления доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности не ограничиваются только ХСН и включают также бессимптомную систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), предсердные и желудочковые аритмии, острый миокардит и перикардит, инфаркт миокарда (ИМ) [7,9-11]. Понимание ключевых патофизиологических механизмов, лежащих в основе антрациклиновой кардиотоксичности, является важным шагом на пути к разработке кардиопротективной патогенетической терапии [6].

Основные факторы риска развития антрациклиновой кардиотоксичности включают тип и кумулятивную дозу химиопрепарата, режим и способ его введения, комбинацию с другими кардиотоксичными препаратами или с лучевой терапией на область грудной клетки, женский пол, артериальную гипертензию, ИБС, ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2), ХСН, предшествующее лечение антрациклинами или лучевая терапия, клапанные заболевания, исходную дисфункцию ЛЖ, афроамериканское происхождение, возраст >65 лет или <18 лет, хроническую болезнь почек, сопутствующее применение других противоопухолевых препаратов (циклофосфана, метотрексата, трастузумаба и других), дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия) и, возможно, генетические и экологические факторы риска [7,9,12]. Для оптимального ведения пациентов до начала лечения антрациклином рекомендуется полностью устранить или, по крайне мере, уменьшить негативное влияние основных сердечно-сосудистых факторов риска, а именно – провести коррекцию артериальной гипертензии, ранее существовавших гемодинамически значимых структурных заболеваний сердца (пороков сердца, стенокардии, аритмий, ХСН), метаболических нарушений (сахарного диабета, ожирения), а также рекомендовать пациентам отказ от курения, нормализацию веса и оптимизацию физической активности. Стратификация риска с использованием биомаркеров или эхокардиографических данных может помочь выявить пациентов, которым возможна более агрессивная химиотерапия или, напротив, следует ее лимитировать и максимально использовать кардиопротективные стратегии и более интенсивное наблюдение во время лечения рака [9,13,14]. В соответствии с современными рекомендациями кардиоонкологов Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (2020) [9] следует проводить стратификацию риска антрациклиновой кардиотоксичности по специальной проформе. Согласно базовой проформе, каждому фактору риска присваивается определенный балл, учитывая которые, врачи смогут рассчитать риск развития потенциальной кардиотоксичности. *Средний балл* присваивается следующим факторам риска: снижение фракции выброса до пограничных цифр (50-54%), повышенная концентрация сердечных биомаркеров (тропонинов и натрийуретических пептидов), возраст (65-79 лет), курение (в настоящее время или

длительное время в анамнезе), ожирение (индекс массы тела >30), артериальная гипертония, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, предшествующая химиотерапия не антрациклиновыми препаратами. *Высокий балл* присваивается таким факторам риска как наличие в анамнезе ранее перенесенных ССЗ (тяжелые заболевания клапанного аппарата сердца, инфаркт миокарда или предшествующая коронарная реваскуляризация, стабильная стенокардия), возраст (>80 лет), предшествующее лечение антрациклинами или лучевой терапии области груди. И, наконец, *очень высокий балл* присваивается тем пациентам, у которых в анамнезе имеется сердечная недостаточность или кардиомиопатия. Путем подсчета количества баллов можно установить группу риска развития кардиотоксичности. Так, низкий риск характерен для тех пациентов, у которых либо полностью отсутствуют представленные выше факторы риска, либо имеется только один фактор риска, соответствующий среднему баллу. Средний риск – наличие двух-четырех факторов риска, имеющих средний балл. Высокий риск – наличие пяти и более факторов риска, имеющих средний балл, или одного фактора риска, имеющего высокий балл. Очень высокий риск – наличие одного фактора риска, имеющего очень высокий балл [9].

По мнению экспертов для каждой группы риска вероятность развития потенциальной кардиотоксичности в % следующая: низкий риск (<2%), средний риск (2-9%), высокий риск (10-19%), очень высокий риск (⩾20%) [9]. При ведении пациентов следует принять во внимание вероятность риска развития потенциальной кардиотоксичности: так, пациентам, имеющим низкий риск, рекомендуется продолжать химиотерапию и проводить мониторинг параметров сердечно-сосудистой системы (ССС) в соответствии с местными, национальными и международными рекомендациями [7,9]. Пациентам, имеющим средний риск, требуется более пристальное наблюдение врачей за состоянием ССС во время лечения, или следует рассмотреть возможность для направления больного в специализи-



ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB – angiotensin II receptor blockers, ASA – acetylsalicylic acid, BP – blood pressure, ECG – electrocardiography, CAD – coronary artery disease, LVEF – left ventricular ejection fraction

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающий фермент, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АСК – ацетилсалициловая кислота, ССС – сердечно-сосудистая система, АД – артериальное давление, ЭКГ – электрокардиография, ЭХО-КГ – эхокардиографию, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Figure 1. Monitoring of the cardiovascular system during cancer chemotherapy with potentially cardiotoxic drugs [adapted from 15]

Рисунок 1. Мониторинг состояния ССС при проведении химиотерапии рака потенциально кардиотоксическими препаратами [адаптировано из 15]

рованные кардиологические или кардиоонкологические отделения. Пациенты с высоким или очень высоким риском должны быть направлены в специализированное кардиоонкологическое отделение для составления индивидуального плана наблюдения во время химиотерапии [9, 14]. Предлагается использовать следующую схему мониторинга ССС при проведении химиотерапии (рис. 1).

Основными стратегиями для предотвращения и/или минимизации кардиотоксичного эффекта антрациклиновых препаратов считают: (1) раннюю диагностику, (2) устранение общих факторов риска, (3) уменьшение кумулятивной дозы доксорубицина, (4) назначение липосомального доксорубицина, (5) использование дексразоксана, (6) патогенетическую и симптоматическую терапию группами препаратов, включая статины, и базовыми препаратами для терапии ХСН [бета-адреноблокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в т. ч. антагонисты минералокортикоидных рецепторов, а также миокардиальные цитопротекторы и др.]. В настоящее время доминирующей стратегией ведения кардиоонкологических больных является их стратификация по выраженности риска кардиотоксичности с последующими особенностями мониторинга и лечения [9]. Тем не менее, как показывает практика, существующих на данный момент кардиопротективных мероприятий недостаточно, что обуславливает необходимость дальнейших исследований по поиску новых мишеней и препаратов. Поэтому, помимо текущих возможностей, в данной статье мы также рассмотрим некоторые перспективные направления кардиопротекции и новые возможные мишени.

Способы ранней диагностики кардиотоксичности антрациклиновых препаратов

Визуализация сердца играет важную роль в диагностике кардиотоксичности. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) для оценки фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) должно проводиться до начала приема антрациклинов и с регулярными интервалами в зависимости от индивидуального риска кардиотоксичности пациентов. Так, в случае низкого риска или отсутствия аномальных изменений со стороны функционирования ССС при антрациклиновой химиотерапии функциональные исследования можно проводить каждые 12 нед, тогда как при наличии высокого риска или выявлениеи аномалий ССС при проведении химиотерапии – каждые 4 нед [16]. ЭхоКГ с 3D-оценкой ФВЛЖ, контрастная ЭхоКГ с анализом глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS) обладают более высокой чувствительностью и служат для выявления бессимптомной и субклинической дисфункции ЛЖ [17]. GLS, которая ранее была доступна только в экспертных центрах, в настоящее время представлена в ультразвуковых системах всех ведущих производителей, и стала широко доступной [17, 18]. Пациентам с множественными факторами сердечно-сосудистого риска, низким исходным уровнем GLS (или снижением >12% от исходного уровня во время лечения), либо исходно низкой ФВЛЖ (менее 53%) может быть полезно более частое выполнение ЭхоКГ во время лечения антрациклинами [16, 17].

На развитие антрациклин-индуцированной дисфункции ЛЖ также указывает повышение уровня умеренно-чувствительных сердечных тропонинов (СТ), высокочувствительных сердечных тропонинов (ВЧТ) и натрийуретических пептидов, что можно использовать для ранней диагностики [19-22]. По последним данным ВЧТ превосходят СТ при оценке кардиотоксического действия доксорубицина, поскольку могут выявлять субклинические повреждения кардиомиоцитов на тех стадиях кардиотоксического действия, когда СТ еще являются отрицательными [20-22]. Наиболее эффективно комплексное использование методов функциональной и лабораторной диагностики, так, одновременная оценка GLS в сочетании с определением уровня ВЧТ I имело 93% чувствительность и 91% отрицательную прогностическую ценность при прогнозировании будущей дисфункции ЛЖ [22].

Устранение общих факторов риска ССЗ и ОЗ

Устранение общих факторов риска ОЗ и ССЗ является одной из приоритетных лечебно-профилактических стратегий, в частности, это отказ от курения, нормализация веса и метаболических нарушений, а также оптимизация физических нагрузок [1, 23]. С недостатком физической активности тесно связаны другие факторы риска, включая избыточный вес и метаболические заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, и др.), которые могут возникать при ОЗ и способствовать дополнительному повышению риска развития кардиотоксичности. Пациенты с ОЗ снижают свою физическую активность на 2 ч в неделю до и после постановки диагноза, что на 11 % меньше от их первоначальных возможностей ($p<0,05$) [24]. Кроме того, было обнаружено, что пациентки с раком молочной железы набирают в среднем 2,7 кг (диапазон 2,5-6,2 кг) во время химиотерапевтического лечения [25].

Кардиопротективный эффект аэробных упражнений в общей популяции хорошо изучен, однако специфический механизм кардиопротекции у онкологических больных пока не до конца ясен. Есть мнение, что физические упражнения снижают кардиотоксичность

антрациклинов за счет снижения уровня препарата в кардиомиоците, снижения апоптотической сигнализации и генерации АФК, что приводит к улучшению функции эндотелия [26] и увеличению вымывания антрациклина из клеток [23]. Повышенная продукция антиоксидантов в митохондриях кардиомиоцитов, наблюдаемая при физической нагрузке, приводит к кардиопротективному эффекту в отношении антрациклин-опосредованного повышения АФК [26]. В то же время данные о пользе физических нагрузок неоднозначны, поскольку интенсивные и/или длительные физические нагрузки вызывают повреждение кардиомиоцитов у здоровых спортсменов, ВЧТ при этом повышается в 10 и более раз [27]. Исходя из этого, можно предположить, что на фоне дополнительного ослабления миокарда даже умеренные физические нагрузки могут быть губительными для кардиомиоцитов, и каждый пациент требует индивидуального подхода к составлению плана физической тренировки во время химиотерапии.

Американская коллегия спортивной медицины (ACSM) опубликовала консенсус относительно безопасности физических упражнений для конкретных групп пациентов со злокачественными новообразованиями и выживших после рака, подтвердив их общую безопасность и эффективность [28]; однако эксперты также отмечают, что для определения оптимальной стратегии физических упражнений необходимы дальнейшие клинические исследования.

Снижение кумулятивной дозы и длительная внутривенная инфузия антрациклинов

Максимальная кумулятивная доза антрациклинов явно связана с более высокими показателями заболеваемости и смертности от ХСН. Кумулятивные дозы доксорубицина, составляющие 550 мг/м^2 и более, довольно часто вызывают развитие доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии (и сердечной недостаточности), поэтому их стараются ограничивать до 450 мг/м^2. В тоже время в отношении дозирования доксорубицина подчеркивается, что абсолютно безопасной его дозы не существует. Кроме того, кардиотоксичность доксорубицина определяется скоростью введения препарата. Так, в недавнем крупном Кокрейновском метаанализе было установлено, что непрерывные длительные инфузии препарата в течение не менее 6 ч (от 6 до 96 ч) реже приводят к развитию дисфункции ЛЖ, чем инфузии препарата более короткой продолжительностью (отношение шансов 0,29, 95% доверительный интервал 0,09-0,81). Примечательно, что использование непрерывной инфузии доксорубицина в течении 48-96 ч сопровождалось уменьшением морфологических изменений миокарда без различий в противоопухолевой эффективности [29]. Поскольку выраженность кардиотоксического действия антрациклинов зависит от их пиковой концентрации, а противоопухолевая эффективность – от средней концентрации в плазме (площади под фармакокинетической кривой), дробное или пролонгированное их введение представляется простым средством снижения риска развития дисфункции ЛЖ и ХСН без потери противоопухолевой эффективности. Исследование различных режимов введения антрациклинов с использованием эндомиокардиальной биопсии показало, что введение препарата по 20 мг/м^2 1 р/нед приводило к значительному уменьшению повреждения миокарда по сравнению с однократной инфузией 60 мг/м^2 1 р/3 нед [29].

Липосомальный доксорубицин

Липосомы являются наиболее распространенными и хорошо изученными наноносителями для адресной доставки лекарств. Они стабилизируют терапевтические соединения, преодолевая препятствия для клеточного и тканевого поглощения и улучшая биораспределение соединений по сайтам-мишеням in vivo. Уникальная способность липосом захватывать как липофильные, так и гидрофильные соединения позволяет инкапсулировать в эти пузырьки разнообразные по своим физико-химическим свойствам лекарственные препараты [30]. Пегилированный липосомальный доксорубицин позволяет более эффективно доставлять лекарственный препарат, уменьшая его кардиотоксичность [30-32]. Тем не менее, ввиду малоизученности разных аспектов кардиотоксичности липосомального доксорубицина есть необходимость его изучения на крупных контингентах пациентов.

Дексразоксан

Дексразоксан является производным этилендиаминтетраацетата (ЭДТА), который снижает АФК в миокарде путем хелатирования железа до восстановленных комплексов железа с антрациклинами [33]. Дексразоксан является клинически одобренным средством для профилактики кардиотоксичности, вызванной доксорубицином. Руководящие органы по контролю за качеством пищевых продуктов и препаратов (FDA) США в настоящее время рекомендуют применение дексразоксана пациентам с раком молочной железы с высокими кумулятивными дозами антрациклина, а также детям, если доза антрациклина превышает 300 мг/м^2 [34]. Существует опасение, что дексразоксан будет ограничивать противоопухолевую эффективность, а также повышать миелосупрессию, частоту инфекционных осложнений и развитие вторичных злокачественных новообразований [35]. Дексразоксан обладает кардиопротективными эффектами

не только при антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, но и при других ССЗ. В исследовании L. Zhou были изучены кардиопротективные эффекты дексразоксана и механизмы, лежащие в основе кардиопротекции, на модели ИМ у крыс. Авторы продемонстрировали, что дексразоксан оказывает кардиопротективный эффект при ИМ, механизм которого был связан с ингибированием апоптоза и повышенной неоваскуляризацией [35].

Защитные механизмы дексразоксана многогранны, но не до конца изучены. В исследовании P.Xiang и соавт. оценивалось влияние дексразоксана на активацию и передачу внутриклеточных сигналов посредством киназ: протеинкиназы B (Akt) и киназы, регулируемых внеклеточным сигналом (Erk 1 и Erk 2), и оновные функции которых заключаются в регуляции выживаемости и пролиферации клеток, а также толерантности к ишемии. Обнаружено, что защитные свойства дексразоксана связаны с активацией Akt, Erk 1 и Erk 2, кроме того, результаты данного исследования показали, что кардиопротективный эффект дексаразоксана сохраняется на протяжении длительного периода [36].

Возможности терапии антрациклин-индуцированной кардиотоксичности

Статины

Считается, что статины проявляют плейотропные эффекты, т. е., помимо своего основного гиполипидемического действия, они обладают дополнительными (противовоспалительными, антиоксидантными и другими) свойствами, в том числе, могут играть определенную роль в предотвращении кардиотоксичности антрациклинов. Статины способны снижать окислительный стресс и воспалительные реакции, которые являются составной частью патогенеза многих ССЗ, также они могут улучшать функцию эндотелия и метаболизм оксида азота [37]. В небольшом наблюдательном исследовании у пациентов с раком молочной железы, получавших антрациклины в сочетании с аторвастатином на протяжении всего лечения и после него, отмечен меньший риск развития ХСН [38]. У пациентов, получавших высокие дозировки аторвастатина (40-80 мг), повышалась ФВЛЖ, несмотря на наличие большого числа сердечно-сосудистых факторов риска [39].

В экспериментальных исследованиях на свиньях и грызунах продемонстрировано, что болюсное введение аторвастатина во время ишемии ограничивает гибель клеток сердца и уменьшает размер ИМ посредством усиления активности АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK), основная функция которой заключается в регуляции энергетического баланса клеток [40].

L Zhang с соавт. указывают, что аторвастатин защищает кардиомиоциты от окислительного стресса путем ингибирования экспрессии LOX-1 и апоптоза [41]. Предварительная обработка кардиомиоцитов флувастатином может ослаблять индуцированную доксорубицином кардиотоксичность за счет значительного снижения окислительного стресса, воспалительных и апоптотических механизмов, о чем свидетельствует снижение активности перекисного окисления липидов в сердце, экспрессии белка нитротирозина, фактора некроза опухоли-альфа и маркера апоптоза Bax [42].

Вместе с тем, по некоторым данным, статины проявляют прооксидантые, а не антиоксидантные свойства. Так, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу, они снижают образование коэнзима Q (убихинона), который является важным антиоксидантным и энергетическим соединением для мышечных тканей, в том числе, миокарда [43]. Согласно другим данным у пациентов, принимающих статины, уровень ВЧТ выше, чем у лиц, их не принимающих, что может свидетельствовать о повреждении кардиомиоцитов [44]. Еще в одном исследовании миоциты желудочков сердца новорожденных лабораторных мышей обрабатывали аторвастатином и правастатином в течение 48 ч. Аторвастатин, но не правастатин, ингибировал передачу сигналов внутриклеточных киназных путей Akt/mTOR сердца и нарушал ультраструктуру митохондрий в миоцитах сердца, что, по мнению авторов, может иметь важные клинические последствия [45].

Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы являются важной составной частью медикаментозной терапии ХСН различного генеза. Карведилол – это неселективный бета-адреноблокатор третьего поколения, который уменьшает АФК, предотвращает митохондриальную дисфункцию и ингибирует перекисное окисление липидов, способствуя сохранению систолической и диастолической функции миокарда на фоне приема антрациклинов [46]. В исследовании OVERCOME у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших карведилол и лизиноприл, отмечена более высокая ФВЛЖ, а также меньше случаев возникновения ХСН и летальных исходов по сравнению с пациентами, которые их не получали [46]. Однако в исследовании CECCY, проведенном среди женщин, получавших антрациклины, карведилол не смог предотвратить снижение ФВЛЖ, хотя его прием сопровождался более низкой частотой развития диастолической дисфункции и снижением уровня СТ в крови по сравнению с контрольной группой [47].

Небиволол – еще один бета-адреноблокатор третьего поколения, обладающий сосудорасширяющими и антиоксидантными свойствами. Подобно

карведилолу, небиволол также может оказывать кардиопротективное действие в отношении антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. В небольшом двойном слепом исследовании у пациентов, получавших антрациклины, небиволол предотвращал снижение ФВЛЖ более выраженно, чем в группе плацебо, а также снижал уровень маркеров сердечной дисфункции – натрийуретических пептидов (NT-proBNP) через 6 мес [48].

Другие бета-адреноблокаторы, не обладающие сосудорасширяющими или антиоксидантными свойствами, не имеют кардиопротективной активности [49].

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензинаII (БРА) являются нейрогормональными блокирующими агентами, которые используются для профилактики ремоделирования сердца [50]. Эффективность иАПФ и БРА также изучалась в лечении ХСН, развивающейся на фоне лечения рака. Препараты группы иАПФ защищают миокард от свободных радикалов, продуцируемых антрациклинами, проявляя антифибротический эффект и нормализуя гомеостаз ионов кальция в кардиомиоцитах при воздействии антрациклина [51]. В клиническом исследовании пациенты с ОЗ, получающие лизиноприл (n=114), имели стабильные показатели ФВЛЖ и более низкий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой плацебо [51].

В исследовании OVERCOME было показано, что предварительное лечение карведилолом в сочетании с лизиноприлом эффективно предотвращало снижение ФВЛЖ [46]. Исследование PRADA показало, что у пациентов с раком молочной железы, получающих кандерстартан в процессе антрациклиновой химиотерапии, снижение ФВЛЖ было менее выраженным, а метопролол не оказывал такого же эффекта. Однако при назначении метопролола в сочетании с кандесартаном дополнительного положительного влияния на состояние и функцию ССС отмечено не было [49].

Новые потенциальные мишени и препараты для предотвращения кардиотоксичности

Учитывая недостаточную эффективность существующих кардиопротективных препаратов, возникает необходимость поиска новых, более эффективных медикаментов для борьбы с кардиотоксичностью противоопухолевых средств.

Тромбопоэтин

Тромбопоэтин (ТПО) – это эндогенный цитокин, который участвует в гемопоэзе (стимулирует образование мегакариоцитов/тромбоцитов), обладает антиапоптотическими функциями, стимулирует ангиогенез. Chan K. и соавт. показали, что ТПО защищает сердце от острых и хронических повреждений вследствие воздействия доксорубицина. Возможным молекулярным механизмом действия ТПО была активация сигнальных киназных путей Akt и Erk-1,2, которые ограничивали апоптоз кардиомиоцитов. На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о возможности использования ТПО в качестве компонента лечения доксорубицин-индуцированной ХСН [52].

Сестрины

Сестрин 1 и сестрин 2 (белки семейства сестринов) являются важными кардиопротективными белками, которые координируют метаболические сигнальные пути и аутофагию, минимизируя повреждение сердца, обусловленное кардиотоксическим действием доксорубицина. Мыши, нокаутированные по гену сестрина 1 и сестрина 2, были более уязвимыми к доксорубицин-индуцированной патологии сердца, имели более выраженную сердечную дисфункцию, а при гистологическом исследовании большее число кардиомиоцитов находилось в состоянии апоптоза [53].

Грелин

Грелин – многофункциональный пептидный гормон, который регулирует метаболизм и энергетический гомеостаз, играя важную роль в защите сердечно-сосудистой системы. По данным исследования X. Wang грелин ингибировал доксорубицин-индуцированную аутофагию, уменьшал апоптоз кардиомиоцитов и окислительный стресс за счет увеличения экспрессии и активности ферментов антиоксидантной защиты [54].

Сиртуины

Одним из перспективных объектов изучения в последнее время стали белки сиртуины (SIRT1, SIRT3 и SIRT6), которые замедляют преждевременное старение сердечно-сосудистой системы, в связи с чем рассматриваются в качестве перспективных мишеней для терапевтического воздействия. SIRT1, принадлежащий к семейству НАД-зависимых ферментов сиртуинов, играет ключевую роль в старении, метаболизме, выживаемости клеток миокарда и защищает сердце от повреждений [55]. Изучение роли SIRT1 было проведено в экспериментальном исследовании – доксорубицин-индуцированном повреждении кардиомиоцитов in vivo и in vitro. Сверхэкспрессия SIRT1 снижала индуцированный доксорубицином апоптоз кардио-

миоцитов и ослабляла продукцию АФК. Антагонист SIRT1 – ниацинамид, напротив, усиливал образование АФК, тем самым подавляя защитный эффект SIRT1 в культивируемых кардиомиоцитах новорожденных крыс. Эти результаты подтверждают роль SIRT1 как важного регулятора апоптоза кардиомиоцитов при доксорубицин-индуцированном повреждении сердца, что может представлять потенциальную терапевтическую мишень для лечения доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии [56].

Ресвератрол (стильбен)

Ресвератрол – природный полифенол, присутствующий в орехах, фруктах и красном вине, играет важную роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний за счет снижения окислительного стресса. Ресвератрол защищает от индуцированной доксорубицином кардиотоксичности, но эти механизмы пока не до конца изучены [57]. Ресвератрол является агонистом белка SIRT1. Предварительная обработка кардиомиоцитов ресвератролом снижала вероятность их гибели при воздействии доксорубицина, однако при ингибировании белка SIRT1 никотинамидом защитные эффекты ресвератрола ослабевали [57]. В исследовании Y. Lou показано, что ресвератрол предотвращает индуцированную кардиотоксичность благодаря ингибированию стресса эндоплазматического ретикулума [58]. По данным C. Zhang ресвератрол ослабляет апоптоз кардиомиоцитов, индуцированный доксорубицином у мышей, за счет SIRT1-опосредованного деацетилирования p53 – транскрипционного фактора, регулирующего клеточной цикл [59].

Заключение

В настоящее время основными мерами по снижению кардиотоксичности доксорубицина являются: ранняя диагностика, снижение пожизненной кумулятивной дозы и пролонгация внутривенных инфузий антрациклинов, устранение основных факторов риска ССЗ (отказ от курения, коррекция метаболических нарушений, физические нагрузки), использование дексразоксана, а также средств патогенетической и симптоматической терапии (бета-адреноблокаторов, статинов, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы). При ведении кардиоонкологических пациентов следует проводить стратификацию риска, на основании которого выбирать оптимальные стратегии мониторинга и лечения доксорубицин-обусловленных ССЗ. К числу перспективных препаратов и мишеней для улучшения кардиопротективных мероприятий относятся: тромбопоэтин, сиртуины, сестрины, ресвератрол, грелин и ряд других. Необходимы дополнительные крупные клинические исследования для оценки роли этих соединений.

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

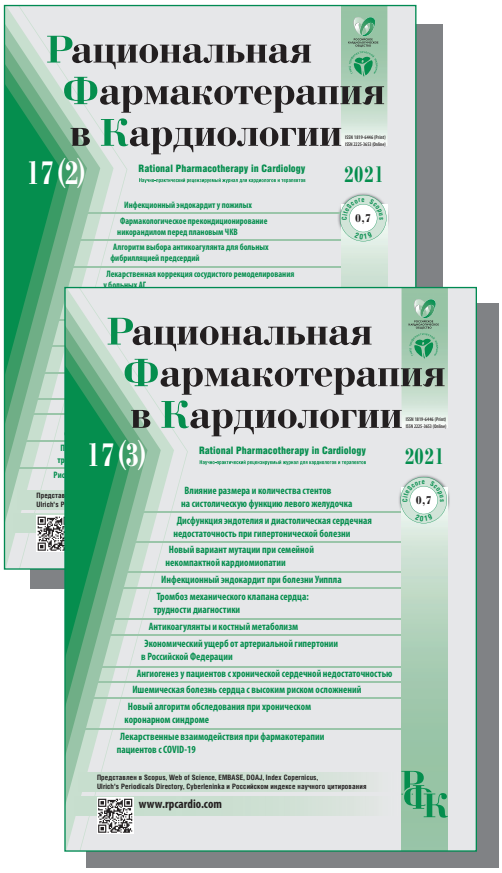
References / Литература

1. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. Cardiovasc Res. 2019;115(5):844-853. DOI:10.1093/cvr/cvz035.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Eu-rope: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer. 2018;103:356-87. DOI:10.1016/j.ejca.2012.12.027.
3. Chaulin AM, Karslyan LS, Bazyuk EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Mark-ers in Human Biological Fluids. Kardiologiia. 2019;59(11):66-75 (In Russ) [Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. Кардиология. 2019;59(11):66-75]. DOI:10.18087/cardio.2019.11.n414.
4. Bluethmann SM, Mariotto AB, Rowland JH. Anticipating the "silver tsunami": prevalence trajectories and comorbidity burden among older Cancer survivors in the United States. Cancer Epi-demiol Biomark Prev. 2016;25(7):1029-36. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-16-0133.
5. Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset can-cer: a community-based retrospective cohort study. J Clin Oncol. 2016;34(10):1122-30. DOI:10.1200/JCO.2015.64.0409.
6. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. Russian Open Medical Journal. 2020;9:e0305. DOI:10.15275/rusomj.2020.0305.
7. Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, Vasyuk YuA. Modern view on cardiotoxicity of chemo-therapeutics in oncology including anthracyclines. Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):145-54 (In Russ.) [Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклино-вые антибиотики. Российский Кардиологический Журнал. 2017;(3):145-54]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
8. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. J Am Coll Cardiol. 2010;55(3):213-20. DOI:10.1016/j.jacc.2009.03.095.
9. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1945-60. DOI:10.1002/ejhf.1920.
10. Vasyuk YA, Shupenina EY, Novosel EO, Agapov IS. Heart rhythm 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.
11. Chaulin AM, Duplyakov DV. Arrhythmogenic effects of doxorubicin. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9(3):69-80 (In Russ.) [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Аритмогенные эффекты доксорубицина. Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2020;9(3):69-80]. DOI:10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80.
12. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(36):2768-801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211.
13. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2017;35(8):893-911. DOI:10.1200/JCO.2016.70.5400.
14. 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.
15. Tilemann LM, Heckmann MB, Katus HA, et al. Cardio-oncology: conflicting priorities of anticancer treatment and cardiovascular outcome. Clin Res Cardiol. 2018;107(4):271-80. DOI:10.1007/s00392-018-1202-x.
16. Vasyuk YuA, Nesvetov VV, Shkolnik EL, et al. Possibilities of modern echocardiographic technologies in the early diagnosis of the cardiotoxic effect of chemotherapy drugs anthracycline series in cancer patients. Kardiologiia. 2017;57(4S):31-7 (In Russ.) [Васюк ЮА, Несветов ВВ, Школьник ЕЛ, и др. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. Кардиология. 2017;57(4S):31-7]. DOI:10.18087/cardio.2417.
17. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. J Clin Oncol. 2016;34(6):611-35. DOI:10.1200/JCO.2015.64.3809.
18. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides, not associated with heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4S):4140 (In Russ.) [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(4S):4140]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4140.
19. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(2):2590 (In Russ.) [Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2021;20(2):2590]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2590.
20. Sarzhevskii VO, Kolesnikova DS, Mel'nichenko VYa. Biochemical markers of cardiotoxicity of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with malignant lymphoproliferative disorders. Clinical Oncohematology. 2016;9(4):465-73 (In Russ.) [Саржевский В.О., Колесникова Д.С., Мельниченко В.Я. Биохимические маркеры кардиотоксичности высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях. Клиническая Онкогематология. 2016;9(4):465-73]. DOI:10.21320/2500-2139-2016-9-4-465-473.
21. Jones M, O'Gorman P, Kelly C, et al. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. Ann Clin Biochem. 2017;54(1):149-57. DOI:10.1177/0004563216650464.
22. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5(5):596–603. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
23. Jensen BT, Lien CY, Hydock DS, et al. Exercise mitigates cardiac doxorubicin accumulation and preserves function in the rat. J Cardiovasc Pharmacol. 2013;62(3):263-9. DOI:10.1097/FJC.0b013e3182982ce0.
24. Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the health, eating, activity, and lifestyle (HEAL) study. Cancer. 2003;97(7):1746-57. DOI:10.1002/cncr.11227.
25. Rock CL, Flatt SW, Newman V, et al. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. Women's healthy eating and living study group. J Am Diet Assoc. 1999;99(10):1212-21. DOI:10.1016/s0002-8223(99)00298-9.
26. Ashraf J, Roshan VD. Is short-term exercise a therapeutic tool for improvement of cardioprotection against DOX-induced cardiotoxicity? An experimental controlled protocol in rats. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(8):4025-30. PMID: 23098511.
27. Aakre KM, Omland T. Physical activity, exercise and cardiac troponins: Clinical implications. Prog Cardiovasc Dis. 2019;62(2):108-115. DOI:10.1016/j.pcad.2019.02.005.
28. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. Med Sci Sports Exerc. 2010;42(7):1409-26. DOI:10.1249/MSS.0b013e3181e0c112.
29. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3(3):CD005008. DOI:10.1002/14651858.CD005008.pub4.
30. Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, et al. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. Front Pharmacol. 2015;6:286. DOI:10.3389/fphar.2015.00286.
31. Rukavitsin OA, Pop VP. Pegylated liposomal doxorubicin (caelyx) in oncohematology: modern aspects. Oncohematology. 2008;(1-2):75-84 (In Russ.) [Рукавицын О.А., Поп В.П. Современные возможности применения пегилированного липосомального доксорубицина (келикс) в гематологии. Онкогематология. 2008;(1-2):75-84].
32. Artamonova EV. Place of pegylated liposomal doxorubicin in the therapy of metastatic breast cancer. Tumors of Female Reproductive System. 2016;12(2):35-45 (In Russ.) [Артамонова Е.В. Место пегилированного липосомального доксорубицина в терапии метастатического рака молочной железы. Опухоли Женской Репродуктивной Системы. 2016;12(2):35-45]. DOI:10.17650/1994-4098-2016-12-2-35-45.
33. Schloemer NJ, Brickler M, Hoffmann R, et al. Administration of dexrazoxane improves cardiac indices in children and young adults with acute myeloid leukemia (AML) while maintaining survival outcomes. J Pediatr Hematol Oncol. 2017;39(5):e254-e8. DOI:10.1097/MPH.0000000000000838.
34. Reichardt P, Tabone MD, Mora J, et al. Risk-benefit of dexrazoxane for preventing anthracy-cline-related cardiotoxicity: re-evaluating the European labeling. Future Oncol. 2018;14(25):2663-76. DOI:10.2217/fon-2018-0210.
35. Zhou L, Sung RY, Li K, et al. Cardioprotective effect of dexrazoxane in a rat model of myocardial infarction: anti-apoptosis and promoting angiogenesis. Int J Cardiol. 2011;152(2):196-201. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.07.015.
36. Xiang P, Deng HY, Li K, et al. Dexrazoxane protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy: upregulation of Akt and Erk phosphorylation in a rat model. Cancer Chemother Pharmacol. 2009;63(2):343-49. DOI:10.1007/s00280-008-0744-4.
37. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. Circ Res. 2017;120(1):229-43. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
38. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. J Am Coll Cardiol. 2012;60(23):2384-90. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.067.
39. Chotenimitkhun R, D'Agostino RJr, Lawrence JA, et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline associated declines in left ventricular ejection function. Can J Cardiol. 2015;31(3):302-7. DOI:10.1016/j.cjca.2014.11.020.
40. Mendieta G, Ben-Aicha S, Casani L, et al. Molecular pathways involved in the cardioprotective effects of intravenous statin administration during ischemia. Basic Res Cardiol. 2019;115(1):2. DOI:10.1007/s00395-019-0760-z.
41. Zhang L, Cheng L, Wang Q, et al. Atorvastatin protects cardiomyocytes from oxidative stress by inhibiting LOX-1 expression and cardiomyocyte apoptosis. Acta Biochim Biophys Sin (Shang-hai). 2015;47(3):174-82. DOI:10.1093/abbs/gmu131.
42. Riad A, Bien S, Westermann D, et al. Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of Doxorubicin in mice. Cancer Res. 2009;69(2):695-9. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-3076.

43. Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG. The influence of hypolipidemic therapy on the level of modified low density lipoproteides. Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):39-44 (In Russ.) [Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно-модифицированных липопротеидов низкой плотности. Российский Кардиологический Журнал. 2018;(8):39-44]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-8-39-44.
44. Unlu S, Nurkoç SG, Sezenoz B, et al. Impact of statin use on high sensitive troponin T levels with moderate exercise. Acta Cardiol. 2019;74(5):380-5. DOI:10.1080/00015385.2018.1510801.
45. Godoy JC, Niesman IR, Busija AR, et al. Atorvastatin, but not pravastatin, inhibits cardiac Akt/mTOR signaling and disturbs mitochondrial ultrastructure in cardiac myocytes. FASEB J. 2019;33(1):1209-25. DOI:10.1096/fj.201800876R.
46. Nabati M, Janbabai G, Baghyari S, et al. Cardioprotective effects of Carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. J Cardiovasc Pharmacol. 2017;69(5):279-85. DOI:10.1097/FJC.0000000000000470.
47. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MRJr, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. J Am Coll Cardiol. 2018;71(20):2281-90. DOI:10.1016/j.jacc.2018.02.049.
48. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. Int J Cardiol. 2013;167(5):2306-10. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
49. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. Eur Heart J. 2016;37(21):1671-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehw022.
50. Liu J, Masoudi FA, Spertus JA, et al. Patterns of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers among patients with acute myocardial infarction in China from 2001 to 2011: China PEACE-Retrospective AMI Study. J Am Heart Assoc. 2015;4(2):e001343. DOI:10.1161/JAHA.114.001343.
51. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. Circulation. 2006;114(23):2474-81. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144.
52. Chan KY, Zhou L, Xiang P, et al. Thrombopoietin improved ventricular function and regulated remodeling genes in a rat model of myocardial infarction. Int J Cardiol. 2013;167(6):2546-54. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.06.038.
53. Li R, Huang Y, Semple I, et al. Cardioprotective roles of sestrin 1 and sestrin 2 against doxorubicin cardiotoxicity. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;317(1):H39-H48. DOI:10.1152/ajpheart.00008.2019.
54. Wang X, Wang XL, Chen HL. et al. Ghrelin inhibits doxorubicin cardiotoxicity by inhibiting excessive autophagy through AMPK and p38-MAPK. Biochem Pharmacol. 2014;88(3):334-50. DOI:10.1016/j.bcp.2014.01.040.
55. Kida Y, Goligorsky MS. Sirtuins, Cell Senescence, and Vascular Aging. Can J Cardiol. 2016;32(5):634-41. DOI:10.1016/j.cjca.2015.11.022.
56. Ruan Y, Dong C, Patel J, et al. SIRT1 suppresses doxorubicin-induced cardiotoxicity by regulating the oxidative stress and p38MAPK pathways. Cell Physiol Biochem. 2015;35(3):1116-24. DOI:10.1159/000373937.
57. Gu J, Hu W, Zhang DD. Resveratrol, a polyphenol phytoalexin, protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. J Cell Mol Med. 2015;19(10):2324-8. DOI:10.1111/jcmm.12633.
58. Lou Y, Wang Z, Xu Y, et al. Resveratrol prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in H9c2 cells through the inhibition of endoplasmic reticulum stress and the activation of the Sirt1 pathway. Int J Mol Med. 2015;36(3):873-80. DOI:10.3892/ijmm.2015.2291.
59. Zhang C, Feng Y, Qu S, et al. Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis in mice through SIRT1-mediated deacetylation of p53. Cardiovasc Res. 2011;90(3):538-45. DOI:10.1093/cvr/cvr022.

About the Authors / Сведения об Авторах:
Чаулин Алексей Михайлович *[Aleksey M. Chaulin]*
eLibrary SPIN 1107-0875, ORCID 0000-0002-2712-0227

Дупляков Дмитрий Викторович *[Dmitry V. Duplyakov]*
eLibrary SPIN 5665-9578, ORCID 0000-0002-6453-2976



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.

2022

Извещение

Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001
(ИНН получателя платежа)
№ 40702810105000004309
(номер счета получателя платежа)
в ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745
БИК 044525745
подписка на журнал РФК
(наименование платежа)
Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. ____ коп.

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

РПК

29 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

ONLINE

2022 / 04.04 - 07.04

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

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



ЕЩЁ 1357 ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО®, В ОТЛИЧИЕ ОТ ДРУГИХ ПОАК,

МОЖЕТ ЗАЩИТИТЬ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФП И ВЫСОКИМ РИСКОМ КРОВОТЕЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНО, ПРОДЕМОНСТРИРОВАВ:

- **Снижение риска инсульта* у пожилых пациентов с ФП и наиболее высоким риском инсульта, типичных для российской практики#[1-4]**
- **Снижение риска коронарных событий~[8-10]**
- **Лучшую^ приверженность пациентов к терапии за счет удобства однократного приема и календарной упаковки[11,12]**
- **Изученный профиль безопасности у пациентов с ФП и с самым высоким риском кровотечения:**
  - У пожилых пациентов с ФП и высоким риском кровотечений[1]
  - У пациентов с ФП старческого возраста[5]
  - У пациентов с нарушением функции почек[6]
  - У пациентов с тяжелой ХБП и анемией[7]

КСАРЕЛТО® МОЖЕТ СНИЗИТЬ РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОЧЕЧНЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФП*, О ЧЕМ УКАЗАНО В РЕКОМЕНДАЦИЯХ[7,13-15]

ФП – фибрилляция предсердий, ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты. * по сравнению с варфарином. # среди популяций РКИ ПОАК, согласно среднему баллу по CHADS2 и доле пациентов с 2 и более баллами по CHADS2. ~ в широкой популяции пациентов, получавших антикоагулянтную терапию по различным показаниям, в сравнении с группой контроля (варфарин, эноксапарин, плацебо). ^ в сравнении с другими ПОАК.

1. Patel MR et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891. 2.Granger CB et al. N Engl J Med. 2011;365(11):981–992. 3.Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361(12):1139–1151. 4. Марцевич С.Ю. и соавт. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(5):48-52. 5. Hanon O. et al. Heart 2020;0:1–7. doi:10.1136/heartjnl-2020-317923. 6. Fox K.A.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Eur Heart J. 2011;32:2387–94. 7. Chashkina M, et al. European Heart Journal, Volume 41, Issue Supplement_2, 2020, ehaa946.3323. 8. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592. 9. Loke Y.K. et al. Br J Clin Pharmacol. 2014; 78(4): 707–717. 10. Chatterjee S, Coron Artery Dis. 2013 Dec;24(8):628–635. 11. Туров АН и соавт. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16:10-18. 12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 15 / 20 мг ЛП-001457. 13. Yao X et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:2621–2632.14. Coleman CI et al. Clin Appl Thromb Hemost. 2019;25:1076029619868535. 15. January CT. et al. J Am Coll Cardiol 2019;74(1).104-132. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011.

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/ 15/ 20 мг ривароксабана микронизированного. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. - профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами - клопидогрелом или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); - профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (для таблеток 2,5 мг); - профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); - профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА (для таблеток 10 мг); - профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); - лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). Дополнительно для таблеток 2,5 мг: лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Дополнительно для таблеток 10 мг, 2,5 мг: цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг: повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии сосудов головного или спинного мозга). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно вренесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, при бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр15-29 мл/мин). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг: Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. Дополнительно для таблеток 10 мг: У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг: недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях*, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию*), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)*, лихорадка*, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома. * наблюдались после больших ортопедических операций. * регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет. Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 22.05.2020. Для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 23.12.2020. Для таблеток 15 / 20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 09.09.2021 Владелец РУ: Байер АГ, Германия. Производители: для 10 и 2,5 мг - Байер АГ, Германия; для 15 и 20 мг - Байер АГ, Германия и ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

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® ривароксабан

Материал подготовлен АО «БАЙЕР» 10.2021. МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ