

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

18(2)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2022



**Последствия COVID-19 на отдаленном этапе
после госпитализации**

**Комбинированная терапия артериальной
гипертензии и сердечной недостаточности**

**Антитромботическая терапия и ближайший прогноз
при тромбозах легочной артерии**

Ведущие факторы прогрессирования амилоидоза сердца

**Профилактический скрининг молодёжи:
фенотипы сосудистого старения**

Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома

**Коронарное шунтирование и послеоперационная
фибрилляция предсердий**

Отдаленная смертность после инфаркт миокарда

**Неспецифический аортоартериит как причина
расслоения аорты**

**Психоэмоциональные факторы и сердечно-сосудистые
заболевания**

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



www.rpcardio.com

РФК

КРЕСТОР

хорошо изученный розувастатин и более 15 лет применения в России^{1,2}



Программа GALAXY —

это многоэтапная, долговременная научная инициатива компании АстраЗенека по изучению эффективности, переносимости и безопасности розувастатина у пациентов с различной патологией

**В программу GALAXY включено
более 68 000 пациентов из 57 стран**

КРЕСТОР®. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: П N015644/01, ЛП-000226. Торговое название: Крестор®. Международное непатентованное название: розувастатин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые поливной оболочкой. Показания к применению. 1. Первичная гиперхолестеринемия по Фридриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. 2. Семейная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой гиполипидирующей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. 3. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фридриксону) в качестве дополнения к диете. 4. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ЛПНП. 5. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (>2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **Противопоказания.** Доза таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; пациентам, предрасположенным к развитию миопатических осложнений, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Доза таблеток 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; одновременный прием циклоспорина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, в частности: почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин), гипотиреоз, личный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миопатический анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, чрезмерное употребление алкоголя; состояние, которое может приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, пациентам азиатской расы, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). **Беременность.** Доза таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при приеме препарата Крестор®; обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. К часто встречающимся нежелательным эффектам ($>1/100$, $<1/10$) относятся: сахарный диабет 2-го типа; головная боль, головокружение; запор, тошнота, боли в животе; миалгия; астенический синдром. У пациентов, получавших Крестор®, может выявляться протенинурия. В большинстве случаев протенинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. — Полную редакцию раздела «Побочное действие» смогите в полном варианте инструкции. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дата утверждения — 06.02.2018 (перереформировано 28.10.2020).

1. Shuster N. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2007;5(2):177-192. 2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс], дата доступа: 16-03-2022. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеется противопоказание. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалс» Россия 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, 30 этаж, БЦ «Око», СИТИ. Тел.: +7 (495) 799 56 99. astraZeneca.ru

CRE- RU-13281, дата согласования: 20-04-2022, дата истечения: 19-04-2024. Реклам.

AstraZeneca

КРЕСТОР®
розувастатин

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, №2 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2022; v.18, N 2

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. Рязановская, д. 51А, стр. 1



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания»

107076, Москва, Стромкинка, 19-2

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

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка

Меликян Т.Г.

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

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 25 апреля 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

Драпкина О.М.

Марцевич С.Ю.

Шальнова С.А.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Выпускающий редактор

Лишута А.С.

Scientific Editor

Lishuta A.S.

Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

Executive Editor

Butina E.K.

Редакционная коллегия

Аничков Д.А. (Москва)

Ахмеджанов Н.М. (Москва)

Бурцев В.И. (Москва)

Васюк Ю.А. (Москва)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Гиляревский С.Р. (Москва)

Горбунов В.М. (Москва)

Деев А.Д. (Москва)

Дошечин В.Л. (Москва)

Задонченко В.С. (Москва)

Закирова А.Н. (Уфа)

Калинина А.М. (Москва)

Кобалава Ж.Д. (Москва)

Конради А.О. (Санкт-Петербург)

Концевая А.В. (Москва)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Кутишенко Н.П. (Москва)

Кухарчук В.В. (Москва)

Лопатин Ю.М. (Волгоград)

Лукиянов М.М. (Москва)

Мартынов А.И. (Москва)

Матюшин Г.В. (Красноярск)

Мрочек А.Г. (Минск, Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва)

Небиеридзе Д.В. (Москва)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Перова Н.В. (Москва, Россия)

Погосова Н.В. (Москва)

Подзолков В.И. (Москва)

Поздняков Ю.М. (Жуковский)

Попович М.И. (Кишинев, Молдова)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия)

Раджеш Раджан (Индия)

Савенков М.П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Сычев Д.А. (Москва)

Ткачева О.Н. (Москва)

Цинамдзгвривили Б.В. (Тбилиси, Грузия)

Чазова И.Е. (Москва)

Шалаев С.В. (Тюмень)

Шостак Н.А. (Москва)

Якусевич В.В. (Ярославль)

Якушин С.С. (Рязань)

Editorial Board

Anichkov D.A. (Moscow)

Akhmedzhanov N.M. (Moscow)

Burtsev V.I. (Moscow)

Vasyuk Yu.A. (Moscow)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Gilyarevskiy S.R. (Moscow)

Gorbunov V.M. (Moscow)

Deev A.D. (Moscow)

Doshchitsin V.L. (Moscow)

Zadionchenko V.S. (Moscow)

Zakirova A.N. (Ufa)

Kalinina A.M. (Moscow)

Kobalava Z.D. (Moscow)

Konradi A.O. (St-Petersburg)

Kontsevaya A.V. (Moscow)

Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)

Kutishenko N.P. (Moscow)

Kukharchuk V.V. (Moscow)

Lopatin Yu.M. (Volgograd)

Loukianov M.M. (Moscow)

Martynov A.I. (Moscow)

Matyushin G.V. (Krasnoyarsk)

Mrochek A.G. (Minsk, Belarus)

Napalkov D.A. (Moscow)

Nebieridze D.V. (Moscow)

Oleynikov V.E. (Penza, Russia)

Perova N.V. (Moscow)

Pogosova N.V. (Moscow)

Podzolkov V.I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu.M. (Zhukovsky)

Popovich M.I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Rajesh Rajan (India)

Savenkov M.P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Sychev D.A. (Moscow)

Tkacheva O.N. (Moscow)

Tsinamdzgvrishvili B.V. (Tbilisi, Georgia)

Chazova I.Ye. (Moscow)

Shalae S.V. (Tyumen)

Shostak N.A. (Moscow)

Yakusevich V.V. (Yaroslavl)

Yakushin S.S. (Ryazan)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации

Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К.,
Кучиев Д.Т., Гаман С.А., Веселова Т.Н.,
Белькинд М.Б., Соколова О.Ю., Жетишева Р.А.,
Терновой С.К., Бойцов С.А.118

Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций азилсартана медоксомила/хлорталидона и лозартана/гидрохлортиазида у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса

Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Гудиева Х.М.,
Маркова М.А., Петросян А.Е.127

Антитромботическая терапия и ближайший прогноз тромбоэмболии легочной артерии в рутинной клинической практике (данные Регионального сосудистого центра Рязанской области)

Никulina Н.Н., Тереховская Ю.В., Якушин С.С.135

Ведущие факторы прогрессирования амилоидоза сердца

Рамеева А.С., Рамеев В.В.,
Бобкова И.Н., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д.,
Моисеев С.В.143

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью

Подзолков В.И., Драгомireцкая Н.А.,
Казадаева А.В., Беляев Ю.Г.,
Толмачева А.В.153

Влияние коронарного шунтирования на возникновение послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста

Рубаненко О.А., Рубаненко А.О.160

Возможности выявления доклинических форм атеросклероза у мужчин с артериальной гипертензией при проведении периодических профилактических осмотров в организованных коллективах у работников машиностроительного предприятия

Бритов А.Н., Елисеева Н.А., Деев А.Д.,
Шальнова С.А.165

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization

Pogosova N.V., Paleev F.N., Ausheva A.K.,
Kuchiev D.T., Gaman S.A., Veselova T.N.,
Belkind M.B., Sokolova O.Yu., Zhetisheva R.A.,
Ternovoy S.K., Boytsov S.A.118

Comparative Efficacy of Single Pill Combinations of Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone and Losartan/Hydrochlorothiazide in Patients with Hypertension and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Kobalava Z.D., Safarova A.F., Gudieva H.M.,
Markova M.A., Petrosyan A.E.127

Antithrombotic Therapy and the Nearest Forecast of Pulmonary Embolism in Routine Clinical Practice (Data of the Regional Vascular Center of the Ryazan Region)

Nikulina N.N., Terekhovskaya Yu.V., Yakushin S.S.135

Leading Factors of Progression in Patients with Cardiac Amyloidosis

Rameeva A.S., Rameev V.V.,
Bobkova I.N., Safarova A.F., Kobalava Zh.D.,
Moiseev S.V.143

NOTES FROM PRACTICE

Galectin-3 as a Marker of Cardiorenal Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure

Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A.,
Beliaev I.G., Kazadaeva A.V.,
Tolmacheva A.V.153

The Influence of Multivessel Bypass Surgery on the Onset of Atrial Fibrillation in Elderly Patients

Rubanenko O.A., Rubanenko A.O.160

Possibilities of Detecting Pre-clinical Forms of Atherosclerosis During Periodic Preventive Inspections in Organized Collectives at Workers of Machine Building Enterprises

Britov A.N., Eliseeva N.A., Deev A.D.,
Shalnova S.A.165

Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 2: коррекция изменений сократительной функции миокарда Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Брагина А.Е., Шведов И.И., Быкова Е.Е., Иванников А.А., Васильева Л.В.	170
---	-----

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Динамика показателей отдаленной смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда по данным Люберецкого регистра ЛИС Марцевич С.Ю., Золотарева Н.П., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л., Драпкина О.М.	176
---	-----

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Неспецифический аортоартериит как причина расслоения аорты у мужчины среднего возраста Цыганкова О.В., Байрамова С.С., Ахмеджанов Н.М.	183
---	-----

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Враждебность, гнев, психоэмоциональные факторы и сердечно-сосудистые заболевания Андреева Г.Ф., Горбунов В.М.	191
Синдром постуральной ортостатической тахикардии как проявление постковидного синдрома Трисветова Е.Л.	200

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Антиаритмические и гемодинамические эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при сердечно-сосудистых заболеваниях Закирова А.Н., Закирова Н.Э.	209
Применение левосимендана при лечении сердечной недостаточности, и его потенциальные органопротективные эффекты Лебедева Н.Б., Чеснокова Л.Ю.	218
Проблема выбора: оригинальный препарат или дженерик? Акцент на розувастатин Полякова О.А., Остроумова О.Д.	225

Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 2: Correction of Myocardial Systolic Dysfunction Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Bragina A.E., Shvedov I.I., Bykova E.E., Ivannikov A.A., Vasilyeva L.V.	170
---	-----

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Changes in Long-term Mortality in Patients with Myocardial Infarction History According to the LIS Luberetskiy registry Martsevich S.Yu., Zolotareva N.P., Zagrebelsky A.V., Ginzburg M.L., Drapkina O.M.	176
--	-----

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Nonspecific aortoarteritis as a Cause of Aortic Dissection in a Middle Aged Man Tsygankova O.V., Bayramova S.S., Akhmedzhanov N.M.	183
---	-----

POINT OF VIEW

Hostility, Anger, Psycho-emotional Factors and Cardiovascular Disease Andreeva G.F., Gorbunov V.M.	191
Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome as a Manifestation of Post-COVID-19 Syndrome Trisvetova E.L.	200

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Antiarrhythmic and Hemodynamic Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Diseases Zakirova A.N., Zakirova N.E.	209
The Use of Levosimendan for the Treatment of Heart Failure and its Potential Organoprotective Effects Lebedeva N.B., Chesnokova L.Yu.	218
The problem of choice: original drug or generic? Emphasis on rosuvastatin Polyakova O.A., Ostroumova O.D.	225

Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации

Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К., Кучиев Д.Т.*, Гаман С.А., Веселова Т.Н., Белькинд М.Б., Соколова О.Ю., Жетишева Р.А., Терновой С.К., Бойцов С.А.

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени Академика Е.И. Чазова, Москва, Россия

Цель. Оценить последствия COVID-19 у госпитализированных пациентов через 3-7 мес после выписки из стационара.

Материал и методы. 700 пациентов, находившихся на стационарном лечении в COVID-центре ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, за период с апреля по июнь 2020 г. были приглашены к участию в исследовании через 3-7 мес после индексной госпитализации. В ходе телефонного контакта производилась регистрация жизненного статуса, сердечно-сосудистых и иных заболеваний и их осложнений, госпитализаций за истекший период. Кроме того, пациенты приглашались на амбулаторный визит по программе «COVID-19 – отдаленное наблюдение», который включал общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование, в том числе, спирометрию, оценку выраженности одышки с помощью шкалы mMRC, оценку физической работоспособности по данным теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ), компьютерную томографию легких (КТ).

Результаты. Телефонный контакт был установлен с 87,4% (612 из 700) пациентами или их родственниками. За период после выписки из COVID-центра умерли 27 (4,4%) пациентов, из них 26 (96,3%) имели сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Согласились прийти на амбулаторный визит и принять участие в программе «COVID-19 – отдаленное наблюдение» 213 пациентов (55,4% мужчин, средний возраст $56,8 \pm 12,5$ лет). С момента выписки 17 (8%) пациентам потребовались новые госпитализации, при этом у 10 из них (58,8%) они были связаны с ССЗ. 18 (8,4%) пациентов за период наблюдения отметили ухудшение течения артериальной гипертензии (АГ), у 9 (4,2%) АГ была диагностирована впервые, 2 (0,9%) пациента с ИБС отметили появление/возобновление приступов стенокардии. Новые случаи ИБС были выявлены у 4 (1,9%) пациентов, 1 (0,5%) пациент перенес ишемический инсульт. При очном визите те или иные жалобы имелись у 114 (53,5%) пациентов. Наиболее часто пациенты жаловались на одышку (33,0%), общую слабость (27,4%), боли в области сердца (11,3%), ощущение перебоев в работе сердца (8,5%). По данным шкалы mMRC, у 59% пациентов имелась одышка различной степени тяжести. По данным спирометрии, у подавляющего большинства пациентов жизненная емкость легких была в пределах нормальных значений, умеренное снижение было отмечено у 3,3% участников, значительное – у 0,5%. КТ органов грудной клетки была выполнена 78 (36,6%) пациентам, у которых максимальная степень поражения легких во время госпитализации соответствовала 3-4 степени. У 10,8% пациентов, имевших в острой фазе заболевания выраженное поражение легких, на отдаленном этапе сохранялись типичные для COVID-19 изменения в легких в виде «матового стекла», у 35,9% сформировались фиброзные изменения, линейные и мелкоочаговые уплотнения присутствовали у 79,6% пациентов. По данным ТШХ <70% от должной дистанции прошли 12,3% пациентов, от 71% до 99% от должной дистанции – 67% и $\geq 100\%$ от должной дистанции – 20,7% пациентов.

Заключение. Представленные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о наличии долговременных негативных последствий новой коронавирусной инфекции COVID-19 у более чем половины госпитализированных пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, долгосрочные результаты, клинические характеристики, исходы, смерть, компьютерная томография.

Для цитирования: Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К., Кучиев Д.Т., Гаман С.А., Веселова Т.Н., Белькинд М.Б., Соколова О.Ю., Жетишева Р.А., Терновой С.К., Бойцов С.А. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):118-126. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-03.

Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization

Pogosova N.V., Paleev F.N., Ausheva A.K., Kuchiev D.T.*, Gaman S.A., Veselova T.N. Belkind M.B., Sokolova O.Yu., Zhetisheva R.A., Ternovoy S.K., Boytsov S.A.

National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

Aim. To assess long-term sequelae of COVID-19 in hospitalized patients at 3 to 7 months after discharge.

Material and Methods. The whole of 700 patients hospitalized to the temporary COVID-19 treatment center hosted by the FSBI "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia from April to June 2020 were invited to participate in a follow-up study. At 3-7 months after the index hospitalization, patients or their proxies were contacted via telephone in order to obtain information on their vital status, cardiovascular and other conditions or their complications, and new hospitalizations. In addition, patients were invited to an outpatient visit under the "COVID-19-follow-up" program, encompassing physical examination and a comprehensive battery of laboratory and instrumental tests, including spirometry, chest computed tomography (CT) and the six minute walk test (6MWT). Further, dyspnea was assessed using the mMRC (Modified Medical Research Council) Dyspnea Scale.

Results: We were able to contact 87.4% (612/700) of patients or their proxies. At follow-up, 4.4% (27) patients died, of which 96.3% (26) had cardiovascular diseases (CVD). A total of 213 patients aged 19 to 94 years old (mean age 56.8 ± 12.5 , median 57 years [49.0; 64.0]; men, 55.4%) agreed come for an outpatient visit and to participate in the "COVID-19-follow-up" program. Since discharge, 8% (17) of patients required new hospitalizations, and more than a half of these patients (58.8%; 10/17) had CVD-related hospitalizations. A total of 8.4% (18) patients experienced worsening of hypertension, 9 (4.2%) patients had newly diagnosed hypertension, 2 (0.9%) – coronary artery disease patients experienced new/re-current angina symptoms. 4 (1.9%) patients had newly diagnosed coronary artery disease, and one patient had an ischemic stroke. At the outpatient visit, 114 (53.5%) patients had some symptoms, most frequently, shortness of breath (33%), fatigue (27.4%), chest pain (11.3%), and abnormal heartbeats (8.5%). Based on the mMRC Scale, 59% of patients had dyspnea of varying severity. Most patients had a normal vital capacity (VC), which was moderately reduced in 3.3% and severely reduced in 0.5% of patients. Chest CT scans were obtained in 78 (36.6%) patients, whose worst lung damage scores during hospitalization were CT3 or CT4. One in ten patients (10.8%) with severe lung damage during acute infection had persisting ground glass opacities, 35.9% developed fibrotic changes, 79.6% of patients had linear or fine focal opacities. According to the 6MWT data, 12.3% of patients walked less than 70% of the predicted distance, 67% walked 71 to 99% of the predicted distance, and 20.7% of patients were able to walk 100% of their predicted distance.

Conclusion. These data suggest long-term negative sequelae of COVID-19 in more than half of hospitalized patients.

Keywords: COVID-19, long-term sequelae, clinical features, outcomes, death, computed tomography.

For citation: Pogosova N.V., Paleev F.N., Ausheva A.K., Kuchiev D.T., Gaman S.A., Veselova T.N., Belkind M.B., Sokolova O.Yu., Zhetisheva R.A., Ternovoy S.K., Boytsov S.A. Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):118-126. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-03.

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

Received/Поступила: 09.02.2022

Accepted/Принята в печать: 15.02.2022

Введение

С 2020 г. распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) приобрело характер пандемии [1]. Это инфекционное заболевание, характеризующееся высокой контагиозностью, зафиксировано на настоящий момент у более чем 248 млн. человек по всему миру и явилось причиной смерти более 5 млн. пациентов [2]. Хотя COVID-19 на начальных этапах поражает преимущественно дыхательную систему, накопленные клинические данные свидетельствуют о мультисистемном характере заболевания, которое нередко протекает тяжело и может приводить к смерти [3, 4]. Тяжесть заболевания устойчиво коррелирует с возрастом и наличием сопутствующей патологии. У госпитализированных пациентов инфекция COVID-19 часто сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в частности, с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), фибрилляцией предсердий (ФП), сахарным диабетом (СД) 2 типа [5, 6]. Перечисленные заболевания являются значимыми неблагоприятными предикторами более тяжелого течения COVID-19, развития осложнений и смертельных исходов [7, 8].

Долгосрочные последствия COVID-19 пока изучены недостаточно, однако накапливаются данные, свидетельствующие о различных соматических последствиях заболевания, когнитивных нарушениях, снижении качества жизни и психоэмоциональных расстройствах. Анализ данных по недавним вспышкам других коронавирусных инфекций – острого респираторного дистресс-синдрома (SARS) в 2002 г. и ближневосточного респираторного синдрома (MERS) в 2012 г. показал, что у четверти выживших больных спустя 6 мес после госпитализации были снижены функция легких и толерантность к физической нагрузке (по данным мета-анализа 28 исследований) [9].

Очевидно, что изучение отдаленных последствий COVID-19 является сегодня крайне актуальной задачей, имеющей большое медико-социальное значение.

Цель исследования – оценить последствия COVID-19 у госпитализированных пациентов через 3-7 мес после выписки из стационара.

Материал и методы

Пациенты, находившиеся на стационарном лечении в COVID-центре ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России за период с апреля по июнь 2020 г. (n=700), были приглашены к участию в исследовании через 3-7 мес после индексной госпитализации.

В ходе телефонного контакта с пациентами и/или их родственниками проводилась оценка жизненного статуса, фиксировались повторные госпитализации, их причина, сердечно-сосудистые и иные заболевания и их осложнения. Всем пациентам было предложено пройти комплексное амбулаторное обследование в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по программе «COVID-19 – отдаленное наблюдение». Все согласившиеся пациенты подписали добровольное информированное согласие. В рамках программы проводились: осмотр врача; фиксация жалоб и статуса курения; определение индекса массы тела (ИМТ), окружности талии, окружности шеи; оценка выраженности одышки по шкале mMRC (Modified Medical Research Council); измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС); инструментальное обследование, включая спирометрию, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) легких (при исходной тяжести поражения легких КТ 3-4); тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ).

Проводилась сравнительная оценка частоты выявления изменений на КТ грудной клетки и степени поражения легких в острой фазе заболевания и на отдаленном этапе. Критерии оценки степени поражения легких КТ оценивались по индексу тяжести (ИТ), выраженному в баллах [10]:

- (а) «*матовое стекло*» оценивалась визуально по шкале CT-index: от 0 до 5 баллов в зависимости от объема поражения легочной ткани в каждой доле, где 0 – нет поражения; 1 – до 5%; 2 – 6-25%; 3 – 26-50%; 4 – 51-75%; 5 – больше 75%; суммарно: 0-25 баллов;
- (б) *консолидация* оценивалась по наличию и количеству, где 0 – нет; 1 – единичные; 2 – умеренные; 3 – множественные зоны консолидации; суммарно: 0-15 баллов;

- (в) *уплотнения* оценивались по наличию и количеству, где 0 – нет; 1 – единичные; 2 – умеренные; 3 – множественные; суммарно: 0-15 баллов;
- (г) *ретикулярные изменения* оценивались по наличию и количеству, где 0 – нет; 1 – единичные; 2 – умеренные; 3 – множественные; суммарно 0-15 баллов;
- (д) *выпот* оценивался по наличию и выраженности, где 0 – нет; 1 – незначительный; 2 – умеренный; 3 – выраженный; суммарно: 0-6 баллов;
- (е) *фиброз* оценивался по степени выраженности и распространенности в каждой доле: 0 – нет; 1 – единичные; 2 – умеренные; 3 – множественные; суммарно: 0-15 баллов.

Выраженность каждого признака оценивалась отдельно для правого и левого легкого, затем все баллы суммировались.

Пациентам проводилась оценка функции внешнего дыхания с определением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ).

Для оценки степени выраженности одышки использовалась шкала mMRC [11], рекомендованная Минздравом России для оценки состояния пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции [12]. В шкале mMRC уровень одышки, соответствующий ощущениям пациента, оценивался от 0 до 4 баллов, где 0 – одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки, а 4 – крайне тяжелая одышка, которая не позволяет выходить из дома или появляется при одевании и раздевании.

Для оценки уровня физической работоспособности проводился ТШХ [13]. При проведении ТШХ ставилась задача пройти как можно большую дистанцию за 6 мин в приемлемом для пациента темпе (замедлять темп и/или останавливаться во время теста разрешалось, секундомер при этом не останавливали). По истечении 6 мин определяли количество пройденных метров. Перед началом и в конце теста проводили оценку одышки и усталости по шкале Борга, определяли ЧСС и насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2). После завершения ТШХ отмечали возможное появление симптомов. Дистанция, проходимая при ТШХ, варьирует в зависимости от пола, возраста, антропометрических показателей и ряда других факторов, но в среднем составляет у здоровых людей от 400 до 700 м. Для расчета должной дистанции ТШХ была использована формула E.P. Enright и D. Sherrill [14, 15], согласно которой для мужчин должная дистанция ТШХ (м) = $(7,57 \times \text{рост в см}) - (5,02 \times \text{возраст}) - (1,76 \times \text{вес в кг}) - 309$ м; для женщин должная дистанция ТШХ (м) = $(2,11 \times \text{рост в см}) - (2,29 \times \text{вес в кг}) - (5,78 \times \text{возраст}) + 667$ м.

Проводилась оценка риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE или, при наличии ССЗ атеросклеротического генеза, по шкале глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска в соответствии с действовавшими на тот момент рекомендациями [16].

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы SPSS® Statistics version 23.0 (IBM Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [25%; 75%] или среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Некоторые качественные порядковые переменные для наглядности (при одинаковых значениях медианы) представлены одновременно как Me [25%; 75%] и $M \pm SD$. Динамику показателей ТШХ и МСКТ легких оценивали при помощи критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Всего из COVID-центра ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России после прохождения стационарного лечения в период с апреля по июнь 2020 г. были выписаны 700 пациентов. Через 3-7 мес после выписки осуществлялись неоднократные попытки установить телефонный и почтовый контакт со всеми выписанными пациентами и/или их родственниками. Не удалось установить контакт с 88 пациентами (40 из них были жителями других регионов). Контакт установлен с 612 (87,4%) пациентами.

За 3-7 мес после выписки из COVID-центра умерли 27 (4,4%) пациентов (средний возраст $72,8 \pm 14,3$), из них 26 (96,3%) страдали ССЗ.

Отказались от очного визита в ФГБУ НМИЦ кардиологии 372 пациента, при этом наиболее частой причиной отказа были мероприятия по снижению распространения COVID-19, реализуемые правительством г. Москвы для лиц старше 65 лет, и опасения пациентов более молодого возраста в отношении повторного заражения в медицинском учреждении.

В результате в программу «COVID-19 – отдаленное наблюдение» включены 213 пациентов в возрасте от 19 до 94 лет, медиана возраста 57 [49; 64] лет. Абсолютное большинство пациентов относились к возрастной категории 40 лет и старше (табл. 1). Распределение по гендерному признаку было примерно равным, с небольшим преобладанием мужчин.

Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил $29,4 \text{ кг/м}^2$, при этом у существенной части пациентов отмечались избыточная масса тела или ожирение (в большинстве случаев I-II степени). Выраженное абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин) выявлялось преимущественно у женщин (у 75 из 138).

Table 1. Essential clinical and demographic characteristics of patients included in the study (n=213)

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики пациентов (n=213), включенных в исследование

Параметр	Значение
Возраст, лет	57 [49; 64]
Возрастная группа, n (%):	
<39 лет	17 (8,0)
40-64 года	150 (70,4)
≥65 лет	46 (21,6)
Мужской пол, n (%)	118 (55,4)
Отягощенная наследственность по преждевременному развитию атеросклеротических ССЗ, n (%)	56 (26,4)
ССЗ, n (%):	
Всего	159 (74,6)
Артериальная гипертония	155 (72,8)
Ишемическая болезнь сердца	27 (12,7)
Фибрилляция предсердий	25 (11,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	9 (4,2)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе	5 (2,3)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4 [26,7; 33,6]
Категории массы тела, n (%):	
нормальная (ИМТ 18,5-24,9 кг/м ²)	33 (15,5)
избыточная (ИМТ 25,0-29,9 кг/м ²)	84 (39,4)
ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)	96 (45,1)
Степень ожирения, n (%):	
I	54 (56,3)
II	33 (34,4)
III	9 (9,4)
Статус курения, n (%):	
не курит	142 (67,0)
курил, но прекратил	55 (25,9)
продолжает курить	15 (7,1)
Окружность талии, см	101,5 [95,0; 111,0]
Выраженное абдоминальное ожирение, %	138 (64,8)
SpO ₂ , %	98 [97; 99]
Систолическое АД, мм рт. ст.	130 [120; 135]
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [75; 80]
Частота сердечных сокращений (ЧСС), уд/мин	70 [66; 74]
Риск ССО, n (%):	
Низкий	27 (12,7)
Умеренный	50 (23,6)
Высокий	67 (31,6)
Очень высокий	68 (21,1)
Данные представлены в виде Ме [25%; 75%], если не указано иное	
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМТ – индекс массы тела, SpO ₂ – насыщение крови кислородом, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ССО – сердечно-сосудистые осложнения	

На момент осмотра продолжали курить 7,1% пациентов, 25,9% были бывшими курильщиками, остальные пациенты никогда не курили. Больше половины пациентов (63,7%) имели высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск.

В табл. 2 представлены основные характеристики острого периода COVID-19 у участников программы «COVID-19 – отдаленное наблюдение». Во время нахождения в COVID-центре по данным КТ легких мак-

Table 2. Selected indicators of the acute period of COVID-19 in patients included in the study (n=213)

Таблица 2. Избранные показатели острого периода COVID-19 у включенных в исследование пациентов (n=213)

Параметр	Значение
Оценка по шкале NEWS, баллы	5 [2; 7]
Низкий уровень (1-4 баллов), n (%)	99 (46,5)
Средний уровень (5-6 баллов), n (%)	48 (22,5)
Высокий уровень (7 и более баллов), n (%)	66 (31,0)
Степень тяжести КТ, n (%):	
0	8 (3,8)
1	38 (17,9)
2	65 (30,7)
3	78 (36,8)
4	23 (10,8)
Сердечно-сосудистые осложнения, n (%)	14 (6,6)
Острый коронарный синдром	3 (1,4)
Экстренное ЧКВ	2 (0,9)
Пароксизм ФП	11 (5,2)
Острая левожелудочковая недостаточность	1 (0,5)
Нахождение в ПИТ, n (%)	18 (8,5)
Необходимость кислородной поддержки, n (%)	123 (57,7)
Необходимость СРАР-терапии, n (%)	5 (2,3)
Неинвазивная ИВЛ, n (%)	8 (3,8)
Инвазивная ИВЛ, n (%)	1 (0,5)
Данные представлены в виде Ме [25%; 75%], если не указано иное	
NEWS – шкала для оценки тяжести состояния пациентов с COVID-19, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ФП – фибрилляция предсердий, ПИТ – палата интенсивной терапии, СРАР (Constant Positive Airway Pressure) – режим неинвазивной вентиляции легких постоянным положительным давлением, ИВЛ – искусственная вентиляция легких	

симальная оценка тяжести пневмонии соответствовала среднетяжелой или тяжелой у почти половины пациентов (47,6%). Более половины пациентов нуждались в кислородной поддержке, у 6,6% отмечались сердечно-сосудистые осложнения, чаще всего – пароксизмы ФП.

За период 3-7 мес после выписки из COVID-центра и до включения в данное исследование госпитализации потребовались 17 (8%) пациентам, при этом более половины больных (10 из 17) были госпитализированы по поводу ССЗ. Из 17 госпитализаций 6 (35,3%) были экстренными (2 – пароксизмы ФП, 2 – гипертонический криз, 1 – тяжелая степень анемии, 1 – обострение мочекаменной болезни), остальные 11 (64,7%) – плановыми.

Каждый десятый пациент (11,6%, 18 из 155) с исходным наличием АГ отметил ухудшение ее течения после выздоровления. Еще у 4 (4,2%) пациентов с исходно нормальными уровнями АД за период наблюдения была диагностирована АГ, потребовавшая госпитализации в связи с гипертоническим кризом в 2 случаях. До госпитализации ИБС имела у 27 (12,7%) пациентов, из них у 2 пациентов в реконвалесцентном периоде отмечено появление/возобновление приступов стенокардии напряжения. Новые слу-

чаи ИБС были выявлены у 4 (1,9%) пациентов, один пациент (0,5%) перенес ишемический инсульт. Впервые возникшие нарушения ритма сердца в виде экстрасистолы отмечались достаточно часто – у 34 (16,4%) пациентов. В числе других заболеваний (n=6; 2,8%) были отмечены 2 случая (0,9%) обострения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов, 2 случая (0,9%) выраженного обострения желчнокаменной болезни, 1 случай выраженного прогрессирования миопии и 1 случай декомпенсации СД 2 типа.

На момент обследования в рамках программы «COVID-19 – отдаленное наблюдение» какие-либо жалобы имелись у 114 (53,5 %) пациентов, госпитализированных ранее по поводу новой коронавирусной инфекции (рис. 1). Самыми частыми были жалобы на одышку и общую слабость. Каждый десятый пациент (11,3%) жаловался на боли в области сердца, при этом у 6 (2,8%) характер болей в грудной клетке не позволял исключить наличие стенокардии напряжения.

Как было отмечено выше, во время врачебного осмотра на наличие одышки жаловался каждый третий пациент (33%). Еще более высокая частота одышки у обследованных пациентов установлена по данным шкалы тяжести одышки mMRC – у 59% пациентов в постковидном периоде имела одышка различной степени тяжести (в 47,2% случаев она была легкой, 8% – средней и 2,8% – тяжелой).

Несмотря на то, что почти каждый второй (47,6%) пациент, включенный в программу «COVID-19 – отдаленное наблюдение» во время индексной госпитализации имел достаточно выраженное поражение легких (КТ 3-4), тем не менее, по данным спирометрии у подавляющего большинства пациентов жизненная емкость легких (ЖЕЛ) была в пределах нормальных значений. Умеренное снижение ЖЕЛ было отмечено только у 3,3% участников, значительное – у 0,5%. Признаки бронхообструкции, в основном легкой степени (ОФВ1 $\geq$ 80%) и среднетяжелой степени (50 % $\leq$ ОФВ1 < 80 %) имели место у 7,5 % пациентов (табл. 3).

КТ органов грудной клетки была выполнена 78 пациентам, у которых максимальная выраженность поражения легких за время госпитализации соответствовала 3-4 степени. В острую фазу заболевания у всех пациентов выявлялись участки матового стекла (100%), у большинства – участки консолидации (80,8%), почти у половины – ретикулярные изменения (47,4%), у трети больных – линейные и мелкоузелковые уплотнения (34,6%), фиброз – у 6,4%. В отдаленном периоде у каждого десятого (10,8%) пациента, имевшего в острой фазе заболевания выраженное поражение легких, на отдаленном этапе сохранялись типичные для COVID-19 изменения в легких в виде «матового стекла», у 35,9% формировались фиброзные изменения, а линейные и мелкоочаговые уплотнения присутствовали у

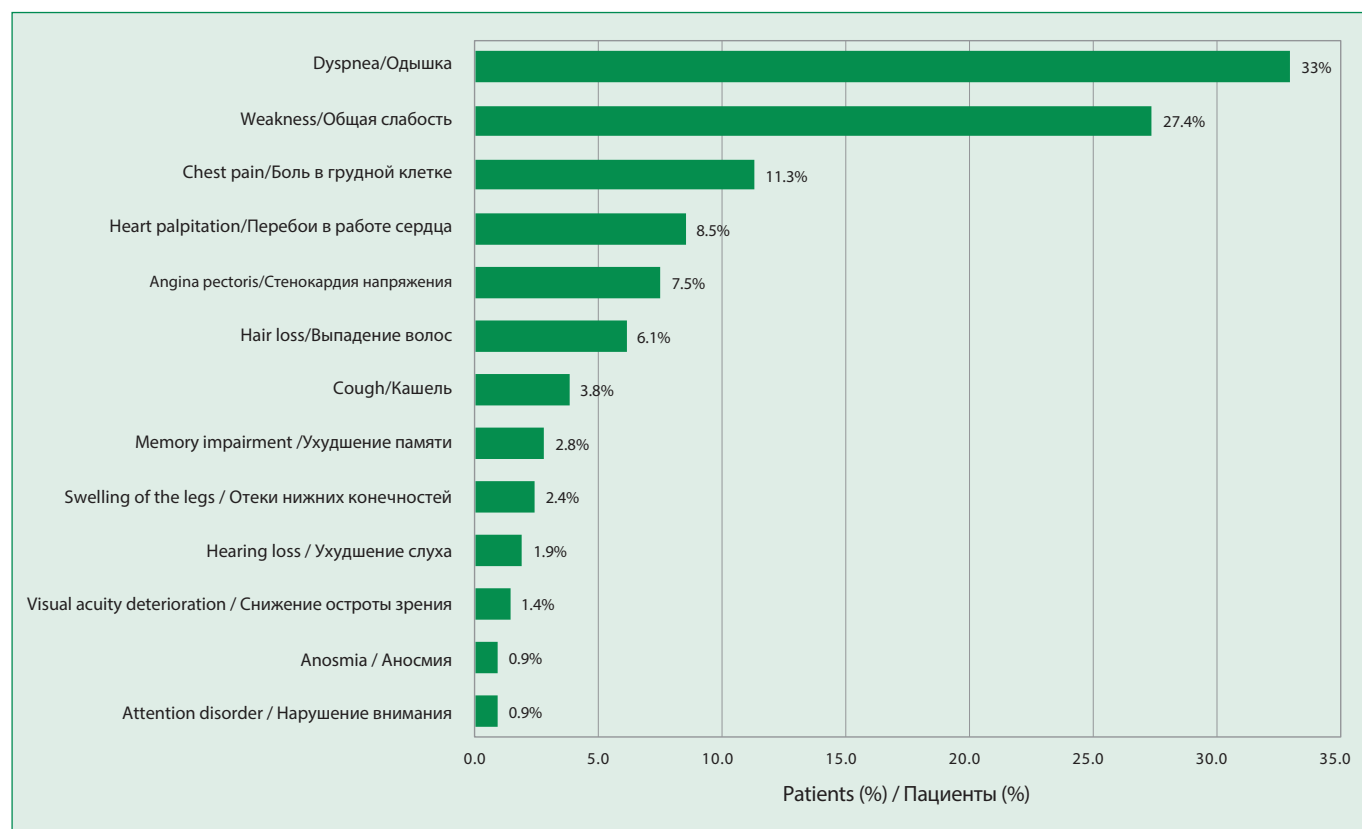


Figure 1. Frequency of patient complaints in the post-COVID period (n=213)

Рисунок 1. Частота жалоб, предъявляемых пациентами, в постковидном периоде (n=213)

Table 3. Spirometry data in patients included in the study (n=213)

Таблица 3. Данные спирометрии у включенных в исследование пациентов (n=213)

Параметр	Значение
ОФВ1, %	109 [100; 121]
ФЖЕЛ, %	112 [104; 126]
ЖЕЛ, %	111 [102; 123]
Снижение ЖЕЛ, n (%):	
Нет (ЖЕЛ >85%)	205 (96,2)
Умеренно снижена (ЖЕЛ 84-70%)	7 (3,3)
Значительно снижена (ЖЕЛ 69-50%)	1 (0,5)
Резко снижена (ЖЕЛ <50%)	0
Признаки бронхообструкции, n (%)	16 (7,5)
Степень бронхообструкции, n (%):	
Легкая (ОФВ1 ≥80%)	4 (1,7)
Среднетяжелая (50 % ≤ОФВ1 <80%)	11 (4,6)
Тяжелая (30 % ≤ОФВ1 <50%)	1 (0,4)
Крайне тяжелая (ОФВ1 <30%)	0
Данные представлены в виде Ме [25%; 75%], если не указано иное	
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ЖЕЛ – жизненная емкость легких	

76,9% пациентов. В табл. 4 представлена тяжесть выявленных изменений. Общий объем поражения легочной ткани за истекший период значительно уменьшился: медиана общей суммы баллов снизилась с 22 [18; 28] до 4 [1; 8] ($p < 0,001$). При этом также снизились медианы числа баллов для оценки «матового стекла», консолидации, ретикулярных изменений. Увеличились медианы числа баллов для уплотнения легочной ткани и фиброза. При отдаленном наблюдении ни у одного из участников не отмечалось плеврального выпота.

В программу «COVID-19 – отдаленное наблюдение» входила объективизация переносимости физических нагрузок с помощью ТШХ. Медиана пройденного пациентами расстояния равнялась 480 [420; 500] м (максимальное 700 м, минимальное 250 м). Проведенные расчеты должной дистанции ТШХ показали, что у мужчин должная дистанция ТШХ составила $590,3 \pm 8,7$ м, а пройденная – $477,2 \pm 65,5$ м, у женщин – $482,3 \pm 78,3$ и $442,5 \pm 86,1$ м соответственно. После ТШХ появление каких-либо симптомов отмечалось у 8,5% участников (в основном, в виде одышки, головокружения, болей в нижних конечностях). При этом у пациентов отмечалось увеличение ЧСС, показателей выраженности одышки и усталости по шкале Борга, но сатурация практически не изменилась (табл. 5). Менее 70% от должной дистанции ТШХ прошли 26 (12,3%) пациентов, 71-99% от должной дистанции – 142 пациента (67%) и 100% и более от должной – 44 человека (20,7%).

Обсуждение

Данное исследование позволило оценить отдаленные последствия перенесенной COVID-19 у госпита-

Table 4. Results of multislice computed tomography of the chest organs (CT-score distribution; n=78)

Таблица 4. Результаты МСКТ органов грудной клетки (распределение CT-score; n=78)

Параметр	Значение		p
	Исходно	На отдаленном этапе	
Матовое стекло, баллы	15 [12; 18]	0 [0; 0]	<0,001
Консолидация, баллы	3 [1; 6]	0 [0; 0]	<0,001
Уплотнения, баллы	0 [0; 2,00]	3,00 [1,00; 5,25]	<0,001
Ретикулярные изменения, баллы	0 [0; 5]	0 [0; 0]	<0,001
Выпот, баллы	2,45 ± 3,06	0,40 ± 1,27	<0,001
Фиброз, баллы	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<0,001
	0,47 ± 1,09	0 ± 0	
Общая сумма, баллы	0 [0; 0]	0 [0; 2]	<0,001
	0,14 ± 0,58	1,15 ± 2,11	
Общая сумма, баллы	22 [18; 28]	4 [1; 8]	<0,001
Данные представлены в виде Ме [25%; 75%] или M ± SD, если не указано иное			

Table 5. Results of the six-minute walk test in patients (n=212)

Таблица 5. Результаты ТШХ у пациентов (n=212), включенных в исследование

Параметр	До ТШХ	После ТШХ	p
SpO2, %	98 [97; 98]	98 [97; 99]	0,182
ЧСС, уд./мин	70 [65; 80]	88 [80; 100]	<0,001
Выраженность одышки, баллы (по шкале Борга)	0 [0; 0]	1 [0; 2]	<0,001
Выраженность усталости, баллы (по шкале Борга)	0 [0; 0,5]	0 [0; 2]	<0,001
Наличие симптомов после ТШХ, n (%)	–	18 (8,5)	–
Вид симптома, n (%):			
Одышка	–	7 (3,3)	–
Боль в нижних конечностях	–	8 (3,8)	–
Головокружение	–	3 (1,4)	–
Данные представлены в виде Ме [25%; 75%] или M ± SD, если не указано иное			
SpO2 – сатурация кислорода, ЧСС – частота сердечных сокращений, ТШХ – тест шестиминутной ходьбы			

лизированных пациентов за период 3-7 мес наблюдения. В первую очередь следует отметить, что, несмотря на небольшой средний возраст ($56,8 \pm 12,5$ лет) случайной последовательной выборки пациентов, которые были включены в настоящее исследование, за короткий период (3-7 мес) после госпитализации по поводу COVID-19 умерли 27 (4,4%) пациентов, из них 26 (96,3%) имели СС3. Повторные госпитализации потребовались 8 (17%) пациентам, при этом более половины (58,8%; 10 из 17) больных были госпитализированы по поводу СС3.

Схожий уровень общей смертности в 4,8% на отдаленном этапе наблюдения (90 дней) после выписки пациентов с COVID-19 из стационара был установлен в CORE-registry (4906 пациентов, средний возраст 61,7 лет, 53,7% мужчины) [17]. В ряде работ показаны

еще более высокие показатели смертности и повторных госпитализаций на отдаленном этапе. Так, по данным крупного британского исследования, в которое были включены 47 780 пациентов (средний возраст 65 лет, 55% мужчин), выписанных живыми после стационарного лечения по поводу COVID-19, за период наблюдения в 140 дней повторные госпитализации понадобились почти трети пациентов (29,4%; $n=14\,060$), а смертельные исходы имели место у 12,3% ($n=5\,875$) [18]. Голландские исследователи сообщают о частоте повторных госпитализаций в 11,7% и смертности в 6,4% за усредненный период в 80 дней наблюдения после выписки [19]. Основными причинами повторной госпитализации были названы дыхательная недостаточность (31%), артериальные и венозные тромбозы (16%), или заболевания, связанные с хронической сопутствующей патологией (14%). Смертность была выше у пожилых пациентов и пациентов, у которых во время пребывания в стационаре возник делирий. Факторами риска повторной госпитализации были мужской пол, выписка в учреждения реабилитации и хроническая обструктивная болезнь легких [19].

Каждый десятый пациент (11,6%) с исходным наличием АГ, включенный в наше исследование, отметил ухудшение ее течения в постковидном периоде. Новые случаи АГ были выявлены у 4,2%, новые случаи ИБС – у 1,9% пациентов. Согласно данным британских коллег, новые случаи сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, смерть от ССЗ), СД 2 типа и хронической болезни почек были зафиксированы в 4,8%, 4,9% и 1,5% случаев соответственно [18].

По данным крупного мета-анализа 57 исследований с включением 250351 пациентов (средний возраст 54,4 лет, 56% мужчин, 79% госпитализированных), новая коронавирусная инфекция COVID-19 имеет те или иные отдаленные последствия у каждого второго (54%) пациента через 6 и более мес после острого периода заболевания. Среди наиболее часто отмечаемых последствий: дыхательная недостаточность, остаточные изменения на КТ, психоэмоциональные расстройства, проблемы с концентрацией внимания, снижение физической работоспособности [20].

По нашим данным на момент обследования в рамках программы «COVID-19 – отдаленное наблюдение» какие-либо жалобы имелись у 114 (53,5%) пациентов, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции. Каждый третий пациент (33%) предъявлял жалобы на одышку. Еще более высокая частота одышки в постковидном периоде у обследованных пациентов установлена по данным шкалы тяжести одышки mMRC: у 59% имелась одышка различной степени тяжести (в 47,2% она была легкой, 8% –

средней и 2,8% – тяжелой). Почти столь же часто, как одышку, пациенты отмечали слабость (27,4%). По данным итальянского исследования, проведенного в провинции Бергамо, через в среднем 81 день после госпитализации одышку средней и тяжелой степени по шкале mMRC имели 22,8% пациентов, при этом каждый второй (51,4%) предъявлял при осмотре большой спектр жалоб, чаще всего – на одышку и слабость, а каждый третий находился в посттравматическом стрессовом состоянии [21]. Сохранение в течение длительного периода после COVID-19 одышки, слабости и психоэмоционального неблагополучия оказалось типичным для новой коронавирусной инфекции, и оно было также характерно для острого респираторного синдрома SARS. Канадские исследователи сообщали, что у выживших спустя 1 год после SARS наблюдалось практически полное восстановление физических показателей, тогда как у трети (33%) пациентов продолжало отмечаться психическое неблагополучие [22].

Каждый десятый пациент (11,3%) жаловался на боли в области сердца, при этом у 2,8% характер болей в грудной клетке не позволял исключить наличие стенокардии напряжения. Ощущения перебоев в работе сердца отмечались в 8,5% случаев, реже встречались жалобы на выпадение волос (6,1%), кашель (3,8%), снижение памяти (2,8%), слуха (1,9%), остроты зрения (1,4%), внимания (0,9%) и потерю обоняния (0,9%). Очевидно, характер жалоб пациентов на отдаленном этапе после COVID-19 имеет некоторую локальную специфику. Так, в китайском исследовании с участием 1733 пациентов спустя 6 мес после выписки из стационара предъявляли какие-либо жалобы 76% пациентов, жаловались на слабость (63%), нарушения сна (26%), выпадение волос (22%), нарушение обоняния (11%), перебои в работе сердца (9%), суставные боли (9%), сниженный аппетит (8%), нарушения вкуса (7%), головокружения (6%), тошноту и рвоту (5%), боли в области сердца (5%), боли в горле (4%), кожные высыпания (3%), миалгии (2%) и головные боли (2%) [23]. Важно отметить множественность отмечаемых пациентами симптомов. Так, по данным A. Carfi и соавт. [24] спустя в среднем 60 дней после COVID-19 1-2 симптома беспокоили 32%, ≥ 3 симптомов – 55% пациентов, тогда как в проведенном нами исследовании 1-2 жалобы имели 38,5% пациентов, а ≥ 3 – 15,0%. Выраженность симптоматики в постковидном периоде демонстрирует зависимость от тяжести течения болезни в ее острой фазе [25].

Несмотря на то, что почти каждый второй (47,6%) пациент, включенный в программу «COVID-19 – отдаленное наблюдение» во время госпитализации имел достаточно выраженное поражение легких (КТ 3-4),

тем не менее, по данным спирометрии у подавляющего большинства пациентов ЖЕЛ была в пределах нормальных значений. Снижение ЖЕЛ до средней степени тяжести было отмечено только у 3,3% участников, до тяжелой – у 0,5%. Признаки бронхообструкции, в основном, легкой и среднетяжелой степени, имелись у 7,5% пациентов. К схожим выводам приходят и другие авторы [23]. Корейские исследователи установили возврат к нормальным показателям спирометрии у 82% пациентов спустя 3 мес после выписки [26].

По нашим данным у каждого десятого (10,8%) пациента, имевшего в острой фазе заболевания выраженное поражение легких, на отдаленном этапе сохраняются типичные для COVID-19 изменения в легких в виде «матового стекла», у 35,9% формируются фиброзные изменения, а линейные и мелкоочаговые уплотнения присутствуют у 79,6% пациентов. Очень близкие результаты получены в исследовании R.F. D'Cruz и соавт. (медиана наблюдения за пациентами после госпитализации – 61 день, средний возраст 59 лет, 62% мужчины): у 75% пациентов наблюдались интерстициальные изменения в легочной ткани, и только у 13% сохранялись уплотнения в виде «матового стекла» [27]. Показана взаимосвязь между числом дней, проведенных на кислородной поддержке в острой фазе болезни, и выраженностью КТ изменений легких на отдаленном этапе [28].

Медиана пройденного пациентами расстояния равнялась 480 (420; 500) м, что соответствовало нижней части нормального диапазона 400-700 м. Проведение ТШХ не вызывало у большинства участников значимого дискомфорта: появление каких-либо симптомов отмечалось только у 8,5% пациентов (в основном, в виде одышки, головокружения, болей в нижних конечностях). Тем не менее, 100% и более от должной дистанции ТШХ удалось пройти только каждому пятому участнику; у двух третей пациентов дистанция составила от 71% до 99% от должной, а 12,3% пациентов прошли менее 70% от должной дистанции ТШХ. В то же время по данным С. Huang и соавт. [23] спустя полгода после COVID-19 медиана процента от должной дистанции ТШХ, рассчитанной по той же формуле, что и в нашем исследовании, была более 85% даже у исходно наиболее тяжелых категорий пациентов. Возможно, различие результатов связано с этническими особенностями обследованных пациентов.

Ограничения исследования. Согласно современным международным рекомендациям, для расчета должной величины дистанции ТШХ следует использовать те формулы, которые были валидизированы в локальной или максимально близкой к ней популяции [13], однако на данный момент валидизированные для российской популяции формулы расчета должной дистанции ТШХ отсутствуют. Также к ограничениям данного исследования можно отнести отказ части пациентов, с которыми был установлен телефонный контакт, главным образом, наиболее пожилых, от очного визита, в основном ввиду социальных ограничений. Кроме того, дизайн исследования не предполагал наличия контрольной группы, что не дает возможности сделать окончательные выводы о том, что выявленные у участников находки являются следствием именно перенесенной инфекции, а не каких-то неучтенных факторов.

Заклучение

Представленные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о наличии долговременных негативных последствий новой коронавирусной инфекции COVID-19 у более чем половины госпитализированных пациентов. Количество переболевших COVID-19 столь велико, что наличие на отдаленном этапе проблем со здоровьем даже у части из них может спровоцировать еще один кризис в сфере здравоохранения, связанный с необходимостью оказания медицинской помощи очень большому количеству хронических больных. Все это диктует, с одной стороны, важность активизации мер по предотвращению развития заболевания посредством вакцинации, с другой – проведения дальнейших исследований по наблюдению пациентов, перенесших COVID-19, с целью разработки программ реабилитации и диспансерного наблюдения, особенно у лиц с высоким риском осложнений, к которым относятся пациенты с ССЗ.

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

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени Академика Е.И. Чазова.

Funding: The study was performed with the support of the National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov.

References / Литература

1. Ghebreyesus TA. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020 [cited 2022 Jan 10]. Available from: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [cited 2022 Jan 10]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
5. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531e. DOI:10.1007/s00392-020-01626-9.
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. DOI:10.1001/jama.2020.6775.
7. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. DOI:10.1136/bmj.m1966.
8. Boytsov SA, Pogoseva NV, Paleev FN, et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Kardiologia*. 2021;61(2):4-14 (In Russ.) [Бойцов С.А., Порогова Н.В., Палеев Ф.Н., и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Кардиология*. 2021;61(2):4-14]. DOI:10.18087/cardio.2021.2.n1532.
9. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS) outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2020;52(5):jrm00063. DOI:10.2340/16501977-2694.
10. Gaman SA, Ternovoy SK, Pogoseva NV, et al. Delayed CT scan of the lungs in patients with COVID-19 pneumonia. *REJR*. 2021;11(1):8-14 (In Russ.) [Гаман С.А., Терновой С.К., Порогова Н.В., и др. Отсроченная КТ легких у пациентов, перенесших COVID-19 пневмонию. *REJR*. 2021;11(1):8-14]. DOI:10.21569/2222-7415-2021-11-1-8-14.
11. Perez T, Burgel PR, Paillasseur J, et al. Modified Medical Research Council scale vs Baseline Dyspnea Index to evaluate dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obst Pulm Disease*. 2015;10(1):1663-72. DOI:10.2147/COPD.S82408.
12. Temporary Methodological Guideline "Medical Rehabilitation for New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 2 (31.07.2020)" (approved by the Ministry of Health of Russia) [cited 2022 Jan 10]. Available from: https://xn--80aefsbagmfbcl0a.xn--p1ai/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf (In Russ.) ["Временные методические рекомендации "Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2 (31.07.2020)" (утверждены Минздравом России) [цитировано 10.01.2022]. Доступно на: https://xn--80aefsbagmfbcl0a.xn--p1ai/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf].
13. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-46. DOI:10.1183/09031936.00150314.
14. Bubnova MG, Persyanova-Dubrova AL. Six-minute walk test in cardiac rehabilitation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2561 (In Russ.) [Бубнова М.Г., Персиянова-Дуброва А.Л. Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2020;19(4):2561]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2561.
15. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1384-7. DOI:10.1164/ajrccm.158.5.9710086.
16. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106.
17. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*. 2021;137(20):2838-47. DOI:10.1182/blood.2020010529.
18. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. DOI:10.1136/bmj.n693.
19. Leijte WT, Wagemaker NMM, van Kraaij TD, et al. Mortality and re-admission after hospitalization with COVID-19. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2020;164:D5423.
20. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128568. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.28568.
21. Venturelli S, Benatti SV, Casati M, et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e32. DOI:10.1017/S0950268821000145.
22. Tansey CM, Louie M, Loeb M, et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med*. 2007;167(12):1312-20. DOI:10.1001/archinte.167.12.1312.
23. Huang L, Sun A, Ssentongo AE, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
24. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-5. DOI:10.1001/jama.2020.12603.
25. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013-22. DOI:10.1002/jmv.26368.
26. Liang L, Yang B, Jiang N, et al. Three-month follow-up study of survivors of coronavirus disease 2019 after discharge. *J Korean Med Sci*. 2020;35(47):e418. DOI:10.3346/jkms.2020.35.e418.
27. D'Cruz RF, Waller MD, Perrin F, et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res*. 2021;7(1):00655-02020. DOI:10.1183/23120541.00655-2020.
28. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 2021;76(4):402-4. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-216308.

About the Authors/Сведения об авторах:

Погосова Нана Вачиковна [Nana V. Pogoseva]
eLibrary SPIN 4168-6400, ORCID 0000-0002-4165-804X
Палеев Филипп Николаевич [Filipp N. Paleev]
eLibrary SPIN 1706-0597, ORCID 0000-0001-9481-9639
Аушева Аза Камбулатовна [Aza K. Ausheva]
eLibrary SPIN 9474-5475, ORCID 0000-0001-9794-7484
Кучиев Давид Таймуразович [David T. Kuchiev]
eLibrary SPIN 4778-2847, ORCID 0000-0002-3492-5373
Гаман Светлана Анатольевна [Svetlana A. Gaman]
eLibrary SPIN 6227-0788, ORCID 0000-0002-2165-3911
Веселова Татьяна Николаевна [Tatiana N. Veselova]
eLibrary SPIN 7462-3862, ORCID 0000-0001-8319-3714

Белькинд Михаил Борисович [Mikhail B. Belkind]
eLibrary SPIN 6611-1000, ORCID 0000-0003-4377-5722
Соколова Ольга Юрьевна [Olga Yu. Sokolova]
eLibrary SPIN 3939-8553, ORCID 0000-0002-9756-8684
Жетишева Радима Анатольевна [Radima A. Zhetisheva]
eLibrary SPIN 6517-3024, ORCID 0000-0001-7211-1971
Терновой Сергей Константинович [Sergey K. Ternovoy]
eLibrary SPIN 8805-2041, ORCID 0000-0003-4374-1063
Бойцов Сергей Анатольевич [Sergey A. Boytsov]
eLibrary SPIN 7961-5520, ORCID 0000-0001-6998-8406

Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций азилсартана медоксомила/хлорталидона и лозартана/гидрохлортиазида у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф.*, Гудиева Х.М., Маркова М.А., Петросян А.Е.

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Цель. Изучение влияния фиксированных комбинаций азилсартана медоксомил/хлорталидона (АЗМ/ХТД) и лозартана/гидрохлортиазида (ЛОЗ) на уровень натрийуретических пептидов (НУП), показателей теста 6-ти минутной ходьбы (ТШХ), статус гидратации и уровней периферического и центрального артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ).

Материал и методы. В открытое проспективное клинико-фармакологическое исследование включено 56 пациентов с неконтролируемой или нелеченной АГ и СНсФВ, рандомизированных к приему комбинации в первой группе АЗМ/ХТД (40/12,5 мг) и во второй группе ЛОЗ/ГХТ (100/12,5 мг) в течение 4 нед. Пациентам, не достигшим целевого АД < 140/<90 мм рт.ст., усиливали терапию, назначая комбинации с удвоением дозы диуретика до 25 мг. Период наблюдения составил 12 нед. Всем пациентам выполнены клиническое обследование с оценкой симптомов и/или признаков сердечной недостаточности, лабораторно-инструментальные исследования, в том числе, NT-proBNP, суточное мониторирование АД, апplanationционная тонометрия, ТШХ, эхокардиография. С целью оценки статуса гидратации выполнен биоимпедансный векторный анализ (БИВА). Диагностику СНсФВ проводили по алгоритму HFA-PEFF.

Результаты. Через 12 нед целевого офисного и суточного АД достигли 92% и 78% пациентов ($p < 0,05$); 82% и 67% ($p < 0,05$) первой и второй группы соответственно. У пациентов из обеих групп через 12 нед выявлено значимое снижение систолического и диастолического АД, центрального АД, снижение скорости распространения пульсовой волны, более выраженное в первой группе пациентов ($p < 0,05$). На фоне терапии в обеих группах пациентов наблюдалось значимое снижение уровня NT-proBNP: в первой группе с 300 [199;669] пг/мл до 156 [157; 448] пг/мл ($p = 0,003$), во второй группе с 298 [180; 590] пг/мл до 194 [140; 360] пг/мл ($p = 0,006$), увеличение дистанции при ТШХ с 317 [210;398] м до 380 [247; 455] м ($p = 0,006$) в первой группе и улучшение статуса гидратации по данным БИВА, но более выраженное в первой группе ($p < 0,001$).

Заключение. У пациентов с АГ и СНсФВ терапия комбинацией АЗМ/ХТД по сравнению с ЛОЗ/ГХТ сопровождалась более выраженным гипотензивным эффектом в отношении суточного и периферического АД, центрального АД, уровня NTproBNP, увеличением дистанции при прохождении ТШХ и достижением статуса эуволемии.

Ключевые слова: азилсартана медоксомил, хлорталидон, суточное мониторирование артериального давления, центральное артериальное давление, NT-proBNP, тест 6 МХ, БИВА, СНсФВ

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Гудиева Х.М., Маркова М.А., Петросян А.Е. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций азилсартана медоксомила/хлорталидона и лозартана/гидрохлортиазида у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):127-134. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-01.

Comparative Efficacy of Single Pill Combinations of Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone and Losartan/Hydrochlorothiazide in Patients with Hypertension and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Kobalava Z.D., Safarova A.F.*, Gudieva H.M., Markova M.A., Petrosyan A.E.
Peoples Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia

Aim. To study the effects of azilsartan medoxomil/chlorthalidone (AZM/CTD) and losartan/hydrochlorothiazide (LOS/HCT) combinations for NT-proBNP levels, 6-minute walk test results, hydration status along with their antihypertensive efficacy according to clinical and 24-hour blood pressure in patients with hypertension and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Material and methods. An open randomized study included 56 patients with uncontrolled or untreated hypertension and HFpEF. Patients randomized to receive the AZM/CTD 40/12.5 mg/day (group 1; $n = 28$) or LOS/HCT 100/12.5 (group 2; $n = 28$) within 4 weeks. Patients who did not achieve the target BP < 140/<90 mm Hg study drug dose was intensified: in the first group, an increase in the dose of AZM/CTD 40/25 mg/day, in the second group, an increase in the dose of LOS/HCT 100/25 mg/day. The observation period was 12 weeks. All patients underwent a clinical examination with an assessment of symptoms and/or signs of HF, laboratory and instrumental studies, including NT-proBNP, ambulatory blood pressure (BP) monitoring, applanation tonometry, a 6-minute walk test (6MWT), echocardiography. In order to assess the status of hydration, bioimpedance vector analysis (BIVA) was performed. HFpEF was diagnosed according to the HFA-PEFF algorithm. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. After 12 weeks, 92% of patients in the first and 78% of patients in the second group reached the target clinical BP ($p < 0,05$). Average daily BP < 130/ < 80 mm Hg was reached by 82% of patients treated with the combination of AZM/CTD, compared with 67% treated with the combination of losartan/HCT ($p < 0.05$). After 12 weeks, patients from both groups showed a significant decrease in systolic and diastolic blood pressure, central blood pressure, and a decrease in pulse wave velocity, which was more significantly significant in the first group of patients ($p < 0.05$). During therapy in both groups of patients, a significant decrease in the level of NT-proBNP was observed: in the first group from 300 [199; 669] pg/ml to 156 [157; 448] pg/ml ($p = 0,003$), in the second group from 298 [180; 590] pg/ml to 194 [140; 360] pg/ml ($p = 0,006$), an increase in the distance during the 6MWT from 317 [210; 398] m to 380 [247; 455] m ($p = 0,006$) in the first group and an improvement in the hydration status according to the BIVA data, but more significantly significant in the first group ($p < 0.001$).

Conclusion. In patients with hypertension and HFpEF, therapy with the AZM/CTD combination compared with LOS/HCT is accompanied by a more pronounced antihypertensive effect in terms of ambulatory and peripheral blood pressure, central blood pressure, NTproBNP levels, increased distance in 6MWT and achievement of euvoemia status.

Key words: azilsartan medoxomil, chlorthalidone, 24-h blood pressure monitoring, central blood pressure, NT-proBNP, 6 minute walk test, BIVA, heart failure with preserved ejection fraction HFpEF.

For citation: Kobalava Z.D., Safarova A.F., Gudieva H.M., Markova M.A., Petrosyan A.E. Comparative Efficacy of Single Pill Combinations of Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone and Losartan/Hydrochlorothiazide in Patients with Hypertension and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):127-134. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-01.

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

Received/Поступила: 01.03.2022

Accepted/Принята в печать: 14.03.2022

Введение

Сердечная недостаточность (СН) характеризуется высокой коморбидностью: у половины пациентов встречается пять и более сопутствующих заболеваний [1]. Длительная неконтролируемая артериальная гипертония (АГ) с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) является ключевым фактором риска развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). В многочисленных исследованиях было установлено, что более 90% пациентов с СНсФВ имеют в анамнезе АГ [1-4]. По результатам эпидемиологического исследования ЭПОХА 84% пациентов с СНсФВ имели АГ [5]. Эффективная антигипертензивная терапия является одним из ключевых компонентов профилактики СНсФВ [6,7].

Установлены существенные различия антигипертензивных препаратов по способности предупреждать развитие СН. Исследование ALLHAT продемонстрировало, что антигипертензивная терапия на основе хлорталидона (ХТД) статистически значимо уменьшала риск развития не только СН вообще, но СНсФВ по сравнению с лизиноприлом, амлодипином и доксазозином [8-10]. Превосходство тиазидных диуретиков над другими классами антигипертензивных препаратов в предупреждении СН подтверждено в крупном мета-анализе [11]. Превосходящая антигипертензивная эффективность ХТД над гидрохлоротиазидом (ГХТ) установлена в многочисленных исследованиях, в том числе, с использованием суточного мониторирования артериального давления (СМАД) [12,13]. В крупных рандомизированных двойных слепых исследованиях с использованием СМАД доказана более выраженная антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила (АЗМ) по сравнению с другими блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) [14-18]. Эти данные подтверждены в Российской популяции пациентов с АГ [19]. В сравнительных исследованиях было показано, что АЗМ в сочетании с ХТД 12,5-25 мг/сут более эффективен в снижении артериального давления (АД), чем в сочетании с ГХТ 12,5-25 мг [20] и индапамидом 1,5 мг [21]. Важность выраженного антигипертензивного эффекта в профилактике СН подтвердило исследование SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention

Trial), которое продемонстрировало снижение острой декомпенсации СН на 38% в группе интенсивного снижения АД [22].

Таким образом, представляется актуальным сравнительное изучение эффектов комбинации АЗМ и ХТД, потенциально обладающей более высокой эффективностью, у пациентов с АГ и СНсФВ по сравнению с широко применяемой в клинической практике комбинацией лозартана (ЛОЗ) и ГХТ для проверки гипотезы, что более выраженный антигипертензивный эффект приведет к более выраженному уменьшению симптомов СНсФВ.

Цель исследования – изучить влияние комбинаций АЗМ/ХТД и ЛОЗ/ГХТ на уровень натрийуретических пептидов (НУП), показатели теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), статус гидратации наряду с их антигипертензивной эффективностью по данным центрального, клинического и суточного АД у пациентов с АГ и СНсФВ.

Материал и методы

В открытое рандомизированное исследование включали пациентов с неконтролируемой или нелеченной АГ и СНсФВ, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Диагностику СНсФВ проводили по модифицированному пошаговому алгоритму HFA-PEFF с учетом структурно-функциональных параметров миокарда и НУП, с четкими критериями для пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) (рис. 1). В отличие от предложенного алгоритма HFA-PEFF [23] на шаге 3 мы использовали диастолический стресс-тест с пассивным подъемом ног и неинвазивное определение давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) при эхокардиографии (ЭхоКГ).

Критерии не включения: индекс массы тела ≥ 40 кг/м²; острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 3 мес; онкологические заболевания; тяжелые клапанные пороки сердца; обострение хронической обструктивной болезни или бронхиальной астмы; анемия тяжелой степени; скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м².

Методом простых конвертов пациенты с АГ и СНсФВ были рандомизированы на две группы. Пациентам первой группы (n=28) была назначена стартовая терапия комбинацией АЗМ/ХТД 40/12,5 мг 1 р/сут. Пациентам второй группы (n=28) – комбинацией препарата ЛОЗ/ГХТ 100/12,5 мг 1 р/сут. Целевой уровень офисного АД для пациентов с АГ составил <140/90 мм рт.ст., при СМАД – <130/<80 мм рт.ст. По истечении 4 нед пациентам, не достигшим целевого уровня АД, проводили усиление антигипертензивной терапии (АГТ): в первой группе – увеличение дозы АЗМ/ХТД до 40/25 мг 1 р/сут; во второй группе – увеличение дозы ЛОЗ/ГХТ до 100/25 мг 1 р/сут.

Всем пациентам проводили рутинное клиническое обследование с оценкой симптомов и/или признаков СН. Уровень NT-proBNP анализировали иммунохемилюминесцентным методом (PathFast, Япония). Функциональный статус пациентов определяли с помощью проведения ТШХ.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на аппарате экспертного класса VIVID E90 (GE Healthcare, США) с оценкой систолической и диастолической функций ЛЖ согласно предложенному алгоритму HFA-PEFF [24].

Измерение клинического АД проводили с помощью автоматического валидированного осциллометрического прибора OMRON 705CP-II (Япония) на каждом визите: исходно, через 1, 4, 12 нед. АД измеряли в положении сидя после 10 минутного отдыха пациента на правой руке трехкратно. Среднее значение АД принимали за его уровень на данном визите.

СМАД проводили при помощи BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород) с оценкой стандартных параметров периферического АД.

Аппланационную тонометрию лучевой артерии проводили при помощи прибора Sphygmocor (AtCor, Австралия) с оценкой артериальной ригидности и параметров центральной пульсовой волны. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) оценивали

STEP 1. Pretest assessment Шаг 1. Предтестовая оценка	- Symptoms and/or signs of heart failure - Comorbidity/risk factors - ECG - Standard echocardiography 6 minute walking test		- Симптомы и/или признаки СН - Коморбидность/факторы риска - ЭКГ - Стандартная ЭхоКГ 6-минутный тест ходьбы		
STEP 2. Major and minor criteria for diagnosing heart failure Шаг 2. Большие и малые критерии диагностики СН	Functional Функциональные		Morphological Морфологические		Biomarker (SR) Биомаркеры (СР)
	Major Criteria (2 points) Большие критерии (2 балла)	Septal e' <7 cm/s, or lateral e' <10 cm/s (<75 years) Septal e' <5 cm/s, or lateral e' <7 cm/s (≥75 years) Average septal-lateral E/e' ratio ≥15 Tricuspid regurgitation peak velocity >2.8 m/s Pulmonary artery systolic pressure >35 mmHg e' септальная <7 см/с или e' латеральная <10 см/с (<75 лет); e' септальная <5 см/с или e' латеральная <7 см/с (≥75 лет) или E/e' средняя ≥ 15 или TP >2.8 м/с (СДЛА >35 мм рт. ст.)	LAVI >34 mL/m ² (SR) LAVI >40 mL/m ² (AF) or LVMI ≥ 149 g/m ² in men or ≥122 g/m ² in women and RWT >0.42 ИОЛП >34 мл/м ² (СР), ИОЛП >40 мл/м ² (ФП) или ИММЛЖ ≥149 г/м ² у мужчин и ≥122 г/м ² у женщин ОТС > 0,42	>220 pg/mL >220 пг/мл	>660 pg/mL >660 пг/мл
Step 3. Functional testing Шаг 3. Функциональные пробы	Minor Criteria (1 point) Малые критерии (1 балл)	Average septal-lateral E/e' ratio 9-14 or GLS <16% E/e' среднее: 9-14 или GLS <16%	LAVI 29-34 mL/m ² (SR) LAVI 34-40 mL/m ² (AF) or LVMI ≥115 g/m ² in men or ≥95 g/m ² in women or RWT >0.42 or LV end-diastolic wall thickness ≥12 mm ИОЛП 29-34 мл/м ² (СР), ИОЛП 34-40 мл/м ² (ФП) или ИММЛЖ ≥115 г/м ² у мужчин и ≥95 г/м ² у женщин ОТС >0,42 / ТСЛЖд ≥12 мм	125-220 pg/mL 125-220 пг/мл	375-660 pg/mL 375-660 пг/мл
	HFA-PEFF algorithm - diastolic stress test - invasive assessment of pulmonary capillary wedge ressure Алгоритм HFA-PEFF - диастолический стресс-тест - инвазивная оценка ДЗЛА		Modified Algorithm - diastolic stress test with passive leg raise - non-invasive assessment of pulmonary capillary wedge pressure (Echo) Модифицированный алгоритм - диастолический стресс-тест с пассивным подъемом ног - неинвазивная ЭхоКГ оценка ДЗЛА		

2 points – HFpEF is unlikely; 2-4 points – intermediate group (next step); ≥5 points – HFpEF

ECG – electrocardiogram, E – early diastolic transmitral flow velocity, e' – early diastolic mitral annular velocity, LAVI – left atrial volume index, LVMI – left ventricular mass index, RWT – relative wall thickness, Echo – echocardiography, GLS – global longitudinal strain

2 баллов – СН маловероятна; 2-4 балла – промежуточная группа (следующий шаг); ≥5 баллов – СНсФВ подтверждена

ЭКГ – электрокардиограмма, ЭхоКГ – эхокардиография, СН – сердечная недостаточность, ЕСДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, E – раннедиастолическая скорость трансмитрального кровотока, e' – раннедиастолическая подвижность фиброзного кольца митрального клапана, TP – трикуспидальная регургитация, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ОТС – относительная толщина стенок, СР – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, ТСЛЖд – конечно-диастолическая толщина стенки левого желудочка, GLS – глобальная продольная систолическая деформация

Figure 1. Modified algorithm for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction HFA-PEFF [23]

Рисунок 1. Модифицированный алгоритм диагностики СНсФВ HFA-PEFF [23]

путем регистрации пульсовой волны на сонной и бедренной артериях с одновременной регистрацией ЭКГ. Повышением СРПВ считали показатель выше 10 м/с.

Биоимпедансный векторный анализ (БИВА) проводили на анализаторе ABC-01 (ОООНТЦ «МЕДАСС», Россия) для оценки статуса гидратации и компонентного состава тела. Принцип данного метода основан на разнице электропроводимости, которая зависит от комбинации активного сопротивления (вне- и внутриклеточных растворов электролитов) и реактивного сопротивления (сопротивления мембран). Статус гидратации определяли по графическому изображению результатов БИВА, представленных в виде эллипсов, ограничивающих 50-й, 75-й, 95-й центили распределения. В ранних исследованиях была продемонстрирована эффективность БИВА для оценки застоя у пациентов с декомпенсацией ХСН [25-27], для мониторинга динамики на фоне терапии [25,28], а также прогностическая значимость в отношении неблагоприятного прогноза у пациентов с СНсФВ без клинических признаков декомпенсации [29]. Благодаря своей безопасности и скорости проведения БИВА потенциально может стать хорошей альтернативой клиническим и лабораторным методам диагностики признаков субклинического застоя у пациентов с СНсФВ.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Медицинского института РУДН.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica (версия 8.0; Statsoft) и SPSS (версия 22.0) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Качественные переменные представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Количественные переменные описывали как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) (при нормальном распределении), или как медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR – при асимметричном распределении). Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием хи-квадрат Пирсона (χ^2). Статистическую значимость различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Манна-Уитни. Различия средних величин и корреляций считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

По результатам проведения ЭхоКГ были выявлены структурно-функциональные изменения сердца у 95% пациентов в обеих группах (табл. 2). По истечении 4 нед пациентам, не достигшим целевого уровня АД, проводили усиление АГТ: в группе АЗМ/ХТД – 11 (39,3%) пациентам, в группе ЛОЗ/ГХТ – 14 (50%).

Через 1, 4, 12 нед наблюдения отмечено значимое снижение уровня офисного систолического артериального давления (САД) в обеих группах, более выраженное в группе АЗМ/ХТД (рис. 2). Через 12 нед 92% пациентов первой группы и 78% пациентов второй группы достигли целевого офисного АД.

На фоне терапии отмечалось тенденция к улучшению параметров СМАД с большим эффектом в группе АЗМ/ХТД (табл. 3). Через 12 нед 23 (82,1%) пациента группы АЗМ/ХТД достигли целевых значений среднесуточного АД по сравнению с 17 (67,9%) пациентами, получавших ЛОЗ/ГХТ ($\chi^2=3,15$; $p=0,08$).

У пациентов обеих групп через 12 нед выявлено значимое снижение систолического, диастолического и пульсового центрального АД, СРПВ (табл. 4), а также улучшение статуса гидратации (рис. 3).

В обеих группах через 12 нед отмечено значимое снижение уровня НУП и увеличение толерантности к физической нагрузке в первой группе пациентов (табл. 5).

Table 1. Baseline characteristics

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Параметр	АЗМ/ХТД (n=28)	ЛОЗ/ГХТ (n=28)
Женщины, n (%)	17 (61)	16 (57)
Возраст, лет	71,7±8,1	72,0±7,0
ИМТ, кг/м ²	30,0±5,1	30,8±4,9
ФП, n (%)	11 (39,0)	10 (36,0)
Ожирение, n (%)	15 (54,4)	14 (50,0)
СД 2-го типа, n (%)	10 (35,7)	8 (28,0)
САД/ДАД, мм рт. ст.	159±18 / 87±12	158±17 / 85±13
Гемоглобин, г/л	130,6±17,7	128,1±15,6
СКФ, мл/мин/1,73 м ³	55,0±14,5	58,7±17,6
Натрий, ммоль/л	139 [137; 147]	140 [136; 149]
Калий, ммоль/л	4,7±0,7	4,5±0,6
Мочевая кислота, ммоль/л	362±69	359±73
Глюкоза, ммоль/л	5,4±1,1	5,2±1,2
NT-proBNP, пг/мл	300 [199; 669]	298 [180; 590]
ФВ ЛЖ, %	62 [55; 64]	60 [56; 62]
Данные представлены в виде M±SD или Me [25%; 75%], если не указано иное		
ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела,		
ФП – фибрилляция предсердий, САД – систолическое артериальное давление,		
СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), ФВ ЛЖ – фракция выброса левого		
желудочка		

Table 2. Echocardiographic parameters

Таблица 2. Эхокардиографические параметры
в изучаемых группах

Параметр	АЗМ/ХТД (n=28)	ЛОЗ/ГХТ (n=28)
СДЛА, мм рт. ст.	26±9	27±9
иОЛП, мл/м ²	27 [18; 31]	24 [18; 30]
иОЛП>34, n (%)	12 (42,9)	11 (39,3)
КГЛЖ, n (%)	24 (85,7)	25 (89,3)
КРЛЖ, n (%)	4 (14,3)	3 (10,7)
е' латеральный, м/с	6,0 [5,8; 7,0]	7,0 [6,0; 7,3]
е' септальный, м/с	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 7,0]
Е/е'	10,0 [8,1; 12,0]	11,0 [9,0; 13,0]
GLS, %	-16 [-18; -15]	-16 [-19; -14]
GLS<-20%, n (%)	25 (89,3)	24 (85,7)

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

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, иОЛП – индексированный объем левого предсердия, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка, Е/е' – индекс диастолического наполнения левого желудочка, GLS – продольная систолическая деформация

Обсуждение

Выполненное нами исследование подтвердило более выраженную эффективность комбинация АЗМ/ХТД по сравнению с ЛОЗ/ГХТ в снижении как офисного АД, так и суточного периферического АД у пациентов с АГ и СНсФВ.

В двойном слепом рандомизированном много-центровом исследовании продемонстрировано преимущество фиксированной комбинации АЗМ/ХТД по сравнению с комбинацией олмесартана медоксомила/ГХТ в снижении САД и ДАД [30]. Через 12 нед в группе АЗМ/ХТД отмечено снижение офисных САД (на 43 мм рт.ст.) и ДАД (на 19 мм рт.ст.), а также динамика САД и ДАД по данным СМАД (соответственно на 34 и 19 мм рт.ст.), что согласуется с нашими данными.

В исследовании Ж.Д. Кобалава и соавт. [21] было продемонстрировано, что комбинация АЗМ/ХТД по сравнению с комбинацией АЗМ/индапамид-ретард сопровождалась более выраженным антигипертензивным эффектом в отношении клинического периферического АД, а также нормализацией суточного профиля АД. Показано, что уровни среднесуточного АД<130/<80 мм рт.ст. достигли 40% пациентов, получавших терапию комбинацией АЗМ/ХТД по сравнению с 32% пациентов, получавшими комбинацию АЗМ/индапамид-ретард (p<0,05) [21].

В нашем исследовании через 12 нед 82% пациентов группы АЗМ/ХТД достигли уровня среднесуточного АД<130/<80 мм рт.ст. по сравнению с 67% пациентов группы ЛОЗ/ГХТ (p<0,05). Целевого офисного АД через 12 нед достигли 92% пациентов первой группы и 78% пациентов второй группы.

Имеются данные о значимом снижении офисного и суточного центрального САД и улучшение показателей

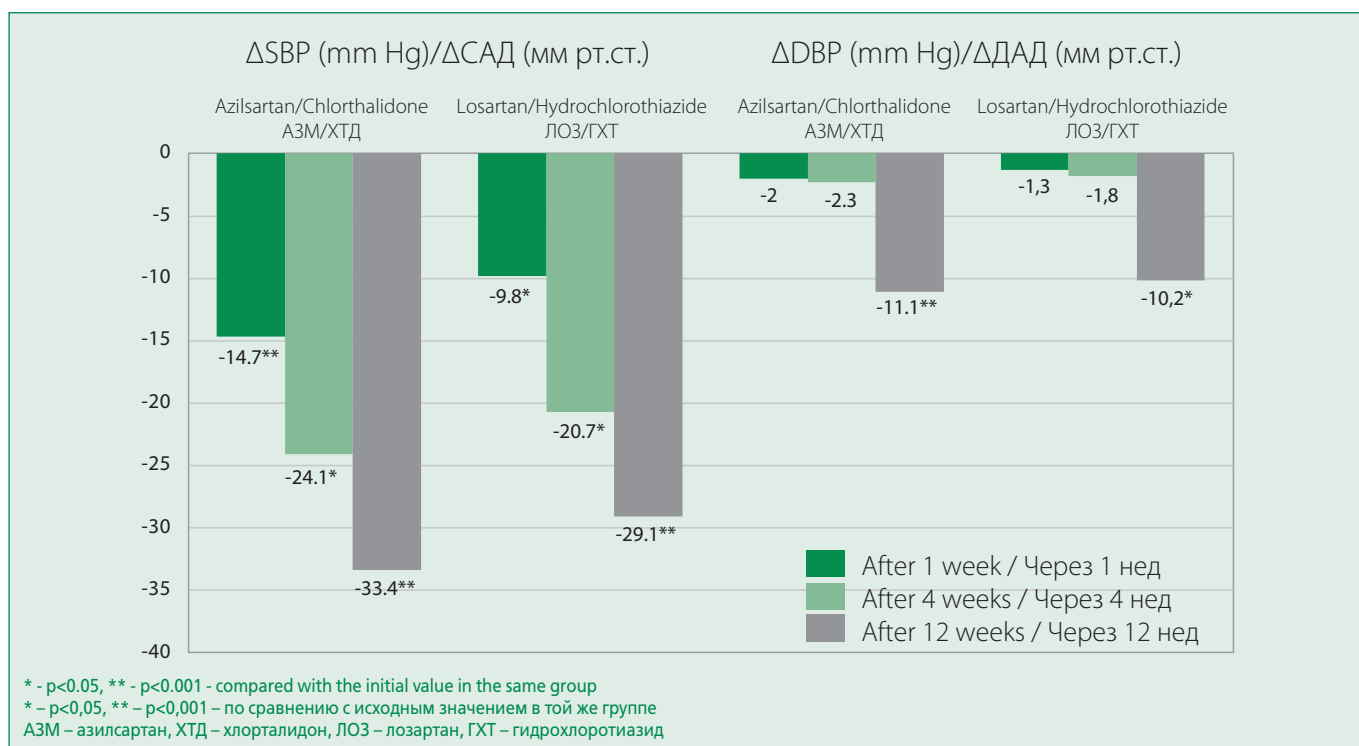


Figure 2. Change in office systolic and diastolic blood pressure

Рисунок 2. Динамика офисного АД в изучаемых группах

Table 3. Changes in parameters of daily monitoring of blood pressure

Таблица 3. Динамика показателей СМАД в изучаемых группах

Параметры	АЗМ/ХТД (n=28)			ЛОЗ/ГХТ (n=28)		
	Исходно	12 нед	p	Исходно	12 нед	p
САД _{сут} , мм рт.ст.	152±20	128±17	<0,000	151±22	133±16	<0,001
САД _{день} , мм рт.ст.	156±19	134±13	<0,000	155±20	137±16	<0,001
САД _{ночь} , мм рт.ст.	140±19	122±11	<0,001	140±20	125±13	0,002
ДАД _{сут} , мм рт.ст.	84±8	73±6	<0,001	85±10	76±9	<0,001
ДАД _{день} , мм рт.ст.	85±9	75±10	<0,001	88±10	79±11	0,002
ДАД _{ночь} , мм рт.ст.	80±7	69±8	<0,001	78±10	71±7	0,004

Данные представлены в виде M±SD

САД_{сут} – 24-часовое систолическое артериальное давление, ДАД_{сут} – 24-часовое диастолическое артериальное давление, САД_{день} – среднеедневное систолическое артериальное давление, ДАД_{день} – среднеедневное диастолическое артериальное давление, САД_{ночь} – средненочное систолическое артериальное давление, ДАД_{ночь} – средненочное диастолическое артериальное давление

Table 4. Changes in parameters of central blood pressure and arterial stiffness

Таблица 4. Динамика параметров центрального АД и артериальной ригидности в изучаемых группах

Параметры	АЗМ/ХТД (n=28)			ЛОЗ/ГХТ (n=28)		
	Исходно	12 нед	p	Исходно	12 нед	p
цСАД, мм рт.ст.	145±17	125±15	<0,001	146±17	131±14	<0,001
цДАД, мм рт.ст.	85±7	70±10	<0,000	83±8	76±11	0,009
цПД, мм рт.ст.	56±13	50±5	<0,001	54±12	51±7	0,258
СРПВ, м/с	11,7±1,7	9,0±1,1	<0,000	11,9±1,8	9,4±1,8	<0,001

Данные представлены в виде M±SD

цСАД – центральное систолическое артериальное давление, цДАД – центральное диастолическое артериальное давление, цПД – центральное пульсовое давление, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны



Figure 3. Change in hydration status in study groups

Рисунок 3. Динамика статуса гидратации в изучаемых группах

Table 5. Changes in NT-proBNP level and 6MWT distance

Таблица 5. Динамика NT-proBNP и 6МХ в изучаемых группах

Параметры	АЗМ/ХТД (n=28)			ЛОЗ/ГХТ (n=28)		
	Исходно	12 нед	p	Исходно	12 нед	p
NT-proBNP, пг/мл	300 [199; 669]	156 [157; 448]	0,003	298 [180; 590]	194 [140; 360]	0,006
ТШХ, м	317 [210; 398]	380 [247; 455]	0,006	320 [212; 400]	361 [240; 430]	0,050

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]
ТШХ – тест шестиминутной ходьбы

артериальной ригидности у пациентов с неконтролируемой АГ и СД 2 типа [31].

В нашем исследовании АГТ применение фиксированной комбинации АЗМ/ХТД по сравнению с комбинацией ЛОЗ/ГХТ сопровождалась улучшением, в том числе, показателей центрального АД, что было также показано в исследовании Н.Б. Перепеч и соавт. у пациентов с АГ и метаболическим синдромом [32]. Также продемонстрирована эффективность и безопасность АЗМ у пациентов с метаболическими нарушениями в исследовании CONSTANT [33].

На сегодняшний день имеется большая доказательная база, демонстрирующая значение ХТД в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. В исследовании MRFIT впервые показана клиническая польза ХТД при сравнении с ГХТ [34], снижение смертности от ишемической болезни сердца на 58,2% в группе пациентов, принимавших ХТД, а также снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на 21% при сравнении с пациентами, получавшими ГХТ (отношение рисков 0,79; 95% доверительный интервал 0,68-0,92; $p=0,0016$) [35].

В нашем исследовании у пациентов с АГ и СНсФВ на фоне терапии фиксированной комбинацией АЗМ/ХТД при сравнении с терапией ЛОЗ/ГХТ отмечены более выраженное увеличение проходимой дистанции в ТШХ, снижение уровня NT-proBNP и достижение статуса эуволемии по данным БИВА. В ряде клинических исследований подтверждено, что при приеме АГТ уменьшается частота развития СНсФВ [6,35,36].

References / Литература

- Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017;14(10):591-602. DOI:10.1038/nrcardio.2017.65.
- Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and Heart Failure. Heart Fail Clin. 2019;15(4):531-41. DOI:10.1016/j.hfc.2019.06.007.
- Gladden JD, Chananine AH, Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Annu Rev Med. 2018;69:65-79. DOI:10.1146/annurev-med-041316-090654.
- Tadic M, Cuspidi C, Frydas A, Grassi G. The role of arterial hypertension in development heart failure with preserved ejection fraction: just a risk factor or something more? Heart Fail Rev. 2018;23(5):631-9. DOI:10.1007/s10741-018-9698-8.
- Mareev VYu, Danielyan MO, Belenkov YuN. Comparative characteristics of patients with CHF in relation to the value of injection fraction by data from the Russian multicenter study EPOCH A CHF: once more about the problem of CHF with preserved left ventricular systolic function. Heart Failure Journal. 2006;7(4):164-71 (In Russ.) [Мареєв В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА О ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(4):164-71].

Ограничения исследования. Ограничения нашего исследования связаны с небольшой выборкой пациентов и относительно коротким сроком наблюдения в течение 12 нед.

Очевидна необходимость крупного рандомизированного клинического исследования, в котором бы изучали эффективность фиксированной комбинации АЗМ/ХТД в отношении функционального состояния и прогноза у пациентов с СНсФВ.

Заключение

У пациентов с АГ и СНсФВ терапия фиксированной комбинацией АЗМ/ХТД при сравнении с терапией ЛОЗ/ГХТ привела к более выраженному снижению суточного и периферического АД, центрального АД, уровня NTproBNP, увеличению дистанции при прохождении ТШХ и достижению статуса эуволемии, что позволяет рекомендовать применение комбинации АЗМ/ХЛТ у пациентов с СНсФВ, имеющих неконтролируемую или нелеченную АГ.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Российского университета дружбы народов.

Funding: The study was performed with the support of the Peoples Friendship University of Russia.

- Pfeffer MA. Heart Failure and Hypertension: Importance of Prevention. Med Clin North Am. 2017;101(1):19-28. DOI:10.1016/j.mcna.2016.08.012.
- Piepoli MF, Adamo M, Barison A, et al. Preventing heart failure: a position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Heart Fail. 2022 Jan;24(1):143-68. DOI:10.1002/ehj.2351.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288(23):2981-97. DOI:10.1001/jama.288.23.2981.
- Grimm RH, Davis BR, Piller LB, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Heart failure in ALLHAT: did blood pressure medication at study entry influence outcome? J Clin Hypertens (Greenwich). 2009;11(9):466-74. DOI:10.1111/j.1751-7176.2009.00149.x.
- Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Circulation. 2008;118(22):2259-67. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.762229.

11. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2015;28(12):1453-63. DOI:10.1093/ajh/hpv050.
12. Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, Dharmadikari SK, et al. Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(4):379-89. DOI:10.1016/j.jacc.2015.10.083.
13. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*. 2006;47(3):352-8. DOI:10.1161/01.HYP.0000203309.07140.d3.
14. Sica D, White WB, Weber MA, et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(7):467-72. DOI:10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x.
15. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res*. 2012; 35(5):552-8. DOI:10.1038/hr.2012.8.
16. Bakris GL, Sica D, Weber M, et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(2):81-8. DOI:10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x.
17. White WB, Weber MA, Sica D, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension*. 2011;57(3):413-20. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163402.
18. Wang JG, Zhang M, Feng YQ, et al. Is the newest angiotensin-receptor blocker azilsartan medoxomil more efficacious in lowering blood pressure than the older ones? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(5):901-14. DOI:10.1111/jch.14227.
19. Nedogoda SV, Chumachek EV, Tsoma VV, et al. Effectiveness of insulin resistance correction and the adipokines level reduction in patients with arterial hypertension in comparison with other ARBs. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(1):70-9 (In Russ.) [Недорога С.В., Чумачек Е.В., Цома В.В., и др. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами. *Российский Кардиологический Журнал*. 2019;(1):70-9]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-1-70-79.
20. Bakris GL, Sica D, White WB, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med*. 2012;125(12):1229.e1-1229.e10. DOI:10.1016/j.amjmed.2012.05.023.
21. Kobalava ZD, Kulakov VV, Goreva LA, Villevalde SV. Comparative analysis of antihypertensive effects of chlorthalidone and indapamide-retard in combination with azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(6):122-30 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Кулаков В.В., Горева Л.А., Виллеальде С.В. Сравнительные антигипертензивные эффекты хлорталидона и индапамида-ретард в комбинации с азилсартаном медоксомил у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский Кардиологический Журнал*. 2019;(6):122-30]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-6-122-130.
22. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16. DOI:10.1056/NEJMoa1511939.
23. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. DOI:10.1093/eurheartj/ehz641.
24. Lancellotti P, Pelliccia PA, Budts W, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(11):1191-1229. DOI:10.1093/ehjci/jew190.
25. Mamatov BM, Villevalde SV, Klimenko AS, Kobalava ZD. Bioimpedance vector analysis for detecting subclinical congestion in patients with decompensated heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;25(5):45-9 (In Russ.) [Маматов Б.М., Виллеальде С.В., Клименко А.С., Кобалава Ж.Д. Значение биоимпедансного векторного анализа в диагностике субклинического застоя крови у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2016;25(5):45-9].
26. Park CS, Lee SE, Cho HJ, et al. Body fluid status assessment by bio-impedance analysis in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Korean J Intern Med*. 2018;33(5):911-21. DOI:10.3904/kjim.2016.358.
27. Parrinello G, Paterna S, Di Pasquale P, et al. The usefulness of bioelectrical impedance analysis in differentiating dyspnea due to decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2008;14(8):676-86. DOI:10.1016/j.cardfail.2008.04.005.
28. Alves FD, Souza GC, Aliti GB, et al. Dynamic changes in bioelectrical impedance vector analysis and phase angle in acute decompensated heart failure. *Nutrition*. 2015;31(1):84-9. DOI:10.1016/j.nut.2014.05.004.
29. Koell B, Zotter-Tufaro C, Duca F, et al. Fluid status and outcome in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2017;230:476-481. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.12.080.
30. Cushman WC, Bakris GL, White WB, et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. *Hypertension*. 2012;60(2):310-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188284.
31. Starostina E, Troitskaya E, Kulakov V, et al. Azilsartan medoxomil decreases 24-h central BP and arterial stiffness in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2017;35 (e-Supplement 2): e106.
32. Skibitskiy VV, Fendrikova AV, Sirotenko DV, et al. Chronotherapeutic aspects of the efficacy of combination treatment with azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Kardiologiya*. 2016;56(10):35-40 (In Russ.) [Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Сиротенко Д.В., и др. Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Кардиология*. 2016;56(10):35-40]. DOI:10.18565/cardio.2016.10.35-40.
33. Perepech NB, Chazova IE, Zhernakova JuV. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil in various doses in patients with metabolic disorders. *Systemic Hypertension*. 2021;18(3):130-9 (In Russ.) [Перепеч Н.Б., Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени участников исследования. Эффективность и безопасность азилсартана медоксомила в различных дозах и режимах назначения у пациентов с метаболическими нарушениями по данным исследования CONSTANT. *Системные Гипертензии*. 2021;18(3):130-9]. DOI:10.26442/2075082X.2021.3.201078.
34. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group*. *JAMA*. 1979;242(23):2562-71.
35. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1990;82(5):1616-28. DOI:10.1161/01.cir.82.5.1616.
36. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation*. 2020;141(12):1001-26. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.

About the Authors/Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]

ORCID 0000-0003-1126-4282

Сафарова Айтен Фуад кызы [Ayten F. Safarova]

ORCID 0000-0003-2412-5986

Гудиева Хяди Магометовна [Khyadi M. Gudieva]

ORCID 0000-0002-5330-8178

Маркова Мария Александровна [Maria A. Markova]

ORCID 0000-0001-6409-4075

Петросян Ануш Егоровна [Anush E. Petrosyan]

ORCID 0000-0002-2112-864X

Антитромботическая терапия и ближайший прогноз тромбоэмболии легочной артерии в рутинной клинической практике (данные регионального сосудистого центра Рязанской области)

Никулина Н.Н.¹, Тереховская Ю.В.^{2*}, Якушин С.С.¹

¹ Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

² Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань, Россия

Цель. Провести анализ антитромботической терапии и ближайшего прогноза у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в рутинной клинической практике.

Материалы и методы. В течение 13 мес наблюдения (2018-2019 гг.) в рамках российского регистра «СИРЕНА» в исследование включались пациенты (n=103) с верифицированной ТЭЛА, госпитализированные в региональный сосудистый центр.

Результаты. Тромболитическая терапия проведена у 63 пациентов (61,2% от выборки), из них у 48 (76,2%) – без наличия показаний. В этих случаях основанием для выполнения терапии наиболее часто были результаты оценки по шкале PESI (n=17), и/или значимый объем поражения русла легочной артерии (n=10), и/или выраженная одышка (n=3), и/или наличие тромба в правых отделах сердца или глубоких венах нижних конечностей (n=2), кроме того, в ряде медицинских карт указана причина «по жизненным показаниям» (n=6), или данные отсутствовали (n=10). Пациенты, которым выполнен тромболизис, имели больший объем поражения легочного русла, более выраженные признаки дыхательной недостаточности и перегрузки правых отделов сердца, а также меньшую давность клинических проявлений. Антикоагулянтная терапия применялась в 94,2% случаев, из них у 90,3% пациентов на старте использовались парентеральные формы, в дальнейшем преимущественно применялись прямые пероральные антикоагулянты, частота назначения варфарина составила всего 5,8% случаев. Кровотечения зарегистрированы у 19,4% пациентов (значимые – у 11,7%). Рецидив ТЭЛА после постановки диагноза и начала терапии наблюдался в 4 случаях (3,9%). Госпитальная летальность составила 9,7%. Предикторами неблагоприятного прогноза являлись госпитализация с иным диагнозом (отношение рисков [OR] 16,2; p=0,001), пожилой возраст (OR 10,1; p=0,028), нестабильная гемодинамика (OR 7,6; p=0,002), хроническая болезнь почек С3-5 (OR 5,6; p=0,03), наличие в анамнезе инсульта (OR 5,3; p=0,016) и хронической сердечной недостаточности (OR 3,9; p=0,035).

Заключение. В современной клинической практике показания к тромболизису зачастую отличаются от рекомендуемых, что приводит к росту числа кровотечений и нивелированию положительного влияния на прогноз. Увеличивают риск ранней смертности такие факторы, как пожилой возраст, хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий, перенесенный инсульт, хроническая болезнь почек, нестабильность гемодинамики, госпитализации с другим первичным диагнозом, необходимость применения оксигенотерапии.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, антитромботическая терапия, прогноз.

Для цитирования: Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В., Якушин С.С. Антитромботическая терапия и ближайший прогноз тромбоэмболии легочной артерии в рутинной клинической практике (данные регионального сосудистого центра Рязанской области). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):135-142. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-13.

Antithrombotic Therapy and the Nearest Forecast of Pulmonary Embolism in Routine Clinical Practice (Data of the Regional Vascular Center of the Ryazan Region)

Nikulina N.N.¹, Terekhovskaya Yu.V.², Yakushin S.S.¹

¹ Ryazan State Medical University, Russia, Ryazan

² Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary, Russia, Ryazan

Aim. To perform the analysis of antithrombotic therapy and immediate prognosis in patients with pulmonary embolism (PE) in routine clinical practice.

Materials and methods. During 13 months of follow-up (2018-2019) within the framework of the Russian SIRENA registry, the study included patients (n=103) with verified PE who were hospitalized at the regional vascular center.

Main results. Thrombolytic therapy was performed in 63 patients (61.2% of the sample), of which 48 (76.2%) had no indications. In these cases, the most common reason for performance was the results of the PESI score (n=17) and/or a significant amount of damage to the pulmonary artery (n=10) and/or severe shortness of breath (n=3) and/or the presence of a thrombus in the right parts of the heart or deep veins of the lower extremities (n=2), in addition, in a number of medical records, the cause is indicated as "for health reasons" (n=6) or there were no data (n=10). Patients who underwent thrombolysis had a larger volume of pulmonary lesions, more pronounced signs of respiratory failure and overload of the right heart, as well as a shorter duration of clinical manifestations. Anticoagulant therapy was used in 94.2% of cases, of which 90.3% of patients used parenteral forms at the start, then direct oral anticoagulants were mainly used, the frequency of warfarin prescription was only 5.8% of cases. Bleeding was registered in 19.4% of patients (significant – in 11.7%). PE recurrence after diagnosis and initiation of therapy was observed in 4 cases (3.9%). Hospital mortality was 9.7%. Predictors of poor prognosis were hospitalization with a different diagnosis (risk ratio [RR] 16.2; p=0.001), advanced age (RR 10.1; p=0.028), unstable hemodynamics (RR 7.6; p=0.002), chronic kidney disease C3-5 (RR 5.6; p=0.03), history of stroke (RR 5.3; p=0.016) and chronic heart failure (RR 3.9; p=0.035).

Conclusion. In modern clinical practice, the indications for thrombolysis often differ from those recommended, which leads to an increase in the number of bleeding and leveling of the positive effect on the prognosis. Factors such as advanced age, chronic heart failure and atrial fibrillation, stroke, chronic kidney disease, hemodynamic instability, hospitalizations with a different primary diagnosis, and the need for oxygen therapy increase the risk of early mortality.

Key words: pulmonary embolism, PE, antithrombotic therapy, prognosis.

For citation: Nikulina N.N., Terekhovskaya Yu.V., Yakushin S.S. Antithrombotic Therapy and the Nearest Forecast of Pulmonary Embolism in Routine Clinical Practice (Data of the Regional Vascular Center of the Ryazan Region). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):135-142. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-13.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Shera_11.11@mail.ru

Received/Поступила: 06.04.2022

Accepted/Принята в печать: 18.04.2022

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и вносит существенный вклад в структуру смертности населения [1]. В научных работах ТЭЛА нередко рассматривается в рамках синдрома венозных тромбоэмболических осложнений. В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра ТЭЛА не имеет собственного шифра, что не позволяет вычленить клинические случаи с ней из баз данных медицинских учреждений и провести их анализ [2]. В связи с этим до изменений принципов статистической разработки ТЭЛА наиболее удобным инструментом для изучения ее клинического профиля будут оставаться регистры. За рубежом накоплен достаточный опыт таких исследований, однако их результаты существенно различаются [3-5].

Данная работа выполнена в одном из региональных сосудистых центров г. Рязани в рамках отечественного регистра ТЭЛА «СИРЕНА» (Российский РЕгистр пациентов с тромбоэмболией легочной Артерии; RusSlan REgistry of pulmoNary embolism) [6,7].

Цель исследования – провести анализ антитромботической терапии и ближайшего прогноза у пациентов с ТЭЛА в рутинной клинической практике.

Материал и методы

Исследование выполнено по протоколу регистра «Сирена» [6,7]. Получено одобрение локального этического комитета при Рязанском областном клиническом кардиологическом диспансере (ГБУ РО ОККД) г. Рязани (протокол заседания №9 от 19.09.2018 г.).

В регистр включались пациенты с ТЭЛА, проходившие стационарное лечение в одном из региональных сосудистых центров (ГБУ РО ОККД) г. Рязани с 01.05.2018 г. по 31.05.2019 г. (период включения – 13 мес). Никаких дополнительных вмешательств в ведение пациентов не выполнялось, поэтому пациенты подписывали информированное согласие по стандартным процедурам ГБУ РО ОККД.

Критерии включения: возраст пациентов ≥ 18 лет, госпитализация в указанный период в ГБУ РО ОККД, верифицированный диагноз ТЭЛА (по результатам компьютерной томографии (КТ) с контрастированием легочной артерии или аутопсии). Критериев исключения не предусматривалось.

В рамках регистра проводился анализ клинικο-демографических данных, методов лечения и прогноза на основании медицинских карт стационарного больного.

Также анализировались частота назначения анти-тромботической (тромболитической [ТЛТ] и/или антикоагулянтной [АКТ]) терапии в зависимости от интегральной оценки тяжести ТЭЛА, ее соответствие Клиническим рекомендациям (КР) по диагностике и лечению ТЭЛА, осложнения и возможное влияние на ближайший прогноз. Для проведения интегральной оценки тяжести и риска ранней смерти (ИОТРС) применялась шкала риска 30-дневной смерти PESI (Pulmonary Embolism Severity Index), для оценки тяжести кровотечений – шкала BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [8,9].

Статистический анализ результатов выполнен с помощью пакета программ Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки характера распределения количественных признаков использовался критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде среднего (M) и среднеквадратичного отклонения (SD) для переменных, имеющих нормальный характер распределения или медианы (Me) и межквартильного диапазона [25%; 75%] для переменных, характер распределения которых отличается от нормального.

Статистическую значимость различий в группах для количественных параметров, имеющих нормальный характер распределения, оценивали с помощью критерия Стьюдента, при распределении, отличного от нормального – с помощью критерия Манна-Уитни. Для анализа различий частоты качественных признаков применялся критерий χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу, при $n < 5$ использовался двусторонний критерий Фишера. Для выявления предикторов неблагоприятного прогноза использовался метод регрессионного анализа в моделях Кокса. Заключение о статистической значимости различий принималось при $p < 0,05$.

Результаты

Исходная клинικο-демографическая характеристика и ИОТРС ТЭЛА в анализируемой когорте пациентов ($n=103$) представлены в табл. 1.

В анализируемой когорте ($n=103$) однозначные показания к ТЛТ имели 25 (24,3%) пациентов: 20 па-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with pulmonary embolism depending on the integral risk assessment

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ТЭЛА в зависимости от интегральной оценки риска

Параметры	Риск ранней смерти согласно интегральной оценке тяжести ТЭЛА				Всего (n=103)	p
	Высокий (n=20)	Промежуточный/высокий (n=13)	Промежуточный/низкий (n=50)	Низкий (n=20)		
Возраст, лет	60 [47; 72]	66 [58; 71]	66 [58; 79]	48 [35; 61]	63 [52; 74]	<0,001
Женщины, n (%)	15 (75,0)	5 (38,5)	32 (64,0)	11 (55,0)	63 (61,2)	0,574
ВТЭ в анамнезе, n (%)	4 (20,0)	2 (23,1)	8 (16,0)	6 (30,0)	21 (20,4)	1,000
ССЗ в анамнезе, n (%)	14 (70,0)	12 (92,3)	46 (92,0)	10 (50,0)	82 (79,6)	1,000
ЗНО в анамнезе, n (%)	2 (10,0)	2 (15,4)	14 (28,0)	0 (0,0)	18 (17,5)	0,715
Иной первичный диагноз, n (%)	9 (45,0)	2 (15,4)	13 (26,0)	3 (15,0)	27* (26,2)	0,108
САД, мм рт.ст.	103 [83; 110]	110 [100; 140]	130 [120; 150]	133 [120; 140]	130 [106; 140]	<0,001
SpO ₂ , %	88 [80; 95]	91 [84; 95]	90 [88; 95]	94 [92; 97]	92 [88; 95]	0,042
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	53,3±23,5	70,4±17,8	63,2±23,0	70,0±18,8	63,5±22,3	0,071
Дилатация правого желудочка, n (%)	15 (75,0)	13 (100,0)	37 (74,0)	9 (45,0)	74 (71,9)	0,003
СДЛА, мм рт.ст.	63 [57; 72]	75 [56; 87]	60 [51; 71]	58 [41; 75]	60 [52; 75]	0,371
Объем поражения, %	85 [70; 88]	90 [68; 90]	70 [55; 85]	50 [25; 75]	72 [50; 88]	0,020

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

*у 3 из 27 индексное событие развилось в стационаре

SpO₂ – сатурация кислорода, ВТЭ – венозные тромбозы, ЗНО – злокачественные новообразования, САД – систолическое артериальное давление, СДЛА – среднее давление в легочной артерии, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии

циентов очень высокого риска, 4 – исходно промежуточного и 1 – исходно низкого риска, но с последующим с ухудшением гемодинамики (табл. 2). Однако ТЛТ была выполнена 63 (61,2%) пациентам, в т.ч. 48 (46,6%) – без наличия показаний согласно КР, причем, не только пациентам промежуточного/высокого (n=10) и промежуточного/низкого риска (n=30), но и пациентам низкого (n=8) риска по ИОТРС. В результате без наличия показаний по критериям КР ТЛТ была выполнена в 76,2% от всех случаев ТЛТ, или в 46,6% – от анализируемой всей выборки пациентов с ТЭЛА.

В 10 случаях у пациентов, относящихся к группе высокого риска, тромболизис не был проведен при наличии показаний. Из них в 3 случаях диагноз ТЭЛА установлен только по результатам аутопсии, в 1 случае тромболизис был проведен более чем за сутки до госпитализации в ГБУ РО ОКД по поводу подозрения на инфаркт миокарда, в 2 случаях в медицинских картах были зарегистрированы противопоказания к ТЛТ, определяющие высокий риск кровотечения. В оставшихся 4 случаях результаты анализа медицинских карт не позволяют судить о причинах, по которым ТЛТ не проводилась.

Согласно данным медицинских карт пациентов, в случаях проведения ТЛТ без показаний (n=48; 46,6%), основанием для выполнения были результаты оценки по шкале PESI (n=17) и/или значимый объем поражения русла легочной артерии (n=10), и/или выраженная одышка (n=3), и/или наличие тромба в правых

отделах сердца или глубоких венах нижних конечностей (n=2). В ряде медицинских карт указана причина «по жизненным показаниям» (n=6), или данные отсутствуют (n=10). В целом в анализируемой когорте был зарегистрирован достаточно высокий объем поражения русла легочной артерии (75% [67; 90]) и высокая частота выявления тромба в правых отделах сердца или глубоких венах нижних конечностей, сохраняющегося на момент верификации состоявшейся ТЭЛА (54,4%).

В результате пациентов, которым была проведена ТЛТ, отличали: более высокая частота дыхания, более низкая сатурация, большая распространенность дилатации правого желудочка (т.е. результаты по ИОТРС были ожидаемо тяжелее), но также они имели больший объем поражения бассейна легочной артерии (основание выполнения ТЛТ в медицинских картах), меньшую продолжительность времени «сиптом-диагноз», больший индекс массы тела и меньшую частоту недавних хирургических вмешательств (табл. 3).

Из тромболитиков в 47 случаях из 63 (74,6%) применялась стрептокиназа, еще в 16 случаях (25,4%) – алтеплаза.

АКТ в острый период ТЭЛА применялась у 97 из 103 (94,2%) пациентов. Случаи неприменения АКТ объясняются смертью пациентов (n=5, из них у 2 диагноз установлен на аутопсии) и развитием значимого кровотечения (n=1). В подавляющем большинстве (90,3%) случаев АКТ начиналась с парентеральных препаратов. Нефракционированный гепарин получали

Table 2. Antithrombotic therapy depending on the integrated assessment of the severity of pulmonary embolism
Таблица 2. Антитромботическая терапия в зависимости от интегральной оценки тяжести ТЭЛА

Параметры	Риск ранней смерти согласно интегральной оценке тяжести ТЭЛА				Всего (n=103)	p
	Высокий (n=20)	Промежуточный/ высокий (n=13)	Промежуточный/ низкий (n=50)	Низкий (n=20)		
Тромболитическая терапия						
Выполнена ТЛТ, n (%)	10 (50,0)	11 (84,6)	33 (66,0)	9 (45,0)	63 (61,2)	0,990
Показания к ТЛТ, n (%)	20 (100,0)	1 (7,7)	3 (6,0)	1 (5,0)	25 (24,3)	<0,001
Тромб в правых отделах сердца или ГВНК, n (%)	8 (40,0)	8 (61,5)	32 (64,0)	8 (40,0)	56 (54,4)	0,980
Выполнена ТЛТ при наличии показаний, n (%)	10 из 20 (50,0)	1 из 1 (100,0)	3 из 3 (100,0)	1 из 1 (100,0)	15 из 25 (60,0)	<0,001
Отсутствие показаний к ТЛТ, n (%)	0	12 (92,3)	47 (94,0)	19 (95,0)	78 (75,7)	<0,001
Выполнена ТЛТ без наличия показаний, n (%)	0	10 (83,3)	30 (63,8)	8 (42,1)	48 (61,5)	0,096
Объем поражения в случаях, когда выполнено ТЛТ без наличия показаний, %	-	90 [85; 96]	75 [65; 87]	78 [62; 89]	75 [67;90]	0,950
Нарушение КР по ТЛТ, n (%)	10 (50,0)	10 (76,9)	30 (60,0)	8 (40,0)	58 (56,3)	0,360
Антикоагулянтная терапия в остром периоде ТЭЛА						
Любой вид АК, n (%) в т.ч.	20 (100,0)	13 (100,0)	49 (98,0)	20 (100,0)	102 (99,0)	1,000
- Парентеральные	18 (90,0)	11 (84,6)	40 (80,0)	16 (80,0)	85 (82,5)	1,000
- Варфарин	1 (5,0)	0	4 (8,0)	1 (5,0)	6 (5,8)	0,710
- ПОАК, в т.ч.	9 (45,0)	10 (76,9)	42 (84,0)	17 (85,0)	78 (75,7)	1,000
• ривароксабан, n (%)	9 (45,0)	8 (61,5)	40 (80,0)	17 (85,0)	74 (71,9)	0,008
• дабигатран, n (%)	1 (5,0)	2 (15,4)	1 (2,0)	0	4 (3,9)	0,140
• апиксабан, n (%)	0	0	1 (2,0)	0	1 (1,0)	0,250
Осложнения антитромботической терапии						
Кровотечения, n (%) в т.ч.	7 (35,0)	2 (15,4)	8 (16,0)	3 (15,0)	20 (19,4)	0,170
• значимые	4 (20,0)	2 (15,4)	5 (10,0)	1 (5,0)	12 (11,7)	1,000
• при ТЛТ	5 (50,0)	2 (16,7)	8 (24,2)	1 (11,1)	16 (25,0)	1,000
Кровотечения в случаях выполнения ТЛТ без показаний, n (%)	0 (0,0)	3 (30,0)	4 (13,3)	1 (12,5)	8 (16,7)	0,770
Исходы						
Летальный исход, n (%)	6 (30,0)	2 (15,4)	2 (4,0)	0	10 (9,7)	0,002
Продолжительность госпитализации при летальных случаях, ч	58 [24;100]	30 [15;44]	97 [19;174]	-	46 [19;100]	1,000
Продолжительность госпитализации для пациентов, живых на момент выписки, дни	14 [11;17]	16 [15;19]	15 [13;17]	15 [14;19]	15 [13;18]	0,390
Рецидив ТЭЛА в стационаре, n (%)	2 (10,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (5,0)	4 (3,9)	0,240
Данные представлены в виде Me [25%; 75%] или M±SD, если не указано иное						
АК – антикоагулянт, ГВНК – глубокие вены нижних конечностей, КР – клинические рекомендации, ПОАК – пероральные антикоагулянты, ТЛТ – тромболитическая терапия, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии						

52 (50,5%) пациента. Низкомолекулярные гепарины применялись у 77 (74,8%) пациентов, в т.ч. эноксапарин натрия (n=75), надропарин кальция (n=2).

Среди пероральных антикоагулянтов (n=85; 82,6%) преимущественно назначался ривароксабан (71,9%), второе место занимал варфарин (5,8%), третье – дабигатран (3,9%). Аликсабан был назначен только одному пациенту (промежуточного/низкого риска по ИОТРС, после проведения ТЛТ) – 1,0%. Из 7 пациентов, получающих варфарин, только у двух за время

госпитализации были достигнуты целевые значения МНО.

В 63 случаях выполнения ТЛТ профиль использования АКТ был следующий: АКТ в целом – 60 (95,2% от получивших ТЛТ) случаев, старт с парентеральных препаратов – 60 (95,2%), ривароксабан – 48 (76,2%), варфарин – 3 (4,7%), дабигатран – 2 (3,2%), аликсабан – 1 (1,6%). В 40 случаях отсутствия ТЛТ: АКТ в целом – 37 из 40 (92,5%) случаев, старт с парентеральных препаратов – 33 (82,5%), ривароксабан –

Table 3. Clinical and demographic characteristics and prognosis of patients with pulmonary embolism who received and did not receive thrombolytic therapy

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика и прогноз пациентов с ТЭЛА, получивших и не получивших тромболитическую терапию

Параметры	Тромболитическая терапия		Всего (n=103)	p
	выполнена (n=63)	не выполнена (n=40)		
Демографические и антропометрические показатели				
Возраст, лет	61 [53;74]	65 [48;74]	63 [52;74]	0,96
Женщины, n (%)	39 (61,9)	24 (60,0)	63 (61,2)	1,0
ИМТ, кг/м²	32,0±6,4	29,0±6,4	31,4±6,7	0,006
Анамнез, жалобы и диагноз				
Недавняя операция, n (%)	4 (6,4)	9 (22,5)	13 (12,6)	0,03
ЗНО, n (%)	11 (17,5)	7 (17,5)	18 (17,5)	0,79
ХСН, n (%)	13 (20,6)	16 (40,0)	29 (28,2)	0,057
Время симптомы-диагноз, дни	3 [1;8]	7 [2;10]	4 [1;10]	0,06
Одышка, n (%)	61 (96,8)	35 (87,5)	96 (93,2)	0,12
Синкопальное состояние, n (%)	21 (33,3)	10 (25,0)	31 (30,1)	0,5
ТЭЛА указана в первичном диагнозе, n (%)	48 (76,2)	28 (70,0)	76 (73,8)	0,64
Данные обследования				
САД, мм рт.ст.	130 [106;150]	120 [105;130]	130 [106;140]	0,08
ЧСС, уд/мин	100 [85;114]	92 [85;115]	100 [85;114]	0,69
Нестабильная гемодинамика, n (%)	10 (15,9)	10 (25,0)	20 (19,4)	0,38
ЧДД, мин⁻¹	26 [22;32]	20 [18;28]	24 [20;32]	0,008
SaO₂, %	91 [88;94]	95 [92;96]	92 [88;95]	0,01
Повышение уровня тропонинов, n (%)	24 (38,1)	12 (30,0)	36 (35,0)	0,53
СКФ, мл/мин/1,73 м²	64,0±22,0	62,7±23,0	63,5±22,3	0,84
Объем поражения, %	75 [68; 90]	35 [20; 70]	72 [50;88]	<0,001
Дилатация ПЖ, n (%)	51 (81,0)	23 (62,5)	74 (71,9)	0,019
Дисфункция ПЖ, n (%)	14 (22,2)	3 (7,5)	17 (16,5)	0,06
Тромб в правых отделах сердца или ГВНК, n (%)	55 (87,3)	29 (72,5)	84 (81,6)	0,1
СГТК, мм рт. ст.	46 [35;55]	40 [28;50]	43 [31;54]	0,03
PESI, балл	104,1±33,4	98,6±41,4	102,0±36,6	0,22
Исходы				
Койко-дни, дни	15 [13;18]	15 [13;17]	15 [13;18]	0,55
Кровотечения, n (%)	15 (23,8)	5 (12,5)	20 (19,4)	0,21
Рецидив ТЭЛА, n (%)	2 (3,2)	2 (5,0)	4 (3,9)	0,64
Летальный исход, n (%)	4 (6,4)	6 (15,0)	10 (9,7)	0,18
Данные представлены в виде Me [25%; 75%] или M±SD, если не указано иное				
PESI – Pulmonary Embolism Severity Index, SaO2 – сатурация крови, ГВНК – глубокие вены нижних конечностей, ЗНО – злокачественные новообразования, ИМТ – индекс массы тела, ПЖ – правый желудочек, САД – систолическое артериальное давление, СГТК – систолический градиент на трикуспидальном клапане, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений				

26 (65,0%), варфарин – 3 (7,5%), дабигатран – 2 (5,0%), апиксабан – 0.

Одному пациенту был установлен кава-фильтр (в анамнезе – недавно прооперированная опухоль головного мозга). Чрескожные вмешательства не проводились.

Летальный исход за время госпитализации был зарегистрирован в 10 из 103 случаев (9,7%), причем, чаще среди пациентов высокого (30,0%) и промежуточного/высокого (15,4%) риска (p=0,002), тогда как

все пациенты низкого риска по ИОТРС (n=20, 19,4% от выборки) дожили до момента выписки (см. табл. 2).

Кровотечения в 3 раза чаще регистрировались при проведении ТЛТ (p=0,21, см. табл. 3). При этом 8 из 20 случаев кровотечений были зарегистрированы в случаях, когда ТЛТ выполнялась без наличия для нее показаний согласно КР. В 3 из 8 случаев кровотечение имело степень «значимое», но ни в одном из случаев оно не стало непосредственной причиной смерти.

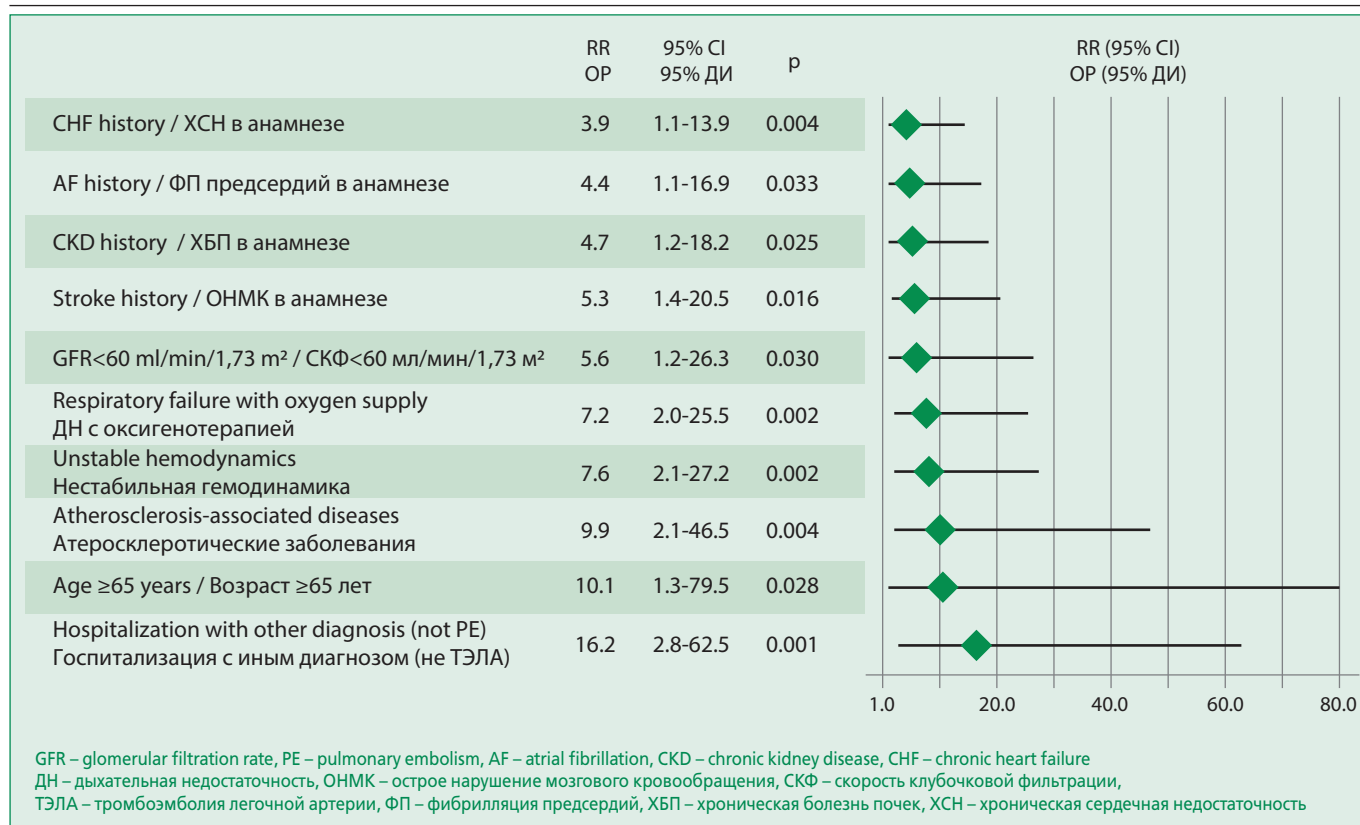


Figure 1. Predictors of poor immediate prognosis in patients with pulmonary embolism

Рисунок 1. Предикторы неблагоприятного ближайшего прогноза у пациентов с ТЭЛА

Также было зарегистрировано 4 случая (3,9% от всей когорты) рецидива ТЭЛА после постановки диагноза и начала АКТ: среди пациентов высокого риска – 2 (в одном случае ТЛТ проводилась ранее), среди пациентов промежуточного/низкого и низкого риска – по 1 (в обоих случаях ТЛТ исходно не проводилась). В 2 случаях рецидив привел к смерти пациентов.

При анализе предикторов летального исхода в стационаре было получено, что наиболее значимым фактором оказался иной диагноз (не «ТЭЛА») при госпитализации, на втором месте оказался возраст ≥ 65 лет, на третьем – атеросклеротические заболевания (рис. 1). В отличие от результатов ИОТРС (отношение рисков [ОР] 3,2; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,6-6,6; $p=0,002$), факт выполнения ТЛТ, наличие кровотечений, синкопе не показали статистически значимого влияния на прогноз ($p>0,05$). Следует подчеркнуть, что у 11 из 24 (45,8%) пациентов, которым на момент госпитализации диагноз ТЭЛА установлен не был, имелись показания к проведению ТЛТ на момент госпитализации (против 14 из 80 [17,5%], $p=0,01$). В итоге среди пациентов с диагнозом ТЭЛА на момент госпитализации невыполнение ТЛТ было зарегистрировано в 4 из 80 случаев (5,0%), а рецидив ТЭЛА в стационаре – в 2 из 80 (2,5%), то при наличии иного диагноза – в 6 из 24 (25,0%, $p=0,009$) и в 4 из 24 (16,7%, $p=0,025$) соответственно.

Обсуждение

Основное ограничение данного исследования, как и большинства подобных регистров – включение обротившихся за медицинской помощью и впоследствии госпитализированных пациентов с ТЭЛА. Поэтому мы полагаем, что более низкая сатурация у пациентов в данном исследовании по сравнению с когортой пациентов в регистре СИРЕНА (92 [88;95] против 94 [90;96]), более высокий уровень систолического давления в легочной артерии (60 [52;75] против 50 [38;64]) и результат при оценке по шкале PESI (89 [72;107] против 101 [77;127]) [6] могут быть связаны с недостаточным выявлением более легких случаев ТЭЛА. Косвенно об этом также свидетельствует высокая частота иных первичных диагнозов (отличных от ТЭЛА) даже среди пациентов, имевших четкие показания к ТЛТ.

В общей когорте регистра СИРЕНА, как и в нашей когорте, прослеживалась тенденция к избыточному применению ТЛТ (25,0% случаев, из них только 33,8% – по показаниям). При выборе тактики лечения врачи опирались на выраженность одышки, объем поражения легочного русла и/или наличие флотирующих венозных тромбов [7]. В исследовании Н.А. Черепановой и соавт. более высокая оценка по PESI, более выраженная дилатация правого желудочка, более высокая легочная гипертензия, более молодой возраст, наличие цианоза

и синкопальных состояний также повышали вероятность выполнения ТЛТ [10]. В обоих регистрах выполнение ТЛТ у нормотензивных пациентов, не относящихся к категории высокого риска по ИОТРС, не приводило к статистически значимому уменьшению частоты летального исхода [7,10]. Сходные данные получены в ряде крупных исследований, проводимых в разных странах на протяжении последних десятилетий. Так, регистр PEITHO демонстрирует, что проведение ТЛТ у пациентов промежуточного риска хотя и оказывало положительное влияние на стабилизацию гемодинамики, но не давало улучшения прогноза за счет увеличения частоты больших кровотечений, в т.ч. интракраниальных [5]. На основании результатов подобных исследований эксперты в КР сформулировали однозначную позицию по разумному ограничению ТЛТ пациентами высокого риска [8,9]. Вместе с тем имеющийся подход не учитывает множество индивидуальных особенностей пациентов и ряд других параметров, которые могут оказывать влияние на прогноз пациентов с ТЭЛА. Клиническая практика и результаты проведенных регистров, в т.ч. СИРЕНА, свидетельствуют о несовершенстве существующих алгоритмов отбора пациентов для ТЛТ и, вероятно, требуют включения результатов дополнительных клинико-инструментальных и лабораторных показателей. Так, имеются публикации по оценке прогностического влияния синкоп при немассивной ТЭЛА [11], значения ряда электрокардиографических признаков перегрузки правых отделов сердца, ассоциированных с повышением риска развития шока и летального исхода [12], связи индекса обструкции легочного русла с риском гемодинамических нарушений [13], а также почечной дисфункции как дополнительного предиктора неблагоприятного исхода [6].

За прошедшие десятилетия отмечено существенное увеличение частоты проведения ТЛТ (61,2% против 1,2% по данным регистра RIETTE (2001-2006), $p<0,001$), а также уменьшение частоты применения варфарина (5,8% против 99,4% по данным регистра RIETTE (2001-2006), $p<0,001$) [3]. Продемонстрированное в регистре СИРЕНА [6], в т.ч., в нашей когорте пациентов, приоритетное назначение прямых пероральных антикоагулянтов отражает пересмотр тактики АКТ в КР [8,9,14]. Интересно, что до настоящего времени АКТ при ТЭЛА врачи предпочитают начинать с парентеральных форм, хотя КР предусматривают старт

АКТ с пероральных препаратов, если проведение ТЛТ не предполагается [9,14].

Необходимо также отметить, что в нашей когорте пациентов частота кровотечений (19,4%) была выше, чем в общей выборке регистра СИРЕНА (4,1%, $p<0,001$) [6] и у P. Shah и соавт. (2,4%, $p<0,001$) [4]. При этом частота летальных исходов (9,7%) была сопоставима: общая когорта СИРЕНА – 9,9% ([6], $p=1,0$) в RIETTE – 5,4% ([5], $p=0,1$). В проведенных ранее исследованиях выявлены схожие предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ТЭЛА: массивная ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой (ОР 16,3; 95% ДИ 8,6-31,4) и пожилой возраст (ОР 2,3; 95% ДИ 1,7-3,2) [3], сердечная недостаточность (ОР 1,35; 95% ДИ 1,21-1,51) [4], почечная дисфункция (ОР 3,4; 95% ДИ 2,2-5,4) [6].

Заключение

Результаты данного исследования демонстрируют рост частоты проведения ТЛТ (61,2%) в современной клинической практике. При этом принятие врачами решения нередко осуществляется на основе показаний, отличных от актуальных КР. На этом фоне выявлено увеличение доли кровотечений (19,4%), а влияния выполнения ТЛТ на прогноз в анализируемой когорте не зарегистрировано ($p=0,18$).

Увеличивали риск ранней смертности такие факторы, как пожилой возраст, хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий, перенесенный инсульт, хроническая болезнь почек, нестабильность гемодинамики, госпитализации с другим первичным диагнозом, необходимость применения оксигенотерапии.

Результаты данного исследования являются основанием для формирования информационно-методического письма регионального Министерства здравоохранения, направленного на оптимизацию качества ведения и улучшения прогноза пациентов с ТЭЛА.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова.

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

References / Литература

1. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):277-87. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30354-6.
2. Nikulina NN, Terekhovskaya YuV. Epidemiology of pulmonary embolism in today's context: analysis of incidence, mortality and problems of their study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(6):103-8 (In Russ.) [Никилина Н.Н., Тереховская Ю.В. Эпидемиология тромбозов легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения. *Российский Кардиологический Журнал*. 2019;(6):103-8]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-6-103-108.
3. Laporte S, Mismetti P, Décosus H, et al.; RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117(13):1711-6. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232.
4. Shah P, Arora S, Kumar V, et al. Short-term outcomes of pulmonary embolism: A National Perspective. *Clin Cardiol*. 2018;41(9):1214-24. DOI:10.1002/clc.23048.
5. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al for the PEITHO Investigators. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-11. DOI:10.1056/NEJMoa1302097.
6. Menzorov MV, Filimonova VV, Erlikh AD, et al. Renal dysfunction in patients with pulmonary embolism: data from the SIRENA register. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(25):4422 (In Russ.) [Мензоров М.В., Филимонова В.В., Эрлих А.Д., и др. Почечная дисфункция у пациентов с тромбозом легочной артерии по данным регистра СИРЕНА. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(25):4422]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4422.
7. Cherepanova NA, Mullova IS, Pavlova TV, et al. Thrombolytic Therapy in Treatment in Patients with Pulmonary Embolism not High-risk: SIRENA Registry Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(3):401-7 (In Russ.) [Черепанова Н.А., Муллова И.С., Павлова Т.В., и др. Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбозом легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРЕНА. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(3):401-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-11.
8. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehu283.
9. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
10. Cherepanova NA, Mullova IS, Kiselev AR, et al. Thrombolytic Therapy in Normotensive Patients with Pulmonary Embolism (Data from the Retrospective Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):742-8 (In Russ.) [Черепанова Н.А., Муллова И.С., Киселев А.Р., и др. Тромболитическая терапия у нормотензивных пациентов с тромбозом легочной артерии (по данным ретроспективного исследования). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(5):742-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-13.
11. Kurakina EA, Duplyakov DV, Khokhlunov SM, et al. Syncope in non-massive pulmonary embolism as a predictor of high-risk mortality. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(2):158-62. (In Russ.) Куракина Е.А., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М., и др. Синкопе при немассивной тромбозом легочной артерии как предиктор высокого риска летального исхода. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012;8(2):158-62]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-2-158-162.
12. Mullova IS, Pavlova TV, Khokhlunov SM, Duplyakov DV. Prognostic Value of ECG in Patients with Pulmonary Embolism. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):63-8 (In Russ.) [Муллова И.С., Павлова Т.В., Хохлунов С.М., Дупляков Д.С. Прогностическое значение ЭКГ у пациентов с тромбозом легочной артерии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(1):63-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-63-68.
13. Mazur ES, Mazur VV, Rabinovich RM, Bachurina MA. Clinical and angiopulmonographic association in pulmonary embolism. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2021;93(4):363-8 (In Russ.) [Мазур Е.С., Мазур В.В., Рабинович Р.М., Бачурина М.А. Клинико-ангиопульмонографические соотношения при тромбозом легочной артерии. *Терапевтический Архив*. 2021;93(4): 363-8]. DOI:10.26442/00403660.2021.04.200674.
14. Terekhovskaya YuV, Okorokov VG, Nikulina NN. The modern position of anticoagulants in acute pulmonary embolism: achievements, limitations, prospects. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(1):93-106 (In Russ.) [Тереховская Ю.В., Окорок В.Г., Никилина Н.Н. Современная позиция антикоагулянтов при острой ТЭЛА: достижения, ограничения, перспективы. *Российский Медико-биологический Вестник им. Академика И.П. Павлова*. 2019;27(1):93-106. DOI:10.23888/PAVLOVJ201927193-106.

About the Authors / Сведения об авторах:

Никилина Наталья Николаевна [Natalia N. Nikulina]
eLibrary SPIN 9486-1801, ORCID 0000-0001-8593-3173
Тереховская Юлия Викторовна [Yuliya V. Terekhovskaya]
eLibrary SPIN 4980-9875, ORCID 0000-0002-9537-1618

Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]
eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0002-1394-3791

Ведущие факторы прогрессирования амилоидоза сердца

Рамеева А.С., Рамеев В.В.*, Бобкова И.Н., Сафарова А.Ф.,
Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В.

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

Цель. Изучить прогностическое значение ведущих клинических проявлений системного AL-амилоидоза, в первую очередь, структурных и функциональных изменений в миокарде в соотношении с другими органами вовлечениями.

Материал и методы. Проведен анализ выживаемости у 147 больных морфологически подтвержденным системным иммуноглобулиновым (AL, AN) амилоидозом по результатам длительного наблюдения за период с 1995 по 2016 гг. В группе специального исследования у 58 пациентов с морфологически подтвержденным системным кардиопатическим амилоидозом (AL, n=52; AN, n=3; ATTR, n=3) методом стандартной эхокардиографии и импульсно-волновой тканевой доплерометрии на ультразвуковом аппарате экспертного класса исследовали наиболее важные в прогностическом отношении структурно-функциональные изменения сердца, были оценены уровни NTproBNP.

Результаты. Несмотря на существенное улучшение показателей выживаемости в настоящее время (медиана 90 мес), показано, что ведущими факторами неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания по-прежнему являются ортостатическая гипотензия и амилоидная кардиопатия (медиана 25 мес), в дальнейшем влияние этих синдромов снижается, и через год низкие показатели выживаемости характерны для пациентов с хронической болезнью почек 3-5 стадий (медиана 28 мес). Влияние сниженной клубочковой фильтрации связано, в первую очередь, с неблагоприятным воздействием на внутрисердечную гемодинамику, ее вклад в повышение NTproBNP является вторым (47,9%) по значимости после снижения скорости (Strain Rate) систолического укорочения миокарда (48,5%) в модели множественной регрессии высокой объясняющей силы ($R=0,702$, F-критерий (4,21)=5,095, $p=0,005$), и в меньшей степени связано со снижением клиренса NTproBNP.

Заключение. Амилоидная кардиопатия является одним из наиболее прогностически неблагоприятных проявлений системного амилоидоза вследствие резкого ухудшения упругих свойств миокарда, в процессе дальнейшего развития амилоидоза ведущим фактором прогрессирования заболевания становится ухудшение профиля кардиоренальных взаимодействий, маркером которых является уровень NTproBNP.

Ключевые слова. AL-амилоидоз, амилоидная кардиопатия, тканевая доплерометрия, Strain Rate, хроническая болезнь почек, ренокардиальный синдром, NTproBNP.

Для цитирования: Рамеева А.С., Рамеев В.В., Бобкова И.Н., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В. Ведущие факторы прогрессирования амилоидоза сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):143-152. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-02.

Leading Factors of Progression in Patients with Cardiac Amyloidosis

Rameeva A.S., Rameev V.V.*, Bobkova I.N., Safarova A.F., Kobalava Zh.D., Moiseev S.V.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To describe prognostic meaning of cardiac and other principal clinical manifestations of systemic AL-amyloidosis in their interrelations.

Material and methods. It has been made long-time survival analysis of 147 patients with systemic AL-amyloidosis. In the special investigation group (n=58) of AL (n=55) and ATTR (n=3) amyloidotic cardiopathy patients there were evaluated prognostically important structural and functional changes in myocardium with standard and impulse-wave tissue dopplerometric echocardiography in comparison with NTproBNP serum levels.

Results. Even though significantly increased nowadays surviving of AL-amyloidotic patients (Me=90 months) it has been found that as at previously time orthostatic hypotension and amyloid cardiopathy are being most severe initial syndromes (median 25 months), but after 1 year from diagnosis influence of these syndromes on surviving had decreased and most low surviving was more common in patients with CKD 3-5 (median 28 months). Influence of CKD 3-5 on surviving was associated predominantly with intracardial hemodynamics deterioration. Together with decreased systolic shortening strain rate (48,5%) decreased filtration rate (47,9%) was second of main factors contributing into NTproBNP increasing in effective multiple regression model ($R=0,702$, F(4,21)=5,095, $p=0,005$). NTproBNP level in less degree depended on renal clearance.

Conclusion. Heart damage is one of the most prognostically unfavorable manifestations of systemic amyloidosis due to a sharp deterioration in the elastic properties of the myocardium, in the process of further development of amyloidosis, the leading factor in progression is the deterioration of the profile of cardiorenal interactions, the marker of which is the level of NTproBNP.

Key words: AL-amyloidosis, amyloid cardiopathy, tissue dopplerometry, Strain Rate, chronic kidney disease, renocardial syndrome, NTproBNP.

For citation: Rameeva A.S., Rameev V.V., Bobkova I.N., Safarova A.F., Kobalava Zh.D., Moiseev S.V. Leading Factors of Progression in Patients with Cardiac Amyloidosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):143-152. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-02.

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

Received/Поступила: 09.09.2021

Accepted/Принята в печать: 29.11.2021

Введение

Амилоидоз объединяет группу белковых дистрофий, общим признаком которых является депозиция в интерстиции разных органов фибрилл амилоида. Разные формы амилоидоза отличаются по основному белку-предшественнику, формирующему амилоид, масса которого достигает 80% массы фибриллы. Таких белков-предшественников в настоящее время известно более 30, соответственно, выделяют более 30 разных форм амилоидоза. Нозологическая самостоятельность каждой формы определяется тем, что механизмы синтеза и метаболизма каждого белка отличаются, таким образом, отличаются и методы борьбы с синтезом этого белка при лечении амилоидоза [1].

Поражение сердца является одним из наиболее тяжелых проявлений системного амилоидоза, в первую очередь, иммуноглобулинового (AL, AH, AHL), а также ATTR-типа.

AL-амилоидоз является наиболее распространенной формой и обусловлен депозицией в тканях легких цепей иммуноглобулинов, обладает наихудшими показателями выживаемости. В случае естественной эволюции средняя выживаемость пациентов ранее составляла 12 мес [2], а при наличии у них тяжелой сердечной недостаточности – не превышала 6 мес. Современные методы лечения позволили значительно улучшить показатели выживаемости при AL-амилоидозе, однако и в настоящее время тяжесть состояния данных больных по-прежнему определяется поражением сердца, которое отмечается у 50-70% пациентов [3-5] и примерно у 76% пациентов является причиной смерти [5].

Белком-предшественником ATTR-амилоидоза выступает сывороточный транстиретин. Распад нормальной тетрамерной структуры транстиретина под влиянием мутаций или из-за возрастной деградации тетрамеров приводит к преобладающей циркуляции мономерных форм транстиретина, которые отличаются высокой физико-химической нестабильностью и легко агрегируют в тканях с образованием амилоида [6]. Наследственный ATTR-амилоидоз является редкой патологией в мире, за исключением отдельных эндемичных очагов.

На ранних стадиях амилоидоза выявляют бессимптомное утолщение стенки левого желудочка (ЛЖ) > 12 мм в диастолу. По мере прогрессирования кардиопатии развивается сердечная недостаточность, при этом доминируют нарушения диастолической функции по рестриктивному типу, в то время как систолическая дисфункция присоединяется лишь на поздних стадиях заболевания. Диастолическая дисфункция часто сопровождается расширением предсердий, что создает предпосылки для нарушений ритма и проводимости. Важным показателем диастолической дисфункции с нарушением внутрипредсердной гемодинамики является

NTproBNP. Уровень NTproBNP ≥ 332 нг/л является одним из диагностических и неблагоприятных прогностических критериев поражения сердца при системном AL-амилоидозе. Данный маркер стал широко использоваться в оценке прогноза амилоидной кардиопатии благодаря разработанной в клинике Mayo системе стадирования AL-амилоидоза [7], которая неоднократно обновлялась [8]. По результатам исследования с участием 810 пациентов наиболее точными независимыми факторами неблагоприятного прогноза оказались уровень NT-proBNP ≥ 1800 пг/мл, уровень тропонина T $\geq 0,025$ нг/мл и абсолютная разница уровней причинной и невовлеченной свободной легкой цепи (κ - λ или λ - κ) ≥ 18 мг/дл, определяемых методом FREELITE. Согласно пересмотренной прогностической системе, пациенты относятся к стадиям I-IV в зависимости от наличия 0, 1, 2 или 3 вышеуказанных факторов риска, соответственно. При I стадии AL-амилоидоза медиана общей выживаемости составляет 94,1 мес, II – 40,3 мес, III – 14 мес, IV – 5,8 мес [9]. Прогностическая ценность NT-proBNP у пациентов с терминальной почечной недостаточностью возрастает при использовании более высокого порогового значения – 4409 нг/л [10]. Необходимо еще раз подчеркнуть, что уровень натрийуретических пептидов зависит от скорости клубочковой фильтрации, и использование этого показателя в качестве прогностических маркеров должно проводиться аккуратно, с учетом стадии хронической болезни почек (ХБП) и тесных кардиоренальных взаимосвязей.

Важным фактором тяжести течения амилоидоза сердца является выраженная полиорганность поражения, в частности, наличие тяжелой ортостатической гипотензии (ОГ), обусловленной поражением вегетативной нервной системы, часто с синкопальными состояниями, и нефропатии, причем, поражение почек разной степени тяжести отмечается практически у всех больных (74-80%) в совокупной группе системных форм амилоидоза [2,5,11].

Эффективная диагностика кардиопатии, в т.ч. с использованием информативных методов визуализации, таких как тканевая доплерометрия миокарда, определение уровня сердечных биомаркеров (натрийуретические пептиды) является необходимым условием успешного лечения системного амилоидоза.

Цель исследования – изучить прогностическое значение ведущих клинических проявлений системного AL-амилоидоза, в первую очередь, структурных и функциональных изменений в миокарде в соотношении с другими органами вовлечениями.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных и стационарных медицинских карт за период с 1995 по 2016 гг. 147 пациентов старше 18 лет с морфоло-

гически подтвержденным системным иммуноглобулиновым (AL, AH) амилоидозом (группа ретроспективного анализа). Анализ клинических данных в динамике по данным медицинской документации за указанный промежуток времени по каждому пациенту позволил оценить частоту, тяжесть и влияние амилоидного поражения сердца на прогноз выживаемости в сравнении с другими клиническими проявлениями амилоидоза. Наблюдение пациентов продолжалось до 2021 г.

Для уточнения характера кардиоренальных отношений в процессе прогрессирования амилоидоза сердца была набрана группа специального наблюдения из 58 пациентов (35 мужчин, 60%; медиана возраста 57 [51; 66] лет) с морфологически подтвержденным системным кардиопатическим амилоидозом (AL – 90% [n=52], AH – 5% [n=3], ATTR – 5% [n=3]), исходно не получавших патогенетической терапии, госпитализированных в клинику с 2016 г по 2021 г. Пациенты получали стандартные схемы патогенетической терапии, находились под ежеквартальным наблюдением, медиана длительности наблюдения составила 44 [8; 56] мес. В эту группу включены все пациенты, имеющие клинически очевидные признаки амилоидоза сердца в соответствии с критериями [12].

Протокол исследования одобрен независимым Этическим комитетом при Сеченовском Университете. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Методом стандартной эхокардиографии и тканевой доплерометрии исследовали структурно-функциональные изменения сердца у всех больных, и выявляли наиболее важные в прогностическом отношении признаки амилоидоза сердца. Проведена импульсно-волновая тканевая доплерометрия (Vivid 7, GE; секторный датчик M3S с частотой сканирования 3,5 МГц) с определением систолической (s'), ранней (a') и поздней (e') диастолических скоростей смещения ткани миокарда в медиальном и латеральном отделах фиброзного кольца митрального клапана (ФКМК). По показателям максимальных систолических и диастолических скоростей движения миокарда среднего сегмента межжелудочковой перегородки (МЖП) средствами интегрированной рабочей станции EchoPAC7 рассчитывали значения продольной пиковой деформации (Strain) миокарда, пиковой систолической (SRs), ранней (SR_e) и поздней (SR_a) диастолических скоростей деформации среднего сегмента миокарда. В качестве референсных значений использовали протокол из рекомендаций Американского общества эхокардиографии [13,14].

Уровень NT-proBNP определяли твердофазным двухсторонним хемилюминесцентным иммунохимическим методом на аппарате Immulite 2000 (Siemens

Healthcare Diagnostics, Германия; чувствительность – 10 пг/мл).

Статистический анализ данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Ограниченный объем выборки определил преимущественное использование непараметрических статистических критериев. Были определены абсолютные значения и процентные отношения для качественных показателей, количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [25%; 75%]. Для сравнения различий в подгруппах использовали критерий χ^2 для качественных, или критерий Манна-Уитни для количественных признаков, при сравнении показателей выживаемости предпочтение отдавалось критерию Гехана для непересекающихся кривых, иначе – модели Кокса. Сравнение зависимостей проводилось с помощью моделей множественной или логистической регрессии.

Результаты

Анализ клинических проявлений AL-амилоидоза и показателей выживаемости в группе ретроспективного анализа

Группа ретроспективного наблюдения была более многочисленной, поэтому спектр, тяжесть клинических проявлений и их влияние на выживаемость изучалось, в первую очередь, на примере этой группы. Практически у всех больных отмечалось поражение почек (табл. 1). У 18 больных (12%) прогрессирование ХБП со снижением фильтрационной функции опережало наступление стадии нефротического синдрома уже на этапе субнефротической протеинурии. Среди больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН, соответствует 3-5 стадиям ХБП) число летальных исходов было выше ($\chi^2=4,99$, $p=0,03$), в то время как наличие нефротического синдрома, в т.ч. с выраженной гипоальбуминемией менее 25 г/л, не сказывалось на летальности ($\chi^2=2,06$, $p=0,15$).

Поражение сердца отмечалось у 74,1% больных, у 65,9% выявлялись признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН). У 12 больных этой группы без клинических признаков ХСН отмечалось утолщение стенок миокарда или диастолическая дисфункция 1 типа, указывавшие на наличие кардиопатии. При этом у 8 из них в анамнезе отсутствовали артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, или иные причины формирования гипертрофии миокарда, а диастолическая дисфункция 1 типа у остальных 4 не сопровождала какие-либо заболевания сердечно-сосудистой системы, что также позволяло связывать эти изменения с амилоидной кардиопатией.

Важно отметить, что у больных ретроспективной группы с ХБП 3-5 стадии толщина стенок была больше ($U=741,0$; $p=0,006$), при этом у больных с толщиной

Table 1. Main clinical manifestations of AL and AH-amyloidosis
Таблица 1. Основные клинические проявления АЛ и АН-амилоидоза

Параметр	Группа ретроспективного анализа (n=147)	Группа наблюдения (n=58)
Нефропатия, n (%) в т.ч.	143 (97,3)	49 (84,5)
• ПУ	135 (91,8)	49 (84,5)
• Микрогематурия	41 (27,8)	21 (36,2)
• НС	93 (63,3)	37 (63,8)
• Сывороточный альбумин <25 г/л	37 (25,2)	14 (24,1)
ХБП 1-2 стадий, n (%)	69 (46,9)	34 (58,6)
ХБП 3-5 стадий, n (%)	75 (51,0)	24 (41,4)
Кардиопатия, n (%)	109 (74,1)	58 (100)
ХСН, n (%) в т.ч.	97 (65,9)	30 (51,7)
• I ФК	16 (10,9)	4 (6,9)
• II ФК	37 (25,2)	12 (20,7)
• III ФК	35 (23,8)	12 (20,7)
• IV ФК	9 (6,1)	2 (3,5)
ФВ ЛЖ <55%, n (%)	28 (19,0)	13 (23,0)
МЖП >12 мм, n (%)	105 (71,4)	52 (89,7)
Диастолическая дисфункция, n (%) в т.ч.	107 (72,8)	26 (49,0)
• рестриктивного типа	37 (25,2)	8 (15,0)
Стенокардия, n (%)	23 (15,6)	11 (22,0)
Амплитуда QRS в стандартных отведениях <5 мм, n (%)	43 (29,3)	12 (32,0)
Поражение печени, n (%)	102 (69,4)	39 (67,2)
Ортостатическая гипотензия, n (%)	69 (46,9)	20 (34,5)
Моторная диарея, n (%)	31 (21,1)	3 (5,2)
Периферическая полиневропатия, n (%)	32 (21,8)	23 (39,7)
Макроглоссия, n (%)	19 (12,9)	8 (13,8)
Поражение кожи, n (%)	21 (14,3)	9 (15,5)
ПУ – протеинурия, НС – нефротический синдром, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка		

миокарда >14 мм медиана выживаемости не превышала 26 мес в отличие от больных с меньшим утолщением – 72 мес (F-критерий Кокса [52, 50] = 2,21; $p=0,003$).

Среди различных параметров внутрисердечной гемодинамики чаще всего выявлялись нарушения диастолической функции, в т.ч. у 25% больных – тяжелые рестриктивные нарушения гемодинамики, ассоциированные с повышенным риском летального исхода ($\chi^2=11,9$, $p<0,001$).

Более низкие показатели выживаемости были характерны также для лиц со снижением сократительной способности миокарда (25,7 мес против 73,8 мес у лиц без снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), F-критерий Кокса [66, 32] = 1,73, $p=0,045$), снижение ФВ ЛЖ <55% выявлялось у 19% больных.

У 47% больных АЛ-амилоидозом тяжелым проявлением была ОГ вследствие поражения нервных сплетений стенки сосудов. У 17% больных тяжелая сосудистая недостаточность сочеталась с эпизодами синкопальных состояний, ортостатическая гипотензия характеризовалась более высокой частотой летальных исходов ($\chi^2=5,30$; $df=1$; $p=0,021$). Приблизительно у половины больных имелись и другие, менее значимые с точки зрения прогрессирования органы вовлечения.

Медиана продолжительности жизни среди пациентов группы ретроспективного анализа с 2006 по 2021 гг. составила 90 мес против 42 мес в период с 1995 по 2006 гг. (до срока 90 мес дожили лишь 22,1% больных).

В дебюте заболевания признаки ХСН отмечены у 34% больных (n=50), у 29% (n=43) развился нефротический синдром, у 14% (n=21) – ОГ. Относительно редко на этом этапе у больных встречалась ХПН (у 10 больных – 7%). Наиболее неблагоприятное влияние на прогноз среди дебютных проявлений оказывали ХСН и ОГ (медиана ожидаемой продолжительности жизни по таблицам дожития – 25 мес), в то время как у больных с нефротическим синдромом медиана составила 48 мес. Быстрое прогрессирование амилоидоза у 14,5% больных (n=22) привело к летальному исходу уже в дебюте заболевания (первые 6 мес), в основном – вследствие тяжелой ортостатической сосудистой недостаточности или ХСН.

У 125 больных (85%) через 12 [8; 23] мес от начала заболевания к 2 [1; 4] дебютным синдромам присоединялись еще 3 новых клинических проявления (всего 5 [3; 6] синдромов). Наиболее характерным событием через 12 мес от начала заболевания было резкое увеличение числа больных ХПН с 7% в дебюте до 27%, при этом медиана выживаемости у больных ХПН составила 28,8 мес, а в целом у больных нефропатией – 74 мес. С этим же сроком совпадал первый пик летальности больных АЛ, все последующие пики развития ХПН также четко совпадали с пиками летальности больных (рис. 1). При этом терминальная стадия нефропатии развилась лишь у одной эффективно леченной пациентки (на фоне иммунохимической ремиссии амилоидогенной моноклональной гаммапатии исчез НС) на 5-м году сопутствующей диабетической нефропатии (показатели углеводного обмена не поддавались эффективному контролю).

В противоположность влиянию 3-5 стадий ХБП среди выживших больных ХСН медиана ожидаемой продолжительности жизни, наоборот, увеличивалась до 96 мес. Выделить среди этих больных подгруппу с неблагоприятным значением было возможно только в случае ассоциации ХСН и ХПН (медиана ожидаемой продолжительности жизни 28,2 мес).

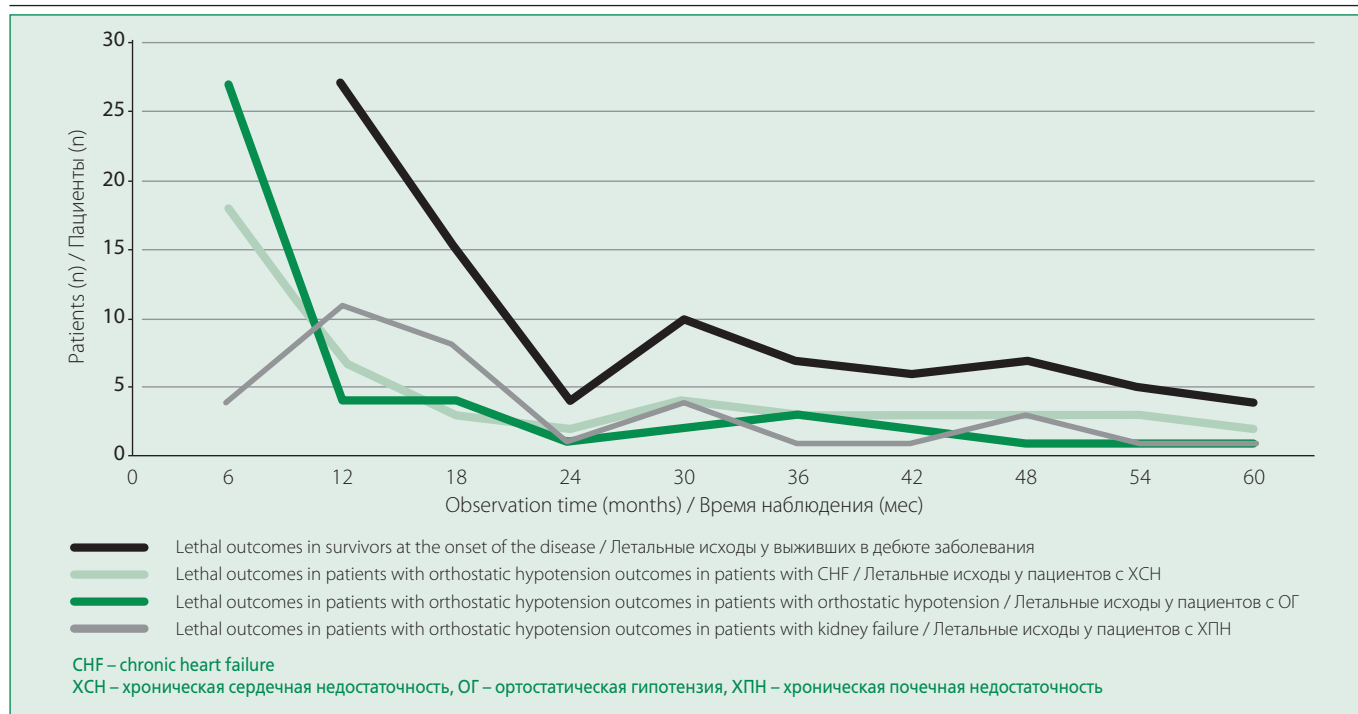


Figure 1. Timeline of developing for orthostatic hypotension, heart failure and kidney insufficiency in patients with lethal outcome

Рисунок 1. Динамика появления ортостатической гипотензии, ХСН и ХПН у лиц с летальным исходом в сравнении с общей летальностью на разных сроках заболевания

Анализ показателей прогрессирования амилоидоза сердца и кардиоренальных отношений в группе специального наблюдения.

В связи с высокими темпами прогрессирования амилоидоза тяжесть изменений в миокарде не была связана с давностью заболевания (табл. 2), поэтому при изучении признаков прогрессирования поражения сердца их этапность оценивали, главным образом, по показателям выживаемости.

Утолщение миокарда обнаружено практически у всех больных амилоидозом сердца, но это не оказывало влияния на показатель выживаемости (табл. 3), в то время как наличие псевдогипертрофии миокарда, отражающее значительную массу накопленного амилоида, степень ригидности и измененной геометрии миокарда, снижало медиану выживаемости до 12,3 мес. Наиболее неблагоприятными изменениями, отражающими глубокую стадию амилоидного поражения сердца, являлись рестриктивные нарушения диастолы, снижение ФВ ЛЖ, систолическое (s') и позднедиастолическое (a') снижение подвижности ФКМК.

Медиана выживаемости снижалась также у лиц с понижением скоростей систолического укорочения (SRs) и раннедиастолического удлинения (SRe) миокарда, причем, эти параметры, изначально не коррелирующие ($R_s=0,12$; $p=0,584$), по мере снижения вступали в тесную корреляционную зависимость между собой ($R_s=0,64$, $p<0,001$, рис. 2).

Table 2. The disease duration before basic structural changes formed in myocardium

Таблица 2. Длительность заболевания до формирования основных структурных эхокардиографических изменений в миокарде

Параметр	Длительность заболевания (мес)	p
МЖП < 14 мм	30,9 [10,0; 36,5]	0,684
МЖП ≥ 14 мм	27,9 [13,8; 48,4]	
ФВ ЛЖ < 55%	36,8 [18,5; 39,9]	0,233
ФВ ЛЖ ≥ 55%	29,3 [9,9; 46,2]	
ИММЛЖ > 110 г/м ² у мужчин или > 134 г/м ² у женщин	29,6 [18,5; 39,9]	0,394
ИММЛЖ ≤ 110 г/м ² у мужчин или ≤ 134 г/м ² у женщин	30,5 [9,9; 36,5]	
Тип геометрии		0,055
• Норма	35,8 [31,3; 48,4]	
• Концентрическое ремоделирование	13,7 [9,2; 32,2]	
• Концентрическая псевдогипертрофия	31,9 [15,6; 48,4]	0,062
Е/А < 0,8	17,3 [7,4; 30,9]	
Е/А ≥ 0,8 и ≤ 2	33,1 [11,3; 46,2]	
Е/А > 2	36,8 [30,7; 39,9]	0,090
Е/е' > 14	38,3 [24,8; 58,0]	
Е/е' ≤ 14	29,3 [10,0; 39,9]	

Различия оценивались методом Манна-Уитни, в случае трехмерных признаков – методом Краскела-Уоллиса

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е – раннедиастолическая скорость трансмитрального кровотока, А – позднедиастолическая скорость трансмитрального кровотока, е' – раннедиастолическая подвижность фиброзного кольца митрального клапана

Table 3. Cardiac factors of the amyloidotic cardiopathy progression

Таблица 3. Кардиальные факторы прогрессирования амилоидоза сердца

Параметр	Длительность выживаемости (мес)	Значимость различий
Утолщение стенок миокарда >12мм	47,2 [4,3; 75,4]	Критерий Гехана=-1,63; p=0,103
Снижение SRe (сек ⁻¹)	17,0 [4,7; 71,3]	Z=1,97; p=0,049
Снижение SRa	17,0 [6,1; 44,2]	Z=0,67; p=0,506
Снижение SRs	15,1 [4,2; 63,2]	Z=2,65; p=0,008
Снижение Strain	12,9 [3,0; 62,8]	Критерий Гехана=-1,79; p=0,074
Наличие концентрической псевдогипертрофии миокарда	12,3 [1,9; 70,0]	Критерий Кокса F (18,34)=2,31; p=0,020
Снижение e' (раннедиастолическая подвижность ФКМК)	11,9 [1,3; 69,7]	Критерий Гехана=1,86; p=0,060
Повышение E/e'	10,7 [1,0; 37,8]	Критерий Гехана=1,76; p=0,078
E/A<1	62,0 [46,0; 83,0]	Критерий Гехана=2,49; p=0,013
E/A>2	11,0 [1,4; 29,6]	
Снижение s'	9,1 [0,7; 32,6]	Критерий Кокса F (34,10)=2,92; p=0,038
Снижение ФВ ЛЖ	6,6 [1,0; 23,9]	Критерий Гехана=-2,59; p=0,009
Снижение a'	4,5 [1,8; 10,2]	Критерий Гехана=-2,44; p=0,015
Данные представлены в виде Ме [25; 75%]		
Нормальные значения для раннедиастолической (SRe, сек ⁻¹), позднедиастолической (SRa, сек ⁻¹) скоростей деформации, общего укорочения (Strain, %), s' (см/с), e' (см/с), a' (см/с) различались в зависимости от пола и возрастной категории.		
E – раннедиастолическая скорость трансмитрального кровотока, A – позднедиастолическая скорость трансмитрального кровотока, e' – раннедиастолическая подвижность фиброзного кольца митрального клапана, a' – позднедиастолическая подвижность фиброзного кольца митрального клапана, s' – систолическая подвижность фиброзного кольца митрального клапана, ФКМК – фиброзное кольцо митрального клапана, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка		

Присоединение 3-5 стадий ХБП у 41,4% (n=24) в группе специального исследования не сказывалось на показателях трансмитрального кровотока (E критерий Манна-Уитни U=299,5, p=0,278; A: U=327,0, p=0,669; E/A: U=281,5, p=0,217) региональных скоростей укорочения и релаксации миокарда (SRs: U=216,5, p=0,428; SRe: U=195,0, p=0,249; SRa: U=204,0, p=0,288), также как увеличение общего укорочения Strain (U=231,5, p=0,153), позднедиастолического (a': U=229,0, p=0,164) и систолического (s': U=210,0, p=0,076196) движения ФКМК. Однако взаимосвязь между скоростью укорочения и величиной общего укорочения усиливалась (без ХПН Rs=0,57; с ХБП 3-5 Rs=0,87, p<0,001), т.е. при одной и той же

скорости укорочения суммарное укорочение оказывается более значительным.

У больных 3-5 стадиями ХБП отмечались более высокие показатели расчетного давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК, 13,7 [10,8; 23,5] против 10,2 [7,9; 14,4] мм рт.ст. у пациентов с ХБП 1-2 стадий; U=181, p=0,033) и систолического давления в легочной артерии (21 [17; 30] против 12 [9; 20] мм рт.ст. у лиц с 1-2 стадиями ХБП; U=29,5, p=0,004).

ХБП 3-5 стадий являлась существенным фактором ухудшения прогноза, т.к. медиана ожидаемой продолжительности жизни снизилась у этих больных с 28,5 мес до 16,0 мес (критерий Гехана=-2,00, p=0,046). В то же время наличие нефротического синдрома противостояло снижению показателя выживаемости, который у лиц с нефротическим синдромом не снижался (критерий Гехана=-1,36, p=0,173).

Повышение уровня NTproBNP (суммирующего показателя преднагрузки на миокард, повышающегося в ответ на повышение конечного диастолического давления в предсердиях) >1800 нг/л было ассоциировано со снижением SRe (2500,0 [291,5; 10000,0] нг/л; U=42,0, p=0,009) и SRs (2008,5 [290,3; 7957,6] нг/л; U=53,0, p=0,030), в то время как нормальные значения SRe и SRs характеризовались нормальными или пограничными значениями пропептида (208,0 [122,8; 393,2] нг/л).

Сходные или более существенные уровни повышения NTproBNP отмечались и при изменении подвижности ФКМК (снижение e': 2008,5 [350,4; 4894,0] нг/л, U=26,0, p<0,001; повышение E/e': 2500,0 [966,1-9114,0] нг/л, U=23,0, p=0,039; снижение a': 4059,3 [2500,0; 9114,0] нг/л, U=7,0, p<0,001); снижении ФВ ЛЖ (5822,0 [4479,4; 7514,6] нг/л, U=22,0, p=0,033), повышении индекса объема левого предсердия (7957,0 [3902,54; 16622,8] нг/л, U=7,0, p<0,001).

Уровень NTproBNP повышался также при ХБП 3-5 стадий (3230,0 [820,3-10000,0] нг/л, U=65,0, p=0,002). Даже у больных с минимальными признаками поражения миокарда, представленными только утолщением стенок, уровень NTproBNP при ХБП 3-5 стадий повышался до 893,2 [259,3; 2118,6] нг/л.

Изучение вклада различных факторов начальных этапов прогрессирования поражения сердца в уровень NTproBNP методом множественной регрессии показало, что регрессионное уравнение достаточно высокой объясняющей силы (RS=0,702) включает, в первую очередь, показатели среднеперегородочной скорости укорочения миокарда и уровень клубочковой фильтрации (табл. 4). Причем, действие этих параметров равно по силе (в т.ч. по результатам оценки частных коэффициентов корреляции (табл. 5), дающих независимую оценку по другим компонентам урав-

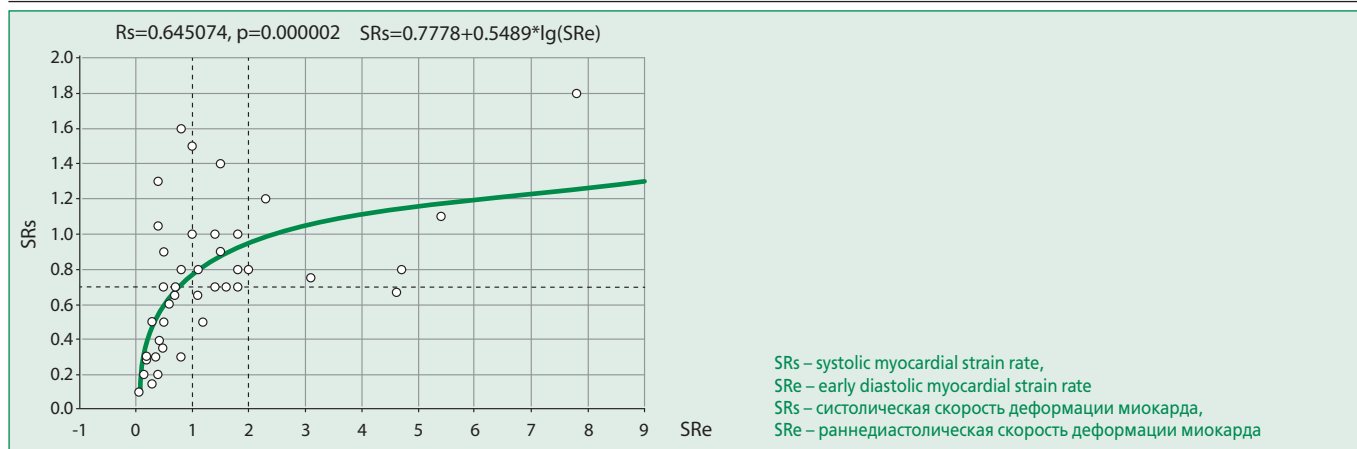


Figure 2. Interrelations between systolic and earliar diastolic strain rates in myocardium

Рисунок 2. Взаимосвязи между показателями систолической и раннедиастолической скоростей деформации миокарда

нения), и в совокупности достигает 96,4% ($0,485+0,479=0,964$), в то время как параметрами скоростей релаксации можно пренебречь.

В отличие от показателей посегментной деформации миокарда вклад клубочковой фильтрации в уровень NTproBNP не снижался при добавлении в модель множественной регрессии ($R=0,76$, табл. 6) такого мощного

показателя диастолической дисфункции, как отношение скоростей трансмитрального кровотока E/A (этот параметр на 59,4% объяснял повышение NtproBNP), и был вторым по значимости (35%), превышая значимость позднедиастолической скорости ФКМК в 3 раза.

За счет существенных взаимовлияний эта модель несколько уступала в адекватности (статистика

Table 4. Multiple regression model for the myocardial deformation parameters and glomerular filtration rate influencing on the NTproBNP level

Таблица 4. Модель множественной регрессии влияния показателей деформации миокарда и СКФ на уровень NTproBNP

Параметр	R=0,70, R ² =0,49, скорректированный R ² =0,40, F-критерий (4,21)=5,10, p<0,005					
	β	β^a	β^b	β^c	t-критерий	p
Свободный член уравнения регрессии	–	–	15248,3	2950,6	5,168	<0,001
SRs	-0,485	0,187	-10029,0	3872,4	-2,590	0,017
SRe	0,068	0,185	243,1	659,0	0,37	0,716
SRa	-0,111	0,164	-825,8	1224,2	-0,68	0,507
СКФ (CKD-EPI)	-0,479	0,161	-80,9	27,2	-2,97	0,007

β – коэффициент корреляции, a – стандартная ошибка, b – нестандартизированный коэффициент β уравнения регрессии, c – стандартная ошибка нестандартизированного коэффициента β уравнения регрессии, SRs – систолическая скорость деформации миокарда, SRe – раннедиастолическая скорость деформации миокарда, SRa – раннедиастолическая скорость деформации миокарда, СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI

Table 5. Partial correlation coefficients of myocardial deformation and GFR with NTproBNP levels

Таблица 5. Частные коэффициенты корреляции между показателями деформации миокарда и СКФ с уровнем NTproBNP

Параметр	β	1 ^a	2 ^b	3 ^c	R ²	t-критерий	p
SRs	-0,485	-0,492	-0,403	0,689	0,311	-2,59	0,017
SRe	0,068	0,08	0,057	0,709	0,291	0,369	0,716
SRa	-0,111	-0,146	-0,105	0,896	0,104	-0,675	0,507
СКФ	-0,479	-0,544	-0,462	0,928	0,072	-2,971	0,007

β – коэффициент корреляции, 1^a – частные коэффициенты корреляции, 2^b – полустандартные коэффициенты корреляции, 3^c – толерантность, статистика Дарбина-Уотсона =2,823, коэффициент серийной корреляции =-0,439

SRs – систолическая скорость деформации миокарда, SRe – раннедиастолическая скорость деформации миокарда, SRa – раннедиастолическая скорость деформации миокарда, СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI

Table 6. Multiple regression model for myocardial deformation, intracardial hemodynamics and GFR influence on NTproBNP levels

Таблица 6. Модель множественной регрессии влияния показателей деформации миокарда, внутрисердечной гемодинамики и СКФ на уровень NTproBNP

Параметр	R=0,76, R ² =0,58, скорректированный R ² =0,50, F-критерий (4,19)= 6,66, p=0,002					
	β	β^a	β^b	β^c	t-критерий	p
Свободный член уравнения регрессии	–	–	2314,990	2163,3	1,07	0,298
E/A	0,594	0,192	2029,182	657,504	3,086	0,006
СКФ	-0,350	0,151	-29,526	12,737	-2,318	0,032
a'	-0,108	0,185	-68,436	117,476	-0,583	0,567
SRs	-0,051	0,158	-384,344	1192,518	-0,322	0,751

β – коэффициент корреляции, a – стандартная ошибка, b – нестандартизированный коэффициент β уравнения регрессии, c – стандартная ошибка нестандартизированного коэффициента β уравнения регрессии

SRs – систолическая скорость деформации миокарда, a' – позднедиастолическое снижение подвижности фиброзного кольца митрального клапана, E/A – отношение максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока в систолу предсердий, СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI

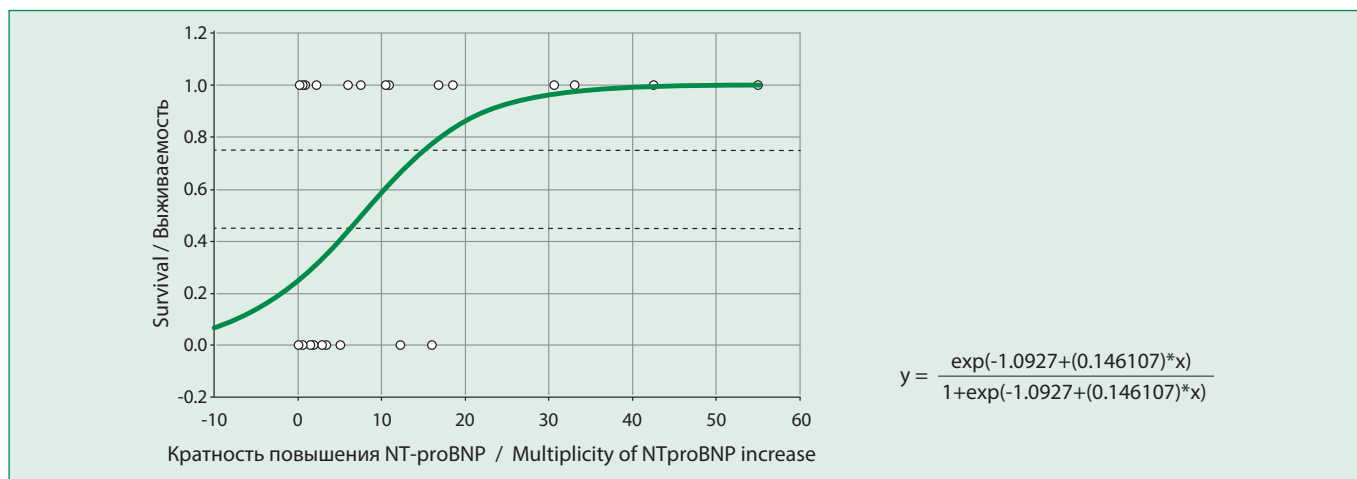


Figure 3. Log-rank model of NTproBNP level influence on survival

Рисунок 3. Логистическая модель влияния уровня NTproBNP на вероятность летального исхода

Дарбина-Уотсона = 1,92, коэффициент серийной корреляции = -0,23) модели первого этапа, однако при устранении малозначимых факторов (SRs и a') адекватность модели практически возвращалась к исходному уровню (статистика Дарбина-Уотсона = 2,47, коэффициент серийной корреляции = -0,34).

Оценка весомости уровня NTproBNP по отношению к вероятности летального исхода в логистической модели ($\chi^2[1]=10,7$, $p=0,001$, рис. 3) показывает высокую долю корректных предсказаний летального исхода (56,3%) и, особенно, вероятности выживания (90,0%) пациента по уровню NTproBNP.

Обсуждение

Сообщество экспертов по проблеме амилоидоза в мире и авторы статьи, едины во мнении: несмотря на выраженную системность поражения, ведущими факторами неблагоприятного прогноза при AL-амилоидозе являются поражение сердца и ОГ [15–18]. Однако ав-

торы настоящей статьи подчеркивают, что важность этих органных вовлечений имеет неблагоприятное значение, в первую очередь, в дебюте заболевания, в дальнейшем их влияние на выживаемость амилоидоза сердца существенно снижается, вероятно, в условиях современных эффективных схем лечения. В целом изучение этапности прогрессирования амилоидоза сердца затруднено из-за высоких темпов прогрессирования, при этом тяжесть поражения не зависит от давности заболевания. Поэтому исследователи оценивали динамику болезни, главным образом, по показателям выживаемости.

Данные нашего исследования показывают, что такие тяжелые глобальные нарушения внутрисердечной гемодинамики, как падение систолической функции миокарда и рестриктивные нарушения диастолы у больных амилоидозом наиболее четко коррелируют с параметрами подвижности ФКМК, которые отражают не только изменения в самом миокарде, но и пере-

грузки, связанные с нарушениями гемодинамики. Изменения механических свойств собственно миокарда, пораженного амилоидом, в наибольшей мере возможно по по сегментным параметрам деформации. Причем, скорость релаксации в раннюю диастолу (SRe), по сути, отражает активность возврата миокарда к исходному состоянию сокращения и является показателем реакции на скорость систолического укорочения (SRs). Иначе говоря, эта связь является практической моделью растяжения упругой пружины, описываемой законом Гука – выраженность упругой отдачи сильнее при более значительном растяжении. Прямое приложение закона Гука сдерживается вязкостными свойствами миокарда, и в нормальном диапазоне корреляции между SRs и SRe не отмечалось, однако по мере снижения этих параметров ассоциация между параметрами нарастает и становится существенной, что указывает на усиление упругости и ригидности миокарда, пораженного амилоидом.

Снижение скоростей деформации сопровождалось снижением выживаемости, однако менее значительным по сравнению с другими указанными показателями, что позволяет рассматривать эти параметры как ранние признаки амилоидной кардиопатии.

Присоединение нарушений подвижности ФКМК на более продвинутых этапах амилоидной кардиопатии сопровождается, как уже указывалось, более активной реализацией сил Старлинга. Для этих этапов характерно прогрессирование ХБП до 3-5 стадий и, следовательно, эффективное функционирование закона Старлинга может отражать нарастание объемной нагрузки на миокард в результате снижения почечной фильтрации.

Мнение о нарастании объемной перегрузки сердца при присоединении ХБП 3-5 стадий поддерживается также увеличением у этих больных расчетного давления заклинивания легочных капилляров и систолического давления в легочной артерии.

Самостоятельное значение фактора прогрессирования нефропатии подчеркивается существенным снижением медианы выживаемости у этих больных. В то же время выравнивание показателя выживаемости у лиц с нефротическим синдромом, для которого характерно снижение объемной нагрузки, косвенно подчеркивает, что основным действующим фактором 3-5 стадий ХБП на миокард является именно объемная перегрузка.

Важность измененных кардиоренальных отношений при амилоидозе и определения уровня NTproBNP в оценке риска амилоидоза сердца подчеркивают многие

исследователи [15-18]. Достоинством настоящего исследования является то, что вклад нефропатии в уровень NTproBNP оценен в единой модели с сугубо кардиальными прогностическими маркерами, причем, многократное (в 9,7 раз) превышение NTproBNP, существенно преодолевающее предел, обусловленный ограничением клиренса этого пропептида на 3-5 стадии ХБП, указывает на значимость ренокардиальных отношений в прогрессировании кардиопатии. Уровень NTproBNP, по нашему мнению, важен именно как суммирующий интегральный маркер измененного кардиоренального континуума и может рассматриваться как важнейший диагностический показатель нарушений в этом континууме при амилоидозе. Попытки разделения почечного и кардиального вклада в уровень NTproBNP, характерные для ряда работ [16,17], по мнению авторов статьи, являются несколько умозрительными.

Ограничения исследования. Исследование является по преимуществу описательным с элементами проспективного наблюдения. Тем не менее, значительная группа больных с таким редким заболеванием, как амилоидоз, тщательное многолетнее наблюдение пациентов и адекватные методы статистического сравнения между подгруппами позволяет сделать хорошо обоснованные выводы.

Заключение

В работе показана этапность прогрессирования амилоидоза сердца, причем, прогностическая роль собственно кардиального фактора важна, главным образом, в начальных фазах заболевания, на поздних этапах прогрессирования ведущее значение приобретает взаимовлияние кардиопатии и нефропатии, во многом проявляющееся возрастающей объемной перегрузкой миокарда. В качестве интегрального маркера нарушения кардиоренальных взаимоотношений, подчеркивающего системный характер амилоидоза, выступает уровень NTproBNP, что обосновано в настоящей работе.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

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

References / Литература

1. Rosenzweig M, Landau H. Light chain (AL) amyloidosis: update on diagnosis and management. *J Hematol Oncol*. 2011;47(4). DOI:10.1186/1756-8722-4-47.
2. Kyle R, Gertz M. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995;32(1):45-59.
3. Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: where are we today? *J Intern Med*. 2015; 278(2):126-44. DOI:10.1111/joim.12383.
4. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334.
5. Obici L, Perfetti V, Palladini G, et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1753(1):11-22. DOI:10.1016/j.bbapap.2005.08.014.
6. Rameev VV. Nowadays methods of the inheritant transthyretin amyloidosis diagnosis and treatment. *Manage Pain*. 2018;(1):20-4 (In Russ.) [Рамеев В.В. Современные методы диагностики и лечения транстиретинового наследственного амилоидоза. *Manage Pain*. 2018;(1):20-4].
7. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3751-77. DOI:10.1200/JCO.2004.03.029.
8. Ditttrich T, Kimmich C, Hegenbart U, Schönland SO. Prognosis and Staging of AL Amyloidosis. *Acta Haematol* 2020;143:388-399. DOI:10.1159/000508287.
9. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-95. DOI:10.1200/JCO.2011.38.5724.
10. Palladini G, Foli A, Milani P, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol*. 2012;87(5):465-71. DOI:10.1002/ajh.23141.
11. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97(1):75-84. DOI:10.1136/hrt.2009.190405.
12. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005;79(4):319-28.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. DOI:10.1093/ehjci/jev014.
14. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. DOI:10.1016/j.echo.2016.01.011.
15. Mochtar E, Dispenzieri A, Magen H, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med*. 2021;289(3):268-92. DOI:10.1111/joim.13169.
16. Mavrogeni SI, Vartela V, Ntalianis A, et al. Cardiac amyloidosis: in search of the ideal diagnostic tool. *Herz*. 2021;46(Suppl 1):S9-S14. DOI:10.1007/s00059-019-04871-5.
17. Rezk T, Lachmann HJ, Fontana M, et al. Cardioresenal AL amyloidosis: risk stratification and outcomes based upon cardiac and renal biomarkers. *Br J Haematol*. 2019;186(3):460-77. DOI:10.1111/bjh.15955.
18. Gudkova A Ya, Lapekin SV, Bezhanashvili TG, et al. The AL-amyloidosis with predominant cardiac involvement. An algorithm for noninvasive diagnostics of amyloidotic cardiomyopathy. *Ter Arkhiv*. 2021;93(4):487-96 (In Russ.) [Гудкова А.Я., Лапекин С.В., Бижанишвили Т.Г., и др. АЛ-амилоидоз с преимущественным поражением сердца. Алгоритм неинвазивной диагностики амилоидной кардиомиопатии. *Терапевтический Архив*. 2021;93(4):487-96]. DOI:10.26442/00403660.2021.04.200689.

About the Authors / Информация об авторах:

Рамеева Анна Сергеевна [Anna S. Rameeva]

eLibrary SPIN 1322-1017, ORCID 0000-0002-1040-723X

Рамеев Вилен Вилевич [Vilen V. Rameev]

eLibrary SPIN 1884-4450, ORCID 0000-0003-4260-0226

Бобкова Ирина Николаевна [Irina N. Bobkova]

eLibrary SPIN 4217-4514, ORCID 0000-0002-8007-5680

Сафарова Айтен Фуадовна [Aiten F. Safarova]

eLibrary SPIN 2661-6501 ORCID 0000-0003-2412-5986

Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]

eLibrary SPIN-код: 9828-5409 ORCID 0000-0002-5873-1768

Моисеев Сергей Валентинович [Sergey V. Moiseev]

eLibrary SPIN 3462-7884, ORCID 0000-0002-7232-4640

Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью

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

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

Цель. Оценить влияние почечной дисфункции на уровень галектина-3 у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной (СНсФВ), промежуточной (СНпФВ) и сниженной (СНнФВ) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Материал и методы. 69 пациентам с ХСН II-IV ФК (NYHA) наряду с общеклиническим обследованием проведено определение уровня NT-proBNP и галектина-3 сыворотки крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от фракции выброса левого желудочка: СНсФВ (n=23), СНпФВ (n=26) и СНнФВ (n=20). Отмечена тенденция к взаимосвязи увеличения концентрации галектина-3 и с повышением уровня NT-proBNP. Выявлена значимая обратная связь СКФ; ($r=-0,41$, $p<0,05$) галектина-3 и ФВ ЛЖ только у пациентов с СНсФВ, у которых отмечены максимальные концентрации сывороточного галектина-3 (10,5 [6,5; 14,5] нг/мл). Уровень галектина-3 у больных ХСН обратно коррелировал со скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,513$, $p<0,05$), при этом у больных ХСН и СКФ <60 мл/мин/1,73 м² он был значимо выше, чем при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (9 [5,3; 12,6] нг/мл против 11,8 [6,2; 15,3] нг/мл, $p<0,05$). По результатам ROC-анализа уровень галектина-3 $>10,3$ нг/мл с чувствительностью 60% и специфичностью 75% свидетельствовал о наличии высокого риска 3-4 стадии хронической болезни почек.

Заключение. На показатели галектина-3 у больных ХСН большее влияние оказывает степень снижения СКФ, чем нарушение систолической функции ЛЖ. Высокий уровень галектина-3 может рассматриваться как фактор риска развития кардиоренального синдрома у больных ХСН.

Ключевые слова: галектин-3, хроническая сердечная недостаточность, кардиоренальный синдром.

Для цитирования: Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В., Беляев Ю.Г., Толмачева А.В. Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):153-159. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-04.

Galectin-3 as a Marker of Cardiorenal Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure

Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A.*, Kazadaeva A.V., Beliaev I.G., Tolmacheva A.V.

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

Aim. To assess the effect of renal dysfunction on the galectin-3 level in patients with chronic heart failure (HF) with preserved, intermediate and reduced left ventricular ejection fraction (EF).

Material and methods. Along with a clinical examination, 69 patients with HF (NYHA class II-IV) underwent tests for the level of NT-proBNP and galectin-3 in serum using enzyme immunoassay.

Results. Study participants were divided into 3 groups: 23 patients with preserved EF (HFpEF), 26 patients with midrange EF (HFmrEF), 20 patients with reduced EF (HFrEF). There was a trend to increase the concentration of galectin-3 with increase in NT-proBNP level. Correlation analysis showed significant feedback ($r=-0,41$, $p<0,05$) between galectin-3 and EF only in patients with preserved systolic function. In the same group of HFpEF patients, the maximum serum galectin-3 level was 10.5 [6.5; 14.5] ng/ml. Serum galectin-3 level showed negative correlated with the GFR in patients with CHF ($r=-0,513$, $p<0,05$). In patients with HF and glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min/1.73 m² it was higher than in patients with GFR >60 ml/min/1.72 m² (9 [5.3; 12.6] ng/mL vs 11.8 [6.2; 15.3] ng/mL, $p<0,05$). According to the ROC-analysis data, galectin-3 level $>10,3$ ng/ml indicates a high risk of chronic kidney disease stage 3-4 stage development (sensitivity 60%, specificity 75%) and can be considered as a risk factor for development of cardiorenal syndrome in HF patients.

Conclusion. Galectin-3 level in patients with HF is more influenced by the degree of reduction in GFR rather than the left ventricular systolic function impairment.

Keywords: galectin-3, chronic heart failure, cardiorenal syndrome.

For citation: Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Beliaev I.G., Kazadaeva A.V., Tolmacheva A.V. Galectin-3 as a Marker of Cardiorenal Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):153-159. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-04.

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

Введение

Кардиоренальный синдром (КРС) представляет собой особый тип патофизиологического взаимодействия сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа приводит к острой или

хронической дисфункции другого [1]. Согласно принятой классификации нарушения функции почек у больных с первичной миокардиальной дисфункцией, острой или хронической обозначаются терминами «острое почечное повреждение» и «хроническая болезнь почек» соответственно [1]. У больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), как правило, наблюдается КРС 2 типа, характеризующийся прогрес-

Received/Поступила: 09.03.2022

Accepted/Принята в печать: 14.03.2022

сированием хронического заболевания почек на фоне хронической миокардиальной дисфункции [2].

Развитие структурно-функциональных нарушений внутренних органов, в том числе, почек является характерным для III (дистрофической) стадии по клинической классификации ХСН Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко [1]. Однако следует понимать, что субклинические морфо-функциональные нарушения различных внутренних органов, обусловленные гипоперфузией органов и тканей, вследствие синдрома малого выброса, а также застойными явлениями начинают формироваться на более ранних стадиях ХСН, что требует своевременной диагностики данных доклинических процессов с целью их коррекции и профилактики прогрессирования [3].

К настоящему времени патогенез КРС рассматривается как комплекс гемодинамических и нейрогуморальных механизмов, приводящих к прогрессирующему ухудшению функциональной способности обоих органов [3-5]. Поиск оптимальных биомаркеров ранней диагностики КРС продолжается в настоящее время [2].

Интерес у исследователей вызывает галектин-3 – белок класса галектинов, экспрессируемый различными клетками организма (лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, остеокласты, фибробласты), участвующий в стимуляции клеточного роста, дифференцировке, активации апоптоза, играющий важную роль в воспалительных реакциях, развитии фиброза и ремоделирования миокарда, печени и почек [3,6-8].

Отмечено, что стабильное повышение галектина-3 у больных ХСН ассоциировано с повышенным риском неблагоприятного исхода [9-11]. Результаты долгосрочного исследования DEAL-HF (DEventer-ALkmaar Heart Failure study), продолжавшегося более 8 лет, показали обратную зависимость между галектином-3 и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), независимо от наличия и степени тяжести ХСН [9], что позволяет рассматривать галектин-3 не только в качестве кардиоспецифичного маркера фиброза, но и как инструмент оценки почечной дисфункции у больных с хронической болезнью почек (ХБП).

Цель исследования – изучить роль галектина-3 в формировании КРС у пациентов с ХСН с разной степенью систолической дисфункции.

Материал и методы

Характеристика больных

В исследование включено 69 пациентов (40 [58%] мужчин и 29 [42%] женщин) с ХСН II-IV функционального класса по NYHA (ФК), госпитализированных в Университетскую клиническую больницу №4 (Сеченовский Университет) с явлениями ХСН с ноября 2019 по март 2020 гг. Диагноз ХСН был подтвержден с помощью комплексного клинико-инструментального

обследования: анамнеза, данных физического обследования с использованием шкалы оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) [1], результатов эхокардиографии и уровня NT-proBNP > 125 нг/мл при поступлении. ХСН у всех больных являлась осложнением ишемической болезни сердца (ИБС) и/или гипертонической болезни. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН согласно клиническим рекомендациям [1].

При проведении исследования были соблюдены положения Хельсинкской декларации и принципы «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Проведение исследования одобрено Этическим комитетом университета. Всеми пациентами было подписано информированное согласие.

Критерии исключения: злокачественные новообразования, в том числе, диагностированных во время настоящей госпитализации; острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 мес; сахарный диабет 1 типа; ХБП, требующая проведения гемодиализа; аутоиммунные или иные воспалительные заболевания (желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы, опорно-двигательного аппарата и пр.) в фазе обострения.

У пациентов, включенных в исследование, отсутствовали критерии «острой декомпенсированной сердечной недостаточности» (ОДСН) [1], симптоматика не требовала госпитализации и лечения в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации, в связи с чем выявленное у них повышение уровня креатинина и соответствующее снижение СКФ расценивалось как проявление КРС 2 типа, а не как ОПП. Лабораторные и клинические данные 55 пациентов (79,7%), у которых имелись анамнестические указания на ранее диагностированную ХБП, также не соответствовали критериям, позволяющим установить диагноз ОПП [1].

Методы обследования

Всем пациентам наряду со стандартным общеклиническим обследованием проводилось определение уровня NT-proBNP методом иммуноферментного анализа BI-20852W Biomedica – мозговой натрийуретический пропептид (BNP-fragment, Austria), и галектина-3 сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (Bender Med Systems, США). Для сравнительной оценки уровня галектина-3 при разной степени выраженности почечной дисфункции были рассчитаны его медианные значения в группах пациентов с разными стадиями ХБП [12]. Трансторакальная эхокардиография проводилась по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом эхокардиографии с использова-

нием М- и В- режимов с помощью системы Toshiba Xario (Япония), с определением толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка, конечных систолических и диастолических размеров и объемов левого желудочка, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), систолического давления в легочной артерии и пр. ФВ ЛЖ определяли методом Simpson.

Больные, включенные в исследование, были разделены на 3 группы в зависимости от ФВ ЛЖ: с сохраненной (СНсФВ; ФВ ЛЖ > 50%; n=23), промежуточной (СНпФВ; ФВ ЛЖ 40-50%; n=26) и низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ; ФВ ЛЖ < 40%; n=20). Стадия ХБП оценивалась на основании расчета СКФ по формуле CKD-EPI [10].

Статистический анализ

Результаты исследования обрабатывались программой Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). При статистической обработке данных для переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (σ); для переменных с ненормальным распределением – медиану (Me), межквартильный диапазон [25%; 75%]. Статистическая значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента (p [t] – при нормальном распределении) и критерия Манна-Уитни (p [U] – для переменных с ненормальным распределением). При сравнении частотных показателей для оценки значимости различий использовали критерий χ^2 по Пирсону. Для выявления и оценки связей между исследуемыми

показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона (r – при нормальном распределении признака) и ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ – при ненормальном распределении признака). С целью оценки чувствительности и специфичности изменений уровня маркеров был проведен ROC-анализ с определением пороговых значений для исследуемых маркеров.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Все пациенты имели клинические проявления тяжелой ХСН, соответствующие преимущественно III-IV ФК (7-9,5 баллов по ШОКС). При этом группы пациентов СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ были сопоставимы по изучаемым клинико-демографическим показателям, однако в группе СНсФВ были отмечены значимо более высокие уровни СКФ при сравнении с группами СНпФВ и СНнФВ.

Для сравнительной оценки уровня галектина-3 при разной степени выраженности почечной дисфункции были рассчитаны его медианные значения в группах пациентов с разными стадиями ХБП (рис. 1): ХБПс2 (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м²; n=35), ХБПс3а (СКФ 45-59 мл/мин/1,73м²; n=17), ХБПс3б (СКФ 30-44 мл/мин/1,73м²; n=14) и ХБПс4 (СКФ 15-29 мл/мин/1,73м²; n=5). Нами было выявлено значимое увеличение концентрации галектина-3 сыворотки крови по мере снижения СКФ вплоть до ХБПс3б (рис. 2) при отсутствии значимых различий уровня галек-

Table 1. Clinical characteristics of the examined groups

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных групп

Параметр	СНсФВ (n=23)	СНпФВ (n=26)	p	СНнФВ (n=20)	p
Возраст, лет	78 [66;84,5]	73,5 [71;79]	0,21*	73 [59;79]	0,16* 0,82†
Мужчины, n (%)	12 (52,2)	16 (61,5)	0,508*	12 (60,0)	0,606* 0,916†
ШОКС, баллы	7 [3;8]	9,5 [7;10]	0,15*	9 [8;10]	0,39* 0,23†
ИМТ, кг/м ²	28 [25;33]	27 [25;32]	0,93*	26 [24;28]	0,12* 0,82†
ФВ ЛЖ, %	60 [55;62]	43 [40;47]	<0,001*	33 [30;36]	<0,001* <0,001†
СКФ, мл/мин/1,73м ²	76 [62;88]	56 [41;84]	0,46*	48 [30;64]	0,06* 0,36†
ХБП 3-4 ст., n (%)	8 (34,8)	12 (46,2)	0,419*	15 (75,0)	0,008* 0,048†

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

* по сравнению с группой СНсФВ, † - по сравнению с группой СНпФВ

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, ИМТ – индекс массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек

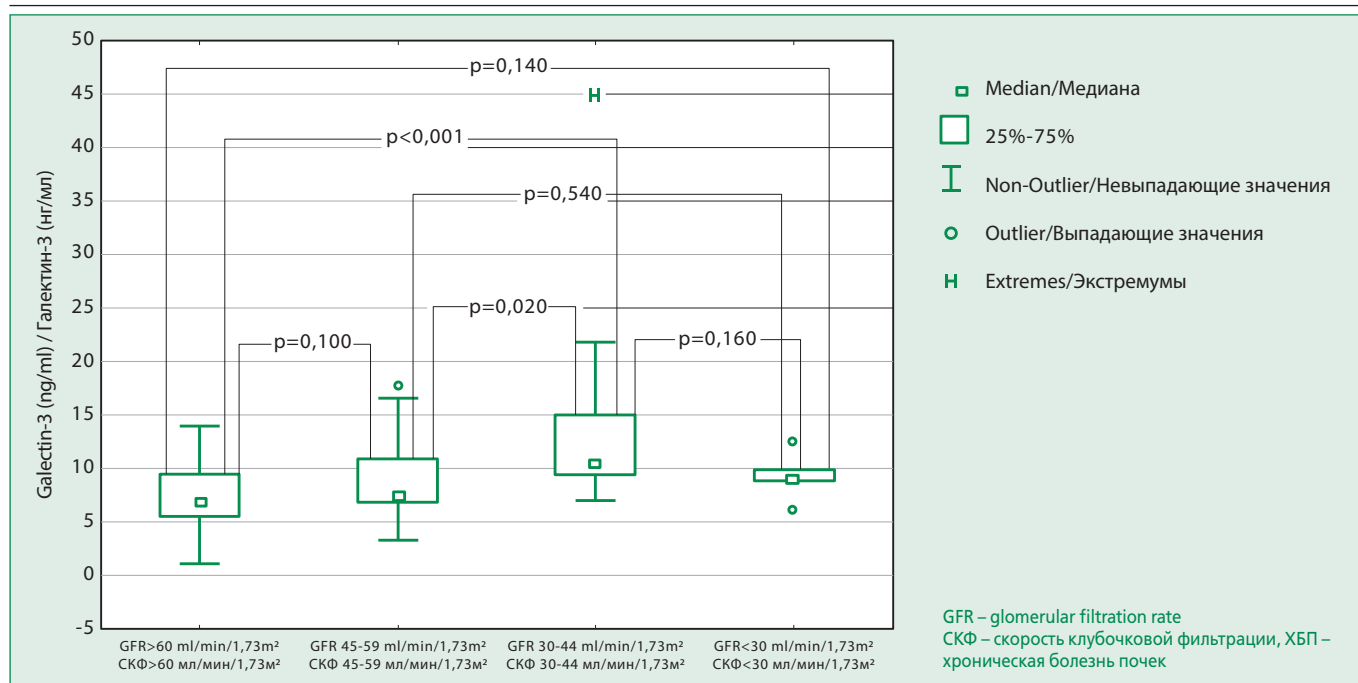


Figure 1. Galectin-3 levels in chronic heart failure patients with different stages of chronic kidney disease
Рисунок 1. Уровни галектина-3 у больных ХСН с разными стадиями ХБП

тина-3 у больных с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка (табл. 2).

Выявлена значимая отрицательная корреляция уровня галектина-3 и СКФ как для всех больных ХСН, так и в подгруппах СНнФВ и СНсФВ, но не СНпФВ (табл. 3).

Для оценки пороговых значений галектина-3, увеличивающих риск наличия ХБП 3-4 стадий, а также для расчета чувствительности и специфичности данного маркера был проведен ROC-анализ. При анализе прогностической ценности галектина-3 и ROC-кривой выявлено, что уровень галектина-3 > 10,3 нг/мл с чувствительностью 60% и специфичностью 75% увеличивает риск снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73м² у больных ХСН. AUC=0,753 (St 0,057) (рис. 3).

Обсуждение

К настоящему времени физиологические и патофизиологические эффекты галектина-3 достаточно хорошо изучены и описаны, в том числе, у больных с ХСН. Однако противоречивость результатов рандомизированных клинических исследований, таких как CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure), CORONA (Controlled Rosuvastatin MultiNAtional Trial in Heart Failure) [6,11], а также менее крупных работ [12-18], направленных на изучение диагностической и прогностической ценности галектина-3, до сих пор не позволяет достоверно определить показания для использования данного маркера в клинической практике [19]. Также до сих пор не определены референсные значения галектина-3 для здоровых лиц, и отсутствуют

однозначные данные, позволяющие судить о степени его повышения у пациентов с ХСН.

Отсутствие единого мнения ученых относительно пороговых значений галектина-3 диктует необходимость дальнейших исследований в данном направлении. В нашей работе значения галектина-3 были несколько ниже по сравнению с результатами других авторов [12-15,18], однако значительно более высокие

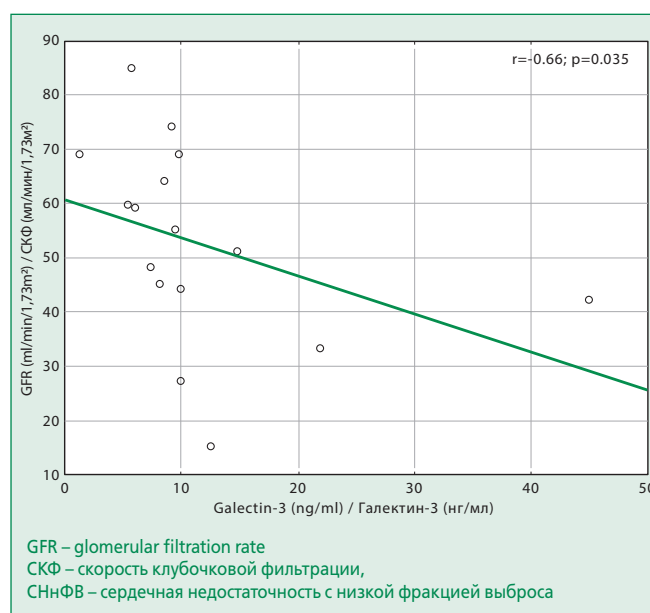


Figure 2. Correlation of galectin-3 level and glomerular filtration rate value in patients with heart failure with reduced ejection fraction

Рисунок 2. Корреляция уровня галектина-3 и величины СКФ у больных СНнФВ

Table 2. Indicators of left ventricular ejection fraction in patients with different stages of chronic kidney disease

Таблица 2. Показатели ФВ ЛЖ у пациентов с разными стадиями ХБП

Параметр	ХБПс2 (n=35)	ХБП с3а (n=16)	p	ХБП с3б (n=14)	p	ХБП с4 (n=5)	p
ФВ ЛЖ, %	47,3±11,0	40,5±10,0	0,07*	44,8±11,0	0,76* 0,32†	43,2±8,5	0,34* 0,61† 0,79‡

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек

* - по сравнению с ХБПс2, † - по сравнению с ХБПс3а, ‡ - по сравнению с ХБПс3б

Table 3. Correlation between the level of galectin-3 and glomerular filtration rate in patients with chronic heart failure with varying degrees of left ventricular systolic dysfunction

Таблица 3. Корреляция уровня галектина-3 и СКФ у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка

СКФ, мл/мин/1,73 м ² у пациентов с ХСН	Уровень галектина-3
СНсФВ	$\rho = -0,319$; $p = 0,044$
СНпФВ	$\rho = 0,039$; $p = 0,200$
СНнФВ	$\rho = -0,66$; $p = 0,039$

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ρ – коэффициент корреляции Спирмена

показатели были отмечены при наличии у пациентов ХБП 3-4 стадии, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований и подтверждает репрезентативность нашей группы пациентов с ХСН и значимость полученных результатов.

Широко известно, что и гипертоническая болезнь, и ишемическая болезнь сердца как основные причины ХСН вносят существенный вклад в развитие ХБП. Диффузные нарушения гемодинамики, опосредованные гиалинозом и склерозом коронарных и почечных артерий, а также гуморальные регуляторные факторы, включающие в себя множество биологически активных субстанций, в том числе, и галектин-3, приводят к формированию кардиоренального синдрома и прогрессированию сердечно-почечного континуума [9, 11, 13, 20]. При этом большинство исследователей объясняют взаимосвязи повышенных уровней галектина-3 и почечной дисфункции именно развитием ренального фиброза у пациентов с ХСН, а не снижением почечного клиренса галектина-3 [3, 12, 17, 20].

В нашем исследовании обращал на себя внимание тренд к повышению уровня галектина-3 у больных с более высокими стадиями ХБП, прослеживаемый вплоть до ХБПс3б (см. рис. 1). У больных с ХБПс4 наблюдалось некоторое снижение уровня галектина-3 по сравнению с ХБП с3б и ХБП с3а, что может быть связано с малым объемом выборки (n=5).

Выявление значимой отрицательной корреляции между уровнями галектина-3 и величиной СКФ у пациентов с СНсФВ и СНсФВ согласуется с аналогичными данными, полученными в более ранних исследованиях на животных, а также в ряде исследований и результатах мета-анализа, показавших наличие отрицательной корреляции между экспрессией галектина-3 и уровнем креатинина в сыворотке пациентов с заболеваниями почек [21, 22]. Этот факт подтверждает важную роль галектина-3 в процессе фиброза, который сопровождает уже ранние этапы формирования ХБП. Однако пороговых значений уровня галектина-3 у пациентов с ХСН и ХБП при поиске литературных источников нами обнаружено не было.

По результатам проведенного в нашем исследовании ROC-анализа уровень галектина-3 > 10,3 нг/мл с

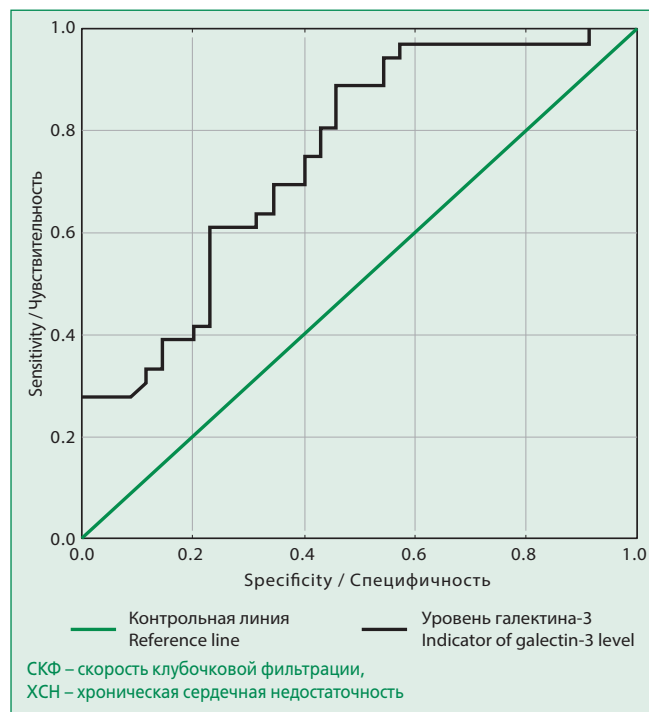


Figure 3. ROC analysis for the absolute value of galectin-3 associated with an increased risk of glomerular filtration rate reduction <60 ml/min/1.73 m² in patients with chronic heart failure

Рисунок 3. ROC-анализ для абсолютного значения галектина-3, ассоциированного с повышенным риском снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² у больных ХСН

чувствительностью 60% и специфичностью 75% свидетельствует о высоком риске ХБП 3-4 стадии и может рассматриваться как индикатор развития кардиоренального синдрома у больных ХСН.

Полученные результаты отражают диагностическую ценность данного биомаркера фиброза у пациентов с ХСН, однако тот факт, что галектин-3 является маркером фиброза не только миокарда, но и других органов, в первую очередь, почек, требует оценки коморбидных состояний [23]. Определение уровня галектина-3 в сыворотке крови пациентов с ХСН позволяет косвенно уточнить степень активности фибротических процессов как в миокарде, в том числе, на ранних стадиях формирования заболевания, при еще сохраненной ФВ ЛЖ, так и в паренхиме почек, а также оценить риск развития у них ХБП, являющейся дополнительным фактором неблагоприятного прогноза при ХСН [1].

По результатам наблюдений F.J. Carrasco-Sanchez и соавт. [24], предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с острой сердечной недостаточностью и сохраненной ФВ наряду с возрастом, ФК ЛЖ, наличием анемии и сахарного диабета, повышением уровня мозгового натрийуретического пептида, снижением СКФ и гипонатриемией, было повышение уровня галектина-3 $> 13,8$ нг/мл (отношение шансов 1,43, 95% доверительный интервал 1,07-1,91; $p=0,015$) [24]. В то же время в исследовании CARE-HF прогностически неблагоприятным и ассоциированным с высоким риском наступления конечных точек (смерти и госпитализации по причине ХСН) в отношении пациентов с ХСН III-IV ФК ЛЖ с признаками систолической дисфункции ЛЖ был признан уровень галектина-3 плазмы крови > 30 нг/мл [6].

Лишь у двух из наших пациентов показатели галектина-3 достигали столь высоких значений. В обоих

случаях это были женщины пожилого возраста, имеющие ишемическую природу ХСН с клиническими и рентгенологическими признаками пневмонии и снижение СКФ < 45 мл/мин/1,73м². Максимальное значение галектина-3 (60 нг/мл) наблюдалось у пациентки 69 лет с ФВ ЛЖ 34% и клиническими проявлениями тяжелой «застойной» ХСН III стадии (в виде анасарки, асцита и двустороннего гидроторакса), IV ФК ЛЖ, развившейся вследствие перенесенного инфаркта миокарда и постоянной формы фибрилляции предсердий на фоне длительной плохо контролируемой артериальной гипертензии; пациентка также страдала ожирением 1 ст. и анемией легкой степени, у нее наблюдалось снижение СКФ (СКД-EPI) до 33 мл/мин/1,73м², соответствующее ХБПс3b.

Закключение

Наше исследование показало, что увеличение концентрации сывороточного галектина-3 у больных ХСН в большей степени определяется не нарушением систолической функции ЛЖ, а снижением СКФ. При этом достижение порогового значения сывороточного галектина-3 в 10,3 нг/мл можно рассматривать как индикатор развития КРС у больных ХСН, в значительной степени ухудшающего дальнейшее течение заболевания и увеличивающего риск неблагоприятных исходов.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета.

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

References / Литература

1. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(65):8-158 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(65):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475
2. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008;52(19):1527-39. DOI:10.1016/j.jacc.2008.07.051.
3. Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. Mol Aspects Med. 2019;65:70-99. DOI:10.1016/j.mam.2018.07.001.
4. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, et al. From inflammation to fibrosis-molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and perspectives on differential treatment opportunities. Curr Heart Fail Rep. 2017;14(4):235-50. DOI:10.1007/s11897-017-0343-y.
5. Ibrahim N, Januzzi JL. The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015;13(9):1017-30. DOI:10.1586/14779072.2015.1071664.
6. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. Eur J Heart Fail. 2012;14(1):74-81. DOI:10.1093/eurjhf/hfr151.
7. Gao Z, Liu Z, Wang R, et al. Galectin-3 is a potential mediator for atherosclerosis. Immunol Res. 2020;2020:5284728. DOI:10.1155/2020/5284728.
8. Amin HZ, Amin LZ, Wijaya IP, Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. Clujul Med. 2017;90(2):129-32. DOI:10.15386/cjmed-751.
9. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study Clin Res Cardiol. 2010;99(5):323-8. DOI:10.1007/s00392-010-0125-y.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4S):S1-S276. DOI:10.1016/j.kint.2021.05.021.
11. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). Eur Heart J. 2012;33(18):2290-96. DOI:10.1093/eurheartj/ehs077.
12. Dubolazova YuV, Drapkina OM. Galectin-3 and NT-proBNP as biomarkers of heart failure decompensation. Russ J Cardiol. 2017;141(1):95-101 (In Russ.) [Дуболазова Ю.В., Драпкина О.М. Применение галектина-3 и NT-proBNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности. Российский Кардиологический Журнал. 2017;141(1):95-101]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-1-95-101.
13. Karetnikova VN, Osokina AV, Evseeva MV. Relationship between blood serum galectin and renal dysfunction in ST elevation myocardial infarction. Kardiologiya. 2016;56(4):25-31 (In Russ.) [Каретникова В.Н., Осокина А.В., Евсеева М.В. Связь галектина сыворотки крови и дисфункции почек при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология. 2016;56(4):25-31]. DOI:10.18565/cardio.2016.4.25-31.

14. Kurbonov AK, Gadaev AG, Nurillaeva NM, et al. Galectin-3: role in the formation of various hemodynamic phenotypes of heart failure and interaction with some neurohumoral factors. *Russ J Cardiol.* 2020;25(7):3476 (In Russ.) [Курбонов А.К., Гадаев А. Г., Нуриллаева Н.М., и др. Роль галектина-3 в формировании различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и его взаимодействие с некоторыми нейрогуморальными факторами. *Российский Кардиологический Журнал.* 2020;25(7):3476]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3476.
15. Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Duplyakov DV, Kokorin VA. Cardiorenal relationships in the focus of risks of atrial fibrillation in patients after acute ST-elevated myocardial infarction (observational program FAKEL). *Rational pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):159-65 (In Russ.) [Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дупляков Д.В., Кокорин В.А. Кардиоренальные взаимосвязи в фокусе рисков развития фибрилляции предсердий у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (результаты исследования ФАКЕЛ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(2):159-65]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-159-165
16. Binas D, Daniel H, Richter A, et al. The prognostic value of sST2 and galectin-3 considering different aetiologies in non-ischaemic heart failure. *Open Heart.* 2018;5(1):e000750. DOI:10.1136/openhrt-2017-000750.
17. Koukoui F, Desmoulin F, Galinier M, et al. The prognostic value of plasma galectin-3 in chronic heart failure patients is maintained when treated with mineralocorticoid receptor antagonists. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119160. DOI:10.1371/journal.pone.0119160.
18. Schmitt VH, Prochaska JH, Föll AS, et al. Galectin-3 for prediction of cardiac function compared to NT-proBNP in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2021;11(1):19012. DOI:10.1038/s41598-021-98227-x.
19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
20. Gopal DM, Kommineni M, Ayalon N, et al. Relationship of plasma galectin-3 to renal function in patients with heart failure: effects of clinical status, pathophysiology of heart failure, and presence or absence of heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(5):e000760. DOI:10.1161/JAHA.112.000760.
21. Rebholz CM, Selvin E, Liang M, Ballantyne CM. Plasma galectin-3 levels are associated with the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93(1):252-9. DOI:10.1016/j.kint.2017.06.028.
22. Zhang T, Cao S, Yang H, Li J. Prognostic impact of galectin-3 in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(6):1005-1011. DOI:10.1007/s11255-019-02123-3.
23. Kim AJ, Ro H, Kim H, et al. Soluble ST2 and Galectin-3 as predictors of chronic kidney disease progression and outcomes. *Am J Nephrol.* 2021;52(2):119-30. DOI:10.1159/000513663.
24. Carrasco-Sanchez FJ, Aramburu-Bodas O, Salamanca-Bautista P, et al. Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2013;169(3):177-82. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.08.081.

About the Authors/Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович [Valery I. Podzolkov]

eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609

Драгомирецкая Наталья Александровна

[Natalia A. Dragomiretskaya]

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

Беляев Юрий Геннадьевич [Yury G. Belyaev]

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

Толмачева Анастасия Витальевна [Anastasia V. Tolmacheva]

ORCID 0000-0001-6319-4162

Казадаева Анна Васильевна [Anna V. Kazadaeva]

ORCID 0000-0001-7294-6418

Влияние коронарного шунтирования на возникновение послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста

Рубаненко О.А.*, Рубаненко А.О.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Цель. Изучить факторы, ассоциированные с развитием послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) при одно- или двух- и более сосудистом шунтировании у пациентов с ишемической болезнью сердца пожилого возраста.

Материал и методы. Обследовано 454 пациента с ишемической болезнью сердца, подвергнувшихся коронарному шунтированию. Пациенты составили 4 группы: с одно- (1 группа), с двух- (2 группа), с трех- (3 группа) и с четырехсосудистым (4 группа) шунтированием соответственно. За период наблюдения послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) развилась у 7,5%, 18,4%, 17,5% и 19,2% пациентов в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно. В дальнейшем произведено объединение групп с 2-4-х сосудистым шунтированием ввиду статистически незначимых различий между ними по частоте ПОФП: I группа – пациенты, которым выполнено однососудистое шунтирование (79 больных, 76,0% мужчин, медиана возраста 65,0 [63,0;68,0] лет), II группа – 2-4-х сосудистое шунтирование (357 больных, 78,4% мужчин, медиана возраста 67,5 [64,5;69,0] лет).

Результаты. ПОФП была зарегистрирована в 7,5% случаев в I группе и в 18,4% случаев – во II группе ($p=0,03$), медиана ее появления – 4,9 [1,2;8,7] сут после КШ. По данным проведенного многофакторного анализа с возникновением ПОФП ассоциировалось время пережатия аорты >36 мин (отношение шансов [ОШ] 1,4; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,1-2,8; $p=0,03$), время ишемии миокарда >19 мин (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,2-3,3; $p=0,02$), возраст >65 лет (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,1-4,1; $p=0,01$), диаметр левого предсердия >39 мм (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,5-5,4; $p=0,005$), а также фракция выброса левого желудочка $<51\%$ (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,2-3,0; $p=0,04$).

Заключение. Развитие ПОФП после проведения операции КШ чаще отмечалось у пациентов, перенесших многососудистое коронарное шунтирование. Показателями, ассоциированными с развитием данного нарушения ритма, являлись возраст пациентов >65 лет, время пережатия аорты >36 мин, время ишемии миокарда >19 мин, диаметр левого предсердия >39 мм и фракция выброса левого желудочка $<51\%$.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца, пожилой возраст

Для цитирования: Рубаненко О.А., Рубаненко А.О. Влияние коронарного шунтирования на возникновение послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):160-164. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-06.

The Influence of Multivessel Bypass Surgery on the Onset of Atrial Fibrillation in Elderly Patients

Rubanenko O.A.*, Rubanenko A.O.

Samara state medical university, Samara, Russia

Aim. To study the factors associated with the development of postoperative atrial fibrillation (POAF) with single- or two- or more vascular bypass grafting in elderly patients with coronary heart disease.

Methods. The study included 454 patients with coronary artery disease who underwent CABG. Patients were divided into 4 groups: 1 group – with single-vessel bypass, 2 group – with 2-vessels, 3 group – with 3-vessels and 4 group with 4-vessels bypass. During the observation period postoperative atrial fibrillation (POAF) occurred in 7.5% of patients in group 1, 18.4% in group 2, 17.5% in group 3 and 19.2% of patients in group 4. Since there were no significant differences in the incidence of POAF in patients with 2-4-vessels bypass grafting, these groups were combined for further analysis. 2 groups are allocated: Group I comprised patients with single-vessel bypass graft (79 patients, 76.0% of males, the average age of 65.0 [63.0;68.0] years), Group II – with 2-4-vessels bypass grafts (357 patients, 78.4% of males, the median age of 67.5 [64.5;69.0] years).

Results. POAF occurred in 7.5% of patients in group I and in 18.4% of patients in group II ($p=0.03$) on the median 4.9 [1.2;8.7] day after coronary artery bypass graft. The multivariate regression analysis showed that indicators, associated with POAF development in patients undergoing CABG were the following: aortic cross-clamping time >36 min (odds ratio [OR] 1.4; 95% confidence interval (CI) 1.1-2.8; $p=0.030$), time of ischemia >19 min (OR 1.7; 95% CI 1.2-3.3; $p=0.020$), age >65 years (OR 1.8; 95% CI 1.1-4.1; $p=0.010$), left atrium diameter >39 mm (OR 2.9; 95% CI 1.5-5.4; $p=0.005$), left ventricular ejection fraction $<51\%$ (OR 1.9; 95% CI 1.2-3.0; $p=0.04$).

Conclusion. In our study, atrial fibrillation in the early postoperative period was more common in patients undergoing multivessel coronary bypass surgery. Indicators, significantly associated with POAF in patients undergoing Coronary artery bypass graft were aortic cross-clamping time >36 minutes, time of ischemia >19 minutes, age >65 years, left atrium diameter >39 mm and left ventricular ejection fraction $<51\%$.

Key words: atrial fibrillation, coronary artery bypass graft, coronary artery disease, elderly.

For citation: Rubanenko O.A., Rubanenko A.O. The Influence of Multivessel Bypass Surgery on the Onset of Atrial Fibrillation in Elderly Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):160-164. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-06.

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

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), как известно, относится к числу ведущих причин смертности и инвалидизации пациентов пожилого возраста. При не-

эффективности медикаментозной терапии проведение хирургической реваскуляризации, в том числе, коронарного шунтирования (КШ), является приоритетным направлением в лечении заболевания. С другой стороны, оперативное вмешательство на открытом сердце сопряжено с развитием различных осложнений: декомпенсация сердечной недостаточ-

Received/Поступила: 21.08.2021

Accepted/Принята в печать: 03.11.2021

ности (СН), когнитивная дисфункция, нарушения ритма, кровотечения.

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенным осложнением после КШ и носит, как правило, транзиторный характер. При этом даже кратковременный эпизод данной аритмии осложняет послеоперационный период, способствуя развитию инсульта и нарастанию СН. В настоящее время активно обсуждается роль сосудистых анастомозов в развитии послеоперационной ФП (ПОФП) [1]. В литературе имеются данные о том, что у пациентов с вышеуказанной аритмией среднее количество дистальных анастомозов статистически значимо не отличалось по сравнению с больными без нее [2]. В исследовании А. Lotfi и соавт. [3] не продемонстрировано значимого влияния количества, а также типа шунтов на частоту возникновения ПОФП, что находит свое отражение и в публикациях других авторов [4]. В то же время нами показано, что многососудистое шунтирование у пациентов до 60 лет чаще сопровождалось возникновением новых случаев ПОФП при сравнении с пациентами с однососудистым шунтированием [5]. Как следует из данных литературы, шкала SYNTAX Score II, разработанная в рандомизированном исследовании SYNTAX Trial и валидизированная в мультицентровом регистре DELTA для оптимизации принятия решения между проведением КШ и чрескожным коронарным вмешательством у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, независимо ассоциировалась с риском развития ПОФП [6].

Цель исследования – изучить факторы, ассоциированные с развитием ПОФП при одно- или двух- и более сосудах шунтировании у пациентов с ИБС пожилого возраста.

Материалы и методы

В исследование было включено 454 пациента с ИБС и выполненным КШ в 2014-2015 гг. на базе СОККД им. В.П. Полякова. Все пациенты подписывали протокол добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения, острым инфарктом миокарда, врожденными или приобретенными пороками сердца, документированным значительным снижением функции печени (Класс В и С по Чайлд-Пью) и/или почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м²), диагностированными онкологическими заболеваниями, коагулопатиями, а также нарушением функции щитовидной железы и заболеваниями органов дыхания.

Трансторакальную эхокардиографию выполняли с помощью ультразвуковых сканеров моделей Logiq 5 и 7 (США) по общепринятой методике. Диагноз ФП

ставился по прикроватным мониторам во время нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также при регистрации электрокардиограммы в 12 общепринятых отведениях.

Операция планового КШ осуществлялась по стандартному протоколу на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения с применением тепловой постоянной кровяной кардиopleгии.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Исследование одобрено на заседании этического комитета ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России №166 от 02.12.2015.

Для статистической обработки полученных данных мы использовали пакет прикладных программ Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США). Ввиду неподчинения данных закону нормального распределения, определяемого графическим методом и с помощью критерия хи-квадрат, при статистическом анализе использовались непараметрические методы. Непрерывные переменные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [25%; 75%], качественные переменные – в виде абсолютного и относительного числа пациентов. Для несвязанных переменных использовался критерий U Манна-Уитни. Для определения показателей, ассоциированных с развитием ПОФП, рассчитывались отношения шансов с помощью логистического регрессионного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно пациенты были разделены на четыре группы: с одно- ($n=79$; 76,0% мужчин, медиана возраста 65,0 [63,0;68,0] лет), двух- ($n=132$; 78,0% мужчин, медиана возраста 67,0 [64,0;68,0] лет), трех- ($n=176$; 77,0% мужчин, медиана возраста 68,0 [65,5;70,0] лет) и четырехсосудистым ($n=67$; 80,0% мужчин, медиана возраста 68,5 [65,5;69,0] лет) шунтированием. ПОФП развилась соответственно у 7,5%, 18,4%, 17,5% и 19,2% пациентов сформированных групп. Статистически значимых различий по частоте возникновения ПОФП среди пациентов с двух-, трех- и четырехсосудистым шунтированием выявлено не было, поэтому в дальнейшем они были объединены во II группу. Новые случаи развития ПОФП у пациентов, которым проводилось однососудистое шунтирование (I группа), были на 41% реже по сравнению с пациентами II группы ($p < 0,05$).

У пациентов II группы статистически значимо чаще встречался сахарный диабет, они имели более высокие значения диаметра левого предсердия ($p < 0,05$). При проведении сравнительного анализа не выявлено значимых гендерных различий между группами. По данным коронарографии у пациентов с многососудистым шунтированием на 70% чаще отмечалось ство-

ловое поражение левой коронарной артерии (ЛКА) $\geq 50\%$, а время пережатия аорты, искусственного кровообращения (ИК) и ишемии миокарда были на 38%, 27% и 62% соответственно статистически значимо выше, чем у пациентов с однососудистым шунтированием (табл. 1).

Выявлено, что частота выполнения операции на работающем сердце была выше в I группе по сравнению со II группой (56,8% против 5,9%, $p < 0,001$).

Следует отметить, что время пережатия аорты, ИК и ишемии миокарда при двухсосудистом шунтировании составили 28,0 [19,0;37,0] мин, 49,5 [40,5;58,0] мин и 8,0 [5,0;17,0] мин, при трехсосудистом – 36,0 [25,0;44,0] мин, 62,0 [54,0;71,0] мин и 14,5 [9,0;19,5] мин, при четырехсосудистом – 45,0 [37,0;52,0] мин,

74,0 [67,0;80,0] мин и 18,5 [13,5;24,0] мин соответственно, таким образом, при увеличении количества накладываемых шунтов естественно происходило увеличение затрачиваемого времени.

Для анализа факторов, способствующих возникновению ФП, пациенты разделены на 2 группы: с новыми случаями ПОФП и без данной аритмии.

По данным проведенного однофакторного регрессионного анализа (рис. 1) показателями, статистически значимо ассоциированными с развитием ПОФП, оказались время ИК > 56 мин (отношение шансов [ОШ] 2,1; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,3-3,7; $p = 0,004$), возраст > 65 лет (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,2-4,8; $p = 0,007$), время пережатия аорты > 36 мин (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1-5,1; $p = 0,007$), время ишемии мио-

Table 1. Clinical characteristics of patients

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Параметр	I группа (n=79)	II группа (n=375)	p
Мужчины, n (%)	60 (75,9)	294 (78,4)	0,630
Возраст, лет	65,0 [63,0;68,0]	67,5 [64,5;69,0]	0,230
Курение, n (%)	51 (64,6)	259 (69,1)	0,430
Функциональный класс стенокардии, n (%)			
I	0	0	1,000
II	9 (11,9)	51 (13,6)	0,730
III	59 (74,3)	265 (70,7)	0,470
IV	11 (13,8)	59 (15,7)	0,690
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	57 (72,3)	236 (68,2)	0,120
Артериальная гипертензия, n (%)	77 (98)	356 (95)	0,260
Сахарный диабет, n (%)	11 (13,7)	96 (25,6)	0,030
Функциональный класс ХСН, n (%)			
I	0	0	1,000
II	64 (81,0)	282 (75,2)	0,270
III	15 (19,0)	93 (24,8)	0,270
IV	0	0	1,000
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	(4,3)	(2,1)	0,020
Медикаментозная терапия до операции, n (%)			
Бета-адреноблокаторы	73 (93)	345 (92)	0,278
ИАПФ/БРА	65 (82)	315 (84)	0,329
Антагонисты кальция	3 (4)	24 (6,5)	0,511
Нитраты	29 (37)	154 (41)	0,781
Диуретики	20 (25)	109 (29)	0,233
Статины	58 (73)	293 (78)	0,267
Ацетилсалициловая кислота	77 (97)	371 (99)	0,425
Клопидогрел	16 (21)	67 (18)	0,628
Размер ЛП, мм	39,0 [35,0;41,0]	42,0 [39,0;45,0]	$< 0,001$
ФВ ЛЖ, %	54,5 [48,0;59,0]	52,0 [44,0;61,0]	0,070
Ствол ЛКА $\geq 50\%$, n (%)	4 (5,1)	64 (17,0)	0,003
Работающее сердце, n (%)	45 (56,8)	22 (5,9)	$< 0,001$
Время пережатия аорты, мин	24,0 [18,0;32,0]	38,5 [30,0;49,5]	0,040
Время ИК, мин	48,0 [39,0;63,0]	66,0 [56,0;74,0]	0,020
Время ишемии миокарда, мин	8,0 [3,0;17,0]	21,0 [11,0;29,0]	0,030
Креатинин, мкмоль/л	101,0 [87,3;117,0]	103,3 [88,0;117,5]	0,840
Гемоглобин, г/л	115 [106;127]	110 [103;116]	$< 0,001$
ПОФП, n (%)	6 (7,5)	69 (18,4)	0,030

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛКА – левая коронарная артерия, ИК – искусственное кровообращение, ПОФП – послеоперационная фибрилляция предсердий

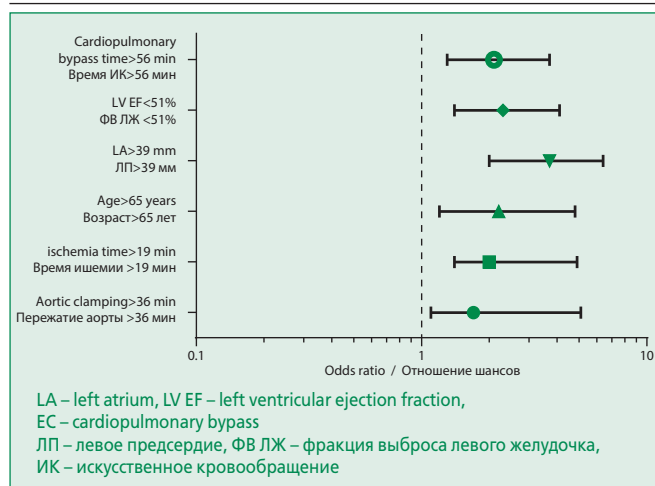


Figure 1. Parameters affecting the development of postoperative atrial fibrillation (univariate analysis)

Рисунок 1. Параметры, влияющие на развитие ПОФП (однофакторный анализ)

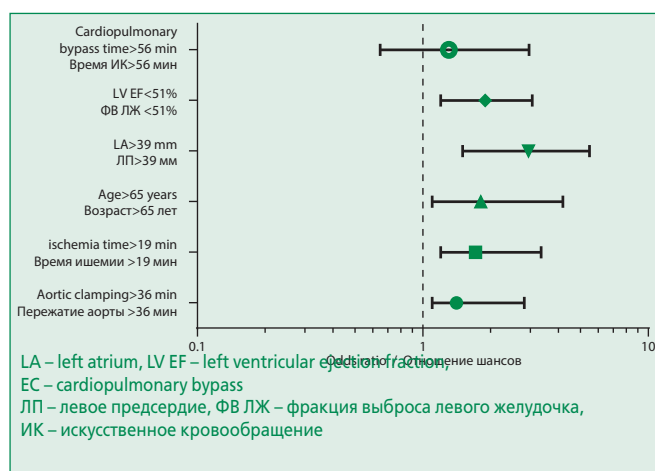


Figure 2. Parameters affecting the development of postoperative atrial fibrillation (multivariate analysis)

Рисунок 2. Параметры, влияющие на развитие ПОФП (многофакторный анализ)

карда >19 мин (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,4-4,9; $p=0,01$), диаметр ЛП >39 мм (ОШ 3,7; 95% ДИ 2,0-6,4; $p=0,002$), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <51% (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,4-4,1; $p=0,005$). Использование ИК как фактора, ассоциированного с развитием ПОФП, не оценивалось в регрессионном анализе ввиду отсутствия статистически значимых различий в значении данного показателя среди пациентов с ПОФП и без аритмии ($p=0,27$).

Следует отметить, что, многофакторный регрессионный анализ (рис. 2) выявил сохранение предсказательной ценности для таких показателей, как время пережатия аорты (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,1-2,8; $p=0,03$) и ишемии миокарда (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,2-3,3; $p=0,02$), возраста лет (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,1-4,1; $p=0,01$), диаметра ЛП (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,5-5,4;

$p=0,005$), ФВ ЛЖ (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,2-3,0; $p=0,04$), однако не для времени ИК (ОШ 1,3; 95% ДИ 0,7-2,9; $p=0,54$).

Обсуждение

В нашем исследовании встречаемость ФП после операции КШ была 7,5% при наложении одного шунта и 18,4% – при двух- и более сосудистом шунтировании, что отмечено и в работах других авторов [6, 7].

На данный момент выделяют различные факторы, ассоциирующиеся с возникновением ПОФП. По результатам нашей работы из клинических данных только возраст при многофакторном анализе ассоциировался с риском развития аритмии. Нами не установлено статистически значимых различий среди пациентов обеих групп по значению ФВ ЛЖ ($p=0,07$), однако было отмечено увеличение диаметра ЛП у пациентов с двух- и более сосудистым шунтированием по сравнению с однососудистым ($p<0,05$). По данным регрессионного анализа среди гемодинамических показателей только размер ЛП и ФВ ЛЖ ассоциировались с развитием ПОФП, что подтверждается работами и других авторов [8, 9].

Стволовое поражение ЛКА $\geq 50\%$, определяемое в ходе коронарографии, наиболее часто отмечалось у пациентов с трехсосудистым шунтированием, но ассоциация с развитием ПОФП нами выявлена не была, что отличается от результата работы I. Kosmidou и соавт., показавшего, что поражение ЛКА в группе пациентов с данным нарушением ритма встречалось статистически значимо чаще [10].

Существенное влияние на возникновение ПОФП оказывали факторы оперативного вмешательства. В литературе рассматривается ассоциация между количеством шунтов, накладываемых во время реваскуляризации миокарда, и частотой послеоперационной аритмии [7]. Наше исследование показало, что ПОФП чаще возникала у пациентов с двух- и более сосудистым шунтированием, в то же время различий по частоте появления данного нарушения ритма среди этих пациентов нами не продемонстрировано, что согласуется с данными литературы [7]. Это может быть связано с тем, что пациентов с однососудистым шунтированием чаще оперировали на работающем сердце, а пациентов с двух- и более сосудистым шунтированием – чаще в условиях ИК. По имеющимся литературным сведениям, экстракорпоральное кровообращение при низких температурах выступает в качестве негативного фактора оперативного воздействия [11]. В литературе имеются сведения об изменении проницаемости мембран клеток миокарда под воздействием различных гуморальных факторов при проведении КШ [12]. Кроме того, определенную

роль может сыграть и травма при канюляции предсердий [12].

Таким образом, применение ИК – возможный фактор риска развития ПОФП. Контакт крови с синтетическими поверхностями системы экстракорпорального кровообращения приводит к активации белковых и клеточных компонентов воспалительного ответа. Воспаление является одним из предикторов ПОФП, влияя на предсердную проводимость. Предполагается, что после ишемически-реперфузионного повреждения миокарда вследствие остановки кардиоплегии в ходе ИК электрическое ремоделирование играет роль в развитии ПОФП [13].

В нашей работе оценка времени ишемии миокарда, пережатия аорты и ИК продемонстрировала нарастание их длительности от одно- до четырехсудистого шунтирования. По данным E. Bidar и соавт. время пережатия аорты сопряжено с увеличением новых случаев ПОФП [14]. Анализ наших данных показал, что распространенность ПОФП остается сопоставимой в группе двух-, трех- и четырехсудистого шунтирования. Это можно объяснить наибольшей прогностической ценностью в возникновении аритмии размера ЛП ($p=0,005$) по данным многофакторного анализа.

По результатам нашего исследования возраст, ФВ ЛЖ, время пережатия аорты и ишемии миокарда также было статистически значимо ассоциировано с риском развития ПОФП. В нашей работе время ИК значимо не связано с риском развития ПОФП по данным многофакторного регрессионного анализа. Наши сведения отличаются от данных литературы, где про-

демонстрирована большая частота возникновения ПОФП при проведении КШ в условиях ИК при сравнении с операцией без экстракорпорального кровообращения [15].

Ограничения исследования. Одноцентровой характер исследования, небольшое количество пациентов могли оказать влияние на статистическую мощность исследования. Наблюдение за пациентами было ограничено пред- и послеоперационными периодами, что не позволяет судить об отдаленных событиях.

Заключение

Развитие ПОФП после проведения операции КШ чаще отмечалось у пациентов, перенесших многосудистое коронарное шунтирование. Показателями, ассоциированными с развитием данного нарушения ритма, являлись возраст пациентов >65 лет, время пережатия аорты >36 минут, время ишемии миокарда >19 мин, диаметр левого предсердия >39 мм и ФВ ЛЖ $<51\%$. Время ИК не ассоциировалось с риском развития ПОФП по результатам многофакторного регрессионного анализа.

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. Saito A, Kumamaru H, Ono M, et al. Propensity-matched analysis of a side-clamp versus an anastomosis assist device in cases of isolated coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54(5):889-95. DOI:10.1093/ejcts/eyz177.
2. Schoell T, Genser L, Clément M, et al. Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting in Women: A Word of Caution. *Heart Surg Forum.* 2019;22(1):E045-E049. DOI:10.1532/hcf.2771.
3. Lotfi A, Wartak S, Sethi P, et al. Postoperative atrial fibrillation is not associated with an increase risk of stroke or the type and number of grafts: a single-center retrospective analysis. *Clin Cardiol.* 2011;34(12):787-90. DOI:10.1002/clc.21001.
4. Erdolu B, As AK, Engin M. The Relationship between the HATCH Score, Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Postoperative Atrial Fibrillation After Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Heart Surg Forum.* 2020;23(1):E088-E092. DOI:10.1532/hcf.2495.
5. Rubanenko OA, Fatenkov OV, Khokhlunov SM, Duplyakov DV. Volume of Coronary Artery Bypass Surgery and Risk of Postoperative Atrial Fibrillation. *Kardiologiya.* 2016;56(11):55-60 (In Russ.) [Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М., Дупляков Д.В. Объем оперативного вмешательства при проведении коронарного шунтирования и риск послеоперационной фибрилляции предсердий. *Кардиология.* 2016;56(11):55-60]. DOI: 10.18565/cardio.2016.11.55-60.
6. Ozturk S, Kalyoncuoglu M, Sahin M. Comparison of SYNTAX Score I and SYNTAX Score II for Predicting Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Heart Surg Forum.* 2019;22(5):E319-E324. DOI:10.1532/hcf.2495.
7. Altarabsheh SE, Deo SV, Rababah AM. Off-Pump Coronary Artery Bypass Reduces Early Stroke in Octogenarians: A Meta-Analysis of 18,000 Patients. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(5):1568-75. DOI:10.1016/j.athoracsur.2014.12.057.
8. Baeza-Herrera LA, Rojas-Velasco G, Márquez-Murillo MF, et al. Atrial fibrillation in cardiac surgery. *Arch Cardiol Mex.* 2019;89(4):348-59. DOI:10.24875/ACM.19000134.
9. Stefano PL, Bugetti M, Del Monaco G, et al. Overweight and aging increase the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery independently of left atrial size and left ventricular ejection fraction. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):316. DOI:10.1186/s13019-020-01366-x.
10. Kosmidou I, Chen S, Kappetein AP, et al. New-Onset Atrial Fibrillation After PCI or CABG for Left Main Disease: The EXCEL Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):739-48. DOI:10.1016/j.jacc.2017.12.012.
11. El-Essawi A, Abdelhalim A, Groeger S, et al. Predictors of postoperative atrial fibrillation persisting beyond hospital discharge after coronary artery bypass grafting. *Perfusion.* 2020;267659120978647. DOI:10.1177/0267659120978647.
12. Yan YB, Shi S, Wu QB, et al. Effect of different cardioprotective methods on extracorporeal circulation in fetal sheep: a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16(1):94. DOI:10.1186/s13019-021-01486-y.
13. Kraft F, Schmidt C, Van Aken H, Zarbock A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2015;29(2):113-23. DOI:10.1016/j.bpa.2015.03.001.
14. Bidar E, Maesen B, Nieman F, et al. A prospective randomized controlled trial on the incidence and predictors of late phase post-operative atrial fibrillation up to 30 days and the preventive value of bi-atrial pacing. *Heart Rhythm.* 2014;11(7):1156-62. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.03.040.
15. Jakubová M, Mitro P, Stančák B, et al. The occurrence of postoperative atrial fibrillation according to different surgical settings in cardiac surgery patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(6):1007-12. DOI:10.1093/icvts/ivs361.

About the Authors / Сведения об Авторax:

Рубаненко Олеся Анатольевна [Olesya A. Rubanenko]
ORCID 0000-0001-9351-6177

Рубаненко Анатолий Олегович [Anatolii O. Rubanenko]
ORCID 0000-0002-3996-4689

Возможности выявления доклинических форм атеросклероза у мужчин с артериальной гипертензией при проведении периодических профилактических осмотров в организованных коллективах у работников машиностроительного предприятия

Бритов А.Н.¹, Елисеева Н.А.^{1*}, Деев А.Д.¹, Шальнова С.А.²

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

² Медикосанитарная часть №170 ФМБА, Королев, Россия

Цель. Изучить структурно-функциональные особенности артерий каротидного и феморального бассейнов по данным ультразвукового дуплексного сканирования у мужчин с артериальной гипертензией (АГ), работающих на промышленном предприятии и проходящих периодический профилактический медицинский осмотр

Материал и методы. В 2012-2013 гг. был проведен периодический профилактический осмотр 2431 работников (1311 мужчин и 1120 женщин) в возрасте 20-65 лет по специально разработанной анкете, измерение артериального давления (АД), антропометрия, определение сувороточных уровней липидов. У мужчин с АГ для оценки доклинических проявлений атеросклероза было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий и бедренных артерий.

Результаты. В исследование включено 176 мужчин с АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов). Средний возраст мужчин составил 43,5 года (от 24 до 59 лет). Увеличение толщины комплекса интима-медиа в каротидных артериях выявлено у 22,2% (n=38) человек, в бедренных артериях – у 34,1% (n=60) человек, в обоих бассейнах – у 16,5% (n=29) человек. Атеросклеротические бляшки в каротидных артериях выявлены у 40,3% человек (n=71), а в бедренных артериях – у 34,7% (n=61) человек, в обоих бассейнах – у 23,9% (n=42) мужчин.

Заключение. Ультразвуковая диагностика в условиях медико-санитарной части является информативным методом неинвазивной диагностики начальных проявлений атеросклероза в артериях каротидного и феморального бассейнов у мужчин с АГ, работающих на крупном промышленном предприятии. Проведение указанных диагностических подходов целесообразно при организации периодических медицинских осмотров в целях улучшения первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом.

Ключевые слова: периодический профилактический осмотр, артериальная гипертензия, субклинический атеросклероз сонных и бедренных артерий.

Для цитирования: Бритов А.Н., Елисеева Н.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Возможности выявления доклинических форм атеросклероза при проведении периодических профилактических осмотров в организованных коллективах у работников машиностроительных предприятий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):165-169. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-07.

Possibilities of Detecting Pre-clinical Forms of Atherosclerosis During Periodic Preventive Inspections in Organized Collectives at Workers of Machine Building Enterprises

Britov A.N.¹, Eliseeva N.A.^{1*}, Deev A.D.¹, Shalnova S.A.²

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

² Primary care compartment №170, Federal Medical and Biological Agency, Korolev, Russia

Aim. To study the structural and functional features of the carotid and femoral arteries using ultrasound duplex scanning of them in patients with hypertension undergoing periodic preventive medical examination.

Material and methods. Periodic preventive examination was carried out for 2431 employees (1311 men and 1120 women) aged 20-65 years using a specially developed questionnaire, blood pressure measurement, anthropometry, total cholesterol test. Hypertensive men were assessed for preclinical manifestations of atherosclerosis by ultrasound duplex scanning of the carotid and femoral arteries.

Results. Hypertensive men (BP $\geq 140/90$ mmHg and/or taking antihypertensive drugs; n=176, mean age 43.5 years) were included in the study. An increase in the thickness of the intima-media complex in the carotid arteries was found in 22.2% (n=38) people, in the femoral arteries – in 34.1% (n=60) people, in both basins – in 16.5% (n=29) man. Atherosclerotic plaques in the carotid arteries were found in 40.3% of people (n=71), and in the femoral arteries – in 34.7% (n=61) of people, in both pools – in 23.9% (n=42) of men.

Conclusion. Ultrasound diagnostic using modern ultrasound scanners is a highly informative method for non-invasive diagnosis of atherosclerosis in the arteries of the carotid and femoral basins in employees of a large industrial enterprise with arterial hypertension in the conditions of the medical and sanitary department. Carrying out these diagnostic approaches is advisable when organizing periodic medical examinations in order to improve primary prevention, as well as to prevent the aggravation of the identified pathological process, reduce complications, improve quality and increase life expectancy.

Keywords: periodic preventive examination, arterial hypertension, subclinical atherosclerosis of the carotid and femoral arteries.

For citation: Britov A.N., Eliseeva N.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Possibilities of Detecting Pre-clinical Forms of Atherosclerosis During Periodic Preventive Inspections in Organized Collectives at Workers of Machine Building Enterprises. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):165-169. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-07.

Received/Поступила: 11.03.2020

Accepted/Принята в печать: 13.10.2020

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

Введение

Значительную роль в профилактике сердечно-сосудистых осложнений играют своевременная диагностика атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ) и тесно связанных с ними поражений органов-мишеней. Данные нескольких популяционных исследований показывают, что более половины сердечно-сосудистых событий выявляются среди лиц, соответствующих низкому или умеренному сердечно-сосудистому риску по широко применяемым шкалам (SCORE и Фрамингемская шкала) [1]. Факторы риска объясняют только 52-66% всех причин, приводящих к развитию атеросклероза [2,3]. Атеросклероз имеет длительную латентную фазу до проявления ишемической болезни сердца и мозгового инсульта. Оценка субклинического атеросклероза должна быть полезна для прогнозирования клинически значимых заболеваний и своевременного проведения профилактических мероприятий [5]. Большинство промышленно развитых стран имеют более высокую распространенность АГ [8,9], которая существенно ускоряет развитие атеросклероза. Внедрение неинвазивных методов обследования открыло перспективы для выявления атеросклероза в «бессимптомных популяциях». Ультразвуковое исследование сосудов оценивается сегодня как информативный и доступный метод диагностики атеросклероза, особенно, на субклиническом этапе его развития [5]. Субклинический атеросклероз сонных артерий на сегодняшний день признан независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти [6,7], и пока накапливаются данные о прогностической значимости ультразвуковых маркеров атеросклероза бедренных артерий [7].

Цель исследования – изучить структурно-функциональные особенности артерий каротидного и ферморального бассейнов по данным ультразвукового дуплексного сканирования у мужчин с АГ и другими факторами риска атеросклероза, работающих на промышленном предприятии и проходящих периодический профилактический медицинский осмотр.

Материал и методы

В 2012-2013 гг. был проведен профилактический медицинский осмотр 2431 работников одного из промышленных предприятий (1311 мужчин и 1120 женщин; возраст 20-65 лет) по специально разработанной анкете, измерение АД, антропометрия, определение уровня липидов. У мужчин с АГ было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование сонных и бедренных артерий.

Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий проводилось на сканере высокого разрешения Aloka-7 (Япония) с применением линейного датчика 5-14 МГц. Сканирование выполнялось в В-режиме двумя независимыми операторами.

В ходе дуплексного сканирования оценивали толщину комплекса интима-медиа (ТИМ), количество атеросклеротических бляшек (АСБ), процент стеноза, суммарную высоту бляшек (plaque score – PS).

При дуплексном сканировании каротидного бассейна были исследованы общая сонная артерия, бифуркация общей сонной артерии (ОСА) и внутренняя сонная артерия на всем протяжении с обеих сторон в трех продольных сечениях, полученных прямым, латеральным и задним доступами. В поперечном сечении были оценены все бляшки в области максимального сужения просвета сосуда. За АСБ принимали фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда, или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа более чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда. Все измерения проводились в диастолу, что соответствует R-зубцу на регистрируемой во время исследования электрокардиограмме.

Измерение ТИМ проводили по дальней от датчика стенке как расстояние между просветом сосуда и адвентицией с обеих сторон в продольном сечении. Измерение средней ТИМ проводилось в автоматическом режиме с помощью автоматического модуля количественной оценки ТИМ в дистальной трети ОСА на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. Среднюю ТИМ правой ОСА и ТИМ левой ОСА рассчитывали как максимальное значение из 9 значений, полученных при трех последовательных измерениях прямым доступом, трех измерениях латеральным доступом, трех измерениях задним доступом соответственно для правой и левой каротидных артерий.

Измерение максимальной ТИМ также производилось в автоматическом режиме с помощью автоматического модуля количественной оценки ТИМ в дистальной трети ОСА на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации в трех продольных сечениях, полученных прямым, латеральным и задним доступом.

Наличие АСБ оценивали на 6 участках каротидного бассейна: на протяжении обеих ОСА, обеих бифуркаций и обеих внутренних сонных артерий. Суммарное количество всех бляшек определяли как общее количество бляшек. Условно принимали: если АСБ начинается в ОСА, далее продолжается в бифуркации и внутренней сонной артерии, то считается, что это 3 АСБ (по количеству сегментов).

Процент стеноза рассчитывали в поперечном сечении в области максимального сужения просвета АСБ по уменьшению диаметра сосуда (% стеноза). Для анализа учитывали максимальное значение процента стеноза и суммарный стеноз в каротидном бассейне, являющийся суммой процентов всех стенозов в обоих каротидных бассейнах.

Показатель PS рассчитывали как сумму максимальной высоты АСБ обеих сонных артерий в пределах 4 сегментов: 2 дистальных сегмента по 1,5 см общей сонной артерии, бифуркация и 1,5 см проксимального сегмента внутренней сонной артерии. Максимальной высотой АСБ на каждом из сегментов считали максимальное значение АСБ из всех максимальных значений АСБ, полученных при измерении прямым, латеральным и передним доступом.

При исследовании бедренных артерий измерение средней ТИМ производилось в автоматическом режиме с помощью автоматического модуля количественной оценки ТИМ в общей бедренной артерии (ОБА) на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. Среднюю ТИМ правой ОБА и ТИМ левой ОБА рассчитывали как максимальное значение из 3 значений, полученных при трех последовательных измерениях прямым доступом, соответственно – для правой и левой бедренных артерий.

Измерение максимальной ТИМ также производилось в автоматическом режиме на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации с помощью автоматического модуля количественной оценки ТИМ в продольном сечении, полученном прямым доступом.

Наличие АСБ оценивали на протяжении 3 см дистального отдела ОБА, бифуркации ОБА и 1,5 см проксимального отдела поверхностной бедренной артерии (ПБА). Суммарное количество всех бляшек определяли как общее количество бляшек. Условно принимали: если АСБ начинается в ОБА и продолжается в бифуркации и ПБА, то считалось, что это 3 АСБ (по количеству сегментов).

Процент стеноза рассчитывали в поперечном сечении в области максимального сужения просвета АСБ по уменьшению диаметра сосуда (% стеноза). Для анализа учитывали максимальное значение процента стеноза и суммарный стеноз в исследуемом сегменте феморального бассейна, являющийся суммой процентов всех стенозов в правом и левом феморальных бассейнах.

Показатель PS рассчитывали как сумму максимальной высоты АСБ обеих бедренных артерий в пределах 4 сегментов: 2 дистальных сегмента по 1,5 см ОБА, бифуркация и 1,5 см проксимального сегмента ПБА. Измерения производились в продольном сечении прямым доступом.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием статистического пакета SAS, версия 6.12. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели представлены в виде средних значений (M) и стандартных отклонений (SD) или медианы (Me) и межквартильного диапазона [25%; 75%], качественные – в абсолютных числах (n) и процентах (%).

Результаты

Среди скринированных 2431 человек (1311 мужчин и 1120 женщин) от 20 до 65 лет АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов) выявлена у 176 (13,4%) мужчин (средний возраст $43,5 \pm 12,3$ года).

Гиперхолестеринемия выявлена у 115 (65,3%) мужчин, курение – у 86 (49%), абдоминальное ожирение – у 44 (25%) мужчин. Гиполипидемическую терапию статинами получали 31 (17,6%) человек или 27,0% лиц с гиперхолестеринемией.

Увеличение ТИМ в каротидных артериях выявлено у 38 (22,2%) человек, в бедренных артериях – у 60 (34,1%) человек, одновременное увеличение ТИМ в обоих бассейнах отмечено в 29 (16,5%) случаях. АСБ в каротидных артериях выявлены у 71 (40,3%) мужчины, в бедренных артериях – у 61 (34,7%), в обоих бассейнах – у 42 (23,9%) мужчин. Характеристика выявленных изменений представлена в табл. 1.

Несмотря на отсутствие явных клинических проявлений, данные о состоянии сосудов передавались цеховым врачам для инициирования антиатеросклеротической и антигипертензивной терапии. После проведенного обследования гиполипидемическая терапия была назначена 97 (55,1%) мужчинам.

Обсуждение

В разных популяциях частота атеросклероза значительно варьирует. Так, частота атеросклероза сонных артерий у итальянцев в 40-69 лет составила 29,3% [11], в то время как у японцев 60-69 лет – 57,4% [12], в томской популяции у мужчин 45-64 лет – 62% [13], а в нашем исследовании у представительной когорты мужчин, работников промышленного предприятия с АГ и факторами риска атеросклероза – 40,3% мужчин 24-59 лет имели каротидный атеро-

Table 1. Characteristics of changes in the carotid and femoral arteries

Таблица 1. Характеристика изменений каротидных и бедренных артерий

Параметр	Каротидные артерии	Бедренные артерии
Максимальный стеноз, %	54	48
Минимальный стеноз, %	25	20
Максимальное значение суммарного стеноза, %	177	274
Минимальное значение суммарного стеноза, %	25	20
Максимальное значение PS	12,8	25,6
Минимальное значение PS	1,2	1,5
Максимальная ТИМ, мм	1,8	3,0
Минимальная ТИМ, мм	0,57	0,47
PS – plaque score (суммарная высота бляшек), ТИМ – толщина комплекса интима-медиа		

склероз и 34,7% – атеросклероз бедренных артерий. Данных в литературе о частоте атеросклероза бедренных артерий в российской популяции найдено не было [5]. В проспективном когортном исследовании «PESA», начавшегося в 2010 г., оценивалась частота одновременно каротидного и подвздошно-бедренного атеросклероза среди асимптомных лиц в возрасте 40-54 лет (n=4184) [14]. Частота феморального атеросклероза, составившая 53% и 29% соответственно у мужчин и женщин, статистически значимо превысила частоту каротидного атеросклероза (36% и 24% соответственно). Стоит отметить, что атеросклероз как в подвздошно-бедренных, так и сонных артериях встречался уже в возрасте 40-44 лет у 37% и 28% мужчин и у 20% и 19% женщин соответственно. Среди лиц с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE около 30% лиц имели атеросклероз сонных артерий и около 40% лиц – подвздошно-бедренный атеросклероз [14]. Данные некоторых исследований свидетельствуют, что традиционные факторы риска атеросклероза по-разному связаны с атеросклерозом сонных и бедренных артерий [15]. Атеросклероз бедренных артерий сильнее ассоциирован с факторами риска, чем атеросклероз сонных артерий [16]. При исследовании аутопсийного материала 100 человек в возрасте 20-82 лет доказано, что атеросклероз в ПБА развивается позже, чем в коронарных и сонных артериях, а наличие АСБ в ПБА свидетельствует о генерализованном атеросклерозе и повышенном риске коронарной смерти [17]. В небольшой российской когорте (жители г. Кириши Ленинградской области; 207 мужчин, средний возраст 48,7 лет) при диспансерном наблюдении в течение 10 лет атеросклероз в сонных артериях выявлен в 22%, а бедренных – в 46,7% [18]. Таким образом, частота каротидного (40,3%) и бедренного (34,7%) атеросклероза в нашей работе сопоставима с таковой по

данным европейских и, отчасти, российских авторов. Полученные нами результаты демонстрируют высокую распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий в популяции лиц среднего возраста с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, что свидетельствует о высокой значимости использования ультразвуковых методов для выявления субклинического атеросклероза в популяции [5].

Требуется проведение крупномасштабных исследований по оценке прогноза у больных с субклиническим атеросклерозом для уточнения возможности использования данного параметра как независимого фактора риска острых сосудистых осложнений и разработке рекомендаций по изменению тактики ведения больных [19].

Закключение

Ультразвуковая диагностика является информативным методом неинвазивной диагностики атеросклероза в артериях каротидного и феморального бассейнов у работников крупного промышленного предприятия с диагностированной АГ в условиях медико-санитарной части. Проведение указанного исследования целесообразно при организации периодических медицинских осмотров у работников в целях улучшения первичной профилактики, улучшения качества и увеличения продолжительности жизни.

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

- Polonsky TS, Greenland P. CVD screening in low-risk, asymptomatic adults: clinical trials needed. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(10):599-604. DOI:10.1038/nrcardio.2012.114.
- Spence JD. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque-patient management, genetic research, and therapy evaluation. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2(11):611-9. DOI:10.1038/ncp-neuro0324.
- Spence JD, Barnett PA, Bulman DE, et al. An approach to ascertain probands with a nontraditional risk factor for carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1999;144(2):429-34. DOI:10.1016/s0021-9150(99)00003-9.
- Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA.* 1999;281(8):727-35. DOI:10.1001/jama.281.8.727.
- Ershova AI, Boytsov SA, Drapkina OM, Balakhonova TV. Ultrasound markers of preclinical atherosclerosis of the carotid and femoral arteries in the assessment of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(8):92-8 (In Russ.) [Ершова А.И., Бойцов С.А., Драпкина О.М., Балахонова Т.В. Ультразвуковые маркеры доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в оценке сердечно-сосудистого риска. *Российский Кардиологический Журнал.* 2018;23(8):92-8]. DOI:10.15829/15-60-4071-2018-8-92-98.
- Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, et al. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke.* 2002;33(12):2916-22. DOI:10.1161/01.str.0000042207.16156.b9.
- Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J.* 2001;22(1):62-72. DOI:10.1053/euhj.1999.2006.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357. DOI:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Timofeeva TN, Shalnova SA, Konstantinov VV, et al. Prevalence of factors affecting the prognosis of patients with arterial hypertension and assessment of the overall cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2005;4(6) parts 1:15-24 (In Russ.) [Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией и оценка общего сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2005;4(6) часть 1:15-24].
- Shalnova SA, Deev AD, Karpov JuA. Arterial hypertension and coronary heart disease in real practice of a cardiologist. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2006;5(2):73-80 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2006;5(2):73-80].
- Willeit J, Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population-based study. *Arterioscler Thromb.* 1993;13(5):661-8. DOI:10.1161/01.atv.13.5.661.

12. Mannami T, Konishi M, Baba S, et al. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke*. 1997;28(3):518-25. DOI:10.1161/01.str.28.3.518.
13. Zhernakova YV, Kaveshnikov VS, Serebriakova VN, et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. *Systemic Hypertension*. 2014;4:37-42 (In Russ.) [Жернакова Ю. В., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. *Системные гипертензии*. 2014;4:37-42].
14. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015;131(24):2104-13]. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310.
15. Protogerou AD, Fransen J, Zampeli E, et al. The Additive Value of Femoral Ultrasound for Subclinical Atherosclerosis Assessment in a Single Center Cohort of 962 Adults, Including High Risk Patients with Rheumatoid Arthritis, Human Immunodeficiency Virus Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132307. DOI:10.1371/journal.pone.0132307.
16. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernandez-Ortiz A, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The Atherosclerosis Risk in Middle-aged Women Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1263-74. DOI:10.1016/j.jacc.2015.12.056.
17. Dalager S, Falk E, Kristensen IB, et al. Plaque in superficial femoral arteries indicates generalized atherosclerosis and vulnerability to coronary death: an autopsy study. *J Vasc Surg*. 2008;47(2):296-302. DOI:10.1016/j.jvs.2007.10.037.
18. Bovtyushko PV, Grishaev SL, Filippov AE. Atherosclerotic plaque in the regional vascular basins of the common carotid and femoral arteries as a marker of subclinical atherosclerosis. *Basic Research*. 2012;8(2):285-8 (In Russ.) [Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филиппов А.Е. Атеросклеротическая бляшка в региональных сосудистых бассейнах общей сонной и бедренной артерий как маркер субклинического атеросклероза. *Фундаментальные Исследования*. 2012;8(2):285-8].
19. Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular complications. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):82-6 (In Russ.) [Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2012;11(3):82-6]. DOI:10.15829/1728-8800-2012-3-82-86.

About the Authors/Сведения об авторах:

Бритов Анатолий Николаевич [Anatoly N. Britov]

eLibrary SPIN 3825-2390, ORCID 0000-0003-4443-2553

Елисеева Нина Андреевна [Nina A. Eliseeva]

eLibrary SPIN 7383-9440, ORCID 0000-0003-3538-8247

Деев Александр Дмитриевич [Alexandr D. Deev]

eLibrary SPIN 7383-9440, ORCID 0000-0002-7669-9714

Шальнова Светлана Анатольевна [Shalnova Svetlana Anatolevna]

ORCID 0000-0003-1767-0871

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

Часть 2: коррекция изменений сократительной функции миокарда

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

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

Цель. Изучить изменения сократительной функции миокарда при назначении антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 с симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материалы и методы. В исследование включено 90 пациентов, проходивших стационарное лечение с диагнозом коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Критерии включения: возраст от 18 до 85 лет; наличие ХСН с сохраненной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Больные были рандомизированы (2:1) в две группы: I группа (n=60) включала пациентов, которые на протяжении 6 мес после выписки из стационара в дополнение к стандартной медикаментозной терапии ХСН принимали спиронолактон в дозе 25 мг/сут; II группа (группа сравнения; n=30) – пациенты, которым проводилась стандартная медикаментозная терапия без дополнительного назначения спиронолактона. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, распространенности АГ, ИБС, сахарного диабета, ожирения и тяжести ХСН; стандартная медикаментозная терапия, проводимая пациентам обеих групп, не имела значимых различий. Проводилась оценка систолической функции ЛЖ, толерантности к нагрузке (теста с шестиминутной ходьбой, ТШХ), качества жизни (опросник EQ-5D-5L).

Результаты. При проведении повторной эхокардиографии через 6 мес лечения было отмечено значимое улучшение показателей систолической функции ЛЖ у пациентов I группы. В I группе через 6 мес наблюдалось значимое уменьшение доли пациентов с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (с 30 [50%] до 12 [20%], $p<0,001$) и увеличение числа больных с сохраненной ФВ ЛЖ (с 30 [50%] до 48 [80%], $p=0,002$). Во II группе число пациентов с умеренно сниженной ФВ ЛЖ значимо не изменилось. Через 6 мес у всех больных отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке. При проведении теста с шестиминутной ходьбой у больных I группы отмечался прирост показателя с $316,8\pm63,5$ до $432,9\pm41,3$ м; у пациентов II группы – с $337,6\pm42,7$ до $407,6\pm38,9$ м. Прирост пройденной дистанции в ТШХ через 6 мес лечения был значимо выше у пациентов I группы при сравнении с больными II группы. При оценке качества жизни было обнаружено, что на момент включения пациентов в исследование все пациенты отмечали наличие каких-либо проблем со здоровьем по одному или нескольким компонентам. Средний показатель состояния здоровья, измеренный по 100-балльной визуальной аналоговой шкале, через 6 мес составил $71,8\pm9,2$ у больных I группы, что было значимо выше, чем аналогичный показатель во II группе ($63,7\pm9,1$). В течение всего времени наблюдения нежелательных явлений в исследуемых группах не было.

Заключение. В группе больных ХСН с сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ, получавших на протяжении 6 мес после перенесенной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в дополнение к стандартной терапии спиронолактон, по сравнению с пациентами без назначения антагонистов альдостерона, отмечено значимо более выраженное улучшение показателей систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ, а также качества жизни.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, спиронолактон, ХСН

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Шведов И.И., Быкова Е.Е., Иванников А.А., Васильева Л.В. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 2: коррекция изменений сократительной функции миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):170-175. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-14.

Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection.

Part 2: Correction of Myocardial Systolic Dysfunction

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

Aim. To study changes in myocardial contractile function when prescribing mineralocorticoid receptor antagonists of spironolactone in patients after coronavirus infection SARS-CoV-2 with symptoms of chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. The study included 90 hospitalized patients with a diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus infection. The inclusion criteria were: age from 18 to 85 years; the presence of CHF with a preserved or mildly reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). The patients were randomized into two groups: group I (n=60) included patients who, for 6 months after discharge from the hospital, in addition to standard drug therapy for CHF, took spironolactone at a dose of 25 mg per day; group II (comparison group; n=30) included patients who received standard drug therapy without additional prescription of spironolactone. The study groups were comparable in age, gender, prevalence of hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus, obesity and severity of CHF; the drug therapy given to the patients had no significant differences. Assessment of LV systolic function, exercise tolerance (six-minute walk test, TSW), quality of life (questionnaire EQ-5D-5L) were performed.

Results. When repeated echocardiography was performed after 6 months of treatment, there was a significant improvement in LV systolic function in group I patients. In group I, after 6 months of treatment, there was a significant decrease in the proportion of patients with moderately reduced LVEF (from 30 [50%] to 12 [20%]; $p<0.001$), and a significant increase in the number of patients with preserved LVEF (from 30 [50%] to 48 [80%], $p=0.002$). In group II, the number of patients with moderately reduced LVEF did not significantly change. After 6 months of treatment, all patients showed an increase in exercise tolerance. During the test with a six-minute walk, group I patients showed an increase in the index from 316.8 ± 63.5 to 432.9 ± 41.3 meters; group II patients from 337.6 ± 42.7 to 407.6 ± 38.9 meters. The values of the six-minute walking test after 6 months of treatment were significantly higher in group I patients when compared with group II patients. When assessing the quality of life using the EQ-5D-5L questionnaire, it was found that at the time of inclusion of patients in the study, all patients noted the presence of any health problems in one or more components. The average indicator of health status, measured by a 100-point visual analog scale, after 6 months was 71.8 ± 9.2 in patients of group

I and was significantly higher than the same indicator in group II – 63.7 ± 9.1 . There were no adverse events in the study groups during the entire observation period.

Conclusion. A significantly more pronounced improvement in systolic and diastolic left ventricle function, as well as quality of life, was found in the group of CHF patients with preserved or moderately reduced LVEF, who received spironolactone for 6 months after the SARS-CoV-2 infection in addition to standard therapy, compared with patients without aldosterone antagonists.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, spironolactone, chronic heart failure

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Bragina A.E., Shvedov I.I., Bykova E.E., Ivannikov A.A., Vasilyeva L.V. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 2: Correction of Myocardial Systolic Dysfunction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2022;18(2):170-175. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-14.

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

Received/Поступила: 17.05.2021

Accepted/Принята в печать: 15.10.2021

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) остается наиболее актуальной медико-социальной проблемой. Несмотря на успехи в лечении и профилактике данного заболевания, которые были достигнуты за последние 2 года, показатели заболеваемости имеют тенденцию к волнообразному росту, который взаимосвязан с появлением новых штаммов COVID-19.

Смертность среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 обусловлена не только поражением дыхательной системы, но и наличием коморбидной патологии. К состояниям, которые ассоциированы с неблагоприятными прогнозом, относят сердечно-сосудистые заболевания: артериальную гипертонию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), фибрилляцию предсердий (ФП). Так, в исследовании F.M. Noor было показано, что наличие сердечно-сосудистых заболеваний увеличивает риск смерти пациентов с COVID-19 в 2,5 раза [1].

В настоящее время доказано, что при тяжелом течении коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у 8-14% пациентов, госпитализированных в стационар, наблюдается острое повреждение миокарда, определяемое повышением уровня тропонина I [2,3]. COVID-19 способствует усугублению уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, приводя к возникновению или декомпенсации ХСН. В работе A. Jabri и соавт. продемонстрировано увеличение распространенности синдрома Такоцубо за 2020 г. в 4,7 раза по сравнению с аналогичным периодом до пандемии COVID-19 [4].

Наиболее важным звеном в развитии поражений сердечно-сосудистой системы при COVID-19 является дисфункция эндотелия, которая возникает при снижении экспрессии ангиотензин-превращающего фермента 2 типа и нарушении регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Среди других механизмов выделяют прямое повреждающее действие

вируса на кардиомиоциты и воспалительный иммунологический ответ [5].

Повреждения сердца при COVID-19 в ряде случаев имеют долгосрочный характер. Одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, боли в грудной клетке и сердцебиение могут сохраняться у пациентов до 6 мес после перенесенной инфекции. В работе A. Carfi и соавт. было показано, что 43% больных, не имеющих дыхательной недостаточности, предъявляли жалобы на одышку через 60 дней после выписки из стационара [6].

Yancy C.W. и соавт. высказали предположение, что через несколько месяцев после постановки диагноза COVID-19 существует возможность остаточной дисфункции левого желудочка и продолжающегося воспаления, поэтому сердечная недостаточность может сохраняться длительно [7].

Одним из перспективных направлений в лечении пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 является раннее назначение антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона [8-10].

Спиронолактон позволяет блокировать негативные эффекты избыточной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, играет важную роль в лечении ХСН и, что весьма важно, имеет большую доказательную базу.

Показано, что спиронолактон, являясь структурным аналогом стероидных гормонов, способен блокировать андрогенные рецепторы, что приводит к снижению уровня тестостерона и уменьшению экспрессии рецепторов АПФ-2 и TMPRSS-2, оказывая тем самым не только противовоспалительное и антифибротическое, но и противовирусное действия в отношении COVID-19 [8].

Таким образом, анализ результатов предыдущих исследований позволяет предположить, что назначение спиронолактона в комплексной терапии после перене-

сенной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 позволит уменьшить повреждения сердечно-сосудистой системы, улучшит качество жизни пациентов и их прогноз.

Цель исследования – изучить изменения сократительной функции миокарда у пациентов с ХСН с сохраненной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при назначении антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона после перенесенной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Материал и методы

В исследование включено 90 пациентов, проходивших лечение в Университетской клинической больнице №4 (Сеченовский Университет) с диагнозом коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Критерии включения: возраст от 18 до 85 лет; наличие ХСН с сохраненной ($\geq 50\%$) или умеренно сниженной (40-49%) ФВ ЛЖ. Оценка тяжести ХСН проводилась по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Критерии исключения: прием спиронолактона до индексной госпитализации, острый коронарный синдром, тяжелая патология печени или почек (креатинин плазмы крови > 132 ммоль/л), гиперкалиемия $> 5,0$ ммоль/л, анемия тяжелой степени, онкологические заболевания, беременность.

При выписке из стационара больные были рандомизированы методом конвертов в отношении 2:1 в две группы: пациенты I группы (n=60) на протяжении 6 мес в дополнение к стандартной медикаментозной терапии ХСН принимали спиронолактон в дозе 25 мг/сут (Верошпирон®, Гедеон Рихтер); пациенты II группы (n=30) получали стандартную медикаментозную терапию без дополнительного назначения спиронолактона.

При включении пациентов в исследование выполнялось общеклиническое обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиографию. Толерантность к физической нагрузке оценивалась при проведении теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ) в день выписки из стационара. Для оценки качества жизни использовался опросник EQ-5D-5L. Повторное обследование пациентов выполнялось через 6 мес лечения и включало проведение эхокардиографии для оценки состояния сократительной функции миокарда, ТШХ, оценку качества жизни с помощью опросника EQ-5D-5L.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим Комитетом (протокол №04-21 от 18.02.2021 г.). Все пациенты до включения в исследование подписывали информированное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Анализ вида распределения количественных переменных проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При сравнении средних величин использовали t-критерий для зависимых (динамика внутри группы) или независимых (динамика между группами) выборок, при сравнении данных с ненормальным распределением использовали критерий Вилкоксона (для зависимых выборок) или критерий Манна-Уитни (для независимых выборок). Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы (Me) и межквартильного диапазона [25%; 75%]. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, распространенности АГ, ИБС, сахарного диабета, ожирения и тяжести ХСН (табл. 1).

Table 1. Clinical characteristics of patients

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Параметр	I группа (n=60)	II группа (n=30)	p
Возраст, лет	71,5 [62,5; 76,2]	71,7 [60,1; 80,3]	0,063
Женщины, n (%)	33 (55,0)	16 (53,3)	0,096
Артериальная гипертензия, n (%)	51 (85,0)	25 (83,3)	0,127
• 1 степень	15 (25,0)	7 (23,3)	
• 2 степень	18 (30,0)	10 (33,3)	
• 3 степень	18 (30,0)	8 (26,6)	
ИБС, n (%)	45 (75,0)	23 (76,6)	0,183
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	13 (22,0)	7 (23,3)	0,093
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	16 (26,0)	7 (23,3)	0,076
Ожирение, n (%)	32 (53,0)	15 (50,0)	0,134
ХСН, n (%)			
• II ФК (NYHA)	43 (72,0)	22 (73,3)	0,094
• III ФК (NYHA)	17 (28,0)	8 (26,6)	0,072
Объем поражения легочной ткани, %	42,7 $\pm$ 4,7	43,4 $\pm$ 5,1	0,073
Уровень сатурации O ₂ , %	93,8 $\pm$ 1,1	93,1 $\pm$ 1,5	0,098
Медикаментозная терапия, n (%)			
Ингибиторы АПФ	51 (85,0)	26 (86,6)	0,076
БРА	19 (15,0)	4 (13,3)	0,168
Бета-адреноблокаторы	54 (90,0)	25 (83,3)	0,065
Статины	45 (75,0)	22 (73,3)	0,075
Антикоагулянты	60 (100,0)	30 (100,0)	0,265
Данные представлены в виде Me [25%; 75%], если не указано иное			
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину			

Table 2. Changes of echocardiography indicators in patients of study groups

Таблица 2. Динамика показателей эхокардиографии у больных изучаемых групп

Параметр	I группа (n=60)			II группа (n=30)		
	Исходно	Через 6 мес	p	Исходно	Через 6 мес	p
ФВ ЛЖ, %	48,7 [45,5; 52,0]	52,3 [48,9; 55,6]	0,007*	48,1 [46,3; 52,6]	50,1 [47,1; 53,2]	0,065* 0,014†
КДО ЛЖ, мл	124,7 [112,5; 136,8]	126,3 [114,3; 142,8]	0,098*	130,4 [128,3; 138,2]	132,6 [124,7; 140,9]	0,075* 0,058†
КСО ЛЖ, мл	63,2 [58,8; 65,1]	61,8 [56,2; 67,3]	0,076*	65,1 [58,3; 66,3]	65,8 [57,2; 68,5]	0,069* 0,098†
ММЛЖ, г	197,3 [143,2; 210,5]	189,1 [143,2; 210,5]	0,056*	188,6 [122,5; 198,3]	187,2 [123,9; 195,6]	0,087* 0,112†
Объем ЛП, мл	62,6 [58,4; 68,8]	61,9 [56,4; 66,4]	0,067*	62,3 [60,1; 64,7]	64,2 [58,1; 65,6]	0,056* 0,061†
Е/А	0,8 [0,7; 0,9]	1,0 [0,8; 1,1]	0,043*	0,7 [0,7; 0,9]	0,8 [0,7; 0,9]	0,053* 0,023†

* - по сравнению с исходным значением в той же группе, † - по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ЛП – левое предсердие, Е/А – индекс диастолической дисфункции

Медикаментозная терапия (кроме приема спиронолактона) также не имела значимых различий между группами. В течение 30 дней после выписки из стационара все пациенты принимали антикоагулянты в рамках лечения COVID-19 и профилактики тромбоэмболических осложнений.

Больные, включенные в исследование, наиболее часто имели поражение легких 2 или 3 степени тяжести (КТ-2 или КТ-3). Группы I и II были сопоставимы по объему поражения легочной ткани и уровню сатурации крови кислородом.

При проведении эхокардиографии во время госпитализации было обнаружено, что 30 (50%) пациентов I группы и 14 (47%) больных II группы имели умеренное снижение ФВ ЛЖ (от 40% до 50%). Значимых различий между группами по ФВ ЛЖ, объемным показателям ЛЖ и левого предсердия, массе миокарда ЛЖ и индексу диастолической дисфункции миокарда (Е/А) на момент включения в исследование выявлено не было (табл. 2).

При проведении повторной эхокардиографии через 6 мес лечения было отмечено значимое улучшение показателей систолической и диастолической функций ЛЖ у пациентов I группы по сравнению с незначимым увеличением таковых во II группе.

В I группе через 6 мес лечения наблюдалось значимое уменьшение количества пациентов с умеренно сниженной ФВ ЛЖ и увеличение числа больных с сохраненной ФВ ЛЖ. Во II группе число пациентов с умеренно сниженной ФВ ЛЖ незначимо снизилось (рис. 1).

Через 6 мес лечения у всех больных отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке. При

проведении ТШХ у больных I группы отмечался прирост проходимой дистанции с $316,8 \pm 63,5$ до $432,9 \pm 41,3$ м, у пациентов II группы – с $337,6 \pm 42,7$ до $407,6 \pm 38,9$ м ($p < 0,05$ по сравнению с I группой).

При оценке качества жизни с помощью опросника EQ-5D-5L было обнаружено, что на момент включения пациентов в исследование все пациенты отмечали наличие каких-либо проблем со здоровьем по одному или нескольким компонентам: изменение подвижности, уход за собой, привычная повседневная деятельность, наличие боли или дискомфорта, появление тревоги или депрессии. Состояние здоровья по 100-балльной визуальной аналоговой шкале у больных было сопоставимым в I и II группах ($34,3 \pm 9,9$ против $34,2 \pm 7,7$; $p > 0,05$).

Через 6 мес большая часть пациентов как в I группе, так и во II группе отметили уменьшение трудностей при ходьбе и в своей привычной повседневной деятельности, значимо снизилась доля пациентов, которые ощущали тревогу или депрессию (с 25 [41,6%] до 12 [20,0%], $p = 0,002$ в I группе и с 13 [33,3%] до 7 [23,3%], $p = 0,004$ во II группе). Состояние здоровья по 100-балльной визуальной аналоговой шкале через 6 мес в I группе было значимо выше такового во II группе ($71,8 \pm 9,2$ против $63,7 \pm 9,1$; $p < 0,05$).

В течение всего времени наблюдения нежелательных явлений в исследуемых группах не было. Уровень калия на момент включения в исследование был сопоставим – $3,61 \pm 0,11$ ммоль/л в I группе и $3,65 \pm 0,18$ ммоль/л во II группе. Через 6 мес наблюдения средние значения калия плазмы крови значимо не изменились и составили $3,69 \pm 0,13$ и $3,67 \pm 0,17$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$ для обеих групп).

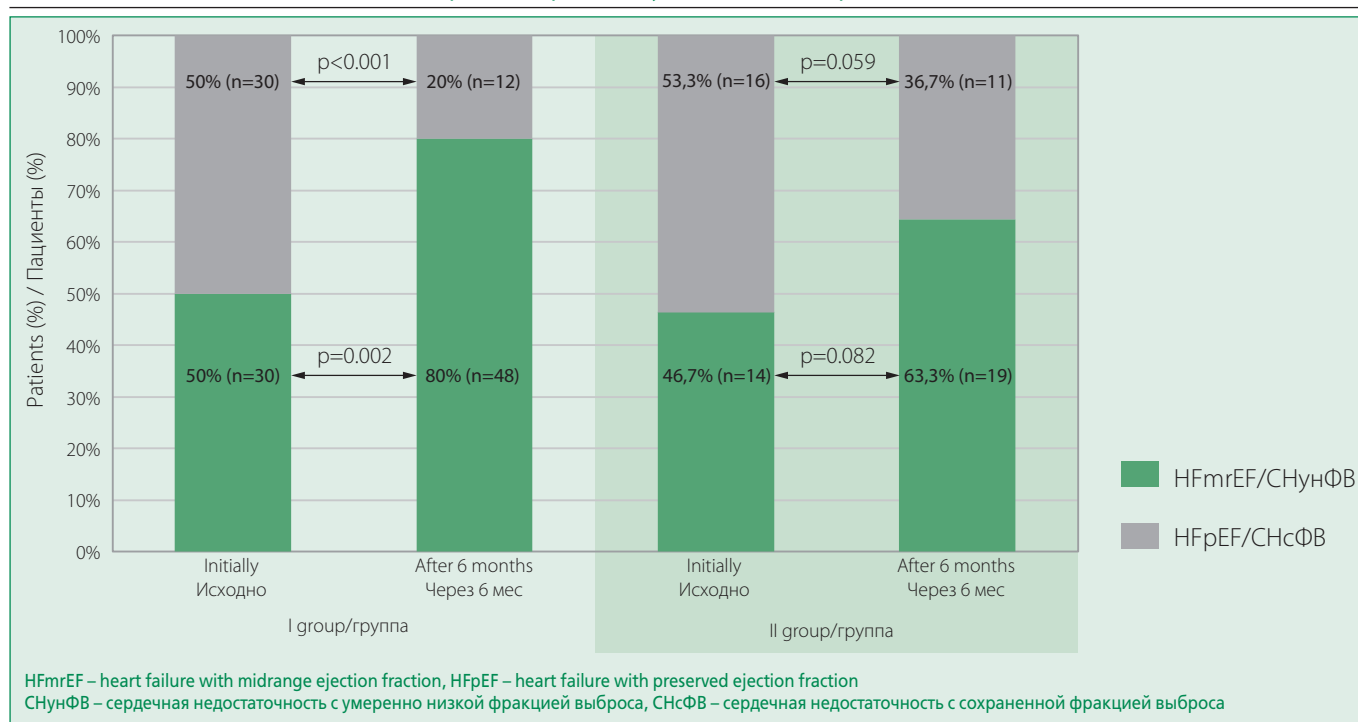


Figure 1. Distribution of patients by heart failure phenotypes at baseline and after 6 months of follow-up
Рисунок 1. Распределение пациентов по фенотипам ХСН исходно и через 6 мес наблюдения

Обсуждение

В настоящее время имеется небольшое число исследований по изучению влияния препаратов различных классов на улучшение структурно-функционального состояния миокарда и качества жизни у больных, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2.

В наше исследование были включены пациенты, у которых при госпитализации во время острого течения COVID-19 регистрировались умеренное снижение ФВ ЛЖ или появление диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. Siripanthong B. и соавт. показали, что изменения, запускаемые проникновением вируса SARS-CoV-2, приводят к нарушению структурной целостности миокарда, вызывают некроз кардиомиоцитов и способствуют значительному развитию фиброзных изменений [11]. Данные повреждения могут снижать инотропную функцию миокарда и приводить к декомпенсации ХСН.

Результаты ранее проведенных исследований позволяют предположить, что назначение антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона позволит улучшить сократительную функцию миокарда при COVID-19 [9,10]. В нашем исследовании было показано, что дополнительное назначение спиронолактона в комплексном лечении пациентов ХСН с сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ, перенесших COVID-19, способствовало улучшению показателей систолической и диастолической функции миокарда, значимому увеличению толерантности к

физической нагрузке и улучшению показателей качества жизни.

В метаанализе S. Li и соавт., включившего 7 исследований с участием 4147 человек, было показано, что использование спиронолактона у больных с сохраненной ФВ ЛЖ улучшает диастолическую функцию ЛЖ и способствует уменьшению прогрессирования ХСН [12].

В последние 2 года появились исследования, доказывающие позитивное влияние спиронолактона на улучшение прогноза пациентов с COVID-19. В исследовании F. Abbasi и соавт. было показано, что спиронолактон снижал смертность госпитализированных пациентов с COVID-19 и улучшал клинические исходы. Авторы отметили, что спиронолактон, воздействуя на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, может ослаблять проникновение вируса, уменьшая растворимый ACE2 и влияя на экспрессию TMPRSS2. У пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью ранее назначение спиронолактона способствовало снижению риска декомпенсации ХСН [8].

Нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы со снижением экспрессии ангиотензин-превращающего фермента 2 типа играет ведущую роль в декомпенсации ХСН у больных с сердечно-сосудистой патологией, перенесших COVID-19 [5]. Современные представления о фармакологических эффектах спиронолактона доказывают его способность ингибировать провоспалительные и профибротические

эффекты альдостерона [9]. Несмотря на то, что спиронолактон длительно и успешно применяется в клинической практике, результаты новых исследований [10,11,13] расширяют наши представления как о возможных механизмах терапевтического воздействия препарата, так и о потенциальных новых эффектах спиронолактона.

Заключение

В группе больных ХСН с сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ, получавших на протяжении 6 мес после перенесенной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в дополнение к стандартной терапии спиронолактон, по сравнению с пациентами без назначения антагонистов альдостерона отмечено значимо более выраженное улучшение показателей систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ, а также качества жизни.

References / Литература

1. Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health*. 2020;45(6):1270-82. DOI:10.1007/s10900-020-00920-x.
2. Mamedov MN, Rodionova YuV, Yavelov IS, et al. COVID-19 from the interdisciplinary standpoint. Round table. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2849. (In Russ.) [Мамедов М. Н., Родионова Ю.В., Явелов И.С., и др. Коронавирусная инфекция с точки зрения междисциплинарного подхода. Круглый стол. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2021;20(3):2849. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2849.
3. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19. *Circulation*. 2020;142(1):68-78. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
4. Jabri A, Kalra A, Kumar A, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e2014780. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.14780.
5. Grob S, Jahn C, Cushman S, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;144:47-53. DOI:10.1016/j.yjmcc.2020.04.031.
6. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603. DOI:10.1001/jama.2020.12603.
7. Yancy CW, Fonarow GC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and the Heart — Is Heart Failure the Next Chapter? *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1216. DOI:10.1001/jamacardio.2020.3575.

About the Authors/Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович [Valery I. Podzolkov]
eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609
Тарзиманова Аида Ильгизовна [Aida I. Tarzimanova]
eLibrary SPIN 2685-4078, ORCID 0000-0001-9536-8307
Брагина Анна Евгеньевна [Anna E. Bragina]
eLibrary SPIN 3753-5539, ORCID 0000-0002-2699-1610
Шведов Илья Игоревич [Ilya I. Shvedov]
ORCID 0000-0001-9722-6097

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

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета.

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

8. Abbasi F, Adatorwovor R, Davarpanah MA, et al. A Randomized Trial of Sitagliptin and Spironolactone With Combination Therapy in Hospitalized Adults With COVID-19. *J Endocr Soc*. 2022;6(4):bvac017. DOI:10.1210/endo/bvac017.
9. Mareev VYu, Orlova YaA, Plisyk AG, et al. Results of Open-Label non-Randomized Comparative Clinical Trial: "Bromhexine and Spironolactone for CoronavirUs Infection requiring hospitalization (BISCUIT)". *Kardiologiya*. 2020;60(11):4-15 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиронолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). Кардиология. 2020;60(11):4-15]. DOI:10.18087/cardio.2020.11.n1440.
10. Cadegiani FA, Wambier CG, Goren A. Spironolactone: An Anti-androgenic and Anti-hypertensive Drug That May Provide Protection Against the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:453. DOI:10.3389/fmed.2020.00453.
11. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19 — related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463-71. DOI:10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
12. Li S, Zhang X, Dong M, et al. Effects of spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e11942. DOI:10.1097/MD.00000000000011942.

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

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Динамика показателей отдаленной смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда по данным Люберецкого регистра ЛИС

Марцевич С.Ю.¹, Золотарева Н.П.^{1*}, Загребельный А.В.¹, Гинзбург М.Л.²,
Драпкина О.М.¹

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

² Люберецкая областная больница, Люберцы, Россия

Рабочая группа регистра ЛИС-3: Благодатских С. В., Будаева И.В., Гинзбург М.Л., Даниэльс Е.В.,
Загребельный А.В., Золотарева Н.П., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Некошнова Е.С.,
Семенова Ю.В., Старцев Д.А., Фокина А.В.

Цель. Изучить динамику отдаленной смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) в 2005-2007 гг. (регистр ЛИС) и в 2014 и 2018 гг. (регистр ЛИС-3), выписанных из одного и того же стационара Люберецкой областной больницы.

Материал и методы. Исследование проведено на базе двух регистров – ретро-проспективного регистра ЛИС (Люберецкое исследование смертности), который проводился в Люберецком районе Московской области, регистрировались все случаи подтвержденного в стационаре ОИМ за 3-летний период (2005-2007) и проспективного регистра ЛИС-3 (с 01.11.2013 по настоящее время) с включением пациентов, поступивших в кардиологическое отделение Люберецкой районной больницы №2 с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST». С пациентами, выписанными из стационара, был установлен телефонный контакт не ранее, чем через 1 год после выписки для выяснения жизненного статуса, а в случае смерти – выяснение ее причины. Поиск не ответивших на телефонный звонок больных осуществлялся при изучении архива поликлиник с помощью статистических баз данных. Проведено сравнение отдаленной смертности регистра ЛИС и ЛИС-3, клинико-демографических характеристик и факторов риска у больных в регистре ЛИС и ЛИС-3, проанализированы различия в лекарственной терапии до наступления ОИМ и после выписки из стационара между регистром ЛИС и ЛИС-3.

Результаты. Из 327 пациентов в регистр включены 104 (31,8%) больных, выписанных в 2014 г. и 223 (68,2%) – в 2018 г. При сравнении кривых отдаленной смертности регистров ЛИС и ЛИС-3 отмечено существенное и значимое их различие. В исследовании ЛИС-3 выявлено более частое по сравнению с регистром ЛИС назначение на догоспитальном этапе антиагрегантов (20% против 16%), статинов (11,6% против 2,0%) и более редкое назначение диуретиков (4,2% против 13,0%). После выписки из стационара в регистре ЛИС-3 по сравнению с регистром ЛИС чаще назначались антиагреганты (97,5% против 85,0%), антикоагулянты (1,1% против 0%), статины (96,5% против 67,0%) и бета-адреноблокаторы (93,3% против 81,0%). При выписке из стационара реже стали назначаться диуретики.

Заключение. Настоящее исследование регистра ЛИС-3 показало существенное снижение отдаленной смертности больных, перенесших ОИМ, произошедшее через 15-20 лет после проведения регистра ЛИС.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, регистр, первичная и вторичная лекарственная профилактика.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Золотарева Н.П., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л., Драпкина О.М. Динамика показателей отдаленной смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда по данным Люберецкого регистра ЛИС. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):176-182. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-05.

Changes in Long-term Mortality in Patients with Myocardial Infarction History According to the LIS Luberskiy registry

Martsevich S.Yu.¹, Zolotareva N.P.^{1*}, Zagrebelsky A.V.¹, Ginzburg M.L.², Drapkina O.M.¹

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

² Lyubertsy Regional Hospital, Lyubertsy, Russia

The LIS-3 registry working group: Blagodatskikh S.V., Budaeva I.V., Ginzburg M.L., Daniels E.V., Zagrebelsky A.V., Zolotareva N.P., Kutishenko N.P., Lukina Yu.V., Martsevich S.Yu., Nekoshnova E.S., Semenova Yu.V., Startsev D.A., Fokina A.V.

Aim. The aim of the research was to study the dynamics of distant cases of the disease that underwent AMI in 2005-2007 (LIS registry) and in 2014 and 2018 (LIS-3 registry), discharged from the same hospital of the Lyubertsy District Hospital (LDH).

Material and methods. The study was conducted on the basis of two registries - a retrospective-prospective register LIS (Lyubertsy investigation of death), which was conducted in the Lyubertsy district of the Moscow region, all cases of check-ups in the AMI hospital for a 3-year period (2005-2007) and the prospective register LIS-3 (11/01/2013 – to the present), which included patients admitted to the cardiology department of the Lyubertsy District Hospital No. 2 with the correct diagnosis of Acute coronary syndrome with and without ST segment elevation. With patients discharged from the hospital, a telephone contact was established no earlier than 1 year after discharge to clarify the life status, and in case of death – to find out its causes. Search for patients who did not answer the phone call, was using by the study of the archive of the polyclinic, with database statistics. Long-term cases of the LIS were compared with LIS-3 registers, clinical demographic characteristics and risk indicators in patients in the LIS and LIS-3 registers were also compared, differences in drug therapy before the onset of AMI and after discharge from the hospital register between LIS and LIS-3 were analyzed.

Results. Out of 327 patients, the registry included 104 (31.8%) patients discharged in 2014 and 223 (68.2%) in 2018. When comparing the long-term mortality curves of the LIS and LIS-3 registers, a significant difference was noted. The LIS-3 study revealed more frequent referrals for antiplatelet agents (20% vs 16%), statins (11.6% vs 2.0%). Less commonly, diuretics began to be prescribed at the prehospital level. After discharge from the hospital in the LIS-3 registry, a decrease compared to the LIS registry, more frequent prescription of antiplatelet agents (97.5% vs 85.0%), anticoagulants (1.1% vs 0%), statins (96.5% vs 67.0%), beta-blockers (93.3% vs 81.0%). Less commonly, diuretics are prescribed at discharge from the hospital. Conclusion. The present study of the LIS-3 registry showed a significant decrease in the incidence of those who had AMI, which occurred 15-20 years after the LIS registry was conducted.

Key words: acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, registry, primary and secondary drug prevention.

For citation: Martsevich S.Yu., Zolotareva N.P., Zagrebelny A.V., Ginzburg M.L., Drapkina O.M. Changes in Long-term Mortality in Patients with Myocardial Infarction History According to the LIS Luberskiy registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):176-182. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-05.

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

Received/Поступила: 15.02.2022

Accepted/Принята в печать: 12.03.2022

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одним из основных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), внося существенный вклад в проблему смертности и инвалидности населения [1, 2]. В последнее время прогноз жизни пациентов после ОИМ удалось значительно улучшить, менее ясен вопрос об отдаленном прогнозе жизни больных после перенесенного ОИМ. В регистре ЛИС, в который включались все случаи ОИМ, подтвержденного в Люберецкой районной больнице (в настоящее время – Люберецкая областная больница), за период 2005-2007 гг. было показано, что через 4 года в живых осталось <60% больных [3].

Интересно изучить, как изменились показатели отдаленного прогноза жизни больных в последние годы после проведенных реформ здравоохранения (в первую очередь, после появления сосудистых центров).

Цель исследования – изучить динамику отдаленной смертности больных, перенесших ОИМ в 2005-2007 гг. (регистр ЛИС) и в 2014 и 2018 гг. (регистр ЛИС-3), выписанных из одного и того же стационара Люберецкой областной больницы.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ретроспективного и проспективного регистров ЛИС (Люберецкое исследование смертности), который проводился в Люберецком районе Московской области. Регистрировались все случаи подтвержденного в стационаре ОИМ за 3-летний период (2005-2007 гг.) – 1133 больных, 961 пациент был выписан из стационара и проспективного регистра ЛИС-3 (01.11.2013 г. по настоящее время), в который включены пациенты, поступившие в кардиологическое отделение Люберецкой областной больницы с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST». Важно, что сравнение проводилось в одной и той же клинике – Люберецкой областной больнице.

Данные об отдаленном наблюдении в регистре ЛИС брались из соответствующих публикаций [4, 5]. Протокол госпитальной части регистра ЛИС и ЛИС-3 был подробно описан ранее [6, 7].

Схема постгоспитальной части регистра ЛИС-3 представлена на рис. 1.

Для выяснения жизненного статуса с пациентами, выписанными из стационара, был установлен контакт не ранее, чем через 1 год после выписки, а в случае смерти – выяснение ее причины.

В ходе телефонного опроса была получена информация о принимаемой терапии, приверженности к посещению лечебно-профилактических учреждений, был проведен учет случаев сердечно-сосудистых событий и инвазивного лечения, госпитализаций по поводу ухудшения течения основного заболевания за период после выписки из стационара.

Поиск не ответивших на телефонный звонок больных осуществлялся при помощи изучения архива поликлиник, с помощью статистической базы «Мегаклиника», применяемой для ведения учетно-отчетных процессов в более чем в 600 медицинских организаций г. Москвы и Московской области, начиная с 2009 г., и данных индивидуальной программы реабилитации инвалида («ИПР»), куда областное бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ) отправляет справки о смерти населения.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США) в несколько этапов. С помощью методов описательной статистики были представлены основные характеристики пациентов, включенных в регистр, в том числе, в полученных группах исследования (первая группа – пациенты, выписанные из стационара с диагнозом ОИМ или нестабильная стенокардия в январе-сентябре 2014 г. и вторая группа – в январе-сентябре 2018 г.). Сроки отдаленного наблюдения различались в 2014 и 2018 гг. Были определены

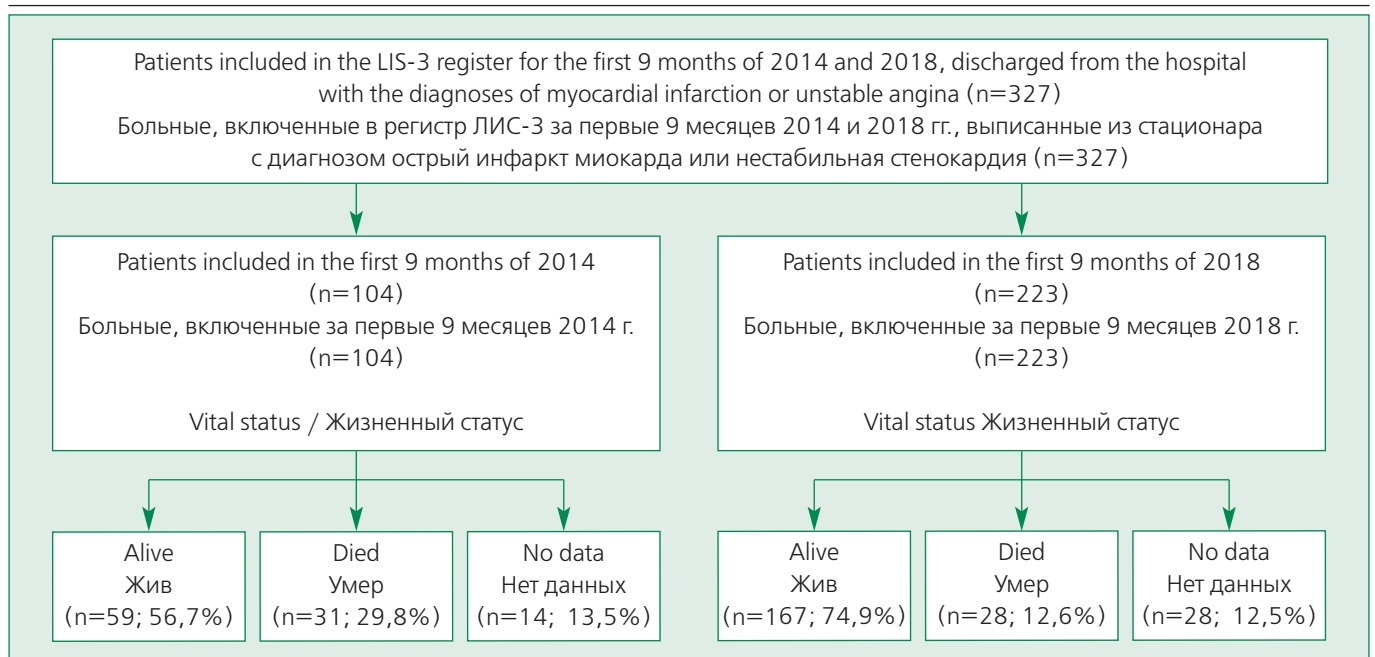


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

абсолютные значения и процентные отношения для качественных показателей, оценка нормальности распределения количественных показателей, средние значения и стандартные отклонения для нормально распределенных количественных показателей. Для сравнения средних величин использовали t-критерий для независимых выборок, при сравнении данных с ненормальным распределением использовали критерий Манна-Уитни, для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) – критерий согласия Пирсона (Хи-квадрат). Для отображения и анализа выживаемости использовали кривые Каплана-Мейера. Уровень статистической значимости был принят при $p < 0,05$.

Результаты

В регистре ЛИС из 961 пациента, выписанного домой из стационара, жизненный статус был установлен у 850 человек, у 111 жизненный статус остался неизвестным (11,6% от всех больных, включенных в эту часть исследования). Из указанных 850 человек умер 191 (19,9% от общего числа выписанных из стационара), остальные 659 были приглашены для повторного осмотра, 27 по различным причинам не смогли явиться на прием. Среди пациентов преобладали мужчины (56,2%), причем, их средний возраст был меньше возраста женщин более, чем на 10 лет.

В регистре ЛИС-3 из 104 пациентов, выписанных в 2014 г., статус удалось определить у 90 (86,5%) больных (36 женщин и 54 мужчины), из 223 пациентов в 2018 г. – у 195 (87,4%) пациентов (79 женщин и

116 мужчин). По данным опроса после выписки умерли 59 (18%) больных (31 женщин и 28 мужчин).

Те больные, статус которых в регистре ЛИС-3 установить не удалось, по-видимому, не смогли значительно повлиять на показатели смертности, так как по основным характеристикам они не отличались от больных с установленным жизненным статусом.

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика больных, с которыми удалось установить контакт после выписки, и характеристика больных, судьба которых осталась неизвестна.

На рис. 2 отображены исходные данные по больным с известным и неизвестным жизненным статусом. Из 327 пациентов в регистр включены 104 (31,8%) больных, выписанных в 2014 г. и 223 (68,2%) – в 2018 г.

Рис. 3 (кривые Каплана-Майера) показывает, что за время наблюдения в группе пациентов, выписанных из стационара в 2014 и в 2018 гг., отдаленная смертность практически не различалась ($p = 0,997$).

В связи с отсутствием различий по отдаленной смертности группы пациентов, выписанные из больницы в 2014 и 2018 гг., были объединены для дальнейшего анализа.

В табл. 2 описаны исходные сравнительные характеристики пациентов регистров ЛИС и ЛИС-3. Видно, что по большинству показателей группы не различались между собой, или отличались незначительно. Различия в частоте ИБС, по-видимому, отражают различные подходы к диагностике ИБС в регистрах ЛИС и ЛИС-3. Значительные различия в частоте дислипидемии, очевидно, объясняются отсутствием этих данных у большинства больных в регистре ЛИС-3.

Table 1. Main characteristics of patients with/without contact after a period of at least 1 year after discharge from the hospital after myocardial infarction or unstable angina

Таблица 1. Основные характеристики больных с наличием и без наличия контакта через период не менее 1 года после выписки из стационара после перенесенного инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии

Исходные характеристики	Всего (n=327)	Наличие информации о пациенте через ≥1 год		p*
		Есть данные (n=285; 87,2%)	Нет данных (n=42; 12,8%)	
Социально-демографические показатели				
Мужчины, n (%)	202 (61,8)	170 (59,6)	32 (76,2)	0,039
Женщины, n (%)	125 (38,2)	115 (40,4)	10 (23,8)	
Возраст, лет в т.ч.	62,0 [54,0;72,0]	64,0 [54,0;73,0]	57,0 [52,0;68,0]	0,073
• мужчин	58,5 [49,0;66,0]	59,0 [49,0;66,0]	57,0 [50,5;65,5]	0,613
• женщин	70,0 [62,0;80,0]	70,0 [62,0;79,0]	65,0 [56,0;80,0]	0,509
Работает, n (%)	128 (39,1)	103 (36,1)	25 (59,5)	0,011
Факторы риска в анамнезе				
Курение, n (%)	101 (30,9)	88 (30,9)	13 (31,0)	0,288
Низкая физическая активность, n (%)	145 (44,3)	130 (45,6)	15 (35,7)	0,263
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	31 (9,5)	27 (9,5)	4 (9,5)	0,361
Артериальная гипертензия, n (%)	236 (72,2)	207 (72,6)	29 (69,0)	0,277
Сахарный диабет, n (%)	54 (16,5)	49 (17,2)	5 (11,9)	0,494
Дислипидемия, n (%)	14 (4,3)	13 (4,6)	1 (2,4)	0,593
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе				
ИБС, n (%)	91 (27,8)	85 (29,8)	6 (14,3)	0,037
Инфаркт миокарда, n (%)	55 (16,8)	50 (17,5)	5 (11,9)	0,200
Фибрилляция предсердий, n (%)	15 (4,6)	15 (5,3)	0	0,095
ОНМК, n (%)	16 (4,9)	14 (4,9)	2 (4,8)	0,741
Сопутствующие заболевания в анамнезе				
Заболевания почек, n (%)	10 (3,1)	8 (2,8)	2 (4,8)	0,592
Анемия, n (%)	8 (2,4)	8 (2,8)	0	0,399
Хронические заболевания легких, n (%)	17 (5,2)	16 (5,6)	1 (2,4)	0,494
Язвенная болезнь, n (%)	123 (37,6)	106 (37,2)	17 (40,5)	0,885
Заболевания щитовидной железы, n (%)	5 (1,5)	3 (1,1)	2 (4,8)	0,142
Данные представлены в виде Me [25%; 75%], если не указано иное				
* значимость различий (по χ² по Пирсону) у больных с наличием признака или его отсутствием в группах пациентов, с которыми был контакт (с наличием информации о нем) и с отсутствием контакта (информации)				
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения				

При сравнении кривых отдаленной смертности регистров ЛИС и ЛИС-3 отмечено их значимое различие. Кривые начинали отчетливо расходиться примерно через 2 года наблюдения.

В табл. 3 отражены данные о медикаментозной терапии пациентов регистров ЛИС и ЛИС-3. В исследовании ЛИС-3 выявлено более частое назначение антиагрегантов, статинов, реже стали назначаться диуретики на догоспитальном этапе.

После выписки из стационара в регистре ЛИС-3 по сравнению с регистром ЛИС отмечено более частое назначение антиагрегантов, антикоагулянтов, статинов

и бета-адреноблокаторов. Реже при выписке из стационара стали назначаться диуретики.

Обсуждение

Уже в течение нескольких десятилетий регистры ОИМ (чаще в последнее время – регистры острого коронарного синдрома [ОКС]) регулярно проводятся в разных странах мира, причем, масштаб их варьирует от отдельных клиник (и даже отделений в клиниках) до крупных регионов, целых стран и даже групп стран (международные регистры). Существующие регистры ОИМ в нашей стране в основном просто регистрировали

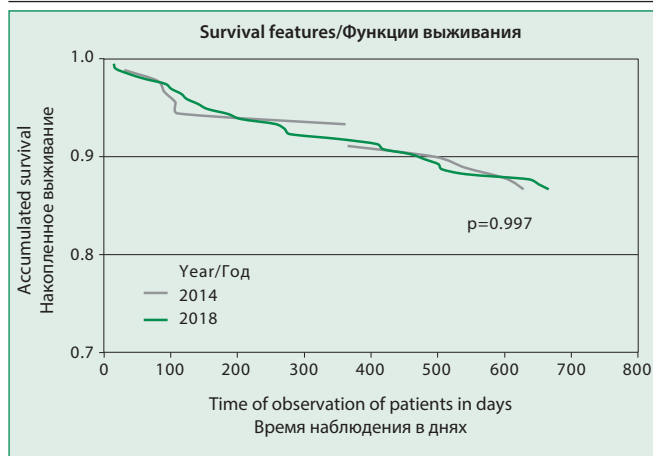


Figure 2. Risk of death depending on the year of hospitalization

Рисунок 2. Риск возникновения смерти в зависимости от года госпитализации

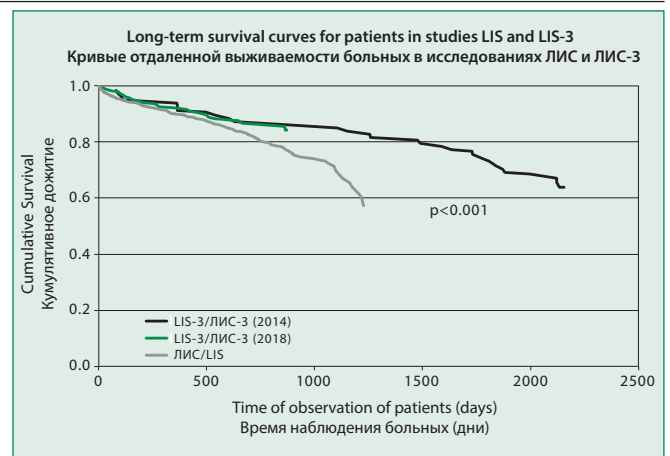


Figure 3. Long-term survival curves for patients in the LIS and LIS-3 study

Рисунок 3. Кривые отдаленной выживаемости больных в исследовании LIS и LIS-3

то, что происходило с больными в условиях стационара. В регистре «Рекорд» делалась попытка оценить отдаленную выживаемость больных, однако это так и осталось попыткой, так как даже через 6 мес удалось выявить судьбу менее чем 50% больных. Согласно данным А.Д. Эрлиха и соавт., в регистре РЕКОРД-3 принимали участие специально отобранные клиники, а отклик пациентов составил не более 60% [8].

Регистр ЛИС – это один из немногих регистров в России, который изучает отдаленные исходы после ОИМ. Важно, что регистр ЛИС проводится в одном и том же районе и больнице, а также что исходные характеристики выписанных из стационара больных в ЛИС и ЛИС-3 значимо не различались, кроме гиперлипидемии и ИБС в анамнезе, что имеет вполне конкретное объяснение. Вероятнее всего, уменьшение количества случаев ИБС в анамнезе связано с улучшением качества диагностики ИБС.

В регистре ЛИС-3 выявлено существенное снижение отдаленной смертности в сравнении с регистром ЛИС. Это можно объяснить открытием в 2015 г. на территории ЛРБ №2 сосудистого центра, улучшением качества госпитальной и постгоспитальной терапии. Догоспитальная терапия, в основном отражающая качество первичной профилактики, изменилась незначительно, а постгоспитальная терапия, отражающая качество вторичной профилактики, улучшилась весьма существенно, в первую очередь, благодаря назначению больным статинов и антиагрегантов.

Аналогичные ЛИС-3 показатели отдаленной смертности больных, перенесших ОИМ, были зарегистрированы в амбулаторном поликлиническом регистре ПРОФИЛЬ-ИМ, который проводился в Москве в то же время, что и регистр ЛИС-3 [9].

Похожая положительная динамика показателей

смертности за 5-летний период времени была отмечена в Польском регистре острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда [10].

О положительном влиянии постгоспитальной терапии свидетельствуют данные ряда исследований. Так, в исследовании [11], куда были включены пациенты из Мельбурнского регистра после перенесенного ОКС, и которые были живы в течение 30 дней после чрескожного коронарного вмешательства, больные были разделены на 3 категории в зависимости от качества проводимой терапии. Из 9375 включенных пациентов – 5678 (60,6%) получали оптимальную медикаментозную терапию, 2903 (31,0%) – почти оптимальную медикаментозную терапию и 794 (8,5%) – субоптимальную медикаментозную терапию. Назначение субоптимальной медикаментозной терапии было связано с более высокой смертностью через 3,9-2,2 года по сравнению с оптимальной и почти оптимальной (16,8% против 10,5%, $p < 0,001$). Было показано, что отсутствие оптимальной медикаментозной терапии после ОКС связано с повышенным риском отдаленной смертности.

В Португалии на основании регистра ProACS [12, 13], который действует последние 15 лет, была проведена оценка конкретных показателей качества лечения ОКС. С 2002 г. в исследование был включен 45 141 пациент. При инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST и при ОКС без подъема сегмента ST инвазивная стратегия продемонстрировала значительное снижение внутрибольничной смертности. Также наблюдалось улучшение использования препаратов, указанных в клинических рекомендациях, особенно – статинов. Было показано, что улучшение качества медицинской помощи при ОКС в последнее время привело к значительному снижению смертности.

Table 2. Main demographic characteristics of patients with acute coronary syndrome with or without ST-segment elevation

Таблица 2. Основные демографические характеристики больных, перенесших острый коронарный синдром с подъемом или без подъема сегмента ST

Параметр	ЛИС (n=961)	ЛИС-3 (n=327)
Возраст, лет	63,9±0,4	62,6±12,8
Мужчины, n (%)	540 (56,2)	202 (61,8)
Женщины, n (%)	421 (43,8)	125 (38,5)
Курение, n (%)	298 (31,0)	101 (30,9)
Малоподвижный образ жизни, n (%)	596 (62,0)	145 (44,3)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	30 (3,1)	31 (9,5)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	154 (16,0)	54 (16,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	731 (76,1)	236 (72,2)
Дислипидемия, n (%)	347 (36,1)	14 (4,3) ^a
ИБС, n (%)	665 (69,2)	91 (27,8)
Инфаркт миокарда, n (%)	200 (20,8)	55 (16,8)
ОНМК, n (%)	83 (8,6) ^b	16 (4,9)
ТИА, n (%)		121 (37,0)

^a Данные о липидах отсутствовали у значительной части пациентов
^b ОНМК+ТИА
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца,
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения,
 ТИА – транзиторная ишемическая атака

Ограничения исследования. И в ЛИС и в ЛИС-3 назначения медикаментозной терапии оценивались по выпискам из историй болезней, не оценивалась приверженность, и не было точных данных о реально принимаемой терапии после выписки из стационара.

Закключение

Таким образом, настоящее исследование регистра ЛИС-3, произошедшее через 15-20 лет после проведения регистра ЛИС, показало существенное снижение

Table 3. The main groups of drugs received by patients before the development of AMI and recommended after discharge from the hospital

Таблица 3. Основные группы лекарственных препаратов, получаемых больными до развития ОИМ и рекомендованных после выписки из стационара

Группа препаратов	До развития ОИМ		После выписки	
	ЛИС (n=961)	ЛИС-3 (n=285)	ЛИС (n=961)	ЛИС-3 (n=285)
Антиагреганты, %	16,0	20,0	85,0	97,5
Статины, %	2,0	11,6	67,0	96,5
Антикоагулянты, %	0	1,1	4,0	9,8
Диуретики, %	13,0	4,2	47,0	9,8
Ингибиторы АПФ, %	36,0	23,2	81,0	80,7
Бета-адреноблокаторы, %	21,0	20,4	81,0	93,3
Антагонисты кальция, %	7,0	7,4	14,0	7,0

ОИМ – острый инфаркт миокарда, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

отдаленной смертности больных, перенесших ОИМ. Важно, что сравнение проводилось в одной и той же клинике – Люберецкой областной больнице. Основными причинами снижения смертности, по-видимому, является открытие сосудистого центра и связанное с этим применение инвазивной стратегии, а также более качественная лекарственная терапия больных после выписки из стационара, опирающаяся, в первую очередь, на современные клинические рекомендации.

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. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: WHO; 2013. [cited 2022 Jan 10]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44701>.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2014 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292. DOI:10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
3. Martsevich SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. Lyubertsy mortality study (LMS): factors influencing the long-term myocardial infarction. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;16(2):32-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. *Профилактическая Медицина*. 2013;16(2):32-8].
4. Martsevich SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. A Lyubertsy study of mortality among patients with prior acute myocardial infarction: the first results of the LIS study. *Clinician*. 2011;5(1):24-7 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования «ЛИС». *Клиницист*. 2011;5(1):24-7]. DOI:10.17650/1818-8338-2011-1-24-27.
5. Martsevich SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. The LIS study (Lyubertsy study on mortality rate in patients after acute myocardial infarction). Evaluation of drug therapy. Part 2. Influence of previous drug treatment on long-term life prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(6):738-45 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Исследование ЛИС (люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 2. Влияние предшествующей лекарственной терапии на отдаленный прогноз жизни больных. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012;8(6):738-45]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-6-738-745.
6. Martsevich SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. The LIS study (Lyubertsy mortality study of patients with acute myocardial infarction): a portrait of the patient. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6):89-93 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и соавт. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2011;10(6):89-93]. DOI:10.15829/1728-8800-2011-6-89-93.
7. Martsevich SY, Zagrebelsky AV, Zolotareva NP, et al. LIS-3 Acute Coronary Syndrome Registry: Changes in Clinical and Demographic Characteristics and Tactics of Prehospital and Hospital Treatment of Surviving Patients After Acute Coronary Syndrome Over a 4-Year Period. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(2):266-72 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Золотарева Н.П., и др. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: динамика клинико-демографических характеристик и тактика догоспитального и госпитального лечения выживших пациентов, перенесших острый коронарный синдром, за 4-летний период. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(2):266-72]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-15.
8. Erikh AD. Six-month outcomes in acute coronary syndrome patients included in the registry RECORD-3. *Russ J Cardiol*. 2017;11(151):8-14 (In Russ.) [Эрлих А.Д. Шестимесячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр РЕКОРД-3. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;11(151):8-14]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-11-8-14.
9. Kutishenko NP, Sichinava DP, Kalaydzhyan EP, et al. Effect of Previous Cardiovascular Diseases on Long-Term Outcomes of Acute Myocardial Infarction: Data of the Outpatient Registry "PROFILE-IM". *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):741-746 (In Russ.) [Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П., Калайджян Е.П. и др. Влияние предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний на отдаленные исходы острого инфаркта миокарда: данные амбулаторно-поликлинического регистра «ПРОФИЛЬ-ИМ». *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):741-6]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-741-746.
10. Gasior M, Gierlotka M, Pyka Ł, et al. Temporal trends in secondary prevention in myocardial infarction patients discharged with left ventricular systolic dysfunction in Poland. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(9):960-9. DOI:10.1177/2047487318770830.
11. Yudi MB, Farouque O, Andrianopoulos N, et al. Prognostic significance of suboptimal secondary prevention pharmacotherapy after acute coronary syndromes. *Prognostic s Intern Med J*. 2021;51(3):366-74. DOI:10.1111/imj.14750.
12. Timóteo AT, Mimoso J, ProACS Investigators. Assessment of quality performance measures in patients with acute coronary syndromes: Data from the Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes (ProACS), a nationwide registry. *J Eval Clin Pract*. 2018;24(2):439-46. DOI:10.1111/jep.12881.
13. Timóteo AT, Mimoso J, ProACS Investigators. Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes (ProACS): 15 years of a continuous and prospective registry. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018;37(7):563-73. DOI:10.1016/j.repc.2017.07.016.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Y. Martsevich]

ORCID 0000-0002-7717-4362

Золотарева Надежда Петровна [Nadezda P. Zolotareva]

ORCID 0000-0003-3059-2345

Загребельный Александр Васильевич [Alexander V. Zagrebelsky]

ORCID 0000-0003-1493-4544

Гинзбург Моисей Львович [Moisey L. Ginzburg]

ORCID 0000-0001-7359-5015

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Неспецифический аортоартериит как причина расслоения аорты у мужчины среднего возраста

Цыганкова О.В.^{1,2*}, Байрамова С.С.², Ахмеджанов Н.М.³

¹ Новосибирский Государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

² «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу) – это системное воспалительное заболевание, характеризующееся гранулематозным поражением аорты и ее крупных ветвей. В статье описаны клинические проявления, методы диагностики и лечения данной патологии. Также приводится описание клинического наблюдения, иллюстрирующего несвоевременную диагностику заболевания у мужчины 47 лет, где артериит Такаюсу с поражением корня, восходящего отдела аорты, обеих общих сонных артерий, грудного и брюшного отдела аорты (V тип по ангиографической классификации Moriwaki R.) манифестировал синкопальным состоянием, за несколько дней до развития жизнеугрожающего осложнения – расслоения аорты I типа по классификации американского кардиохирурга Дебейки. С клинических позиций важно, что болезнь Такаюсу не всегда развивается у лиц молодого возраста, женского пола, азиатского происхождения и, к сожалению, нередко весьма поздно диагностируется, хотя эффективность терапии, в том числе, хирургической коррекции этого заболевания, целиком и полностью определяется своевременностью его диагностики.

Ключевые слова: артериит Такаюсу, неспецифический аортоартериит, расслоение аорты, ангиография, клинический случай.

Для цитирования: Цыганкова О.В., Румынская В.С., Байрамова С.С., Латынцева Л.Д., Ахмеджанов Н.М., Федорова Е.Л. Неспецифический аортоартериит как причина расслоения аорты у мужчины среднего возраста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2): 183-190. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-08.

Nonspecific aortoarteritis as a Cause of Aortic Dissection in a Middle Aged Man

Tsygankova O.V.^{1,2*}, Bayramova S.S.², Akhmedzhanov N.M.³

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine - Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease) is a systemic inflammatory disease characterized by granulomatous lesions of the aorta and its large branches. The article describes the clinical manifestations, methods of diagnosis and treatment of this pathology. It also describes a clinical observation that illustrates the delayed diagnosis of the disease in a 47-year-old man, where Takayasu arteritis with lesions of the root, ascending aorta, both common carotid arteries, thoracic and abdominal aorta (type V according to the angiographic classification proposed by Moriwaki R.) manifested a syncopal state, just a few days before the development of a life – threatening complication-aortic dissection of type I according to the DeBakey classification. From a clinical point of view, it is important that Takayasu's disease does not always develop in young people, women, and Asian origin, and, unfortunately, it is often very late to diagnose, although the effectiveness of therapy, including surgical correction of this disease, is entirely determined by the timeliness of its diagnosis.

Key words: Takayasu's arteritis, nonspecific aortoarteritis, aortic dissection, angiography, clinical case.

For citation: Tsygankova O.V., Rumynskaya V.S., Bayramova S.S., Lатынцева Л.Д., Akhmedzhanov N.M., Fedorova E.L. Nonspecific aortoarteritis as a Cause of Aortic Dissection in a Middle Aged Man. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):183-190. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-08.

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

Введение

Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу, артериит молодых женщин, болезнь отсутствия пульса, окклюзивная тромбоаортопатия, синдром дуги аорты) представляет собой достаточно редкое аутоиммунное системное воспалительное заболевание, в основе которого лежит гранулематозный васкулит, что приводит

к стенозированию сосудов и вторичной ишемии в рамках соответствующих сосудистых бассейнов. Впервые описание неспецифического аортоартериита было дано R. Yamamoto в 1830 г., однако до сих пор это заболевание является клинической загадкой. Более подробно профессор офтальмологии Takayasu в 1908 г. описал клинический случай артериовенозной фистулы центральной артерии сетчатки у молодой женщины. Позднее, в 1951 г., Shimizu и Sano опубликовали случай, названный «Болезнью отсутствия пульса», при-

Received/Поступила: 14.09.2020

Accepted/Принята в печать: 10.11.2020

чиной которой была окклюзия крупных артерий, отходящих от дуги аорты [1].

Артериит Такаясу (АТ) считается редкой нозологией. Заболеваемость в среднем составляет 1,2-2,6 случая на 1 000 000 населения и варьирует в зависимости от региона проживания и этнической группы. Первоначально считалось, что АТ встречается, главным образом, в странах Юго-Восточной Азии (Япония, Индия), однако в последнее время количество наблюдений в североамериканской и европейской популяциях увеличилось. В Швеции АТ встречается с частотой 6,4/1.000.000 [2], в Великобритании 0,8/1.000.000 [3], в Японии 49/1.000.000 населения [4]. Редкость данной патологии становится одним из факторов, определяющим сложность и несвоевременность ее диагностики, неадекватность лечения, что приводит к ранней инвалидизации и высокому риску развития угрожающих жизни осложнений [5]. Наиболее часто (75-97%) заболевание встречается у женщин, средний возраст пациенток на момент постановки диагноза – 25-30 лет [6]. Соотношение лиц женского пола к мужчинам по данным различных авторов колеблется от 2:1 в западных странах до 10:1 в восточных. Заявленная в западных странах и в России [7] встречаемость АТ составляет 2,6 на 1 млн. населения, однако в некоторых регионах России с высоким распространением азиатского населения она может достигать значительно больших величин [8].

Этиология АТ до настоящего времени не выяснена. Описана роль генетической, аутоиммунной, вирусной модели патогенеза, важность гормональной дисрегуляции. Однако очевидно, что поражение сосудов имеет иммунокомплексный характер, что подтверждается обнаружением в период обострения высокого плазменного уровня провоспалительных цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов и антиаортальных антител в крови и в стенке аорты. Имеются данные о выявлении у пациентов, страдающих неспецифическим аортоартериитом, антител к клеткам сосудистого эндотелия, однако в настоящее время нет диагностически значимых лабораторных маркеров выявления неспецифического аортоартериита. Большинство исследователей считают, что для оценки активности воспалительного процесса нужно ориентироваться на клинические проявления системного воспаления – скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ) [9]. АТ может протекать в сочетании с другой аутоиммунной патологией – болезнью Крона, аутоиммунным тиреоидитом, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, целиакией. Сопутствующие аутоиммунные болезни способны маскировать симптомы АТ и затруднять оценку активности сосудистого воспаления [10]. Отмечено, что у заболевших лиц чаще, нежели в популяции, встречаются

антигены гистосовместимости HLA-B5, HLA-A10, что указывает на генетическую предрасположенность.

При неспецифическом аортоартериите развивается фиброз и утолщение, прежде всего, среднего (медиа) и внутреннего (интима) слоев артериальной стенки без отложения кальцинатов. При атеросклеротическом поражении, напротив, средний слой артерии за счет уплотнения становится более эхогенным и накапливает видимый при ультразвукографии кальций, а образование бляшки в сонных артериях, в отличие от АТ, редко носит пролонгированный циркулярный характер. Немаловажным является и то, что при артериите эхомассы имеют гомогенную структуру, а при развитии атеросклероза – гетерогенную [8].

Частым первым проявлением АТ становится системный воспалительный синдром с лихорадкой, ночная потливость, слабость, утомляемость, анорексия, снижение массы тела (острая фаза). Одним из характерных клинических симптомов заболевания, которые помогают с большой вероятностью заподозрить артериит Такаясу, является боль по ходу артерий, в частности, каротидного бассейна (каротидиния), однако ее частота в последние годы снижается вплоть до 20% [7]. Существуют весьма специфичные локализации артериита, которые уже на основании осмотра пациента позволяют заподозрить АТ. Прежде всего, это стенозы подключичных и сонных артерий, частота поражений которых может достигать 96%. По характеру поражений артерий при неспецифическом аортоартериите выделяют стеноз и окклюзию (хроническая фаза). В этот период появляются симптомы сосудистой недостаточности, такие как онемение в руках, перемежающаяся хромота, расплывчатое зрение, преходящая слепота, транзиторные ишемические атаки, гемиплегии, судороги, параплегия и другие (в дальнейшем – «burned-outstage» или «выгоревшая стадия»), формируется фиброз или аневризматическая трансформация артерий, что зачастую связано с ремиссией заболевания. Этот этап наступает не у всех пациентов, и даже у вошедших в него не исключен рецидив. Предположительно данная стадия проявляется минимальной симптоматикой, однако доказательств этого в литературе крайне мало [9].

На сегодняшний день в мировой практике при постановке диагноза АТ используют критерии Американской коллегии ревматологов (The American College of Rheumatology), которые представлены и в национальных рекомендациях по неспецифическому аортоартерииту [7]. При соответствии 3 из 6 указанных ниже условиям правильный диагноз можно поставить с 91% чувствительностью и 98% специфичностью:

1. Начало заболевания в возрасте моложе 40 лет
2. Перемежающаяся хромота

3. Ослабление пульсации брахиальных артерий с одной или двух сторон
4. Разница систолического артериального давления более 10 мм рт. ст. между двумя руками
5. Шум над одной или двумя подключичными артериями, или над абдоминальным отделом аорты, ее основными ветвями, или над крупными артериями проксимальных отделов верхних или нижних конечностей
6. Наличие стенозов или окклюзии артерий по данным ангиографических исследований (с исключением атеросклеротического поражения артерий или фибромускулярной дисплазии).

Для АТ характерно медленно прогрессирующее на протяжении многих лет течение, протекающее с ремиссиями и рецидивами, значительно ухудшающее качество жизни пациентов. Симптомы сосудистой недостаточности могут быть сглажены за счет возникновения коллатерального кровообращения при медленном развитии стеноза [11]. Причинами смерти являются сердечная недостаточность, церебральные нарушения, инфаркт миокарда. С учетом достаточно часто встречаемого поражения артерий каротидного бассейна, актуальным аспектом ведения пациентов с АТ является профилактика острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в частности, ишемического инсульта, который, по данным метанализа M.M. Duarte и соавт., осложняет течение АТ у 5-15,8% пациентов [12].

АТ приводит к одновременному поражению аорты и ее многочисленных ветвей. В России примерно у 30% пациентов наблюдается вовлечение в патологический процесс ветвей дуги аорты, у 10-15% больных изолированное поражение ее торакоабдоминального отдела, в половине случаев имеет место сочетанное поражение нескольких артериальных бассейнов [7]. В порядке уменьшения частоты заинтересованности брахиоцефальные артерии распределяются следующим образом: подключичные и общие сонные артерии, брахиоцефальный ствол, наружные сонные артерии, внутренние сонные артерии, позвоночные артерии. Коронарные артерии страдают в 10-30%, крайне редко встречается изолированное поражение лёгочной, печёночной или подвздошной артерии. Соответственно характеру и локализации сосудистого поражения, АТ может носить различные клинические «маски» или их сочетания, что определяет многоликость клинической картины. Согласно классификации, предложенной R. Morigaki и соавт. в 1997 г., различают 5 сосудистых типов АТ, которые позволяют осуществить анатомическую классификацию заболевания [13].

Клинические проявления при АТ включают общую слабость, лихорадку, потерю веса, миалгии/артралгии. При поражении ветвей дуги аорты могут отмечаться

асимметрия АД, ослабление пульса на одной или обеих лучевых артериях, вплоть до его полного исчезновения, головокружение, эпизоды потери сознания, нарушение зрения, шаткость и неустойчивость при ходьбе, слабость в руках, систолический шум над сосудами (рис. 1). Возможна также коронарная недостаточность, связанная с поражением венечных артерий, причем в 2/3 случаев больные не предъявляют типичных жалоб на боль в области сердца [14]. Несмотря на то обстоятельство, что неспецифический аортоартериит часто называют «болезнью отсутствия пульса», не всегда у пациентов выявляется данный классический симптом, поскольку клиника заболевания определяется вовлечением сосудистого бассейна. Если у пациента, например, поражены артерии брюшного отдела аорты, такого симптома может и не быть [10], то же время отсутствие градиента АД между верхними и нижними конечностями (подобно коарктации аорты) будет являться важным объективным симптомом возможного заболевания.

Несмотря на простоту и доступность диагностики болезни Такаясу, верный диагноз устанавливается в среднем через 5-10 лет после появления первых симптомов заболевания. Причины поздней диагностики связаны, как правило, с недостаточно полным сбором жалоб и обследованием пациентов на первичном – общеклиническом этапе обследования, что является печальным общим правилом не только для редких, но и для частых нозологий, которые требуют чуть более глубокого изучения пациента [10,15,16]. Особые трудности возникают на ранних стадиях заболевания, когда еще отсутствуют признаки ишемического поражения органов [17].

Согласно рекомендациям Европейской лиги против ревматизма (2018), у пациентов с подозрением на АТ следует использовать магнитно-резонансная томографию (МРТ) для диагностики сосудистого воспаления в качестве первого визуализирующего теста для постановки диагноза АТ при условии доступности метода. Позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), компьютерную томографию (КТ) и/или ультразвуковое исследование (УЗИ) могут использоваться в качестве альтернативных методов визуализации у пациентов с подозрением на АТ. Обычная ангиография не рекомендуется для диагностики АТ [18].

УЗИ артерий имеет ряд серьезных недостатков как для диагностики, так и для мониторинга АТ. К ним можно отнести невозможность ранней диагностики сосудистого воспаления, когда еще не возникло ремоделирование стенки сосуда, невозможность оценить наличие остаточного сосудистого воспаления, а также трудности в сканировании некоторых артерий (средний сегмент подключичных артерий, грудная часть аорты, легочные и коронарные артерии) [19]. Допплер-УЗИ

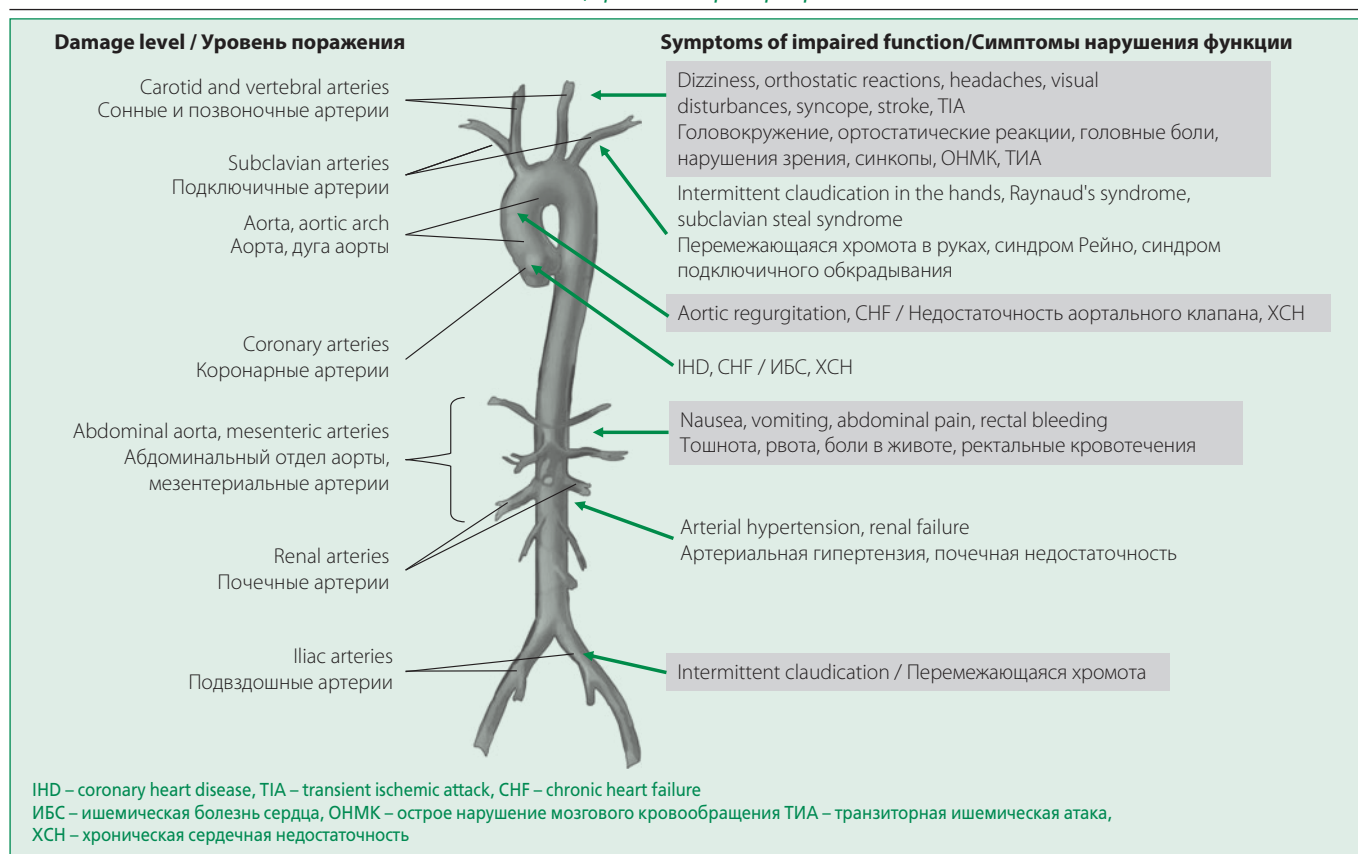


Figure 1. Clinical manifestations in Takayasu's arteritis depending on the level of the lesion

Рисунок 1. Клинические проявления при артериите Такаюсу в зависимости от уровня поражения

прежде всего полезно в выявлении поражения главных артериальных стволов.

Весьма перспективно для диагностики и определения активности АТ использовать ПЭТ/КТ. В научной литературе описан целый ряд наблюдений пациентов с непонятной «неспецифической» симптоматикой, в том числе, с субфебрилитетом или лихорадкой неясного генеза, когда после выполнения многочисленных исследований диагноз установлен не был, и лишь проведение ПЭТ/КТ позволило выявить диффузное интенсивное накопление фтордезоксиглюкозы в аорте и крупных сосудах, поскольку она накапливается как в злокачественных опухолях, так и в воспалительных тканях, включая сосуды. Основным акцептором фтордезоксиглюкозы в последнем случае являются иммунокомпетентные клетки – макрофаги, фибробласты, лимфоциты или нейтрофилы, что позволяет визуализировать метаболическую активность в зоне накопления радиофармпрепарата, а, значит, объективизировать степень распространенности и активность процесса с высокой специфичностью и чувствительностью, достигающими для АТ 92% и 100% соответственно. Кроме того, с помощью ПЭТ/КТ можно проводить дифференциальную диагностику различных вариантов поражений, в том числе, между гигантоклеточным артериитом, АТ и узелковым полиартериитом [20].

Единая классификация по степени активности неспецифического аортоартериита отсутствует. Было предложено несколько шкал и критериев активности васкулитов, наиболее удобен для практического применения подсчет индекса активности васкулита (Birmingham vasculitis activity score) [21,22].

Лечение аортоартериита направлено на подавление активного воспаления в стенке сосуда. Согласно европейским рекомендациям по лечению АТ, терапию высокими дозами глюкокортикоидов (40-60 мг/сут преднизолона или эквивалента) следует начинать немедленно для индукции ремиссии активного АТ. В дальнейшем рекомендуется снижение дозы глюкокортикоидов до целевой дозы 15-20 мг/сут в течение 2-3 мес и через 1 год до ≤ 10 мг/сут.

Также можно использовать метотрексат или микофенолат мофетил, лефлуномид или азатиоприн или циклофосфамид (если другие методы лечения оказались неэффективными, или отмечена плохая переносимость) [23].

По мнению ведущих клиник, занимающихся лечением неспецифического аортоартериита, показания к хирургическому лечению возникают у 12-60% пациентов. Учитывая, что пораженная артериальная стенка теряет дифференцировку на слои, в особенности у больных с острым и подострым течением заболевания,

выполнение эндартерэктомии из артерий становится крайне затруднительным. Именно поэтому шунтирующие и протезирующие операции у пациентов с неспецифическим аортоартериитом являются основным типом артериальной реконструкции [7].

В связи с редкостью АТ каждый случай заболевания представляет большой теоретический и практический интерес. Приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 47 лет, офисный работник. В 18 лет верифицирована артериальная гипертензия (АГ) 1 степени, вторичный генез заболевания не уточнялся, несмотря на молодой возраст и отсутствие классических факторов риска: наследственной отягощенности, ожирения, курения, дислипидемии, гипергликемии. В последующем назначенную врачом антигипертензивную терапию не принимал, терапевтом не наблюдался, АД не контролировал, субъективно его повышение не ощущал. За год до настоящей госпитализации впервые проходил стационарное лечение в кардиологическом отделении по поводу эссенциальной гипертензии, по данным общеклинического обследования, эхокардиографии клинически значимой патологии выявлено не было.

Со слов очевидцев, 07.04.2019 г. потерял сознание на рабочем месте с развитием эпизода тонико-клонических судорог, больше в правых конечностях, длительностью около 5 мин и непроизвольным мочеиспусканием. После приступа был заторможен, дезориентирован, судорожный синдром амнезирует. Вызванная бригада доставила пациента в больницу скорой медицинской помощи г. Новосибирска с подозрением на ОНМК и жалобами на общую слабость, тошноту, головные боли, потемнение в глазах. После осмотра неврологом данных за ОНМК выявлено не было, пациент госпитализирован с диагнозом: единичный вторично-генерализованный судорожный приступ (первые) от 07.04.2019 г. Дифференциальный диагноз: объемное образование головного мозга. При осмотре сознание ясное, положение активное. Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности. Температура тела – 36,8°C. В легких дыхание везикулярное. Частота дыхательных движений 16/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 68/мин. Артериальное давление (АД) на правой руке 95/60 мм рт.ст., на левой – 145/90 мм рт.ст. Грубый систолический шум на сонной артерии справа, систолидиастолический шум над аортой. Отсутствие пульсации на правой сонной артерии и на правой лучевой артерии, слева пульсация сохранена. В неврологическом статусе патологии не выявлено. Объем движений в конечностях полный, мышечный тонус физиологиче-

ский, расстройств чувствительности, менингеальных знаков не выявлено. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень перкуторно – по реберному краю. Периферические отеки отсутствуют. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования

Клинический анализ крови: эритроциты $4,93 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $10,2 \times 10^9$ /л, гемоглобин 154 г/л, тромбоциты 163×10^9 /л, нейтрофилы 54%, эозинофилы 8%, базофилы 1%, лимфоциты 31%, моноциты 6%, СОЭ 17 мм/час.

Клинический анализ мочи: цвет желтый, плотность 1030, pH 6,0, белок 0,6 г/л, лейкоциты единичные, эритроциты отсутствуют.

Биохимический анализ крови: креатинин 0,142 ммоль/л (норма 0,074-0,110), скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) 76 мл/мин/1,73м², мочевины 8,89 ммоль/л (норма 2,8-7,2), креатинфосфокиназа 255,4 ед/л (норма <171), глюкоза 6,6 ммоль/л (норма 4,1-6,1), общий холестерин 4,01 ммоль/л (норма 3,64-5,2), холестерин липопротеинов низкой плотности 2,8 ммоль/л (норма <3,0), фибриноген 8,26 г/л (норма 2-4).

На серии электрокардиограмм регистрировался синусовый ритм с ЧСС 66-74/мин, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Рентгенограмма органов грудной клетки: признаки правосторонней полисегментарной пневмонии в стадии инфильтрации.

Эхокардиография: диаметр аорты 3,8 см, средний градиент давления на аортальном клапане 8,5 мм рт.ст., трансаортальная скорость 1,4 м/с. Размер левого предсердия 4,4 см, размер правого предсердия 3,7 см, конечно-диастолический размер ЛЖ 5,7 см, конечно-систолический размер ЛЖ 3,4 см. Фракция укорочения 39%, фракция выброса из апикального доступа 69%. Толщина межжелудочковой перегородки 1,1 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,0 см. Размер правого желудочка 2,5 см. Е 0,83 м/с, А 0,44 м/с. Транстрикуспидальная скорость 0,7 м/с, скорость трикуспидальной регургитации 2,4 м/с, систолическое давление в легочной артерии 14 мм рт.ст. Таким образом, отмечены незначительное увеличение левого и правого предсердий, митральная и трикуспидальная регургитации небольшой степени (I степени); уплотнение створок аортального клапана, створок митрального клапана, расширение корня аорты начальной степени (до 4,0 см), расширение восходящего отдела аорты высокой степени – аневризма до 5,5 см с аортальной регургитацией II-III степени.

МРТ головного мозга и интракраниальных сосудов: изменений очагового характера в веществе мозга не

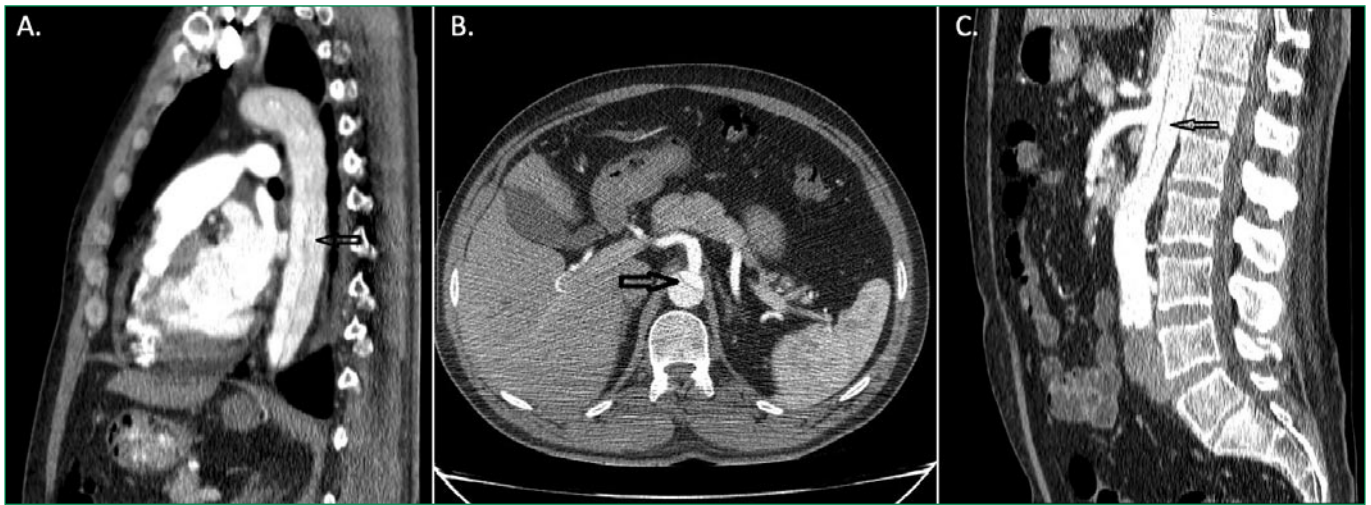


Figure 2. DeBakey type I aortic dissection (arrows) in patient K., 47 years old, according to multislice computed tomography of the thoracic (A) and lumbar (B, C) regions with bolus contrast (Ioversol 250 ml)

Рисунок 2. Расслоение аорты (стрелки) I типа по классификации Дебайки у пациента К., 47 лет, по данным МСКТ-аортографии грудного (А) и поясничного (В, С) отделов с болюсным контрастированием (йоверсол 250 мл)

выявлено, картина единичных очагов глиоза, более вероятно – сосудистого генеза. МРТ-признаки значительного снижения кровотока по правой внутренней сонной артерии и позвоночной артериям. Вариант развития Виллизиева круга в виде снижения кровотока по обеим задним соединительным артериям, неполной передней трифуркации левой внутренней сонной артерии (значительно выраженная гипоплазия А1 сегмента правой передней мозговой артерии). Данных за наличие артериовенозных мальформаций, аневризматического расширения интракраниальных артерий не выявлено.

УЗИ брахиоцефальных артерий с доплерографией: справа – диффузное утолщение стенки общей сонной артерии (ОСА) от 1,7 до 4,7 мм с повышением эхогенности и стенозированием до 60%, слева – диффузное утолщение стенки ОСА, выраженные фиброзно-склеротические изменения стенки артерии по типу «макаронных знаков», лоцируется пристеночный кровоток, стеноз до 90%. Заключение: стеноз ОСА с обеих сторон (неспецифический аортоартериит?). Аномалия Киммерли с обеих сторон.

УЗИ органов брюшной полости и почек: гепатомегалия, спленомегалия; диффузные изменения печени, поджелудочной железы, почек.

Электроэнцефалография: умеренные изменения биоэлектрической активности головного мозга с ирритативным компонентом. Эпиактивность не регистрируется.

Учитывая раннее развитие АГ, отсутствие модифицируемых факторов риска вплоть до момента настоящей госпитализации, наличие классического симптома – «отсутствие пульса», а также убедительные органи-

ческие изменения, характерные для неспецифического аортоартериита, выявленные при инструментальном обследовании, присутствие общевоспалительного синдрома сложного генеза, протеинурии, был сформулирован клинический диагноз: неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу), подострое течение, высокой активности (BVAS 11 баллов), с поражением корня, восходящего отдела аорты, обеих общих сонных артерий, вероятно, почечных артерий. V типа по Moriwaki. Аневризма восходящего отдела аорты, аортальная регургитация II-III степени. Стеноз правой общей сонной артерии 60%, левой общей сонной артерии 90%. Синкопальное состояние от 07.04.2019 г., синдром дроп-атак. Артериальная гипертензия 2 степени, риск очень высокий.

В связи с высокой активностью АТ был проведен курс пульс-терапии циклофосфаном 400 мг на 1, 2, 3 дни и метипреднизолоном 250 мг на 3, 4 и 5 дни последовательно, внутривенно капельно. В качестве антигипертензивной терапии пациент получал эналаприл 10 мг/сут, метопролола сукцинат 25 мг/сут.

Течение заболевания и проводимое лечение

На четвертый день госпитализации внезапно возникла пронзающая нелокализованная боль в области сердца без иррадиации, при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудного и поясничного отдела аорты с болюсным контрастированием выявлено расслоение комплекса интима-медиа, начиная от луковицы восходящей аорты и далее на всем протяжении грудного и поясничного отделов, справа – до бифуркации правой общей подвздошной артерии, слева –

до внутренней подвздошной артерии, с тотальным тромбированием ложного просвета. Визуализировано, что чревный ствол, обе почечные, верхняя и нижняя мезентериальные артерии отходят от истинного просвета брюшной аорты. Стеноз чревного ствола в устье до 31%, стеноз левой почечной артерии в устье до 41%. Ширина истинного и ложного просветов на уровне грудной аорты составила 1,2 и 1,4 см соответственно; на уровне брюшного отдела аорты выше уровня отхождения почечных артерий – 1,2 и 1,5 см, ниже уровня отхождения почечных артерий – 0,9 и 1,4 см. Заключение: КТ-картина расслоения аорты (I тип по классификации Дебейки), с признаками тромбирования ложного просвета до уровня правой общей подвздошной артерии и левой внутренней подвздошной артерии (рис. 2).

Пациент нуждался в экстренном протезировании аорты, в связи с чем на реанимобиле был доставлен в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» г. Новосибирска. В экстренном порядке была выполнена повторная МСКТ-ангиография и визуализировано распространение диссекции интимы на правую наружную подвздошную артерию, компрессия истинного канала в интратренальном отделе аорты.

19.04.2019 г. выполнено супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты, протезирование полудуги аорты по типу косого агрессивного анастомоза линейным сосудистым протезом Vascutek Gelseal Stretch 28, линейным сосудистым протезом Vascutek Gelseal Stretch 30, пластика аортального клапана: плоскостная резекция створок.

Послеоперационный период протекал стабильно, в соответствии с объемом и тяжестью выполненной операции. При повторной контрольной МСКТ-ангиографии было объективизировано состояние после оперативного лечения АТ V типа по Moriwaki, наличие диссекции визуализированной части дуги аорты (дистальнее анастомоза) с распространением на брахиоцефальные сосуды, правую и левую общую сонную артерию, а также признаки локальной диссекции интимы проксимального отдела правой наружной подвздошной артерии. Аномалия Киммерли с обеих сторон. S-образный извитой ход VI сегмента левой подвздошной артерии.

На амбулаторный этап пациент был выписан спустя 11 дней после оперативного лечения под наблюдение кардиолога и ревматолога. Рекомендовано пройти освидетельствование в бюро медико-социальной экс-

пертизы с присвоением соответствующей группы инвалидности и принимать на постоянной основе ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут, метопролола сульфонат 25 мг/сут, эналаприл 10 мг/сут и диклофенак 50 мг 2 р/сут 10 дней. От проведения терапии глюкокортикоидами категорически отказался, объясняя свою позицию наличием потенциальных множественных побочных эффектов препаратов.

Заключение

Как и при любой соматической патологии эффективность терапии неспецифического аортоартериита, будь то консервативное или хирургическое лечение, целиком и полностью определяется своевременностью диагностики заболевания. Высоковероятно, что его распространенность в популяции на порядок выше, чем цифры официальной статистики. Описанный нами случай демонстрирует, что АТ не всегда развивается у лиц молодого возраста, женского пола, азиатского происхождения и сопровождается болями по ходу пораженных сосудов. В приведенном клиническом наблюдении заболевание «заявило» о себе клиникой церебральной гипоперфузии, усугубившейся наличием аномалии Киммерли с обеих сторон и вариантом развития Виллизиева круга (снижение кровотока по обеим задним соединительным артериям), буквально за несколько дней до развития жизнеугрожающего состояния – расслоения аорты. К сожалению, на манифестировавшую в 18 лет АГ врачи не посмотрели шире и не исключили возможные вторичные причины.

Самое время упомянуть в разделе неустаревающую актуальность комплексного осмотра пациента с АГ с обязательным измерением АД на верхних и нижних конечностях, а также на обеих руках, приобретающего особенное значение у лиц молодого и среднего возраста. Однако зачастую, ввиду отсутствия достаточного времени, значительного и неуклонно возрастающего объема медицинской документации клиническая работа с пациентом сводится до минимальных объемов. К тому же, в отличие от других ревматологических заболеваний, при АТ отсутствуют специфические и иммунологические маркеры, имеется неопределенность вопросов этиологии и патогенеза, что приводит к печальным, а порой и фатальным ошибкам его поздней диагностики.

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

References / Литература

- Shikata H, Sakamoto S, Ueda Y, et al. Reconstruction of branch pulmonary artery stenosis caused by Takayasu's aortitis. *Circ J*. 2004;68(8):791-4. DOI:10.1253/circj.68.791.
- Pokrovskij AV, Zotikov AE, Judin VI. Non-specific aortoarteritis. Moscow: Iris; 2002 (In Russ.) [Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.И. Неспецифический аортоартериит. М.: Ирис; 2002].
- Staroverov IN, Korablev AV, Lonchakova OM. Features of morphological changes of the vascular wall in restenosis. *Rossiiskij Mediko-biologicheskij Vestnik Imeni Akademika I.P. Pavlova*. 2014;(1):26-31 (In Russ.) [Староверов И.Н., Кораблев А.В., Лончакова О.М. Особенности морфологических изменений сосудистой стенки при рестенозе. Российский Медико-Биологический Вестник имени Академика И.П. Павлова 2014;(1):26-31]. DOI:10.17816/PAVLOVJ2014126-31.
- Suchkov IA, Pshennikov AS, Gerasimov AA, et al. Prevention of restenosis in reconstructive surgery of the main arteries. *Eruditio Juvenium*. 2013;(2):12-9 (In Russ.) [Сучков И.А., Пшенников А.С., Герасимов А.А., и др. Профилактика рестеноза в реконструктивной хирургии магистральных артерий. Наука Молодых. 2013;(2):12-9].
- Ohotnikova EN, Ponochevnaia EV, Gladush JI, et al. Takayasu disease (non-specific aortoarteritis) is a fatal systemic vasculitis in children. *Klinicheskaja Immunologija, Allergologija, Infektologija*. 2011;(2):16-24 (In Russ.) [Охотникова Е.Н., Поночевная Е.В., Гладуш Ю.И., и др. Болезнь Такаюсу (неспецифический аортоартериит) — фатальный системный васкулит у детей. Клиническая Иммунология, Аллергология, Инфектология. 2011;(2):16-24].
- Gornik H, Creager M. Aortitis. *Circulation*. 2008;117(23):3039-51. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.760686.
- Aortoarteritis nonspecific in adults. Clinical guidelines (2016) [cited 2020 Aug 14]. Available from: http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv13.pdf (In Russ.) [Аортоартериит неспецифический у взрослых. Клинические рекомендации (2016) [цитировано 14.08.2020]. Доступно на: http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv13.pdf]
- Bahmet'ev AS, Lojko VS, Dvoenko OG. Ischemic stroke and Takayasu arteritis. Description of the clinical case. *Vestnik VolgGМУ*. 2019;(4):132-6 (In Russ.) [Бахметьев А.С., Лойко В.С., Двоенко О.Г., и др. Ишемический инсульт и артериит Такаюсу. Описание клинического случая. Вестник ВолгГМУ. 2019;(4):132-6].
- Borodina Ie, Salavatova GG, Shardina LA. Non-specific aortoarteritis: clinic, activity criteria, diagnosis of the disease. *Medicina*. 2018;(2):62-66 (In Russ.) [Бородин И.Э., Салаватова Г.Г., Шардина Л.А., и др. Неспецифический аортоартериит: клиника, критерии активности, диагностика заболевания. Медицина. 2018;(2):62-66]. DOI:10.29234/2308-9113-2018-6-2-57-68.
- Borodina Ie, Hrustal'jova NB, Shardina LA. Two clinical cases of non-specific aortoarteritis. *Kazanskij Medicinskij Zhurnal*. 2016;97(1):156-8 (In Russ.) [Бородин И.Э., Хрусталёва Н.Б., Шардина Л.А. Два клинических случая неспецифического аортоартериита. Казанский Медицинский Журнал. 2016;97(1):156-8]. DOI:10.17750/KMJ2016-156.
- Goncharova NS, Samohvalova MV, Pahomov AV. Takayasu's Arteritis. Literature review. *Arterial'naja Gipertenzija*. 2013;19(6):478-86 (In Russ.) [Гончарова Н.С., Самохвалова М.В., Пахомов А.В., и др. Артериит Такаюсу. Обзор литературы. Артериальная гипертензия. 2013;19(6):478-86].
- Duarte MM, Geraldes R, Sousa R. Stroke and transient ischemic attack in Takayasu's arteritis: A systematic review and metanalysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(4):781-91. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.005.
- Nastri MV, Baptista LP, Baroni RH, et al. Gadolinium enhanced three-dimensional MR Angiography of Takayasu's Arteritis. *Radiographics*. 2004;24(3):773-86. DOI:10.1148/rg.243035096.
- Melnik MV, Shilov AM, Uvarovskaya BV. Early diagnosis of Takayasu's disease (clinical case report). *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2014;(6) (In Russ.) [Мельник М.В., Шилов А.М., Уваровская Б.В., и др. К вопросу ранней диагностики болезни Такаюсу (описание клинического случая). Анестезиология и Реаниматология. 2014;(6):52-6].
- Batluk TI, Tsygankova OV, Latynceva LD, et al. A clinical case in the practice of an internist: a patient with a high rate of erythrocyte sedimentation. *Medicina*. 2018;1(21):110-8 (In Russ.) [Батлук Т.И., Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д., и др. Клинический случай в практике врача-интерниста: пациента с высокой скоростью оседания эритроцитов. Медицина. 2018;(1):110-8]. DOI:10.29234/2308-9113-2018-6-1-110-118.
- Tsygankova OV, Latynceva LD, Batluk TI, et al. Gastroesophageal reflux disease with extraesophageal manifestations, formation of Barrett's esophagus on the background of a hernia of the esophageal orifice of the diaphragm. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(3):16-23 (In Russ.) [Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д., Батлук Т.И., и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с внепищеводными проявлениями, формированием пищевода Барретта на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2019;(3):16-23].
- Kaztuganov ZK. Diagnosis of non-specific aortoarteritis. Literature review. *Vestnik hirurгии Kazahstana*. 2014;(3):49-52 (In Russ.) [Казтуганов Ж. К. Диагностика неспецифического аортоартериита. Обзор литературы. Вестник хирургии Казахстана 2014;(3):49-52].
- Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessels vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):636-43. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212649.
- Smitienko IO, Atjasova EV, Novikov PI. Methods for visualizing vascular inflammation in Takayasu arteritis. *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2017;(7):442-5 (In Russ.) [Смитиенко И.О., Атясова Е.В., Новиков П.И. Методы визуализации сосудистого воспаления при артериите Такаюсу. Русский Медицинский Журнал. 2017;(7):442-5].
- Ognerubov NA, Antipova TS. The ability of PET/CT in the diagnosis and monitoring of therapy of Takayasu's arteritis: clinical observations. *Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*. 2017;22(6):1437-44 (In Russ.) [Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Возможности ПЭТ/КТ в диагностике и мониторинге терапии артериита Такаюсу: клинические наблюдения. Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. 2017;22(6):1437-44].
- Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol*. 1998;66 suppl 1:S191-4. DOI:10.1016/S0167-5273(98)00181-8.
- Luqmani R. Evaluation of vasculitis disease activity in Europe. *Eur J Intern Med*. 2001;12(5):401-2. DOI:10.1016/S0953-6205(01)00158-3.
- Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19-30. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215672.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Цыганкова Оксана Васильевна [Oksana V. Tsygankova]

ORCID 0000-0001-6136-0518

Байрамова Сабина Саяровна [Sabina S. Bayramova]

ORCID 0000-0002-4488-2493

Ахмеджанов Надир Мигдатович [Nadir M. Akhmedzhanov]

ORCID 0000-0003-3417-0895

Враждебность, гнев, психоэмоциональные факторы и сердечно-сосудистые заболевания

Андреева Г.Ф.*, Горбунов В.М.

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

В обзоре изложены основные аспекты взаимосвязей психоэмоциональных факторов, враждебности, гнева и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В первом разделе освещены основные исторические этапы изучения этой проблемы, начиная со средних веков и заканчивая фундаментальными исследованиями 19-20 века. Представлены исследования, в которых авторы показали, что враждебность/гнев являются фактором риска для развития некоторых ССЗ и, кроме того, влияют на прогноз и течение уже имеющихся ССЗ (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, различных нарушений сердечного ритма и др.). В других главах были продемонстрированы исследования, в которых выявлено, что выраженная враждебность и гнев снижают эффективность кардиоваскулярной терапии, рассматривались основные механизмы ассоциаций враждебности/гнева и сердечно-сосудистой системы через взаимосвязи с активацией оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, вегетативной нервной системы, тромбоцитов и др. В заключительной главе авторы обобщают основные аспекты данной проблемы и прогнозируют перспективы дальнейших исследований в этой области, которые, вероятно, будут связаны с изучением фармакологического, поведенческого, комплексного воздействия на выраженность враждебности/гнева. с целью снижения уровней смертности от ССЗ у лиц с высокими показателями враждебности/гнева.

Ключевые слова: психоэмоциональные факторы, враждебность, гнев, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия

Для цитирования: Андреева Г.Ф., Горбунов В.М. Враждебность, гнев, психоэмоциональные факторы и сердечно-сосудистые заболевания. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):191-199. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-09.

Hostility, Anger, Psycho-emotional Factors and Cardiovascular Disease

Andreeva G.F.*, Gorbunov V.M.

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

The review presents the main aspects of the relationship between psychoemotional factors, hostility, anger and cardiovascular diseases. The first chapter describes the main historical stages in the study of this problem, starting from the Middle Ages and ending with fundamental research of the 19-20 centuries. In the second part, the authors demonstrated that hostility/anger are a risk factor for the CVD development and affect the prognosis and course of CVD (hypertension, ischemic heart disease, various cardiac arrhythmias, etc.). In the third chapter, there were studies that found that high rates of hostility/ anger reduced the effectiveness of cardiovascular therapy. In the fourth part, there are the main correlation mechanisms of negative emotions, hostility/anger and the cardiovascular system, carried out through the relationships with the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal, autonomic nervous system, platelet activation, with the changes in the risk factors characteristics etc. In the final chapter, the authors suggested prospects for further study of the problem, probably associated with the assessment of behavioral interventions, pharmacological or complex effects on the severity of hostility/anger to reduce CVD mortality in individuals with high rates of hostility / anger.

Key words: psychoemotional factors, hostility, anger, cardiovascular disease, arterial hypertension

For citation: Andreeva G.F., Gorbunov V.M. Polymorphism rs776746 in the CYP3A5 Gene as a Possible Predictor of the Clinical Efficacy of Bisoprolol in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):191-199. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-09.

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

История вопроса

Общеизвестно, что психоэмоциональные факторы и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) взаимосвязаны друг с другом. Еще в 1628 г. Вильям Гарвей обнаружил, что сердце подвержено воздействию эмоций [1]. Во многих фундаментальных исследованиях конца 19 и начала 20 вв. были выявлены ассоциации между нервной и сердечно-сосудистой системой (ССС) (эксперименты К. Бернара, Ф.В. Овсянникова) [2, 3], эмоциональными реакциями и сопутствующими телесными изменениями (исследования У. Джеймса и

К. Ланге, У. Кеннона и Ф. Барда) [4, 5]. К началу 20 в. И.П. Павловым были сформулированы принципы физиологии высшей нервной деятельности и ее роли в регулировании систем кровообращения, пищеварения [6]. В дальнейшем советский ученый Г.Ф. Ланг, продолжая идеи И.П. Павлова, рассматривал гипертоническую болезнь, как «срыв» нервной системы вследствие застойности процессов возбуждения высших нервных центров, регулирующих артериальное давление (АД) [7].

К 30-м годам 20 в. широкое распространение получил психосоматический подход к развитию и течению заболеваний. В 1935 г. Н.Ф. Dunbar представила исследование о типах личности (язвенный, сердечный,

Received/Поступила: 23.09.2021

Accepted/Принята в печать: 10.01.2022

артритный), которые предрасполагают к развитию конкретной соматической патологии [8]. В конце 50-х годов М. Friedman и R.H. Rosenman предложили концепцию коронарного типа поведения (тип поведения А), который взаимосвязан с ишемической болезнью сердца (ИБС), уровнем липидов в крови, временем свертывания крови, дегенеративным помутнением роговицы (arcus senilis или старческая дуга) [9]. Для людей с поведением «типа А» наиболее характерно стремление к лидерству, целеустремленность, агрессивность, враждебность и др.

Новым этапом в понимании возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) стало Фремингемское исследование (началось в 1949 г.). После анализа результатов этого исследования появилось такое понятие как «факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний». III фаза (60–70-е гг.) Фремингемского исследования показала, что у мужчин и женщин с типом поведения А в 2–3 раза чаще чем при типе поведения В отмечались ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия. Кроме того, уровни артериального давления и липидов также коррелировали с показателями, которые характеризовали тип поведения А [10].

Более поздние работы выявили, что не все компоненты типа поведения А были взаимосвязаны с ССЗ, а наиболее «токсичной» составляющей этого типа поведения оказалась враждебность [11]. Основываясь на результатах исследований последних лет, было выделено несколько основных психосоциальных ФР развития ССЗ: враждебность, депрессия, тревога, социальная изоляция, хронический или острый стресс [12, 13].

Враждебность/гнев как фактор риска возникновения ИБС и других ССЗ, влияние на течение и прогноз этих заболеваний

Многие исследования показали, что враждебность/гнев усиливают риск развития различных ССЗ, в том числе, и ИБС. В работе Y. Chida и A. Steptoe, посвященной анализу 25 исследований, было выявлено, что враждебность и гнев взаимосвязаны с риском возникновения ИБС и, кроме того, ухудшают прогноз заболевания у пациентов с ИБС [14]. В работе J.D. Newman и соавт. было показано, что наличие у пациентов высоких показателей враждебности в два раза усиливает вероятность развития ИБС в десятилетнем проспективном наблюдении [15]. В исследовании K.W. Davidson и соавт. было обнаружено, что один из трех типов гнева (destructive anger – деструктивное оправдание гнева, обвинение других в своем гневе) усиливает риск появления ИБС при наблюдении за пациентами в течение 10 лет. В работе применялся опросник CAB-V, Constructive Anger Behavior-Verbal

Style Scale [16]. Показатели, характеризующие гнев, были связаны с наличием и выраженностью бляшек в коронарных артериях у лиц без ССЗ в анамнезе [17].

У пациентов с уже имеющейся ИБС наличие враждебности/гнева также влияет на прогноз и течение этого заболевания. У больных с ИБС, которая была подтверждена ангиографическими исследованиями, были обнаружены взаимосвязи показателей враждебности с тяжестью заболевания, симптомами стенокардии, количеством случаев ИМ и с конечными точками [18]. В недавних исследованиях также были выявлены корреляции между показателями враждебности и смертности у больных с ССЗ. В исследовании P. Angerer было показано, что у лиц с ИБС и внешним проявлением гнева, низкой эмоциональной, социальной поддержкой, повышается риск прогрессирования коронарного атеросклероза [20]. Кроме того, у пациентов с ИМ были обнаружены более высокие показатели враждебности по сравнению с группой здоровых лиц контрольной группы [21]. В исследовании M. Goodman и соавт. оценивались ассоциации между враждебностью и вероятностью рестеноза после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА). У пациентов с высокими уровнями враждебности почти в 2,5 раза чаще выявлялся рестеноз после ЧТКА, чем у участников с низкими показателями [22]. У больных с сердечной недостаточностью количество госпитализаций (не связанных с кардиологическими причинами) зависело от выраженности враждебности [23].

Во многих работах последних лет было обнаружено, что показатели враждебности/гнева были взаимосвязаны с нарушениями ритма сердца и частотой сердечных сокращений (ЧСС). При анализе результатов, полученных в исследовании Framingham Offspring Study, было выявлено, что у пациентов с высокими уровнями враждебности увеличивался риск появления фибрилляции предсердий (наблюдение проводилось в течение 10 лет) [24]. Враждебность, гнев и другие негативные эмоции могут стать триггером возникновения опасных желудочковых аритмий [25]. Вероятный механизм подобных нарушений связан с повышенной симпатической активностью, что приводит к неоднородности реполяризации и альтернации зубцов Т [26, 27].

Показатели, характеризующие уровень враждебности, и их взаимосвязь с амбулаторными и клиническими уровнями АД

Во многих исследованиях было выявлено, что показатели, оценивающие враждебность и некоторые переменные, характеризующие АД, коррелируют между собой. Jamner L.D. и соавт. показали, что амбулаторные и клинические уровни АД (на фоне отмены антигипертензивной терапии) были значимо выше у паци-

ентов с артериальной гипертензией (АГ) и выраженной враждебностью, по сравнению с теми, у кого параметры враждебности были низкими [28]. В другой работе также было выявлено, что при домашнем самоконтроле АД, более высокие цифры АД были характерны для пациентов с высокими показателями враждебности. В исследовании участвовали пациенты с «гипертонией белого халата» и с АГ [29]. Кроме того, для субъектов без АГ с выраженной враждебностью также было установлено, что средние значения АД в дневное время, в период бодрствования и сна были выше, чем у лиц с низкими уровнями враждебности [30].

Существует также корреляция между дополнительными параметрами суточного мониторирования АД (СМАД) и факторами враждебности. Переменные, характеризующие утренний подъем АД при проведении СМАД, были взаимосвязаны с проявлением враждебности [31]. В исследовании E.J. Mezick выявлено, что чем выше показатели враждебности у пациентов, тем больше был коэффициент, отражающий отношения среднего АД во время сна и во время бодрствования (sleep-wake BP ratios) [32]. В некоторых исследованиях было обнаружено, что у пациентов с АГ и выраженной враждебностью (по сравнению с субъектами с низкими показателями враждебности) отмечалось уменьшение

разницы между клиническими и амбулаторными уровнями АД за счет увеличения амбулаторных величин АД (рис. 1) [28]. Следует пояснить, что у больных с АГ в целом чаще (в 75% случаев) выявляются более высокие цифры клинического АД по сравнению с амбулаторными показателями АД. Превышение клинических уровней АД над амбулаторными принято называть «эффектом белого халата» (ЭБХ) [33]. Таким образом, для больных с АГ в целом будет характерно наличие ЭБХ, в то время как для пациентов с АГ и выраженной враждебностью проявление ЭБХ будет практически нивелировано или менее выражено.

Показатели, характеризующие выраженность гнева, и их взаимосвязи с амбулаторными и клиническими уровнями АД

Необходимо отметить, что показатели, оценивающие проявление гнева, характеризуются другими взаимосвязями с клиническими и амбулаторными уровнями АД по сравнению с параметрами враждебности. При мета-анализе 15 исследований были выявлены обратные корреляции между выраженностью гнева и уровнями амбулаторного диастолического артериального давления (ДАД). Не было обнаружено зависи-

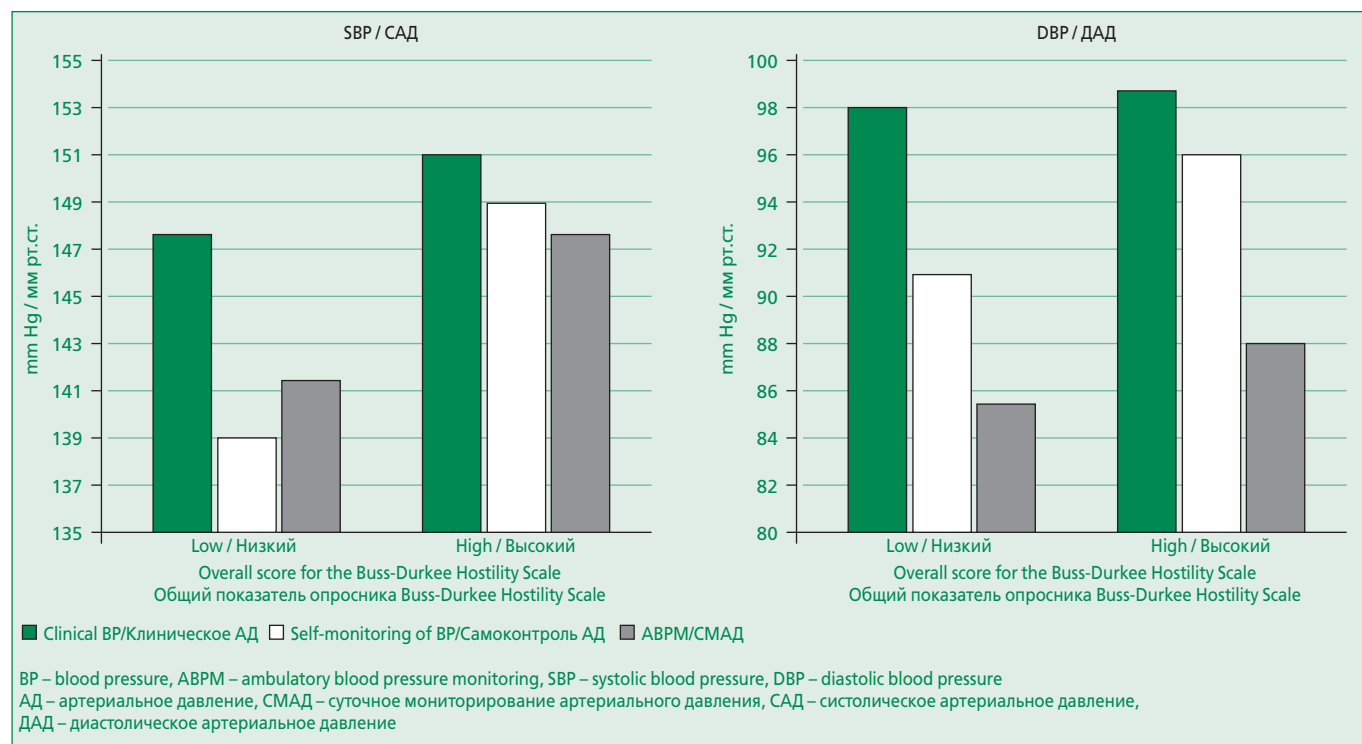


Figure 1. Levels of systolic and diastolic blood pressure depending on three methods of measurement (clinical, blood pressure self-monitoring, ambulatory blood pressure monitoring) and hostility indicators, which were assessed by the Buss-Durkee Hostility Scale questionnaire [28]

Рисунок 1. Уровни систолического и диастолического артериального давления в зависимости от трех методов измерения АД, клинического, самоконтроля АД в амбулаторных условиях, суточного мониторирования АД и показателей враждебности, которые оценивались опросником Buss-Durkee Hostility Scale [28]

мости между проявлением гнева и систолического АД (САД). Статистический анализ проводился после исключения из базы данных результатов, выделяющихся из общей выборки [34]. Кроме того, в работе J. Spicer и соавт. показано, что для показателей гнева были свойственны обратные взаимосвязи с ДАД в покое у мужчин и женщин [35], или эти ассоциации были незначимы [36].

Выраженность гнева также коррелировала с дополнительными показателями СМАД, но характер этих связей был иной по сравнению с теми, что были выявлены для враждебности. Большее снижение АД в ночное время было характерно для лиц с высокими уровнями гнева. Так, в исследовании M. Casagrande и соавт. выявлено, что проявление гнева был значительно выше у овердипперов, по сравнению дипперами и нондипперами [37]. В работе W. Linden отмечалось, что высокие показатели одной из форм преодоления гнева (diffusion anger – рассеивание гнева, избавление от гнева при помощи уборки в доме, в саду и т.п.) коррелировали со степенью ночного снижения САД. Оценка гнева проводилась по опроснику Behavioral Anger Response Questionnaire (BARQ) [38].

Вместе с тем, для субъектов, которые не выражают чувство гнева, или, иными словами, подавляют его (anger suppression), характерны более высокие цифры АД по сравнению с теми, кто проявляет гнев. В работе K.F. Helmers и соавт. было показано, что у больных с АГ, не принимавших лекарства, подавление гнева было связано с более высоким амбулаторным САД, но только у женщин [39]. В других исследованиях было выявлено, что для мужчин [40] и женщин [41], которые характеризовались супрессией гнева, были характерны более высокие уровни АД по сравнению с теми, кто выражал гнев. Существует несколько предполагаемых механизмов повышения АД у лиц, которые подавляют чувство гнева. Было показано, что эти пациенты имели повышенную чувствительность к бета-адренергическим рецепторам и большую реакцию САД на стрессор [42]. Репрессивный стиль проявления гнева, связан с нарушением регуляции правой лобной области, которая участвует в восстановлении CCC, метаболизме глюкозы и регуляции АД [43]. Кроме того, подавление гнева задерживало полное восстановление периферического сопротивления сосудов [44] после воздействия стресса.

Враждебность/гнев и реактивность CCC

Следует напомнить, что более высокая реактивность CCC на стрессорное воздействие надежно предсказывает возникновение АГ, доклинических и клинических проявлений ССЗ [45, 46]. Существуют противоречивые данные о взаимосвязях враждебности/гнева с реактивностью CCC. Статьи, посвященные этой тематике, условно

были разделены нами на три группы: *I группа работ* выявила взаимосвязи между враждебностью и реактивностью CCC; *II группа исследований* не обнаружила ассоциаций между враждебностью/гневом и реактивностью CCC; *III группа исследований* показала, что для проявления корреляций, между враждебностью и реактивностью CCC необходимо не только наличие выраженной враждебности, но и сочетание ее с различными психосоциальными факторами – с высокими показателями социального одобрения (социальной желательности), с негативными межличностными взаимодействиями, с подавлением эмоций, с подавлением гнева, с высоким уровнем социальной поддержки и др.

I группа исследований выявила корреляции между враждебностью и реактивностью CCC. В работе E.C. Suarez показано, что высокие значения факторов антагонистической враждебности были связаны с большей ответной реакцией САД и кровотока в предплечьях [47] в ответ на стрессорное воздействие. В другом исследовании здоровые участники, характеризующиеся высокими уровнями враждебности, продемонстрировали большую реактивность АД по сравнению с субъектами, проявляющими низкую враждебность [48].

II группа исследований не обнаружила прямых взаимосвязей между показателями враждебности и реактивности АД. По данным A.T. Tyra и соавт. не было выявлено корреляций между уровнями враждебности и ответной реакцией АД [49]. В исследовании D. Carroll и соавт. также было показано, что факторы враждебности характеризовались обратными взаимосвязями с реактивностью САД в ответ на ментальное стрессорное воздействие [50]. Более того, как показал метаанализ нескольких исследований, субъекты с высокими и низкими показателями враждебности не отличались по реактивности CCC при воздействии стандартных лабораторных стрессоров [51]. Кроме того, было выявлено, что данные, характеризующие гнев, также не были взаимосвязаны непосредственно с ответной реакцией CCC [52].

III группа исследований показала, что для проявления корреляций между враждебностью и реактивностью CCC необходимо не только наличие высоких показателей враждебности, но и сочетание выраженной враждебности с различными психосоциальными факторами. Комбинация высоких уровней враждебности и негативных межличностных отношений сопровождалась усиленной реактивностью CCC в ответ на воздействие стрессора. В метаанализе J. Suls и соавт. было выявлено, что участники с выраженной враждебностью в сочетании с высоким межличностным стрессом характеризовались большей реактивностью САД и ДАД [51]. В исследовании E.C. Suarez и соавт. также было показано, что в группе пациентов с высокими значениями факторов враждебности в комбинации с нега-

тивным лабораторным межличностным общением (харрасментом) была обнаружена большее проявление сердечно-сосудистой активация, по сравнению с теми участниками, у которых отмечались низкие показатели враждебности [47]. Miller S.B. и соавт. также продемонстрировали, что у здоровых добровольцев совокупность экспрессивного типа враждебности и харрасмента сопровождалось более высокой реакцией САД, ЧСС, по сравнению с субъектами с высокими уровнями враждебности без сочетания с харрасментом [53]. Комбинация межличностных стрессоров и значительной враждебности сопровождалась более сильной ответной реакцией со стороны САД и ДАД по сравнению с субъектами с низкими уровнями враждебности [54].

В других исследованиях было выявлено, что сочетание выраженной враждебности и высоких показателей социальной желательности, одобрения (которое обозначается специальным термином – “defensive hostility” (DH), защитная враждебность) также характеризовалось значительной реактивностью сердечно-сосудистой системы. В исследовании K.F. Helmers и соавт. [55] была выявлена наибольшая активация CCC (АД и ЧСС) у пациентов с DH по сравнению с теми субъектами, у которых не было DH. Кроме того, у лиц с этим типом враждебности помимо усиления ответа CCC на воздействие, была выявлена повышенная симпатическая альфа- и бета-адренергическая активность, наименьший контроль блуждающего нерва при воздействии стрессора [56] по сравнению с другими субъектами.

Необходимо пояснить, что DH характеризуется сочетанием высоких уровней враждебности и социальной желательности по опроснику Marlowe-Crowne [57, 58]. Многие исследователи проявляют особый интерес к пациентам с DH в связи с тем, что у лиц с DH, помимо усиленной реактивности CCC [55], отмечаются более частые и выраженные ишемические эпизоды [57], атеросклеротические поражения артерий [58] по сравнению с субъектами без DH. По мнению R.S. Jorgensen и соавт., пациенты с DH демонстрируют модель межличностного конфликта (потребность в защитном социальном одобрении, и в то же время – враждебность к тем, кто мог бы дать одобрение), которая способствует развитию ИБС [58]. Напротив, лица с низкими показателями враждебности и социальной желательности являются наиболее адаптивными (для них характерна наименьшая активация АД и быстрое восстановление в ответ на стрессор) [59] по сравнению с другими субъектами.

Высокая реактивность CCC отмечалась также при сочетании выраженной враждебности с подавлением эмоций. В исследовании K.A. Kline и соавт. оценивались факторы враждебности в сочетании с эмоциональным проявлением или подавлением эмоций в межлич-

ностных ситуациях. Участники были разделены на группы с высокой/низкой враждебностью, а также на группы с высокими/низкими показателями, характеризующими уровень выражения эмоций при общении с окружающими (условно в тексте названы межличностная экспрессия/супрессия). Было выявлено, что у лиц с высокими показателями враждебности и межличностной супрессии выявлялись максимальные уровни реактивности со стороны ДАД. Вместе с тем субъекты с высокими уровнями враждебности и выраженной межличностной экспрессией характеризовались наименьшей реакцией на стрессоры со стороны САД и ДАД и общего периферического сопротивления [60]. Авторы отметили пользу межличностного проявления эмоций и для других аспектов здоровья в группах риска.

Усиление реактивности CCC также было выявлено при высоких показателях враждебности в сочетании с подавлением гнева. В работе E.J. Vella и соавт. показано, что выраженная враждебность в сочетании с супрессией гнева сопровождалась наиболее высокой реактивностью АД на стрессорное задание [61] в лабораторных условиях. Напротив, у субъектов с высоким уровнем проявления гнева и враждебности отмечалась наименьшая ответная реакция CCC на внешнее воздействие [52].

Следует напомнить, что в некоторых исследованиях было выявлено, что показатели, независимо характеризующие выраженность гнева (например, без сочетания с уровнем враждебности), не коррелируют непосредственно с реактивностью CCC [52]. Таким образом, только сочетание высоких показателей враждебности и подавления гнева (или других эмоций) сопровождалось усиленной активацией CCC.

Сочетание высоких уровней враждебности и социальной поддержки также характеризовалось усилением реактивности CCC. Было выявлено, что у лиц с высокими показателями враждебности в сочетании с социальной поддержкой была выявлена наибольшая активация для САД в ответ на воздействие стрессора по сравнению с участниками исследования с низкими уровнями социальной поддержки в сочетании с выраженной враждебностью [62]. В исследовании J. Holt-Lunstad и соавт. также было показано, что субъекты с высокими показателями враждебности в сочетании с социальной поддержкой продемонстрировали наибольшую реактивность АД при обсуждении негативного опыта. Авторы предположили, что враждебность может препятствовать получению выгоды от социальной поддержки во время стресса [63].

Необходимо пояснить, что социальная поддержка эффективна только для лиц с низким проявлением враждебности, для них была характерна меньшая реактивность АД во время выступления, по сравнению с участниками исследования с выраженной враждеб-

ностью [64]. Кроме того, у субъектов с высоким уровнем социальной, дружеской поддержки была выявлена пониженная реактивность сердечного ритма и АД в ответ на стрессорное воздействие, а также более низкие цифры АД [65-67].

В некоторых исследованиях было показано, что много других факторов могут быть вовлечены во взаимосвязи между показателями враждебности/гнева и степенью выраженности реактивности CCC, в частности, пол, раса, и др. [68].

Враждебность/гнев и эффективность кардиоваскулярной терапии

Многими исследователями было показано, что враждебность также влияет на эффективность терапии у больных с ССЗ. Пациенты с ИБС и исходно высокими показателями враждебности характеризовались меньшей действенностью атиенолола или амлодипина для ДАД [69].

У больных с АГ эффективность антигипертензивной терапии также зависела от уровня враждебности/гнева. В исследовании S.J. Mann и L.M. Gerber пациенты получали диуретики, ингибиторы АПФ или комбинированную терапию альфа- и бета-адреноблокаторами. Авторы выявили, что подавление гнева (оценено опросником STAXI, Anger-Expression Inventory) связано со сниженным ответом на прием диуретиков или ингибиторов АПФ [70].

Pasic J. и соавт. показали, что у пациентов с недостаточно эффективной терапией диуретиками (триамтерен и гидрохлоротиазид) проявление враждебности было выше по сравнению с теми, у кого прием препаратов был продуктивен: у первых отмечалось снижение САД/ДАД на 8/4 мм рт. ст., у вторых – на 16/11 мм рт.ст. [71].

В исследовании R.J. Gerardi и соавт. было обнаружено, что пациенты с АГ и неэффективной регулярной антигипертензивной терапией характеризовались более высокими показателями враждебности/гнева по сравнению с теми, для кого лечение антигипертензивными препаратами было действенно [72].

Вероятные механизмы взаимосвязей негативных эмоций, враждебности/гнева и сердечно-сосудистой системы

Существует несколько возможных механизмов взаимодействия негативных эмоций и сердечно-сосудистой системы. По мнению S.A. Everson-Rose и соавт. патофизиологические эффекты отрицательных эмоций, стресса и социальные факторы могут способствовать активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и вегетативной нервной системы, серотонинергической дисфункции, секреции провоспалительных цитокинов и активации тромбоцитов [12].

Гнев/враждебность связаны с агрегацией тромбоцитов и воспалением, усилением вегетативной функции [73]. Кроме того, высокие показатели враждебности/гнева были ассоциированы с прогрессированием атеросклероза коронарных артерий [74].

Много исследований посвящено нейроэндокринным изменениям, которые отмечаются при высоких значениях факторов враждебности, которые могут приводить к возникновению или прогрессированию ССЗ. В работе K.A. Rager было показано, что отрицательные эмоции связаны с различными типами дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которые, по-видимому, способствуют развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний [75]. По мнению S.M. Korte и соавт. [76] у лиц с высоким уровнем агрессии при неэффективности управления медиаторами аллостаза (поддержание стабильности через изменения), такими как кортикостероиды, серотонин, цитокины, центральный серотонин, центральный кортикотропный релизинг-фактор, нейротрансмиттеры и др., отмечается склонность к развитию нарушений контроля импульсов, гипертония, сердечные аритмии, атипичная депрессия, состояния хронической усталости и воспалений, внезапная смерть. Авторы пояснили, что в природе с точки зрения Дарвиновской концепции естественного отбора поддерживается баланс двух моделей поведения: с высоким и низким уровнем агрессии. По мнению авторов, существует грань между аллостазом как адаптивной реакцией, и аллостатической нагрузкой. Аллостатическая нагрузка взаимосвязана с изменениями сердечно-сосудистой системы у людей с высоким уровнем агрессии, а также у доминантных особей в природе. Для них характерны 1) высокий уровень тестостерона; 2) повышенная симпатическая активность, что является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, эти состояния могут вызвать внезапную смерть или стойкое повышение артериального давления с артеросклеротическими поражениями сердца и кровеносных сосудов; 3) смещение вегетативного баланса в сторону симпатического доминирования, сопровождающегося слабым парасимпатическим антагонизмом, что может быть связано с возникновением сердечных тахикардий, и это делает этих лиц более уязвимыми для внезапной смерти при развитии в тканях сердца апоптоза.

Враждебность и беспокойство связаны с уменьшением барорефлекторной чувствительности. Снижение барорефлекторной чувствительности отражает уменьшение парасимпатического оттока к сердцу за счет увеличения симпатического влияния. Гнев также взаимосвязан с повышенным симпатовагальным тонусом, повышением показателей гемодинамики, высоким амбулаторным АД и уменьшением вариабельности АД и барорефлекса [77].

Пациенты с высокими уровнями циничной враждебности характеризовались замедленным восстановлением ССС после воздействия стрессора по сравнению с участниками с низким показателями враждебности [78]. Кроме того, подавление гнева также задерживало полное восстановление периферического сопротивления сосудов [43] после стрессорного воздействия по сравнению с теми, кто проявлял гнев. Вероятно, этот механизм может приводить к более высоким цифрам клинического и амбулаторного АД у этих пациентов.

В некоторых исследованиях было показано, что существуют взаимосвязи между длиной теломеров и показателями враждебности. В работе L. Starnino было выявлено, что только у женщин выраженная враждебность была связана с более короткими теломерами. Авторы предположили, что вероятно существует дополнительный патофизиологический путь, связывающий неадаптивные черты личности с длиной теломеров и ССЗ, который требует дополнительного изучения [79]. Необходимо пояснить, что теломеры лейкоцитов у пациентов с ИБС значительно короче, чем у их сверстников, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [80]. По некоторым данным укорочение теломеров лейкоцитов было связано с увеличением частоты случаев, прогрессированием и повышенной смертностью от ИБС [81].

Враждебность/гнев и факторы риска ССЗ

Следует напомнить, что враждебность/гнев увеличивает риск развития ССЗ и ухудшают прогноз уже имеющих ССЗ. Одним из возможных объяснений связи между показателями враждебности и уровнем заболеваемости и смертности от ИБС (а также с общей смертностью) является то, что у лиц с выраженной враждебностью отмечается ухудшение профиля факторов риска ССЗ. Мета-анализ с моделями фиксированных и случайных эффектов показал, что выраженность враждебности значимо связана с индексом массы тела, соотношением объема талии и бедер, инсулинорезистентностью, уровнем липидов, триглицеридов, глюкозой, социально-экономическим статусом, потреблением алкоголя и курением [82].

Враждебность/гнев и поведение типа А представляют собой независимый фактор риска для нарушения метаболизма глюкозы у неженатых пожилых мужчин [83]. В другой работе было обнаружено, что показатели враждебности/гнева и уровни глюкозы натощак были взаимосвязаны, но только у тех обследуемых, которые не состояли в браке [84]. В исследовании A.M. Progovac и соавт. было показано, что у женщин в постменопаузальном периоде с высокими показателями враждеб-

ности была более низкая способность к отказу от курения [85]. В работе C. Vassou и соавт. выявлено, что с факторы враждебности коррелировали с гипергликемией и ожирением [84]. Кроме того, уровни враждебности не только были связаны с риском возникновения метаболического синдрома, но и с тяжестью течения этого синдрома [86]. Как уже говорилось выше, у лиц с выраженной враждебностью выявлены более высокие цифры клинического и амбулаторного АД [28-30]. Низкая социальная поддержка является еще одним фактором риска ССЗ. Для лиц с проявлением враждебности были характерны больший межличностный стресс, меньшая социальная поддержка, а также более высокие средние цифры амбулаторного систолического АД по сравнению с субъектами с низкими показателями враждебности [87].

Заключение

Представленные исследования показали сложный и многогранный механизм взаимосвязей между выраженностью враждебности/гнева и ССЗ, затрагивающий патогенетические аспекты ССЗ, эффективность лечения, прогноз ССЗ и др. Обобщая представленные выше данные, можно сказать, что враждебность/гнев являются фактором риска для развития ССЗ и влияют на прогноз и течение уже имеющихся ССЗ. Кроме того, они снижают эффективность кардиоваскулярной терапии. Основные механизмы ассоциаций враждебности/гнева и сердечно-сосудистой системы осуществляются через активацию оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, вегетативной нервной системы, тромбоцитов и др. Одним из возможных объяснений связи между показателями враждебности/гнева с заболеваемостью и смертностью от ССЗ является их корреляция с ФР ССЗ: индексом массы тела, инсулинорезистентностью, уровнем липидов, триглицеридов, глюкозой, социально-экономическим статусом, потреблением алкоголя и курением, низким уровнем социальной поддержки и др.

В некоторых работах намечены контуры дальнейших исследований в этой области, которые, вероятно, будут связаны с изучением фармакологического [88, 89], поведенческого [90], комплексного воздействия с использованием программы кардиологической реабилитации и физических тренировок (Cardiac rehabilitation and exercise training – CRET) [91], с оценкой применения современных технологий с целью снижения уровня смертности от ССЗ у лиц с высокими показателями враждебности/гнева.

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

References / Литература

1. Willius FA, Keyes TE. Classics in cardiology. New York, NY: Dover; 1941.
2. Karlik LN. Claude Bernard (Klod Bernar). Moscow: Izdatel'stvo Nauka; 1964 (In Russ.) [Карлик Л.Н. Клод Бернар. М.: Издательство «Наука»; 1964].
3. Покровский В. М., Коротко Г. Ф. Физиология человека. 2003. Издательство Медицина Pokrovskij V. M., Korot'ko G. F. Human physiology (Fiziologiya cheloveka). 2003. Izdatel'stvo Medicina (Rus)
4. Ellsworth PC. William James and emotion: is a century of fame worth a century of misunderstanding? Psychol Rev. 1994;101(2):222-9. DOI:10.1037/0033-295x.101.2.222.
5. Cannon WB. The James-Lange theory of emotion: A critical examination and an alternative theory. Am J Psychol. 1987;100(3-4):567-86.
6. Pavlov I. P. Twenty years of experience in objective study of the higher activity (behavior) of animals. Moscow: Izdatel'stvo Nauka; 1973 (In Russ.) [Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей деятельности (поведения) животных. М.: Издательство Наука.; 1973].
7. Lang GF. Hypertensive disease. Moscow: Medgiz; 1950 (In Russ.) [Ланг Г. Ф. Гипертензивная болезнь. М.: Медгиз; 1950].
8. Dunbar HF. Emotions and Bodily Changes, Columbia University Press. Physical Therapy. 1935; 15(Issue 4):161. DOI: 10.1093/ptj/15.4.161a.
9. Friedman M, Rosenman RH. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular clinical findings; blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. JAMA. 1959;168(12):1286-96. DOI:10.1001/jama.1959.03000290012005.
10. Haynes SG, Feinleib M, Kannel WB. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study. III. Eight-year incidence of coronary heart disease. Am J Epidemiol. 1980;111(1):37-58. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a112873.
11. Dembroski TM, Costa PT Jr. Coronary prone behavior: components of the type A pattern and hostility. J Pers. 1987;55(2):211-35. DOI:10.1111/j.1467-6494.1987.tb00435.x.
12. Everson-Rose SA, Lewis TT. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. Annu Rev Public Health. 2005;26:469-500. DOI:10.1146/annurev.publhealth.26.021304.144542.
13. Albus C. Psychological and social factors in coronary heart disease. Ann Med. 2010;42(7):487-94. DOI:10.3109/07853890.2010.515605.
14. Chida Y, Steptoe AJ. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. Am Coll Cardiol. 2009;53(11):936-46. DOI:10.1016/j.jacc.2008.11.044.
15. Newman JD, Davidson KW, Shaffer JA, et al. Observed hostility and the risk of incident ischemic heart disease: a prospective population study from the 1995 Canadian Nova Scotia Health Survey. J Am Coll Cardiol. 2011;13;58(12):1222-8. DOI:10.1016/j.jacc.2011.04.044.
16. Davidson KW, Mostofsky E. Anger expression and risk of coronary heart disease: evidence from the Nova Scotia Health Survey. Am Heart J. 2010;159(2):199-206. DOI:10.1016/j.ahj.2009.11.007.
17. Compare A, Mommersteeg PM, Faletta F, et al. Personality traits, cardiac risk factors, and their association with presence and severity of coronary artery plaque in people with no history of cardiovascular disease. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2014;15(5):423-30. DOI:10.2459/JCM.0b013e328365cd8c.
18. Dembroski TM, MacDougall JM, Williams RB. Components of Type A, hostility, and anger-in: relationship to angiographic findings. Psychosom Med. 1985;47(3):219-33. DOI:10.1097/00006842-198505000-00001.
19. Wong JM, Sin NL, Whooley MA. A comparison of cook-medley hostility subscales and mortality in patients with coronary heart disease: data from the heart and soul study. Psychosom Med. 2014;76(4):311-7. DOI:10.1097/PSY.0000000000000059.
20. Angerer P, Siebert U, Kothny W. Impact of social support, cynical hostility and anger expression on progression of coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2000;36(6):1781-8. DOI:10.1016/s0735-1097(00)00944-x.
21. Izawa S, Eto Y, Yamada KC, et al. Cynical hostility, anger expression style, and acute myocardial infarction in middle-aged Japanese men. Behav Med. 2011;37(3):81-6. DOI:10.1080/08964289.2011.585547.
22. Goodman M, Quigley J, Moran G, et al. Hostility predicts restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clin Proc. 1996;71(8):729-34. DOI:10.1016/S0025-6196(11)64836-2.
23. Keith F, Krantz DS, Chen R, et al. Anger, hostility, and hospitalizations in patients with heart failure. Health Psychol. 2017;36(9):829-838. DOI:10.1037/hea0000519.
24. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. Circulation. 2004;109(10):1267-71. DOI:10.1161/01.CIR.0000118535.15205.8f.
25. Lampert R, Joska T, Burg M, et al. Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia. Circulation. 2002;106(14):1800-5. DOI:10.1161/01.cir.0000031733.51374.c1.
26. Lampert R. Anger and ventricular arrhythmias. Curr Opin Cardiol. 2010;25(1):46-52. DOI:10.1097/HCO.0b013e3283358e8.
27. Peacock J, Whang W. Psychological distress and arrhythmia: risk prediction and potential modifiers. Prog Cardiovasc Dis. 2013;55(6):582-9. DOI:10.1016/j.pcad.2013.03.001.
28. Jamner LD, Shapiro D, Hui KK, et al. Hostility and differences between clinic, self-determined, and ambulatory blood pressure. Psychosom Med. 1993;55(2):203-11. DOI:10.1097/00006842-199303000-00009.
29. Schneider RH, Egan BM, Johnson EH, et al. Anger and anxiety in borderline hypertension. Psychosom Med. 1986;48(3-4):242-8. DOI:10.1097/00006842-198603000-00009.
30. Jamner LD, Shapiro D, Goldstein IB, Hug R. Ambulatory blood pressure and heart rate in paramedics: effects of cynical hostility and defensiveness. Psychosom Med. 1991;53(4):393-406. DOI:10.1097/00006842-199107000-00005.
31. Pasic J, Shapiro D, Motivala S, Hui KK. Blood pressure morning surge and hostility. Am J Hypertens. 1998;11(2):245-50. DOI:10.1016/s0895-7061(97)00464-0.
32. Mezick EJ, Matthews KA, Hall M, et al. Low life purpose and high hostility are related to an attenuated decline in nocturnal blood pressure. Health Psychol. 2010;29(2):196-204. DOI:10.1037/a0017790.
33. Verberk WJ, Kroon AA, Thien T, et al. Prevalence of the white-coat effect at multiple visits before and during treatment. J Hypertens. 2006;24(12):2357-63. DOI:10.1097/01.hjh.0000251894.17132.54.
34. Schum JL, Jorgensen RS, Verhaeghen P, et al. Trait anger, anger expression, and ambulatory blood pressure: a meta-analytic review. J Behav Med. 2003;26(5):395-415. DOI:10.1023/a:1025767900757.
35. Spicer J, Chamberlain K. Cynical hostility, anger, and resting blood pressure. J Psychosom Res. 1996;40(4):359-68. DOI:10.1016/0022-3999(95)00546-3.
36. Suls J, Wan CK, Costa PT Jr. Relationship of trait anger to resting blood pressure: a meta-analysis. Health Psychol. 1995;14(5):444-56. DOI:10.1037//0278-6133.14.5.444.
37. Casagrande M, Favieri F, Guarino A, et al. The Night Effect of Anger: Relationship with Nocturnal Blood Pressure Dipping. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(8):2705. DOI: 10.3390/ijerph17082705.
38. Linden W, Klassen K, Phillips M. Can psychological factors account for a lack of nocturnal blood pressure dipping? Ann. Behav. Med. 2008;36:253-258. DOI:10.1007/s12160-008-9069-0.
39. Helmers KF, Baker B, O'Kelly B, Tobe S. Anger expression, gender, and ambulatory blood pressure in mild, unmedicated adults with hypertension. Ann Behav Med. 2000;22(1):60-4. DOI:10.1007/BF02895168.
40. Ohira T, Tanigawa T, Iso H, Sankai T, et al. Impact of anger expression on blood pressure levels in white-color workers with low-coping behavior. Environ Health Prev Med. 2000;5(1):37-42. DOI:10.1007/BF02935914.
41. Ohira T, Iso H, Tanigawa T, et al. The relation of anger expression with blood pressure levels and hypertension in rural and urban Japanese communities. J Hypertens. 2002;20(1):21-7. DOI:10.1097/00004872-200201000-00005.
42. Mills PJ, Dimsdale JE. Anger suppression: its relationship to beta-adrenergic receptor sensitivity and stress-induced changes in blood pressure. Psychol Med. 1993;23(3):673-8. DOI:10.1017/s0033291700025459.
43. Cox DE, DeVore BB, Harrison PK, Harrison DW. The effect of anger expression style on cardiovascular responses to lateralized cognitive stressors. Brain Inform. 2017;4(4):231-239. DOI:10.1007/s40708-017-0068-4.
44. Dorr N, Brosschot JF, Sollers JJ III, Thayer JF. Damned if you do, damned if you don't: the differential effect of expression and inhibition of anger on cardiovascular recovery in black and white males. Int J Psychophysiol. 2007;66(2):125-34. DOI:10.1016/j.ijpsycho.2007.03.022.
45. Treiber FA, Kamarck T, Schneiderman N, et al. Cardiovascular reactivity and development of preclinical and clinical disease states. Psychosom Med. 2003;65(1):46-62. DOI:10.1097/00006842-200301000-00007.
46. Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. Hypertension. 2010;55(4):1026-32. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146621.
47. Suarez EC, Williams RB. The relationships between dimensions of hostility and cardiovascular reactivity as a function of task characteristics. Jr. Psychosom Med. 1990;52(5):558-70. DOI:10.1097/00006842-199009000-00008.
48. Christensen AJ, Smith TW. Cynical hostility and cardiovascular reactivity during self-disclosure. Psychosom Med. 1993;55(2):193-202. DOI:10.1097/00006842-199303000-00008.
49. Tyra AT, Brindle RC, Hughes BM, Ginty AT. Cynical hostility relates to a lack of habituation of the cardiovascular response to repeated acute stress. Psychophysiology. 2020;57(12):e13681. DOI:10.1111/psyp.13681.
50. Carroll D, Davey Smith G, Sheffield D, Shipley MJ, Marmot MG. The relationship between socioeconomic status, hostility, and blood pressure reactions to mental stress in men: data from the Whitehall II study. Health Psychol. 1997;16(2):131-6. DOI:10.1037//0278-6133.16.2.131.
51. Suls J, Wan CK. The relationship between trait hostility and cardiovascular reactivity: a quantitative review and analysis. Psychophysiology. 1993;30(6):615-26. DOI:10.1111/j.1469-8986.1993.tb02087.x.
52. Bongard S, al'Absi M, Lovullo WR. Interactive effects of trait hostility and anger expression on cardiovascular reactivity in young men. Int J Psychophysiol. 1998;28(2):181-91. DOI:10.1016/s0167-8760(97)00095-0.
53. Miller SB, Dolgoy L, Friese M, Sita A. Dimensions of hostility and cardiovascular response to interpersonal stress. J Psychosom Res. 1996;41(1):81-95. DOI:10.1016/0022-3999(96)00090-6.
54. Smith TW, Allred KD. Blood-pressure responses during social interaction in high- and low-cynically hostile males. J Behav Med. 1989;12(2):135-43. DOI:10.1007/BF00846547.
55. Helmers KF, Krantz DS. Defensive hostility, gender and cardiovascular levels and responses to stress. Ann Behav Med. 1996;18(4):246-54. DOI:10.1007/BF02895286.
56. Vella EJ, Friedman BH. Autonomic characteristics of defensive hostility: reactivity and recovery to active and passive stressors. Int J Psychophysiol. 2007;66(2):95-101. DOI:10.1016/j.ijpsycho.2007.03.014.
57. Helmers KF, Krantz DS, Merz CN, et al. Defensive hostility: relationship to multiple markers of cardiac ischemia in patients with coronary disease. Health Psychol. 1995;14(3):202-9. DOI:10.1037//0278-6133.14.3.202.

58. Jorgensen RS, Frankowski JJ, Lantinga LJ, et al. Defensive hostility and coronary heart disease: a preliminary investigation of male veterans. *Psychosom Med*. 2001;63(3):463-9. DOI:10.1097/00006842-200105000-00016.
59. Rodríguez C, Palmero Cantero F, Gómez-Íñiguez C. Blood pressure responses of defensive hostile women when facing a real stress task. *Psychol Health*. 2018;33(8):978-994. DOI:10.1080/08870446.2018.1449952.
60. Kline KA, Fekete EM, Sears CM. Hostility, emotional expression, and hemodynamic responses to laboratory stressors: reactivity attenuating effects of a tendency to express emotion interpersonally. *Int J Psychophysiol*. 2008;68(3):177-85. DOI:10.1016/j.jpsycho.2008.01.005.
61. Vella EJ, Friedman BH. Hostility and anger in: cardiovascular reactivity and recovery to mental arithmetic stress. *Int J Psychophysiol*. 2009;72(3):253-9. DOI:10.1016/j.jpsycho.2009.01.003.
62. Chen YY, Gilligan S, Coups EJ, Contrada RJ. Hostility and perceived social support: interactive effects on cardiovascular reactivity to laboratory stressors. *Ann Behav Med*. 2005;29(1):37-43. DOI:10.1207/s15324796abm2901_6.
63. Holt-Lunstad J, Smith TW, Uchino BN. Can hostility interfere with the health benefits of giving and receiving social support? The impact of cynical hostility on cardiovascular reactivity during social support interactions among friends. *Ann Behav Med*. 2008;35(3):319-30. DOI:10.1007/s12160-008-9041-z.
64. Lepore SJ. Cynicism, social support, and cardiovascular reactivity. *Health Psychol*. 1995;14(3):210-6. DOI:10.1037//0278-6133.14.3.210.
65. Gerin W, Pieper C, Levy R, Pickering T. G. Social support in social interaction: a moderator of cardiovascular reactivity. *Psychosom Med*. 1992;54(3):324-36. DOI:10.1097/00006842-199205000-00008.
66. Kamarck TW, Manuck SB, Jennings JR. Social support reduces cardiovascular reactivity to psychological challenge: a laboratory model. *Psychosom Med*. 1990;52(1):42-58. DOI:10.1097/00006842-199001000-00004.
67. Linden W, Chambers L, Maurice J, Lenz JW. Sex differences in social support, self-deception, hostility, and ambulatory cardiovascular activity. *Health Psychol*. 1993;12(5):376-80. DOI:10.1037//0278-6133.12.5.376.
68. Brownley KA, Light KC, Anderson NB. Social support and hostility interact to influence clinic, work, and home blood pressure in black and white men and women. *Psychophysiology*. 1996;33(4):434-45. DOI:10.1111/j.1469-8986.1996.tb01069.x.
69. Rutledge T, Linden W, Davies RF. Psychological risk factors may moderate pharmacological treatment effects among ischemic heart disease patients. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. *Psychosom Med*. 1999;61(6):834-41. DOI:10.1097/00006842-199911000-00018.
70. Mann SJ, Gerber LM. Psychological characteristics and responses to antihypertensive drug therapy. *Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(1):25-34. DOI:10.1111/j.1524-6175.2002.00493.x.
71. Pasic J, Shapiro D, Jamner LD, Hui KK. Hostility and the response to diuretic in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens*. 1994;7(6):503-8. DOI:10.1093/ajh/7.6.503.
72. Gerardi RJ, Blanchard EB, Andrasik F, McCoy GC. Psychological dimension of 'office hypertension'. *Behav Res Ther*. 1985;23(5):609-12. DOI:10.1016/0005-7967(85)90109-3.
73. Suls J. Anger and the heart: perspectives on cardiac risk, mechanisms and interventions. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(6):538-47. DOI:10.1016/j.pcad.2013.03.002.
74. Julkunen J, Salonen R, Kaplan G. A. et al. Hostility and the progression of carotid atherosclerosis. *Psychosom Med*. 1994;56(6):519-25. DOI:10.1097/00006842-199411000-00007.
75. Pajer KA. Cardiovascular disease risk factors in adolescents: do negative emotions and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function play a role? *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(5):559-64. DOI:10.1097/MOP.0b013e3282ef443a.
76. Korte SM, Koolhaas JM, Wingfield JC, McEwen BS. The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(1):3-38. DOI:10.1016/j.neubiorev.2004.08.009.
77. May RW, Sanchez-Gonzalez MA, Hawkins KA, et al. Effect of anger and trait forgiveness on cardiovascular risk in young adult females. *Am J Cardiol*. 2014;114(1):47-52. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.04.007.
78. León TC, Nouwen A, Sheffield D. Social support and individual variability in patterns of haemodynamic reactivity and recovery. *Psychology and Health*. 2007;22(4):473-492. DOI:10.1080/14768320600941806.
79. Starnino L, Dupuis G, Busque L, et al. The associations of hostility and defensiveness with telomere length are influenced by sex and health status. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):2. DOI:10.1186/s13293-020-00349-w.
80. Brouillette S, Singh RK, Thompson JR, et al. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(5):842-6. DOI:10.1161/01.ATV.0000067426.96344.32.
81. Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g4227. DOI:10.1136/bmj.g4227.
82. Bunde J, Suls J. A quantitative analysis of the relationship between the Cook-Medley Hostility Scale and traditional coronary artery disease risk factors. *Health Psychol*. 2006;25(4):493-500. DOI:10.1037/0278-6133.25.4.493.
83. Shen BJ, Countryman AJ, Spiro AIII, Niaura R. The prospective contribution of hostility characteristics to high fasting glucose levels: the moderating role of marital status. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1293-8. DOI:10.2337/dc07-1945.
84. Vassou C, D'Cunha NM, Naumovski N, Panagiotakos DB. Hostile personality as a risk factor for hyperglycemia and obesity in adult populations: a systematic review. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):1659-1669. DOI:10.1007/s40200-020-00551-y.
85. Progovac AM, Chang YF, Chang CH, et al. Are Optimism and Cynical Hostility Associated with Smoking Cessation in Older Women? *Ann Behav Med*. 2017;51(4):500-510. DOI:10.1007/s12160-016-9873-x.
86. Thomas MC, Kamarck TW, Wright AGC, et al. Hostility Dimensions and Metabolic Syndrome in a Healthy, Midlife Sample. *Int J Behav Med*. 2020;27(4):475-480. DOI:10.1007/s12529-020-09855-y.
87. Benotsch EG, Christensen AJ, McKelvey L. Hostility, social support, and ambulatory cardiovascular activity. *J Behav Med*. 1997;20(2):163-76. DOI:10.1023/a:1025530711432.
88. Kamarck TW, Haskett RF, Muldoon M, et al. Citalopram intervention for hostility: results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*. 2009;77(1):174-88. DOI:10.1037/a0014394.
89. Knutson B, Wolkowitz OM, Cole SW, et al. Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry*. 1998;155(3):373-9. DOI:10.1176/ajp.155.3.37.
90. Gidron Y, Davidson K, Bata I. The short-term effects of a hostility-reduction intervention on male coronary heart disease patients. *Health Psychol*. 1999;18(4):416-20. DOI:10.1037//0278-6133.18.4.416.
91. Milani RV, Lavie CJ. Behavioral differences and effects of cardiac rehabilitation in diabetic patients following cardiac events. *Am J Med*. 1996;100(5):517-23. DOI:10.1016/s0002-9343(96)00020-4.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Андреева Галия Фатиховна [Galiya F. Andreeva]
ORCID 0000-0001-6104-0135

Горбунов Владимир Михайлович [Vladimir M. Gorbunov]
ORCID 0000-0001-5195-8997

Синдром постуральной ортостатической тахикардии как проявление постковидного синдрома

Трисветова Е.Л.*

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Пандемия коронавирусной инфекции, сложные и недостаточно изученные механизмы которой вызывают расстройства функции многих органов и систем организма, обусловила появление новых проблем, далеких от разрешения. Исследователи отмечают трудности прогнозирования течения заболевания и исхода в связи с обнаружением многих симптомов, возникших в разгар болезни и сохраняющихся в течение 3-6 мес после выздоровления. Появился термин «постковидный синдром», отражающий состояние пациента, перенесшего COVID-19, с отрицательным ПЦР-тестом и с симптомами, продолжающимися более 12 нед от начала заболевания, не объясняющимися альтернативным диагнозом. Постуральная ортостатическая тахикардия как проявление постковидного синдрома описана у молодых женщин, перенесших коронавирусную инфекцию различной степени тяжести. В случае развития синдрома постуральной ортостатической тахикардии ухудшается качество жизни, ограничивается трудоспособность пациентов. Доказательная база для медикаментозной терапии синдрома постуральной тахикардии отсутствует, в большинстве случаев применяют эмпирическое медикаментозные и немедикаментозные методы лечения.

Ключевые слова: постковидный синдром, постуральная ортостатическая тахикардия, клинические признаки, диагностика, лечение.

Для цитирования: Трисветова Е.Л. Синдром постуральной ортостатической тахикардии как проявление постковидного синдрома. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):200-208. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-11.

Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome as a Manifestation of Post-COVID-19 Syndrome

Trisvetova E.L.*

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The pandemic of coronavirus infection, the complex and insufficiently studied mechanisms of which cause disorders in the functions of many organs and systems of the body, has led to the emergence of new problems that are far from being resolved. Researchers note the difficulty in predicting the course of the disease and outcome due to the detection of many symptoms that arose at the height of the disease and persisted for 3-6 months after recovery. The term "post-COVID-19 syndrome" has appeared, reflecting the condition of a patient who has undergone COVID-19, with a negative PCR test, and with symptoms lasting more than 12 weeks from the onset of the disease, which cannot be explained by an alternative diagnosis. Postural orthostatic tachycardia as a manifestation of the post-COVID-19 syndrome has been described in young women who have undergone coronavirus infection of varying severity. In the case of the development of the syndrome of postural orthostatic tachycardia, the quality of life deteriorates, and the ability to work of patients is limited. There is no evidence base for drug therapy of postural tachycardia syndrome, in most cases empirical drug and non-drug methods of treatment are used.

Key words: post-COVID-19 syndrome, postural orthostatic tachycardia, clinical features, diagnosis, treatment

For citation: Trisvetova E.L. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome as a Manifestation of Post-COVID-19 Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):200-208. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-11.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): trisvet-47@mail.ru

Введение

Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) относится к частым заболеваниям вегетативной нервной системы, распространенность которого возросла за истекшие годы. В период пандемии COVID-19 опыт наблюдения за пациентами, перенесшими заболевание, показал, что в течение нескольких недель после исчезновения основных симптомов коронавирусной инфекции и отрицательного ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2 появляются симптомы, характерные для СПОТ [1, 2]. Термин «постковидный синдром» широко используется в настоящее время и включает жалобы, указывающие на расстройства функции многих систем и органов, сохраняющиеся у пациентов через 12 нед и более после выздоровления и отрицательного

ПЦР-теста. В большинстве случаев лекарственные средства выбирают эмпирически, ориентируясь на манифестирующие симптомы. Для СПОТ, помимо основных клинических проявлений – выраженной тахикардии при переходе из горизонтального в вертикальное положение, характерны многочисленные неспецифические признаки в виде липотимии, синкопе, головокружения, тошноты, снижения физической работоспособности и когнитивных нарушений. Диагностика СПОТ занимает около 6 лет, в течение которых пациенты часто посещают разных специалистов и лечатся по поводу других заболеваний (синдром хронической усталости, соматизированное расстройство) [3]. Своевременное распознавание симптомов и лечение СПОТ у пациентов, перенесших COVID-19, являются актуальными задачами, решение которых позволит улучшить качество жизни.

Received/Поступила: 17.04.2021

Accepted/Принята в печать: 12.05.2021

Определение

С середины прошлого века с момента описания клинических признаков и предполагаемых механизмов развития СПОТ до настоящего времени продолжается изучение генеза синдрома, многие звенья которого остаются невыясненными. Термин «ортостатическая постуральная тахикардия» и диагностические критерии были предложены в 1993 г. R. Schondorf и P.A. Low [4]. В последующие годы результаты научных исследований и клинические наблюдения дополнили представление о СПОТ, и в 2011 г. Консенсус по определению постуральной тахикардии опубликовал конкретные сведения о синдроме, предполагаемые механизмы развития и рекомендации по дифференцированному лечению [5].

Согласно Консенсусу для СПОТ характерны следующие диагностические критерии [5]:

- устойчивое в течение не менее 10 мин повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 30 и более уд/мин у взрослых людей, у подростков (12-19 лет) на 40 уд/мин, при изменении положения тела из горизонтального лежа на спине в вертикальное положение стоя;
- отсутствие ортостатической гипотензии;
- наличие симптомов ортостатической непереносимости, которые сохраняются не менее 6 мес;
- отсутствие других заболеваний или лекарственных средств, инициирующих развитие ортостатической тахикардии.

СПОТ сопровождается симптомами снижения перфузии головного мозга, нарушениями ауторегуляции мозгового кровотока и повышением активности вегетативной нервной системы, исчезающими в положении лежа [5, 6].

Известно острое, подострое начало СПОТ и постепенное развитие симптомов. Появление симптомов СПОТ в половине случаев отмечают после вирусных заболеваний, хирургических вмешательств, стресса, беременности [3].

Изменения ЧСС при перемене положения тела относятся к признакам СПОТ в случае отсутствия длительного постельного режима, приема лекарственных средств, влияющих на вегетативную регуляцию (вазодилататоры, диуретики, антидепрессанты или анксиолитики), другие воздействия, вызывающие тахикардию (гипертиреоз, анемия, обезвоживание) [5].

Признаки ортостатической непереносимости

Ортостатическая непереносимость встречается в двух вариантах – острая и хроническая [6]. Острая ортостатическая непереносимость развивается быстро, ситуационно под влиянием триггеров (длительное стояние, жаркое помещение, сильное эмоциональное

потрясение), с предвестниками (тошнота, головная боль, нечеткость перед глазами), симптомы исчезают в течение короткого промежутка времени, интеркуррентные заболевания отсутствуют. К симптомам острой ортостатической непереносимости относят следующие: нечеткое зрение, беспокойство, непереносимость физической нагрузки, усталость, головная боль, сердцебиение, тахипноэ или ощущение нехватки воздуха, потливость, тремор, головокружение, слабость [6].

При хронической ортостатической непереносимости определяют симптомы, характерные для острой ортостатической непереносимости, появляющиеся постоянно при перемене положения тела, и другие, включающие тошноту, нейрокогнитивный дефицит, бессонницу, бледность кожных покровов, различные вазомоторные признаки [5,6].

Low P.A. и соавт. предложили классификацию ортостатической непереносимости по степени тяжести, включив в нее частоту развития ортостатических симптомов, продолжительность пребывания в вертикальном положении до появления симптомов, выполнение повседневной деятельности (табл. 1) [7].

Распространенность

Эпидемиологических исследований по изучению СПОТ не проводили, точные данные отсутствуют, по

Table 1. Classification of orthostatic intolerance by severity [7]

Таблица 1. Классификация ортостатической непереносимости по степени тяжести [7]

Степень I
• Ортостатические симптомы возникают нечасто или только в условиях повышенного ортостатического стресса • В большинстве случаев продолжительность вертикального положения > 15 мин • Повседневная деятельность без ограничений
Степень II
• Ортостатические симптомы возникают часто, развиваются не реже одного раза в неделю. Ортостатические симптомы развиваются при ортостатическом стрессе • В большинстве случаев продолжительность вертикального положения > 5 мин • Незначительные ограничения в повседневной деятельности
Степень III
• Ортостатические симптомы развиваются часто, в большинстве случаев исчезают при ортостатических нагрузках • В большинстве случаев продолжительность вертикального положения > 1 мин • Заметное ограничение повседневной деятельности
Степень IV
• Постоянно присутствуют ортостатические симптомы • В большинстве случаев продолжительность вертикального положения > 1 мин • Пациент недееспособен, прикован к кровати или к инвалидному креслу из-за непереносимости перемены положения тела • Синкопе или липотимии возникают при перемене положения тела с горизонтального на вертикальное. Симптомы изменяются в зависимости от времени, гидратации и других обстоятельств

оценкам исследователей распространенность составляет 0,1-1 % населения [3]. По данным D. Robertson СПОТ обнаруживают у 500000 человек в США с соотношением женщин и мужчин 4-5:1, в возрасте 15-50 лет, средний возраст установления диагноза 30 лет [8]. Примерно в 45 % случаев манифестацию симптомов обнаруживают после 19 лет. Пациентами часто являются молодые женщины детородного возраста, 25 % из которых не трудоспособны из-за выраженных клинических проявлений СПОТ [9], но, вместе с тем не отмечают влияния синдрома на прогноз жизни [10]. Известно, что СПОТ определяют независимо от расы, этнической принадлежности и географического региона проживания человека.

Патофизиология СПОТ

В нормальных условиях у здорового человека в положении лежа $\frac{1}{4}$ объема крови находится в органах грудной клетки, при принятии положения стоя происходит перераспределение крови – 500-1000 мл мгновенно попадает в емкостные сосуды нижних конечностей. При этом 10-25% объема плазмы вытесняется из сосудистого русла в интерстициальное пространство как реакция на гравитационный стресс [3]. В вертикальном положении компенсаторно возрастает артериовенозная разность по кислороду (на 70% по сравнению с исходным значением) и запускаются рефлекторные реакции в ответ на снижение активности барорецепторов магистральных сосудов вследствие снижения системного артериального давления (АД) и повышения активности хеморецепторов магистральных сосудов. Перераспределение крови вызывает нарушение венозного возврата к сердцу, и приводит к снижению наполнения сердца, ударного объема и АД [3]. Гемодинамические изменения компенсирует вегетативная нервная система, повышая активность симпатического отдела и подавляя активность парасимпатической иннервации сердца и кровеносных сосудов. В результате возникает констрикция резистивных и емкостных сосудов в кровеносном русле кожи, мышц, внутренних органов, почек. Тонус вазомоторного центра ограничивает накопление жидкости в нижних конечностях за счет повышения системного сосудистого сопротивления и, таким образом, поддерживает нормальный уровень АД [4]. Скелетные мышцы, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, функциональное состояние эндотелия также влияют на регуляцию и поддержание нормального АД. Адаптация к перемене положения тела с горизонтального на вертикальное длится не более 1 мин [3,4].

Любые нарушения вегетативной или нейрогуморальной регуляции приводят к расстройству гемодинамических реакций во время вертикального положения, в том числе, к ортостатической гипотензии

(снижение АД во время стояния $\geq 20/10$ мм рт.ст.), и также чрезмерной ортостатической тахикардией, характерной для СПОТ [6,11].

Известно, что СПОТ рассматривают как многофакторное, гетерогенное заболевание со сложными взаимосвязанными механизмами развития. Условно для понимания патофизиологии СПОТ выделяют три типа механизмов: нейропатический, гиповодемический и гиперadrenergический, для которых в большинстве случаев имеются общие перекрывающиеся симптомы [11].

В случае *нейропатического типа* основным патофизиологическим механизмом СПОТ является периферическая симпатическая частичная денервация нижних конечностей. При этом нарушение периферической вазоконстрикции обуславливает депонирование крови в венах нижних конечностей при изменении положения тела из горизонтального в вертикальное, в результате снижается объем циркулирующей крови и возникает рефлекторная тахикардия, которая предотвращает падение АД [10,11].

При СПОТ у 50% пациентов обнаруживают нейропатию тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон, составляющих 80% периферической нервной системы и контролирующих болевую, температурную чувствительность и вегетативную функцию [12,13]. Диагностика нейропатии тонких волокон проводится на основании иммуногистохимического исследования с антителами к аксональному маркеру PGP5, при стимуляции сморщивания кожи при погружении пальцев в воду и нанесении эвтектической смеси местных анестетиков, количественным чувствительным тестированием, количественным тестированием судомоторного аксон-рефлекса, микронейрографии [14].

К диагностическим критериям нейропатии тонких волокон относят минимум два из следующих признаков: клинические признаки повреждения тонких волокон (нарушение болевой и температурной чувствительности или наличие аллодинии и/или гипералгезии) в соответствии с паттерном нейропатии тонких волокон (проксимальный/дистальный); патологическое изменение порога тепловой и/или холодной чувствительности на стопах по результатам количественного чувствительного тестирования; сниженная плотность внутриэпидермальных нервных волокон в дистальных отделах ног [11,14].

Гиперadrenergический тип наблюдается у 50% пациентов с СПОТ и характеризуется нарушением периферической вазоконстрикции, приводящей к венозному застою в нижних конечностях. В 30-60% случаев у пациентов наблюдают повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и уровня норадреналина в плазме крови >400 пг/мл

(максимально 1000-2000 пг/мл), вариабельность АД с артериальной гипертензией, эпизоды тахикардии, гипергидроз [15].

Okamoto L.E. и соавт. выявили роль повышенного уровня провоспалительного интерлейкина -6 в гипер-активности симпатической нервной системы у пациентов с СПОТ [16].

При гиперadrenergическом типе изредка обнаруживают разновидность мутации белка-транспортера норадреналина, которая вызывает снижение клиренса норадреналина в синаптической щели [17]. Мутации встречаются не часто, вместе с тем необходимо учитывать генетические особенности при назначении терапии.

В некоторых случаях появление эпизодических приливов с приступами тахикардии связано с повышением активности тучных клеток [15]. Поскольку тучные клетки содержат гранулы, богатые гистамином и другими нейрпептидами, и располагаются вблизи сосудов и нервов, высвобождение содержимого гранул приводит к расширению посткапиллярных венул и повышению проницаемости сосудов. Гистамин также деполяризует нервные окончания и вызывает болевые ощущения [18].

В моче определяют повышенное содержание метилгистамина (измерять необходимо в моче, собранной во время прилива в течение не менее 4 ч), клинические симптомы включают одышку, головную боль, головокружение, полиурию, диарею, тошноту, рвоту. Триггерами в этом случае бывают прием пищи, физическая нагрузка, длительное стояние, синдром предменструального напряжения у женщин [11].

Гиповолемический тип встречается у людей со сниженным объемом крови. Результаты исследований показали, что объем плазмы или крови на 13-22% меньше по сравнению со здоровыми лицами [19]. По сравнению с людьми с нормоволемией при гиповолемическом типе обнаружен сниженный объем эритроцитов, низкий уровень активности ренина и альдостерона (причины которого неизвестны), компенсаторно не возрастающий и не способствующий увеличению объема крови (ренин-альдостероновый парадокс) [20]. Нормальной компенсаторной реакцией на уменьшение объема циркулирующей крови является повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с возрастанием концентрации ангиотензина II, стимулирующего высвобождение альдостерона, способствующего реабсорбции натрия и воды почками и восстановлению объема циркулирующей крови. У пациентов с СПОТ уровень циркулирующего ангиотензина II в два раза выше по сравнению со здоровыми людьми, вероятно, из-за снижения концентрации или активности влияющего на него ангиотензинпревращающего фермента 2. Несмотря на высокий уровень ан-

гиотензина II, пациенты с СПОТ имеют нормальный уровень АД, более низкую активность ренина и альдостерона в плазме крови, что свидетельствует о снижении вазоконстрикторного эффекта на сосуды и чувствительности надпочечников [21]. Гиповолемия в сочетании со снижением сократительной функции сердца способствует уменьшению ударного объема, обуславливая компенсаторную тахикардию для поддержания АД.

Детренированность (вынужденное ограничение физических нагрузок) изредка приводит к гиповолемии, считают, что СПОТ в этом случае развивается у предрасположенных к нему людей [22].

СПОТ также может ассоциироваться с гипермобильностью суставов, и нередко с синдромом Элерса-Данло гипермобильного типа (hEDS). Синдром Элерса-Данло – это гетерогенная группа системных наследственных заболеваний, обусловленная мутациями в генах коллагена, с клиническими проявлениями в виде гиперрастяжимости кожи, гипермобильности суставов, хрупкости тканей, изменениями сердечно-сосудистой и других систем организма [23]. Гипермобильный тип синдрома Элерса-Данло, один из 13 его типов, не имеет генетического подтверждения из-за клинической и генетической гетерогенности. Castori M. и соавт., исследовав родословные нескольких поколений пациентов, обосновали мнение о том, что гипермобильность суставов и hEDS сосуществуют в одном клиническом спектре и варьируют от доброкачественной симптоматической гипермобильности до проявлений, соответствующих диагностическим критериям синдрома Элерса-Данло [24]. У всех людей с hEDS определяют автономную дисфункцию, реализующуюся в виде одного из четырех синдромов, либо их комбинации: СПОТ, нервно-опосредованная гипотензия (вазовагальный синкопе, нейрокардиогенный обморок), ортостатическая гипотензия или отсроченная ортостатическая гипотензия, ортостатическая непереносимость [23]. Точные механизмы вегетативной дисфункции не определены, изменения структуры соединительной ткани и свойств внеклеточного матрикса в органах, стенках сосудов, гиперчувствительность α - и β -адренорецепторов, активация тучных клеток и избыточное высвобождение гистамина обуславливают появление следующих симптомов:

- низкое АД;
- избыточная дилатация периферических вен и сниженный объем циркулирующей крови;
- повышенный уровень циркулирующих катехоламинов;
- аутоиммунные нарушения, направленные против рецепторов, участвующих в регуляции ЧСС и АД;
- избыточный системный уровень гистамина;
- в редких случаях – поражение ствола мозга или шейного отдела спинного мозга из-за мальформации

Киари либо нестабильности позвонков шейного отдела позвоночника [23,25].

Одним из механизмов СПОТ, встречающихся при трех основных типах развития синдрома, аутоиммунный, рассматривают в связи с тем, что выявляют высокую распространенность коморбидных аутоиммунных заболеваний по сравнению с популяцией, и неспецифических аутоиммунных маркеров, в том числе антиядерные антитела [26]. Сообщают, что расстройства при нейропатическом типе нередко возникают после перенесенной вирусной инфекции, доказано наличие в крови антител к рецепторам ацетилхолина в ганглиях Р/Q-типа, α_1 -адренорецепторам, связанным с G-белком, и β_1 -адренорецепторам, к М2 и М4 мускариновым рецепторам, к рецепторам ангиотензина II типа 1 и к опиоидоподобным рецепторам [11]. Gunning W.T. и соавт., исследовав пациентов после вирусной инфекции предшествующей СПОТ, и антителами к адренергическим и холинергическим рецепторам, выявили повышенные уровни интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-21, фактор некроза опухоли (TNF) α_1 интерферона α и рецептора TNF, по мнению авторов, указывающих на продолжающийся воспалительный процесс и способствующий развитию вегетативной дисавтономии [27].

Клинические проявления СПОТ

К типичным клиническим проявлениям СПОТ относятся симптомы со стороны сердечно-сосудистой и других систем организма (табл. 2) [28].

СПОТ и коронавирусная инфекция

Коронавирусная инфекция, обусловленная вирусом SARS-CoV-2, вызывает различные сердечно-сосудистые

респираторные, неврологические и вегетативные проявления у госпитализированных или лечившихся амбулаторно пациентов. Наблюдения за пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию, показали, что к сохраняющимся после выздоровления симптомам относятся вегетативные проявления, включающие слабость, утомляемость, снижение работоспособности, эмоциональную лабильность, нестабильность АД, сердцебиение [29-31]. Совокупность клинических признаков и выполненные тесты свидетельствовали о появлении у пациентов СПОТ как проявлении постковидного синдрома.

Blitshteyn S. и соавт. исследовали 20 пациентов (70% женщин) в возрасте 20-65 лет после амбулаторного лечения коронавирусной инфекции. В 15 случаях выявлены признаки СПОТ, которые отсутствовали до COVID-19. В большинстве случаев, помимо немедикаментозной терапии, пациенты получали лекарственные средства для лечения СПОТ. Через 6-8 мес после COVID-19 у 17 пациентов (85%) наблюдали остаточные вегетативные расстройства, из-за которых 12 (60%) человек не смогли вернуться к прежней работе [29].

Учитывая распространенность COVID-19 и увеличение количества переболевших людей, следует ожидать возрастания числа пациентов с СПОТ, требующих комплексного подхода в медицинской реабилитации и лечении.

Диагностика СПОТ

Обследование пациента с подозрением на СПОТ проводят в соответствии с действующими рекомендациями [10]:

Table 2. Clinical signs of postural orthostatic tachycardia syndrome

Таблица 2. Системные клинические признаки СПОТ

Локализация	Признаки
Сердечно-сосудистая система	Основные признаки: ортостатическая непереносимость, ортостатическая тахикардия, головокружение, синкопе и липотимия, непереносимость физических нагрузок Дополнительные признаки: одышка, боль или дискомфорт в грудной клетке, акроцианоз, феномен Рейно, венозный застой, отеки конечностей
Общие симптомы	Хроническая усталость, утомляемость, зябкость, непереносимость холода и высокой температуры воздуха, повышение/снижение температуры тела, слабость
Нервная система	Головная боль/мигрень/, «помутнение сознания», когнитивные нарушения, снижение концентрации внимания, беспокойство, нарушения сна, дрожь в теле, повышенная чувствительность к звуковым и световым раздражителям, «затуманненное», нечеткое зрение, нейропатическая боль (региональная), непроизвольные движения, периферические парестезии
Скелетно-мышечная система	Мышечная усталость, слабость и боль в мышцах
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота, нарушение моторики кишечника, парез желудка, запоры, диарея, боли в животе, снижение массы тела
Респираторная система	Гипервентиляционный синдром, бронхиальная астма, одышка
Мочевыделительная и половая система	Дисфункция мочевого пузыря, никтурия, полиурия
Кожа	Петехиальная сыпь, эритема, телеангиоэктазии, нарушение судомоторной регуляции, нарушение потоотделения – дневная или ночная потливость, бледность или покраснение кожи

- При подозрении на СПОТ необходимо собрать полный анамнез и физический осмотр с ортостатическими показателями жизненно важных функций, ЭКГ в 12 отведениях (Класс рекомендаций I).
- Полный анализ крови и исследования функции щитовидной железы могут быть полезны отдельным пациентам, у которых предполагается СПОТ (Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности E).
- 24-часовое мониторирование ЭКГ может быть рассмотрено для некоторых пациентов с предполагаемым СПОТ. Клиническая эффективность исследования сомнительна (Класс рекомендаций IIb, уровень доказательности E).
- Подробное вегетативное тестирование, трансторакальная эхокардиограмма, тестирование на наклонном столе.
- Тестирование с физической нагрузкой может быть рассмотрено для некоторых пациентов с предполагаемым СПОТ (Класс рекомендаций IIb, уровень доказательности E).

Диагностический тилт-тест полезен для регистрации основных гемодинамических показателей. Функцию многих органов и систем исследуют для проведения дифференциального диагноза (функцию щитовидной железы, эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование ЭКГ, тесты с физической нагрузкой, инструментальное исследование органов брюшной полости и т.п.) [9, 11, 28]. Невролог оценивает состояние вегетативной нервной системы и проводит тесты (по показаниям) для выявления нейропатии [10].

Лечение СПОТ

Исследования, выполненные за истекшие годы, дополнили знания о механизмах развития СПОТ и о необходимом пациенту комплексном индивидуализированном лечении. Многогранность синдрома, различные патофизиологические механизмы развития следует учитывать при применении немедикаментозных и фармакологических методов лечения (табл. 3, 4) [10, 32, 40].

Немедикаментозные методы лечения включают профилактические мероприятия, рекомендуемые пациентам: избегать длительного стояния на ногах, медленного темпа ходьбы; после приема большого объема пищи или употребления алкоголя лежать не менее 15 мин; выпивать много жидкости в течение суток (2-3 л/сут); при отсутствии противопоказаний употреблять не менее 6 г соли в сутки; использовать компрессионную одежду (чулки, колготки, пояса); не применять препараты, усугубляющие дисавтономию (альфа- и бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, диуретики, симпатомиметики, холинолитики); увеличить физическую активность (аэробные упражнения на выносливость) [3, 28].

Фармакологическое лечение направлено на улучшение качества жизни пациента и уменьшение или устранение симптомов, либо предполагаемой причины развития синдрома у пациента. К каждому пациенту применяют индивидуальный подход с учетом основного механизма развития СПОТ, в начале лечения применяют

Table 3. Drugs recommended for postural orthostatic tachycardia syndrome, their doses, side effects
Таблица 3. Рекомендуемые при типах СПОТ препараты, их дозы, нежелательные эффекты

Препарат	Дозы и пути введения	Нежелательные эффекты
Гиповолемический тип – препараты, увеличивающие объем циркулирующей крови		
Флудрокортизон	0,1-0,2 мг/день (per os)	Гипокалиемия, отеки, головная боль
Десмопрессин	0,1-0,2 мг при необходимости (per os)	Гипонатриемия, отеки
Эритропоэтин	10 000 МЕ/нед (внутривенно)	Повышение сердечно-сосудистого риска
Гиперадренергический тип – препараты урежающие частоту сердечных сокращений		
Пропранолол	10-20 мг 4 раза в день (per os)	Гипотензия, брадикардия, бронхоспазм
Ивабрадин	2,5-7,5 мг 2 р/сут (per os)	Головная боль, сердцебиение, повышение АД, нарушения зрения
Пиридостигмин	30-60 мг 3 р/сут (per os)	Спазмы в животе, диарея
Нейропатический тип – вазоконстрикторы		
Мидодрин	2,5-15 мг 3 р/сут (per os)	Головная боль, парестезии кожи головы, повышение АД
Октреотид	Длительно 10-30 мг/сут (внутримышечно)	Тошнота, спазмы в животе, диарея
Дроксидопа	100-600 мг 3 р/сут (per os)	Головная боль, тошнота, тахикардия, повышение АД
Симпатолитические средства		
Агонисты α_2 -адренорецепторов, например, клонидин	0,1-0,2 мг 2-3 р/сут (per os или пластырь длительного действия)	Гипотония, усталость, затуманенность сознания
Метилдопа	125-150 мг 2 р/сут (per os)	Гипотония, усталость, затуманенность сознания

Table 4. Recommendations for non-drug and drug treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome [10]
Таблица 4. Рекомендации по немедикаментозным и медикаментозным методам лечения СПОТ [10]

Рекомендации	Класс	Уровень доказательности
Регулярные физические упражнения могут быть эффективными	IIa	B-R
При краткосрочной клинической декомпенсации целесообразны инфузии внутривенные физиологического раствора до 2,0 л	IIa	C
Применять междисциплинарный подход в лечении	IIb	E
Потребление до 2-3,0 л воды и 10-12 г соли/в день по показаниям	IIb	E
Лечение флудрокортизоном и пиридистигмином целесообразно у пациентов с СПОТ	IIb	C
Рассмотреть лечение мидодрином или пропранололом в низких дозах	IIb	B-R
Лечение пациентов с выраженным гиперadrenergическим типом СПОТ клонидином или альфа-метилдопой целесообразно	IIb	E
Не следует применять препараты, блокирующие переносчик обратного захвата норадреналина в связи с ухудшением симптомов СПОТ	III	B-R
Регулярные внутривенные инфузии физиологического раствора пациентам с СПОТ не рекомендуются при отсутствии показаний, а постоянные пункции вен опасны	III	E
Радиочастотная абляция синусового узла, хирургическая коррекция мальформации Киари I типа и баллонная дилатация или стентирование яремной вены не рекомендуются для рутинного использования у пациентов с СПОТ поскольку потенциально опасны	III	B-NR
СПОТ – синдром постуральной ортостатической тахикардии		

немедикаментозные методы, в случае их неэффективности назначают низкие дозы препаратов, поскольку многие пациенты отмечают повышенную чувствительность к лекарственным средствам [32].

Применяют препараты разных групп, оказывающие симптоматическое действие, включающие замедление сердечного ритма, вазоконстрикторы, симпатолитические средства, увеличивающие объем циркулирующей крови [32].

Для увеличения объема циркулирующей крови применяют флудрокортизон, десмопрессин, эритропэтин. К препаратам, замедляющим ЧСС, относятся бета-адреноблокаторы (большинство исследований выполнено с пропранололом), ивабрадин и пиридистигмин [33]. Сосудосуживающие препараты, рекомендованные для лечения СПОТ – мидодрин, октреотид и дроксидопа. Симпатолитические препараты, применение которых показано при СПОТ – агонисты α_2 -адренорецепторов, метилдопа [10,32].

В случае острой декомпенсации увеличивают объем циркулирующей крови за счет внутривенного введения физиологического раствора 1,0 л в течение одного часа. Проявления ортостатической тахикардии и других симптомов уменьшается от нескольких часов до 2 сут [10]. Длительные инфузии физиологического раствора не рекомендуют.

В случае выявления активации тучных клеток медикаментозное лечение назначают индивидуально, подбирая лекарственные средства и дозы препаратов. В качестве препаратов 1 линии рекомендуют назначать антагонисты гистаминовых рецепторов 1 или 2, сле-

дующий препарат – кромогликат натрия или кетотифен (обладает антигистаминным и стабилизирующим тучные клетки действием). В лечении СПОТ используют блокаторы лейкотриеновых рецепторов, нестероидные иммунодепрессанты (азатиоприн, циклоспорин) и моноклональные антитела (омализумаб) [34,35].

В случае гиповолемического типа СПОТ назначают флудрокортизон – синтетический аналог альдостерона, способствующий задержке натрия с целью увеличения объема крови у пациентов с ортостатической непереносимостью и гипотонией. Дозу препарата титруют медленно с контролем калия в сыворотке крови 1 р/нед после увеличения дозы препарата [10].

Десмопрессин относится к синтетическим аналогам аргинина, является препаратом, увеличивающим объем циркулирующей крови и снижающим частоту сердечных сокращений в положении стоя при пероральном введении пациентам с СПОТ [36]. Препарат вводят с перерывами для «особых случаев» с целью увеличить объем циркулирующей крови при запланированных нагрузках.

Эритропэтин относится к менее изученным и редко используемым препаратам при СПОТ. Препарат влияет на симптомы за счет повышения артериального давления, не воздействует на ортостатическую тахикардию, его отличает высокая стоимость и отсутствие исследований с доказанным эффектом при СПОТ [37].

Мидодрин не влияет на увеличение объема плазмы крови, вместе с тем, он достаточно эффективен в лечении гиповолемического типа СПОТ. Zhao J. и соавт., исследовав применение мидодрина в течение 1,5-3

мес у детей с СПОТ, показали, что уровень копептина – карбокситерминальной части гормона вазопрессина положительно коррелирует с положительным эффектом в лечении у пациентов с СПОТ [38].

При гиперadrenergическом типе СПОТ основной задачей является подавление повышенной активности симпатического отдела или усиление активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы бета-адреноблокаторами. Наиболее эффективным оказалось влияние пропранолола в дозе 20 мг на ортостатическую тахикардию в течение 4 ч после приема препарата [39]. Высокие дозы препарата не улучшают состояние пациентов. Пациенты с СПОТ и низким уровнем копептина положительно ответили на лечение метопрололом по сравнению с пациентами с высоким уровнем копептина [38]. Действие других бета-адреноблокаторов при СПОТ не изучали.

При применении пиридостигмина усиливалась холинергическая активность ганглионарных никотиновых и постганглионарных мускариновых ацетилхолиновых рецепторов и повышался тонус парасимпатического отдела нервной системы [40]. Применение препарата ограничено из-за нежелательных эффектов (спазмы в животе, диарея).

Исследователи показали, что ивабрадин – препарат, избирательно ингибирующий If- каналы синусового узла, тем самым снижающий частоту сердечных сокращений и не влияя на симпатический отдел вегетативной нервной системы, улучшает симптомы СПОТ [33,41]. Доза ивабрадина в начале лечения составляла 2,5 мг 1 или 2 р/сут, титровалась до 10 мг/сут в зависимости от ответа на лечение и переносимости препарата [41]. Tahir F. и соавт. в обзоре по применению ивабрадина при СПОТ отметили, что препарат уменьшал частоту сердечных сокращений, количество синкопе и липотимий. Учитывая безопасность ивабрадина и редкое появление нежелательных реакций, препарат целесообразно применять при плохой переносимости бета-адреноблокаторов [42].

Препараты центрального действия эффективны при гиперadrenergическом типе СПОТ, плохо переносятся пациентами с нейропатическим типом. Клонидин – агонист α_2 -адренорецепторов – уменьшает симпатическую импульсацию к сосудам и сердцу на пресинаптическом уровне, стабилизирует гемодинамику. Нежелательными реакциями на препарат являются усталость, сонливость, замедление скорости психических и двигательных реакций [10]. Метилдопа стимулирует постсинаптические α -адренорецепторы нейронов продолговатого мозга, что приводит к торможению сосудодвигательного центра и уменьшению нисходящей симпатической импульсации, переносится иногда лучше по сравнению с клонидином, однако также вызывает утомляемость, сонливость [32].

Инвазивные вмешательства при СПОТ не рекомендуют, поскольку они могут усугубить симптомы. После выполнения радиочастотной абляции синусового узла при синусовой тахикардии пациенту может понадобиться имплантация кардиостимулятора. Декомпрессия миндалины мозжечка при мальформации Киари I типа для коррекции симптомов СПОТ не имеет доказательной базы [10].

Прогноз СПОТ

Несмотря на отсутствие доказательной базы исходов и эффективности лечения при длительном наблюдении за пациентами с СПОТ, в выполненных исследованиях не отмечают влияния синдрома на прогноз жизни [10]. Своевременное выявление признаков, применение немедикаментозных симптоматических мероприятий и медикаментозных средств, улучшающих качество жизни пациентов, позволит добиться стабилизации процесса или исчезновения СПОТ. Наблюдений за пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию с появившимися симптомами СПОТ, крайне недостаточно. Вместе с тем накапливается опыт по эффективности общих мероприятий и симптоматическому фармакологическому лечению реконвалесцентов COVID-19 и СПОТ, обобщение которого будет полезно для дальнейшего понимания и прогнозирования исходов синдромов.

Заключение

Коронавирусная инфекция вызывает множественные поражения органов и нарушения функции респираторной, сердечно-сосудистой, центральной и периферической нервной системы, повреждение печени, протромботическую коагулопатию. Долгосрочные последствия у лиц, перенесших COVID-19, остаются пока неизвестными. Опыт наблюдений за реконвалесцентами показал наличие множественных симптомов, которые объединили в понятие «постковидный синдром». У людей молодого и среднего возраста, преимущественно у женщин, как проявление постковидного синдрома обнаружен СПОТ, предположительно возникший в результате поствирусной аутоиммунной реакции. Клинические проявления СПОТ включают сердцебиение, головную боль, головокружение, утомляемость, нечеткость зрения и другие признаки. Необходимо обследование пациента для дифференциальной диагностики СПОТ с другими заболеваниями (миокардит, гипертиреоз, анемия и т.п.). Лечение СПОТ начинают немедикаментозными методами, далее применяют лекарственные средства в зависимости от преобладания одного из трех (гиповолемический, нейропатический, гиперadrenergический) патофизиологических механизмов синдрома. Длительное комплексное лечение улучшает состояние и качество жизни

многих пациентов, вместе с тем необходимы проспективные исследования для оценки состояния пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию со СПОТ.

References / Литература

1. Johansson M, Stahberg M, Runold M, et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. *Am Coll Cardiol Case Rep.* 2021;3(4):573-80. DOI:10.1016/j.jaccas.2021.01.009.
2. Miglis MG, Prieto T, Shaik R, et al. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin Auton Res.* 2020;30(5):449-51. DOI:10.1007/s10286-020-00727-9.
3. Schmidt LL, Karabin BL, Malone AC. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS): Assess, Diagnose, and Evaluate for POTS Treatment (ADEPT). *Integr Med Int.* 2017;4(3-4):142-53. DOI:10.1159/000484205.
4. Schondorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology.* 1993;43(1):132-7. DOI:10.1212/wnl.43.1_part_1.132.
5. Freeman R, Welling W, Axelrod F, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21(2):69-72. DOI:10.1007/s10286-011-0119-5.
6. Garland EM, Celedonio JE, Raj SR. Postural tachycardia syndrome: beyond orthostatic intolerance. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(9):60. DOI:10.1007/s11910-015-0583-8.
7. Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen VK. Postural Tachycardia Syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electro-physiol.* 2009;20(3):352-8. DOI:10.1111/j.1540-8167.2008.01407.x
8. Robertson D. The epidemic of orthostatic tachycardia and orthostatic intolerance. *Am J Med Sci.* 1999;317(2):75-7. DOI:10.1016/S0002-9629(15)40480-X.
9. Grubb BP. Postural tachycardia syndrome. *Circulation.* 2008;117(21):2814-17. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.761643.
10. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm.* 2015;12(6):e41-e63. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.03.029.
11. Arnold AC, Ng J, Raj SR. Postural tachycardia syndrome - diagnosis, physiology, and prognosis. *Auton Neurosci.* 2018;215:3-11. DOI:10.1016/j.autneu.2018.02.005.
12. Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: The Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):308-13. DOI:10.4065/82.3.308.
13. Peltier AC, Garland A, Raj SR. Distal sudomotor findings in postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2010;20(2):93-9. DOI:10.1007/s10286-009-0045-y.
14. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fiber neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain.* 2008;131(Pt7):1912-25. DOI:10.1093/brain/awn093.
15. Shihao C, Arzubagi C, Roberts LJ, et al. Hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in mast cell activation disorders. *Hypertension.* 2005;45(3):385-90. DOI:10.1161/01.HYP.0000158259.68614.40.
16. Okamoto LE, Raj SR, Gamboa A, et al. Sympathetic activation is associated with increased IL-6, but not crp in the absence of obesity: Lessons from postural tachycardia syndrome and obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(12):H2098-2107. DOI:10.1152/ajpheart.00409.2015.
17. Shannon JR, Flatten NL, Jordan J, et al. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med.* 2000;342(8):541-9. DOI:10.1056/NEJM00002243420803.
18. Doherty T, White AA. Postural orthostatic tachycardia syndrome and the potential role of mast cell activation. *Auton Neurosci.* 2018;215:83-8. DOI:10.1016/j.autneu.2018.05.001.
19. Stewart JM, Glover JL, Medow MS. Increased plasma angiotensin II in postural tachycardia syndrome (POTS) is related to reduced blood flow and blood volume. *Clin Sci (Lond).* 2006;110(2):255-63. DOI:10.1042/CS20050254.
20. Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, et al. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation.* 2005;111(13):1574-82. DOI:10.1161/0.CIR.0000160356973.5D.
21. Mustafa HI, Raj SR, Diedrich A, et al. Altered systemic hemodynamic and baroreflex response to angiotensin II in postural tachycardia syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(1):173-80. DOI:10.1161/CIRCEP.111.965343.
22. Tank J, Baevsky RM, Funtova II, et al. Orthostatic heart rate responses after prolonged space flights. *Clin Auton Res.* 2011;21(2):121-24. DOI:10.1007/s10286-010-0106-2.
23. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8-26. DOI:10.1002/ajmg.c.31552.
24. Castori M, Sperduti I, Celletti C, et al. Symptom and joint mobility progression in the joint hypermobility syndrome (Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type). *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(6):998-1005.
25. Hakim A, O'Callaghan C, De Wandele I, et al. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Ehlers-Danlos Syndrome-Hypermobility Type. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):168-74. DOI:10.1002/ajmg.c.31543.
26. Bryarly M, Phillips LT, Fu Q, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(10):1207-28. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.059.
27. Gunning WT, Stepkowski SM, Kramer PM, et al. Inflammatory Biomarkers in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome with Elevated G-Protein-Coupled Receptor Autoantibodies. *J Clin Med.* 2021;10(4):623. DOI:10.3390/jcm10040623.
28. Fedorovsky A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management. *J Intern Med.* 2019;285(4):352-66. DOI:10.1111/joim.12852.
29. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res.* 2021;69(2):205-11. DOI:10.1007/s12026-021-09185-5.
30. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BP. New-onset postural orthostatic tachycardia syndrome following coronavirus disease 2019 infection. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2020;11(11):4302-4. DOI:10.19102/icrm.202.111102.
31. Novak P. Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hyperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: a case report. *Neurological Sci.* 2020;21:100276. DOI:10.1007/s00210-020-100276.
32. Miller AJ, Raj SR. Pharmacotherapy for postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci.* 2018;215:28-36. DOI:10.1016/j.autneu.2018.04.008.
33. Taub R, Zadourian A, Lo HC, et al. Randomized Trial of Ivabradine in Patients with Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):861-71. DOI:10.1016/j.jacc.2020.12.029.
34. Molderings GJ, Haenisch B, Brettner S, et al. Pharmacological treatment options for mast cell activation disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2016;389(7):671-94. DOI:10.1007/s00210-016-1247-1.
35. Sokol KC, Ghazi A, Kelly BC, Grant JA. Omalizumab as a desensitizing agent and treatment in mastocytosis: a review of the literature and case report. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):266-70. DOI:10.1016/j.jaip.2014.03.009.
36. Coffin ST, Black BK, Biaggioni I, et al. Desmopressin acutely decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm.* 2012;9(9):1484-90. DOI:10.1016/j.hrthm.2012.05.002.
37. Kanjwa I K, Saeed B, Karabin B, et al. Erythropoietin in the treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome. *Am J Ther.* 2012;19(2):92-5. DOI:10.1097/MJT.0b013e3181ef621a.
38. Zhao J, Tang C, Jin H, Du J. Plasma copeptin and therapeutic effectiveness of midodrine hydrochloride on postural tachycardia syndrome in children. *J Pediatr.* 2014;165(2):290-94.e1. DOI:10.1016/j.jpeds.2014.04.032.
39. Raj SR, Black BK, Biaggioni I, et al. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation.* 2009;120(9):725-34. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.846501.
40. Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation.* 2013;127(23):2336-427. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.144501.
41. Ruzieh M, Sirianni N, Ammari Z, et al. Ivabradine in the treatment of postural tachycardia syndrome (POTS), a single center experience. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2017;40(11):1242-45. DOI:10.1111/pace.13182.
42. Tahir F, Arif TB, Majid Z, et al. Ivabradine in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Review of the Literature. *Cureus.* 2020;12(4):e7868. DOI:10.7759/cureus.7868.

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

About the Authors / Сведения об авторах:

Трисветова Евгения Леонидовна [Eugenia L. Trisvetova]

ORCID 0000-0003-4168-7219

Антиаритмические и гемодинамические эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при сердечно-сосудистых заболеваниях

Закирова А.Н.*, Закирова Н.Э.

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

В обзоре представлены результаты ранее выполненных эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о том, что применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В экспериментальных работах показано, что ω -3 ПНЖК проявляют антиаритмические эффекты, улучшают функцию эндотелия, оказывают противовоспалительное действие, влияют на реологические свойства крови, снижают концентрацию триглицеридов и повышают стабильность атероматозной бляшки. В крупномасштабных клинических исследованиях установлена высокая эффективность применения ω -3 ПНЖК в первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца, для снижения риска желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти, уменьшения общей смертности и частоты госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Представляется перспективным дальнейшее изучение при ССЗ клинической эффективности стандартизированных по качеству и количественному составу рецептурных препаратов ω -3 ПНЖК по сравнению с другими их источниками.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Закирова А.Н., Закирова Н.Э. Антиаритмические и гемодинамические эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):209-217. DOI:10.20996/1819-6446-2022-03-01.

Antiarrhythmic and Hemodynamic Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Diseases

Zakirova A.N.*, Zakirova N.E.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

This review presents the results of previously performed epidemiological, experimental and clinical studies indicating the use of ω -3 PUFA (polyunsaturated fatty acids) contributes to reduce the risk of developing cardiovascular diseases. Experimental studies have shown ω -3 PUFA are exhibiting antiarrhythmic effects, improving endothelial function, showing an anti-inflammatory effect, affecting the rheological properties of blood, reducing triglyceride concentrations, and increasing the stability of atheromatous plaque. Wide-scale clinical trials have established high efficacy of ω -3 PUFA in primary and secondary prevention of coronary heart disease. It is found to reduce the risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Also, reduces overall mortality and hospitalization rates due to cardiovascular causes in patients with chronic heart failure. Clinical efficacy among cardiovascular diseases of the prescription drugs ω -3 PUFA standardized by qualitative and quantitative compositions to be studied further in a comparison to the other medications with similar make-up.

Keywords: ω -3 polyunsaturated fatty acids, cardiovascular diseases, ischemic heart disease, cardiac arrhythmias, chronic heart failure.

For citation: Zakirova A.N., Zakirova N.E. Antiarrhythmic and Hemodynamic Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):209-217. DOI:10.20996/1819-6446-2022-03-01.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zinfira.67@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной общей смертности населения России, повышения частоты госпитализации и потери трудоспособности более чем в 50% случаев [1]. По данным исследования SWEDHEART с 1995 по 2009 гг. после внедрения новых лечебных подходов, таких как двойная антиагрегантная терапия, чрескожное коронарное вмешательство, назначение препаратов из группы статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента произошло существенное снижение

ежегодной смертности при инфаркте миокарда (ИМ) – с 25% до 15%. Однако в течение последних 6-8 лет показатели смертности вышли на плато и остаются неизменными [2], поэтому актуален поиск новых возможностей по снижению риска сердечно-сосудистых событий.

Результаты эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) в лечении и профилактике ССЗ [3-7]. В ряде эпидемиологических исследований, выполненных с начала 80-х годов прошлого века,

Received/Поступила: 01.02.2022

Accepted/Принята в печать: 21.03.2022

установлено, что увеличение потребления рыбы отрицательно взаимосвязано с частотой развития ССЗ [8]. По мнению ряда ученых возможное воздействие повышенного приема рыбы на развитие ССЗ, по-видимому, может быть обусловлено протективными эффектами длинноцепочечных ω -3 ПНЖК – особенно эйкозопентаеновой (ЭПК) и докозогексаеновой (ДГК) кислот, которые содержатся в значительном количестве в жире и мясе морских рыб и животных [9].

Гипотеза о том, что ω -3 ПНЖК, содержащиеся в пище, могут благоприятно влиять на течение и прогноз ССЗ, впервые была выдвинута на основании результатов обследования эскимосов Гренландии по сравнению с данными жителей центральной Дании. Показано, что среди эскимосов Гренландии, которые употребляют в пищу большое количество китового и тюленевого мяса, а также морской рыбы, практически не встречались такие заболевания, как ИМ, сахарный диабет и бронхиальная астма [10]. По мнению исследователей значимое снижение распространенности ССЗ среди эскимосов Гренландии объясняется подвижным образом жизни аборигенов, а также обусловлено питанием преимущественно рыбой и мясом морских животных, богатых ω -3 ПНЖК. Кроме того, в исследованиях Н.О. Bang и J. Dueberg [11] было показано, что уровни общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в крови эскимосов Гренландии были значительно ниже, чем концентрация липидов, зарегистрированная у жителей центральной Дании. В другой работе оценивали сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность аборигенов Аляски за 1980-1986 гг. при сопоставлении с данными смертности приезжих (мигрантов) [12]. Показано, что у аборигенов, которые родились и жили на Аляске, имелись более низкие показатели смертности от ССЗ, (отношение рисков [ОР] 0,67, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,55-0,81) [7,12]. Кроме первых ретроспективных эпидемиологических исследований, в которых установлена обратная зависимость между распространенностью, повышенной смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) и количеством потребления рыбы, имеются и проспективные наблюдения, подтверждающие высказанное выше положение. Так, в The Honolulu Heart Program (Программа Гонолулу по изучению болезней сердца) при наблюдении в течение 23 лет за 8006 японцами, проживающими в Гонолулу (Гавайи, США), установлено, что отрицательное влияние курения на сердце (раннее развитие и более тяжелое течение ИБС) нивелируется у лиц, в основном питающихся рыбой и мясом морских животных [13]. В дальнейшем была продемонстрирована более низкая частота развития фатального ИМ в регионах со схожими пищевыми традициями (Япония, Китай, страны средиземноморского региона) по сравнению со странами Центральной

Европы и США. Защитным фактором, с которым связывали низкую смертность от ИБС и ССЗ, являлся высокий уровень ω -3 ПНЖК в крови местных жителей.

В экспериментальных исследованиях установлено, что ω -3 ПНЖК выполняют важные функции в организме и, являясь незаменимыми компонентами клеточных мембран, влияют на функционирование ферментов и ионных каналов кардиомиоцитов (КМЦ), а также модифицируют состав жирных кислот фосфолипидов клеточных мембран [7,14]. Все длинноцепочечные (>17 атомов углерода) ω -3 ПНЖК – важные составляющие биологических мембран (миокард, сетчатка глаза, центральная нервная система, мускулатура). Кроме того, ω -3 ПНЖК являются предшественниками простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов – модуляторов тромбогенеза, артериального давления, воспаления и иммунных процессов [7,14]. В экспериментальных исследованиях показано, что ω -3 ПНЖК обладают антиаритмическими эффектами, улучшают функцию эндотелия, оказывают противовоспалительное действие, влияют на синтез эйкозаноидов, ингибируют агрегацию тромбоцитов и снижают уровень ТГ, повышают стабильность атеросклеротической бляшки [15]. Противовоспалительная функция ω -3 ПНЖК при ССЗ и их влияние на электрофизиологические свойства миокарда, гемодинамику и ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) осуществляется через снижение активности транскрипционного фактора NF- κ B [16], что обусловлено активацией рецепторов пероксисомных пролифераторов (PPAR- α и γ) [17], регулирующих транскрипцию генов и их влияние на мембранные каналы и белки. Антиаритмические эффекты ω -3 ПНЖК реализуются за счет стабилизирующего воздействия на мембраны КМЦ, блокады активности рецепторов растяжения и укорочения рефрактерного периода сердца. Кроме того, ω -3 ПНЖК оказывает прямое электрофизиологическое воздействие на некоторые ионные каналы в миокарде, включая натриевые и ультрабыстрые калиевые, натрий-кальциевые обменные каналы [18,19]. Имеются данные, что антиаритмическое действие ω -3 ПНЖК может проявиться за счет удлинения относительного рефрактерного периода и повышения напряжения, необходимого для деполяризации мембраны КМЦ [7,20].

Таким образом, ω -3 ПНЖК принадлежат к эссенциальным биологическим соединениям, ответственным за регуляцию многочисленных функций мембран, участвуют в передаче внутриклеточных сигналов, оказывают воздействие на активность факторов транскрипции и экспрессию генов, а также синтез липидных медиаторов [6]. Кроме того, ω -3 ПНЖК подавляют синтез и секрецию липопротеидов очень низкой плотности в печени, угнетают липогенез и повышают активность липопротеиновой липазы. Выраженный гиполипиде-

мический эффект ω -3 ПНЖК обусловлен уменьшением концентрации ТГ [7].

Результаты ранее выполненных экспериментальных и эпидемиологических исследований явились предпосылкой для изучения протективных эффектов ω -3 ПНЖК в крупномасштабных клинических работах, результаты которых будут представлены в данном обзоре.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в первичной и вторичной практике сердечно-сосудистых заболеваний

При анализе данных 25 проспективных когортных исследований, в которых оценивали риск развития осложнений ССЗ в зависимости от содержания ω -3 ПНЖК в организме, установлена обратная взаимосвязь между уменьшением частоты тяжелых осложнений при ССЗ и высоким уровнем ЭПК и ДГК в тканях [3,21].

Результаты крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствуют о высокой эффективности применения ω -3 ПНЖК для первичной и, особенно, вторичной профилактики ССЗ. Так, в японском исследовании JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) [22] изучалась эффективность применения ЭПК в дозе 1,8 г/сут в первичной профилактике сердечно-сосудистых исходов у 18645 пациентов с гиперлипидемией и уровнем ХС не менее 6,5 ммоль/л. Из наблюдаемых лиц 3644 страдали ИБС, им проводилась вторичная профилактика ССЗ. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: группу приема ЭПК в дозе 1800 мг/сут со статином ($n=9326$) и группу лиц, получавших только статинотерапию ($n=9319$). Длительность наблюдения составила в среднем 4,6 лет. Комбинированная первичная конечная точка включала внезапную сердечную смерть (ВСС), фатальный и нефатальный ИМ, нестабильную стенокардию, ангиопластику/стентирование или коронарное шунтирование. В группе пациентов, получавших ЭПК в сочетании со статином, было достигнуто 19% снижения частоты развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,81, 95% ДИ 0,69-0,95; $p=0,011$). Представляют интерес данные о том, что позитивные результаты были получены в популяции пациентов с высоким исходным уровнем ω -3 ПНЖК.

В РКИ DART (Diet and Reinfarction – Trial), выполненном более 30 лет назад, была проведена оценка эффективности диеты, предусматривающей обязательное потребление в рационе питания рыбы не менее 2 р/нед [23]. В исследование было включено 2033 мужчин с недавно перенесенным ИМ. Учеными установлено, что высокое потребление морепродуктов, богатых ω -3 ПНЖК, способствовало снижению общей смертности в течение 2 лет на 29%. При этом протективный эффект рыбной диеты в снижении сердечно-

сосудистого риска реализовался в основном за счет снижения смертности от ИБС и уменьшения эпизодов желудочковых тахикардий [23].

Помимо этих ранних клинических исследований в литературе представлены данные еще ряда работ, в которых продемонстрировано использование ω -3 ПНЖК в различных популяциях больных. Эффективность применения ω -3 ПНЖК в исследованиях с «твердыми» конечными точками показана в четырех важных проектах – крупное итальянское исследование GISSI-Prevenzione [24,25], японское исследование JELIS [22], GISSI-HF [26], REDUCE-IT [27], а также обсуждена в мета-анализе [28]. Результаты исследований GISSI-Prevenzion и GISSI-HF будут представлены ниже.

В 2019 г. завершилось РКИ REDUCE-IT (The Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent-Ethyl-Intervention Trial) с участием 8179 пациентов, в котором доказано позитивное влияние препарата ω -3 ПНЖК (икосапент этила) на течение и прогноз пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или сахарным диабетом 2 типа [27]. Критерии включения в исследование: наличие в анамнезе у пациентов ССЗ или сахарного диабета 2 типа в сочетании со следующими изменениями липидов: достигнутый целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности $>1,03$ ммоль/л и $<2,6$ ммоль/л на фоне терапии статинами; концентрация ТГ $>2,3$ ммоль/л и $<5,6$ ммоль/л соответственно.

Большинство пациентов до рандомизации получали терапию статинами умеренной (61,9%) и высокой (31,5%) интенсивности. После рандомизации 8179 пациентов стали получать лечение икосапент этилом 4 г/сут или плацебо в течение 4,9 года. В конце исследования по первичной комбинированной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и инсульт, реваскуляризация, нестабильная стенокардия) было достигнуто снижение ОР на 25% ($p<0,001$). Согласно результатам вторичного анализа, было выявлено статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности в группе пациентов, принимавших ω -3 ПНЖК (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66-0,98; $p=0,03$). Среднее снижение уровня ТГ у пациентов, получающих икосапент этила составило 18%, а в группе плацебо – 2,2%.

В систематическом обзоре и метаанализе A. Sekikawa и соавт. оценивалось влияние высокодозовой терапии ω -3 ПНЖК (≥ 3 г/сут, >6 мес) на течение атеросклероза коронарных и каротидных артерий [28]. По основным результатам исследования высокодозовая терапия ω -3 ПНЖК способствовала значимому замедлению прогрессии атеросклероза и предупреждению сердечно-сосудистых событий [28]. Между тем известно, что прогрессирование атеросклероза с многососудистым поражением коронарных и каротидных артерий может ассоциироваться с высоким риском развития острых

коронарных и церебральных событий с фатальным исходом. Поэтому результаты исследования A. Sekikawa и соавт. [28], свидетельствующие об эффективности комплексного воздействия ω -3 ПНЖК на течение коронарного и каротидного атеросклероза, хорошо согласуются с данными РКИ REDUCE-IT, в котором продемонстрировано, что высокодозовая терапия препаратом ω -3 ПНЖК не только контролирует уровень ТГ, но и существенно улучшает прогноз, снижая сердечно-сосудистую смертность [7,27].

Помимо успешных рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследований, свидетельствующих о высокой эффективности использования ω -3 ПНЖК в первичной и вторичной профилактике ССЗ, были проведены менее успешные, «нейтральные» исследования, такие как ASCEND (A Study of cardiovascular Events in Diabetes) [29], и VITAL (The Vitamin D and Omega-3 Trial) [30], направленные на оценку роли ω -3 ПНЖК в первичной профилактике сердечно-сосудистых исходов. В исследовании ASCEND было включено 15480 пациентов с сахарным диабетом без ССЗ, при этом применение ω -3 ПНЖК не способствовало снижению частоты развития сердечно-сосудистых событий, таких как нефатальный ИМ, инсульт, ТЭЛА (первичная конечная точка) [29].

В исследовании VITAL, в котором участвовал 25871 человек на «обычном» уровне риска ССЗ у населения, также не продемонстрировано статистически значимого снижения серьезных сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) [30].

Однако представляются важными данные о том, что в исследованиях ASCEND и VITAL установлены позитивные результаты по вторичным конечным точкам, таким как снижение риска сосудистой смертности в исследовании ASCEND и уменьшение частоты ИМ в исследовании VITAL.

10 лет назад были представлены результаты исследования OMEGA по вторичной профилактике ССЗ [31], в котором участвовал 3851 больной, перенесший острый ИМ. Оценивали эффективность применения ω -3 ПНЖК (ЭПК по 400 мг/сут в сочетании с ДГК по 380 мг/сут) в течение года. Однако применение ω -3 ПНЖК в данном исследовании по вторичной профилактике ИБС оказалось недостаточно эффективным и не влияло значимо на показатели смертности и сердечно-сосудистых осложнений [31].

STRENGTH – крупное международное исследование с «твердыми» конечными точками, в котором изучалось влияние ω -3 карбоновых кислот (ω -3 КК) у 13078 пациентов из 675 исследовательских центров 22 стран с атерогенной дислипидемией [32].

После рандомизации больные получали 4 г ω -3 КК (n=6539), или кукурузное масло в качестве контроля (n=6539) в дополнение к стандартной терапии, вклю-

чая статины. Исследование закончилось досрочно ввиду отсутствия эффективности влияния ω -3 КК по первичной конечной точке. Первичная комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульты, операция коронарного шунтирования, нестабильная стенокардия) установлена у 12% больных основной группы и у 12,2% в группе контроля.

В группе пациентов, принимавших ω -3 КК, чаще встречались желудочно-кишечные побочные эффекты (24,7%) по сравнению с контролем (14,7%), а также был значимо повышен риск развития фибрилляции предсердий (ОР 1,69; 95% ДИ 1,29-2,21; $p<0,01$) [32].

Следует полагать, что вторичные анализы полученных данных и последующие публикации по STRENGTH позволят определить место ω -3 КК как в профилактике, так и лечении больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений с гипертриглицеридемией [32].

Таким образом, результаты анализа РКИ JELIS, GISSI Prevenzione, GISSI-HF, DART, REDUCE-IT и ряда мета-анализов свидетельствуют о высокой эффективности применения ω -3 ПНЖК как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ. В то же время в менее успешных, «нейтральных» исследованиях эффективность ω -3 ПНЖК не установлена, что обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований.

В рекомендациях Европейского кардиологического общества 2021 г., по профилактике ССЗ рекомендовано использовать ω -3 ПНЖК в продуктах питания, а у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (или очень высоким) и уровнем ТГ $>1,5$ ммоль/л (135 мг/дл), несмотря на лечение статинами и изменение образа жизни, рекомендовано добавление ω -3 ПНЖК в дозе 4 г/день в комбинации со статинами (уровень доказательности IIB) [33].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике желудочковых аритмий и внезапной смерти

ССЗ являются главной причиной смерти населения всей планеты, при этом 20% пациентов умирают внезапно [34]. Частота эпизодов ВСС в популяции ежегодно составляет 1,4 на 100 тыс. населения [35]. Известно, что в большинстве случаев основными механизмами развития ВСС являются желудочковые тахикардии: желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков.

Антиаритмические эффекты ω -3 ПНЖК в наибольшей степени обусловлены их влиянием на ионные каналы мембран КМЦ. Установлено, что при ишемии миокарда мембраны КМЦ теряют защитные ω -3 ПНЖК: ЭПК и ДГК. При лечении ω -3 ПНЖК ЭПК и ДГК могут

встраиваться в поврежденные мембраны КМЦ и восстанавливают их работу, позитивно влияя на деятельность специальных ионных каналов в мембранах КМЦ, ответственных за их сократительную функцию [36]. Включение ω -3 ПНЖК в мембраны КМЦ подавляет их электрическую возбудимость и предотвращает риск развития желудочковых аритмий и возникновения ВСС.

Наибольший вклад в антиаритмическое действие ω -3 ПНЖК реализуется посредством ингибирования вольтаж-зависимых натриевых каналов и кальциевых каналов L-типа, изменения некоторых компонентов калиевых и натрий-кальциевых обменных каналов в сердце, а также осуществляется через межклеточные взаимодействия [5, 18]. Определены антиаритмические эффекты ω -3 ПНЖК, реализующиеся через ингибирование перегрузки мембран КМЦ кальцием и повышение активности «медленных» кальциевых каналов [5, 37], усиление деятельности $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы [38] и снижение активности потенциал-зависимых натриевых каналов [39].

Кроме того, имеются данные, что ω -3 ПНЖК оказывают позитивное воздействие на состояние вегетативной нервной системы, при этом нарушение ее баланса потенцируют возникновение аритмий и развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [18].

Значимый интерес представляют результаты проспективного наблюдения 21454 здоровых мужчин в рамках американского исследования «Physician's Health Study» [13]. За 17 лет наблюдения среди этих лиц зарегистрированы 94 эпизода внезапной смерти. Результаты исследования установили существование обратной взаимосвязи между концентрацией ω -3 ПНЖК в крови мужчин и частотой внезапной смерти ($p < 0,007$). Продemonстрировано, что у мужчин с высоким уровнем ω -3 ПНЖК риск возникновения внезапной смерти был значимо ниже [13]. Сопоставимые результаты были установлены и в другом проспективном американском исследовании, посвященном здоровью 84688 здоровых медицинских сестер, которые наблюдались в течение 16 лет [13]. Коронарные события и внезапная смерть развивались значимо реже среди тех женщин, которые наиболее часто питались рыбой или употребляли ω -3 ПНЖК.

Существенный интерес представляют результаты крупномасштабных клинических исследований, в которых изучали антиаритмические эффекты ω -3 ПНЖК и их влияние на прогноз, частоту желудочковых аритмий и риск ВСС. К наиболее изученным лекарственным средствам, широко используемым в реальной клинической практике, относится препарат Омакор (Abbott Laboratories, США), в состав которого включена высокая концентрация этиловых эфиров ω -3 ПНЖК (46% этилового эфира ЭПК и 38% этилового эфира ДГК). Хо-

рошая доказательная база применения ω -3 ПНЖК была установлена во многих крупных РКИ [24-26, 40]. Антиаритмические эффекты ω -3 ПНЖК были продемонстрированы в самом крупном, плацебо-контролируемом исследовании по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий и оценке влияния терапии на прогноз, в крупномасштабном итальянском исследовании GISSI-Prevenzione (Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico) [24, 25]. В исследование были включены 11324 пациента, перенесших ИМ давностью менее 3 мес. После рандомизации 5668 больных получали в дополнение к стандартной терапии ω -3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут. Средний период наблюдения составил 3,5 года. У пациентов, получавших комбинацию ω -3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) в дозе 1000 мг/сут по сравнению с группой контроля частота достижения комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный Q-ИМ и инсульт) снизилась на 15% ($p = 0,023$). Применение ω -3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут уже через 90 дней способствовало значимому снижению общей смертности на 20% ($p = 0,008$), риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 30%, нефатальных ИМ и инсульта на 20%. Наиболее существенно, на 45% ($p = 0,0006$) у этих пациентов снизился риск ВСС. Важно отметить, что протективный антиаритмический эффект Омакора реализовался рано и сохранялся в течение всего периода наблюдения, при этом уменьшение риска ВСС на 53% достигло статистической значимости уже через 4 мес от начала лечения ($p = 0,048$) [25].

Таким образом, антиаритмическое воздействие длинноцепочечных ω -3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут позитивно повлияло как на снижение общей смертности, так и на уменьшение показателей сердечно-сосудистой смертности. В наибольшей степени антиаритмические и антифибрилляторные эффекты ω -3 ПНЖК были достигнуты в снижении риска фатальных аритмий и ВСС у пациентов, ранее перенесших ИМ.

Кроме того, в крупномасштабном плацебо-контролируемом исследовании GISSI-HF показано, что прием ω -3 ПНЖК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наряду со снижением общей смертности и частоты госпитализации по сердечно-сосудистым причинам также способствовал уменьшению частоты госпитализаций, обусловленных возникновением желудочковых тахикардий на 28% [26]. Представляют существенный интерес и результаты GISSI-HF, свидетельствующие о том, что у пациентов ХСН с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором частота желудочковых аритмий, потребовавших кардиоверсии у пациентов, получавших Омакор, уменьшилась на 20%. С этими данными согласуются результаты недавно выполненной работы, в которой установлены снижение эпизодов желудочковой та-

хиаритмии и частоты срабатывания имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с ХСН ишемической этиологии, получавших ЭПК и ДГК в дозе 3,6 г/сут в течение 6 мес [41]. В то же время результаты рандомизированного исследования SOFA с участием 546 пациентов с постинфарктым кардиосклерозом, которым ранее был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, указывают только на тенденцию к улучшению выживаемости среди пациентов, получающих ЭПК и ДГК в дозе 2000 мг/сут [42]. Следовательно, пока существуют исследования, по результатам которых не продемонстрированы позитивные эффекты применения ω -3 ПНЖК, необходимо в дальнейшем проведение дополнительных генетических исследований с определением фенотипа пациента для обоснования возможности использования стандартизированных форм ω -3 ПНЖК для получения терапевтического эффекта.

Существенный антиаритмический эффект ω -3 ПНЖК был установлен в исследовании, в котором оценивали влияние терапии на риск развития фибрилляции предсердий (ФП) [43]. В исследовании Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study у 2174 мужчин в возрасте от 42 до 60 лет более высокий уровень ω -3 ПНЖК в сыворотке крови ассоциировался со снижением риска развития ФП [44]. В то же время в другом эпидемиологическом исследовании не подтверждено снижение риска развития ФП на фоне увеличения потребления ω -3 ПНЖК [45]. В конце 2021 г. были опубликованы результаты мета-анализа, посвященного оценке риска развития ФП [46]. Риск ФП оказался выше в исследованиях, в которых тестировались дозы ω -3 ПНЖК > 1000 мг/сут. Однако необходимо отметить, что с целью обеспечения кардиопротективного эффекта ω -3 ПНЖК назначается в дозе 1000 мг/сут, в случае применения которого развивается меньший риск возникновения ФП. Необходимо взвешивать пользу и риск в отношении каждого пациента индивидуально. При анализе взаимоотношения риска ФП и возникновения всех случаев смерти важно отметить, что при использовании ω -3 ПНЖК значимо снижался уровень смертности от всех причин и увеличивалась продолжительность жизни в группе ω -3 ПНЖК, что в свою очередь ассоциируется с большей вероятностью регистрации ФП, которая развивается у пациентов по мере повышения возраста [46].

Необходимость применения ω -3 ПНЖК для профилактики развития ССЗ внесены в клинические рекомендации Американской Кардиологической Ассоциации в 2017 г. В рекомендациях указано, что применение ω -3 ПНЖК целесообразно с целью вторичной профилактики ССЗ у пациентов ИБС (IIA) [47]. Преимуществами добавления ω -3 ПНЖК к стандартной антиаритмической терапии представляется доказанная

безопасность, а также их высокая эффективность в профилактике сердечно-сосудистых событий и ВСС.

Кардиопротективные эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при хронической сердечной недостаточности

ХСН является прогностически неблагоприятным и наиболее тяжелым осложнением ССЗ, ассоциируется с высокой частотой госпитализации и смерти [48]. Основными причинами смерти пациентов является прогрессирующая сердечная недостаточность и желудочковые аритмии, при этом возможности терапии аритмий и профилактики внезапной смерти у больных ХСН ограничены [49,50].

В ранее выполненных клинических работах установлена высокая эффективность и безопасность ω -3 ПНЖК в профилактике и лечении ССЗ. В исследовании GISSI Prevenzione использование препарата ω -3 ПНЖК (Омакор) способствовало значимому снижению риска внезапной смерти (на 45%), при этом позитивный эффект увеличивался по мере снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ, являясь наиболее выраженным у пациентов с систолической дисфункцией миокарда [25]. В проспективном исследовании JACC, проведенном K. Yamagishi и соавт., в котором наблюдались 57972 пациента в течение почти 13 лет, установлена отрицательная взаимосвязь между применением ω -3 ПНЖК и риском смерти от ХСН с уменьшением ОР на 42% [51].

В 2018 г. были опубликованы результаты РКИ GISSI-HF (Studio della Sopravvivenza nell' Insufficienza cardiac Heart Failure trial), с факторным протоколом, в который были включены почти 7000 больных с ХСН II-IV функционального класса (NYHA) [26]. Пациенты с ХСН независимо от этиологии и величины ФВ ЛЖ были рандомизированы в 2 группы, получавшие ω -3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут (n=3494) или плацебо (n=3481). Период наблюдения длился 3,9 лет. Первичными конечными точками были смертность от всех причин, а также смертность и частота госпитализации по поводу ССЗ. Все пациенты с ХСН получали оптимальную медикаментозную терапию (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона, диуретики и сердечные гликозиды).

Применение ω -3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут способствовало снижению смертности от всех причин на 9% (p=0,041), уменьшению комбинированного показателя общей смертности и частоты госпитализации по поводу ССЗ на 8% (p=0,009) по сравнению с действием плацебо [26]. Частота госпитализации по поводу желудочковых аритмий на фоне приема ω -3 ПНЖК снизилась на 28% (p=0,013). При выполнении анализа

в соответствии с протоколом, полностью выполненным у 5000 пациентов ХСН и придерживающихся назначенного лечения, смертность была снижена на 14% ($p=0,004$) по сравнению с плацебо. Важно отметить, что снижение абсолютного риска смерти по любой причине составило 1,8%, а число больных, которых необходимо пролечить ω -3 ПНЖК для предупреждения одного случая смерти (NNT) – 56.

В последующем были представлены результаты ряда других исследований, направленных на оценку возможных механизмов, определяющих позитивные эффекты применения ω -3 ПНЖК при ХСН. Показано, что ω -3 ПНЖК, кроме антиаритмического и антифибрилляторного потенциалов, способны улучшать состояние внутрисердечной гемодинамики и ингибировать миокардиальный стресс, таким образом опосредованно снижая риск внезапной смерти [49]. Кроме того, были представлены данные, в которых продемонстрировано позитивное влияние ω -3 ПНЖК на сократительную функцию ЛЖ и процессы ремоделирования миокарда [50,52]. При субанализе исследования GISSI-HF при динамическом изучении данных эхокардиографии у пациентов ХСН ($n=608$) в группе приема ω -3 ПНЖК был достигнут значимый подъем ФВ ЛЖ по сравнению с данными плацебо [26]. Установлено, что ФВ ЛЖ при лечении Омакором повысилась на 8,1% через 1 год, на 11,1% – через 2 года и на 11,5% через 3 года терапии.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах у 133 пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) с ФВ ЛЖ $\geq 45\%$ оценивали влияние ω -3 ПНЖК в дозе 2000 мг/сут по сравнению с плацебо на систолическую функцию ЛЖ и ремоделирование миокарда [40]. Длительность наблюдения составила 12 мес. Главным результатом этого исследования было установление того, что терапия ω -3 ПНЖК в течение 1 года улучшала параметры систолической и диастолической функции ЛЖ, а также повышала функциональный резерв у больных с неишемической ДКМП на фоне лекарственной терапии в соответствии с рекомендациями, основанными на доказательной медицине. У больных ДКМП, которые были рандомизированы в группу лечения ω -3 ПНЖК, через 12 мес наблюдалось значимое повышение ФВ ЛЖ ($+10,4 \pm 9,5\%$; $p < 0,001$) по сравнению со снижением в группе плацебо ($-5,0 \pm 3,8\%$; $p < 0,001$). Лечение ω -3 ПНЖК способствовало уменьшению размеров и объемов ЛЖ: конечного диастолического объема ЛЖ: ($-2,5\%$; $p < 0,001$) и конечного систолического объема: ($-7,5\%$; $p < 0,001$). Кроме того, лечение ω -3 ПНЖК в течение 12 мес способствовало повышению толерантности к физической нагрузке и уменьшению симптомов ХСН. При оценке влияния ω -3 ПНЖК на функциональный

резерв выявлено значимое повышение пикового VO_2 ($+6,2\%$; $p < 0,001$), а в группе лечения плацебо, напротив, наблюдалось существенное снижение этого показателя ($-4,9\%$; $p < 0,001$). Среди пациентов, получавших плацебо, через 1 год терапии у 28,8% лиц функциональный класс NYHA повышался, что указывало на ухудшение клинического состояния. В группе лиц, пролеченных ω -3 ПНЖК, у 26,9% был установлен более низкий функциональный класс NYHA, что свидетельствует о значимом улучшении функционального статуса. Существенный интерес представляют результаты исследования, в которых установлено, что при лечении ω -3 ПНЖК значимо уменьшилась частота госпитализации по поводу ХСН (6 и 30% в двух группах соответственно, $p=0,0002$) [53].

Установленные в работе доказательства повышения ФВ, сопряженного с благоприятным ремоделированием ЛЖ, согласуются с данными экспериментальных исследований. Так, на модели идиопатической ДКМП у сирийских хомячков длительная терапия ω -3 ПНЖК способствовала улучшению сократительных свойств сосочковой мышцы и повышению числа соединительных мостиков актомиозина [54,55]. В другой работе у здоровых крыс длительный прием ω -3 ПНЖК после наложения бандажа аорты предупреждал увеличение параметров конечного систолического и конечного диастолического объемов ЛЖ, а также предотвращал снижение скорости циркуляторного укорочения волокон миокарда и уменьшения ФВЛЖ [52]. Кроме того, показано, что исходный уровень фактора некроза опухоли альфа являлся одним из двух независимых предикторов подъема ФВ ЛЖ, обусловленного использованием ω -3 ПНЖК [56]. Активная терапия с применением Омекора существенно уменьшала уровни провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 1 и 6) в крови, что согласуется с данными других экспериментальных работ, свидетельствующих о том, что добавление в пищу ЭПК и/или ДГК значимо ингибирует иммуновоспалительные реакции [40,53-56].

Эти протективные противовоспалительные эффекты ω -3 ПНЖК, реализующиеся при ХСН, по-видимому, взаимосвязаны с повышением содержания адипонектина в крови [52], а также обусловлены модуляцией факторов транскрипции Каппа В [16]. Кроме того, имеются данные, что противовоспалительная функция ω -3 ПНЖК и их активных метаболитов взаимосвязана с активацией лигандов рецепторов пероксисомных пролифераторов (PPAR – α , γ) [17], которые обнаружены в сердце [3,6].

Существенный интерес представляют результаты ряда экспериментальных исследований, в которых продемонстрирована активация PPAR- γ , индуцированная под влиянием приема ЭПК и/или ДГК [57], и со-

проводящаяся уменьшением гипертрофии миокарда, а также снижением конечного систолического и диастолического объемов ЛЖ на фоне гиперэкспрессии адипонектина и ингибирования активности провоспалительных цитокинов [3,52,56,57]. Важно отметить, что биохимические, иммунологические и гемодинамические эффекты, зарегистрированные ранее под влиянием применения ω -3 ПНЖК в экспериментальных исследованиях, впоследствии были подтверждены в клинических работах у больных ХСН [58,59]. Обоснованием позитивных гемодинамических эффектов ω -3 ПНЖК и их протективного воздействия на сократительную функцию ЛЖ и ремоделирование миокарда при ХСН явились также результаты плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке влияния препарата ω -3 ПНЖК (Омакор) на систолическую функцию ЛЖ и функциональную способность миокарда у больных ДКМП с ХСН [40]. Дополнительный протективный эффект ω -3 ПНЖК при ХСН может быть также обусловлен улучшением функции эндотелия за счет влияния на синтез оксида азота со значимым повышением эндотелий-зависимой вазодилатации и снижением вазоконстрикторных реакций [60].

Таким образом, применение препаратов ω -3 ПНЖК может показывать благоприятные гемодинамические и антиаритмические эффекты, а также способно позитивно влиять на многочисленные патофизиологические нарушения, лежащие в основе нарушений сократительной функции миокарда и прогрессирования процессов ремоделирования ЛЖ, развивающихся при ХСН.

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества 2020 г. по ХСН рекомендовано использовать ω -3 ПНЖК пациентам с ХСН, находящимся на стандартной терапии бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента/блокаторами рецепторов ангиотензина II/вальсартан

+сакубитрил, антагонистами альдостерона и диуретиками для улучшения прогноза (уровень доказательств IIb B) [48].

Следовательно, ω -3 ПНЖК могут дополнить арсенал эффективных лекарственных средств, способных улучшить качество жизни и прогноз пациентов с ХСН.

В настоящее время в России в качестве лекарственного средства зарегистрирован единственный стандартизированный по качеству и количественному составу препарат высокоочищенных ω -3 ПНЖК с оптимальной пропорцией ЭПК (46%) и ДГК (38%) – Омакор, который зарегистрирован в большинстве стран Евросоюза и поддержан Администрацией США по контролю за пищевой продукцией и лекарственными средствами (Food and Drug Administration).

Закключение

Доказательная база ω -3 ПНЖК, широко представленная в российских и международных рекомендациях, включает крупные РКИ (GISSI Prevenzione, GISSI-HF, JELIS и PEDUCE-IT), в которых продемонстрированы эффективность и безопасность различных по составу ω -3 ПНЖК у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, больных ХСН и ранее перенесенным ИМ, у больных с аритмиями, сахарным диабетом и атерогенной дислипидемией (уровень доказательств IIaB), а также возможность использования в первичной и вторичной профилактике ИБС у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Отношения и Деятельность. Публикация статьи поддержана компанией Эбботт Лэбораториз, что не повлияло на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities. The publication of the article is supported by Abbott Laboratories, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Russia in numbers 2019. Brief statistical collection. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.) [Россия в цифрах 2019. Краткий статистический сборник. М.: Росстат; 2019].
2. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. Eur Heart J. 2017;38(41):3056-65. DOI:10.1093/eurheartj/ehx 515.
3. Gilyarevsky SR. The effectiveness of the use of omega-3 polyunsaturated fatty acids for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: the current state of the problem. Pharmateca 2010;(20):11-9 (In Russ.) [Гиларевский С.Р. Эффективность применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние проблемы. Фарматека. 2010;(20):11-9].
4. Govorin AV, Filev AP. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with cardiovascular diseases. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(1):95-102 (In Russ.) [Говорин А.В., Филев А.П. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(1):95-102]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-1-95-102.
5. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. The value of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of cardiac arrhythmias. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(3):498-502 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике нарушений сердечного ритма. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(3):498-502]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-01.
6. Podzolkov VI, Pisarev MV. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of cardiovascular risk. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):86-94 (In Russ.) [Подзолков В.И., Писарев М.В. Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в управлении сердечно-сосудистым риском. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2020;19(3):86-94]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2589.
7. Susekov AV. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and atherosclerosis. Kardiologiya. 2021;61(6):88-96 (In Russ.) [Сусеков А.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты у больных с гипертриглицеридемиями и атеросклерозом. Кардиология. 2021;61(6):88-96]. DOI:10.18087/cardio.2021.6. n 1578.
8. Lee JH, O'Keefe H, Lavie C, et al. Omega-3 fatty acids for cardioprotection. Mayo Clin Proc. 2008;83(3):324-32. DOI:10.4065/83.3.324.
9. Newman WP, Middaugh JA, Roger DR. Atherosclerosis in Alaska Natives and non-natives. The Lancet. 1993;341(8852):1056-7. DOI:10.1016/0140-6736(93)92413-N.
10. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernivik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. Acta Med Scand. 1980;208(5):401-6. DOI:10.1111/j.0954-6820.1980.tb01221.x.
11. Bang HO, Dyerberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. In: Draper H., ed. Advances in Nutrition Research. New York, NY: Plenum Press; 1980. P. 1-22. DOI:10.1007/978-1-4757-4448-4_1.
12. Middaugh JP. Cardiovascular deaths among Alaskan Natives, 1980-1986. Am J Public Health. 1990;80(3):282-5. DOI:10.2105/AJPH.80.3.282.

13. Aronov DM. The place of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of atherosclerosis and coronary heart disease. Russian Medical Journal. 2006;20(272):1418-22. (In Russ.) [Аронов Д.М. Место омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении атеросклероза и ИБС. Рус-ский Медицин-ский Журнал. 2006;20(272):1418-22].
14. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. J Am Coll Cardiol. 2011;58(20):2047-67. DOI:10.1016/j.jacc.2011.06.063.
15. Sulimov V, Koppato P, Halcox U, et al. The use of N-3 Polyunsaturated fatty acids 90% (Oma-cor) for the treatment and prevention of cardiovascular diseases. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;7(1):103-6. (In Russ.) [Сулимов В., Коппато Р., Халкокс Ю. и др. Применение N-3 Полиненасыщенных жирных кислот 90% (Омакор) для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011;7(1):103-6].
16. De Wintner MPJ, Kanters E, Kraal G, et al. Nuclear Factor κ B Signaling in Atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(5):904-14. DOI:10.1161/01.ATV.0000160340.72641.87.
17. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid. Eicosapentaenoic Acid. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(5):1135-47. DOI:10.1161/ATVBAHA.119.313286.
18. Kislyak OA, Starodubova AV. Modern views on the possibilities of using ethyl esters of w-3 - polyunsaturated fatty acids 90% in the treatment and prevention of cardiovascular diseases and CHF. Atmosphere. Cardiology News. 2011;(3):28-32. (In Russ.) [Кисляк О.А., Стародубова А.В. Современные взгляды на возможности применения этиловых эфиров w-3 – полиненасыщенных жирных кислот 90% в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и ХСН. Атмосфера. Новости кардиологии. 2011;(3):28-32].
19. Li G, Sun H, Zhang X, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultrarapid delayed rectifier K⁺ currents and Na⁺ current in human atrial myocytes. Cardiovasc Res. 2009;81(2):286-93. DOI:10.1093/cvr/cvn322.
20. Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? Eur Heart J. 2012;33(4):436-43. DOI:10.1093/eurheartj/ehr362.
21. Harris WS, Poston WC, Haddock CK. Tissue n-3 and n-6 fatty acids and for coronary heart disease events. Atherosclerosis. 2007;193(1):1-10. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.018.
22. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. The Lancet. 2007;369(9567):1090-8. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60527-3.
23. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). Lancet. 1989;2(8666):757-61. DOI:10.1016/S0140-6736(89)90828-3.
24. Dietary Supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet. 1999;354(9177):447-55.
25. Marchioli R. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction: Time-Course Analysis of the results Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI) – Prevenzione. Circulation. 2002;105(16):1897-903. DOI:10.1161/01.CIR.0000014682.14181.F2.
26. GISSI-HF investigators; Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (The GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372(9645):1223-30. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
27. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. New Engl J Med. 2019;380(1):11-22. DOI:10.1056/NEJMoa1812792.
28. Sekikawa A, Cui C, Sugiyama D, et al. Effect of High-Dose Marine Omega-3 Fatty Acids on Atherosclerosis: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Nutrients. 2019;11(11):2599. DOI:10.3390/nu11112599.
29. ASCEND Study Collaboration Group; Bowdman L, Maffham M, Weleaszko K, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1540-50. DOI:10.1056/NEJMoa1804989.
30. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. N Engl J Med. 2019;380(1):23-32. DOI:10.1056/NEJMoa1811403.
31. Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a Randomized, Placebo-Controlled Trial to Test the effect of Highly Purified Omega-3 Fatty Acids on top of Modern Guideline-Adjusted Therapy after myocardial Infarction. Circulation. 2010;122(21):2152-9. DOI:10.1161/CirculationAHA.110.948562.
32. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(22):2268-80. DOI:10.1001/jama.2020.22258.
33. Visseren FLJ, Mach F, Smulders VM, et al. ESC Scientific Document Group; ESC National Cardiac Societies. 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
34. Puri SG, Blomstrom-Lundqvist C. 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. Eur Heart J. 2015;36(41):2757-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehv445.
35. Niemeijer MN, van den Berg ME, Leening MJ, et al. Declining incidence of sudden cardiac death from 1990-2010 in a general middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study. Heart Rhythm. 2015;12(1):123-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.09.054.
36. Ander VP, Mc Dugasquier C, Prociuk MA, Pierce GN. Polyunsaturated fatty acids and their effects on cardiovascular disease. Exp Clin Cardiol. 2003;8(4):164-72.
37. Leaf A, Xiao Y, Kang J, Billman G. Membrane effects of the n-3 fish oil fatty acids, which prevent fatal ventricular arrhythmias. J Member Biol. 2005;206(2):129-39. DOI:10.1007/s00232-005-0789-9.
38. Oh D, Talukdar S, Bae E, et al. GPR 120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. Cell. 2010;142(5):687-98. DOI:10.1016/j.cell.2010.07.041.
39. Li G, Sun H, Zhang X, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultrarapid delayed rectifier K⁺ currents and Na⁺ current in human atrial myocytes. Cardiovasc Res. 2009;81(2):286-93. DOI:10.1093/cvr/cvn322.
40. Nodari S, Triggini M, Campia U, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2011;57(7):870-9. DOI:10.1016/j.jacc.2010.11.017.
41. Weisman D, Beinart R, Erez A, et al. Effect of supplemented intake of omega-3 fatty acids on arrhythmias in patients with ICD: fish oil therapy may reduce ventricular arrhythmia. J Interv Card Electrophysiol. 2017;49(3):255-61. DOI:10.1007/s10840-017-0267-1.
42. Cleland IG, Coletta AP, Lammiman M, et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology meeting 2005: CARE-HF extension study, ESSENTIAL, CIBIS-III, S-ICD, ISSUE-2, STRIDE-2, SOFA, IMAGINE, PREAMI, SIRIUS-II and ACTIVE. Eur J Heart Fail. 2005;7(6):1070-5. DOI:10.1016/j.ejheart.2005.09.006.
43. Refell JA, Mc Donald A. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids. Am J Cardiol. 2006;98(4A):50-61. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.12.027.
44. Harris WS. The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. Am J Clin Nutr. 2008;87(6):1997S-2003S. DOI:10.1093/ajcn/87.6.1997S.
45. Berry J, Possman R, Prineas SR, et al. Fish and omega-3 fatty acid and incident atrial fibrillation: the women's Health initiative. Am J Cardiol. 2010;105(6):844-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.11.039.
46. Samuel M, Nattel S. Fish Oil Supplements May Increase the Risk for Atrial Fibrillation. What Does This Mean? Circulation. 2021;144(25):1991-4. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057464.
47. Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory from the American Heart Association. Circulation. 2017;135(15):e867-e884. DOI:10.1161/CIR.0000000000000482.
48. Russian Society of Cardiology. 2020. Clinical practice guidelines for chronic heart failure. Russian Society of Cardiology. 2020;25(11):43. (In Russ.) [Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации, 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
49. Belenkov YuN, Mareev VYu, Arutyunov GP, et al. The agreed opinion of experts on the role of ethyl esters of w-3 polyunsaturated fatty acids 90% for the treatment and prevention of CHF. Journal of Heart Failure; 2011;4(66):244-6. (In Russ.) [Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., и др. Согласованное мнение экспертов о роли этиловых эфиров w-3 полиненасыщенных жирных кислот 90% для лечения и профилактики ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;4(66):244-6].
50. Ghio S, Scelsi L, Latini R, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. Eur J Heart Fail. 2010;12(12):1345-53. DOI:10.1093/eurjhf/hfq172.
51. Vamagishi K, Iso H, Date C, et al. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC Study. J Am Coll Cardiol. 2008;52(12):988-96. DOI:10.1016/j.jacc.2008.06.018.
52. Duda MK, O'Shea KM, Lei B, et al. Dietary supplementation with omega-3 PUFA increases adiponectin and attenuates ventricular remodeling and dysfunction with pressure overload. Cardiovasc Res. 2007;76(2):303-10. DOI:10.1016/j.cardiores.2007.07.002.
53. Mehra MR, Lavie CJ, Ventura HO, Milani RV. Fish oils produce anti-inflammatory effects and improved body weight in severe heart failure. J Heart Lung Transplant. 2006;25(7):834-38. DOI:10.1016/j.healun.2006.03.005.
54. Bersch-Ferreira AC, Sampaio GR, Gehring MO, et al. Association between polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease. Nutrition. 2017;37:30-6. DOI:10.1016/j.nut.2016.12.006.
55. Varquiu R, Littarru GP, Franchini M, et al. Enhancement of shortening velocity, power, and actomyosin cross-bridge (CB) kinetics following long-term treatment with propionyl-L-carnitine, coenzyme-Q10 and omega-3 fatty acids in BIO TO-2 cardiomyopathic Syrian hamsters papillary muscle. Biofactors. 2010;36(3):229-39. DOI:10.1002/biof.95.
56. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. Circ Res. 2005;96(9):939-49. DOI:10.1161/01.RES.0000163635.62927.34.
57. Neschen S, Morino K, Rossbacker JC, et al. Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-dependent mechanism in mice. Diabetes. 2006;55(4):924-28. DOI:10.2337/diabetes.55.04.06.db05-0985.
58. Duda MK, O'Shea KM, Tintinu A, et al. Fish oil, but not flaxseed oil, decreases inflammation and prevents pressure overload-induced cardiac dysfunction. Cardiovasc Res. 2009;81(2):319-27. DOI:10.1093/cvr/cvn310.
59. Duda MK, O'Shea KM, Stanley WC. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the treatment of heart failure mechanisms and clinical potential. Cardiovasc Res. 2009;84(1):33-41. DOI:10.1093/cvr/cvp169.
60. Wang Q, Liang X, Wang L, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. Atherosclerosis. 2012;221(2):536-43. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.006.

About the Authors / Сведения об авторах:

Закирова Аляра Нурмухаметовна [Alyara N. Zakirova]
eLibrary SPIN 2224-2179, ORCID 0000-0001-7886-2549

Закирова Нэлли Эриковна [Nelli E. Zakirova]
eLibrary SPIN 9132-7358, ORCID 0000-0002-5462-4885

Применение левосимендана при лечении сердечной недостаточности, и его потенциальные органопротективные эффекты

Лебедева Н.Б., Чеснокова Л.Ю.*

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

Цель настоящего обзора – осветить современные аспекты применения левосимендана как последнего из вошедших в клиническую практику инотропных средств для лечения сердечной недостаточности. В обзоре рассматриваются механизмы действия, основные гемодинамические эффекты, базовые испытания левосимендана, которые легли в основу современных рекомендаций по его применению, а также последние клинические и экспериментальные исследования органопротективных эффектов препарата. Массив накопленных данных свидетельствует о том, что левосимендан обладает вероятным потенциалом в качестве средства для лечения сердечной недостаточности, в том числе, при низкодозовом и амбулаторном применении, а также дополнительными церебропротективными и нефропротективными возможностями, что требует подтверждения в крупномасштабных рандомизированных клинических исследованиях.

Ключевые слова: левосимендан, сердечная недостаточность, органопротективный эффект.

Для цитирования: Лебедева Н.Б., Чеснокова Л.Ю. Применение левосимендана при лечении сердечной недостаточности и его потенциальные органопротективные эффекты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):218-224. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-12.

The Use of Levosimendan for the Treatment of Heart Failure and its Potential Organoprotective Effects

Lebedeva N.B., Chesnokova L.Yu.*

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

The review article is aimed at providing a recent update on the use of levosimendan, an inotropic drug in current use for the treatment of heart failure. The review discusses its mechanisms of action, main hemodynamic effects, clinical trials and obtained evidences that have formed the basis of the current guidelines on its use, as well as the latest clinical and experimental trials evaluating its organ-protective effects. Conclusion: levosimendan has a promising potential for treating heart failure, prescribed even in low doses, and may be regarded as a drug with cerebroprotective and possible nephroprotective effects, requiring further large randomized clinical trials.

Key words: levosimendan, heart failure, organoprotective effect.

For citation: Lebedeva N.B., Chesnokova L.Yu. The Use of Levosimendan in the Treatment of Heart Failure and its Potential Organoprotective Effects. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):218-224. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-12.

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

Введение

Несмотря на достижения медицины, проблема лечения острой и декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН) по-прежнему остается нерешенной в современной кардиологии [1,2]. Пациенты с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ < 40%) составляют группу особенно высокого риска летального исхода и требуют пристального внимания [3,4].

Медикаментозная терапия компенсированной сердечной недостаточности с низкой ФВ ЛЖ, направленная на профилактику острой декомпенсации и увеличение продолжительности жизни, основана на применении препаратов, обладающих абсолютно доказанным влиянием на прогноз по результатам многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ) (класс доказательности IA) [2,3]. Однако, если говорить

о медикаментозной терапии острой сердечной недостаточности (ОСН), то имеющаяся доказательная база очень скудна и арсенал терапевтических средств уже давно не пополняется [3,4]. По-прежнему, как и в прошлом веке, терапевтическое лечение ОСН или декомпенсированной ХСН основано на двух основных принципах: инотропной стимуляции сердца и разгрузке сердца [5].

Современные инотропные средства по механизму действия и электрофизиологическим свойствам подразделяют на классы: стимуляторы β -адренорецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы, прямые активаторы аденилатциклазы, модуляторы кальциевых каналов L-типа, сердечные гликозиды, препараты, усиливающие трансмембранный приток натрия, препараты, повышающие чувствительность миофиламентов к кальцию, препараты, удлиняющие реполяризацию. Однако из-за побочных эффектов и неблагоприятного влияния на прогноз многие из них не применяются в клинической практике.

Received/Поступила: 17.02.2020

Accepted/Принята в печать: 19.03.2020

Место левосимендана в ряду инотропных препаратов

Существующие инотропные препараты позволяют значительно увеличить сократимость миокарда, что приводит к стабилизации гемодинамики в остром периоде, но существенно ухудшает последующую выживаемость пациентов [3,5,6]. Таким образом, использование этой группы препаратов существенно ограничено при сердечной недостаточности, особенно, на фоне острого инфаркта миокарда (ИМ). Единственным инотропным средством, как минимум не показавшим неблагоприятного влияния на прогноз, а возможно, и повышающим выживаемость пациентов, является сенситизатор кальция левосимендан [6,7].

Важным фактором, определяющим кровоснабжение и состояние всех тканей и органов, является инотропная функция миокарда, которая обусловлена взаимодействием сократительных белков и кальция. Увеличив скорость поступления кальция в кардиомиоциты в систолу или повысив чувствительность миофиламентов к кальцию, можно усилить сократительную работу сердца. Левосимендан – это первый в своем классе инотропный препарат с подобным механизмом действия, впервые одобренный для применения в 2000 г. [8].

В литературе изложены инотропный, вазодилатирующий и кардиопротективный эффекты левосимендана [9-11]. Уникальность левосимендана заключается в сочетании инотропных и вазодилатирующих свойств.

Механизмы действия левосимендана

Основным механизмом действия левосимендана является сенситизация сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию. В начале систолы левосимендан избирательно связывается с насыщенным кальцием сердечным тропонином С и стабилизирует его конформацию, что запускает сокращение миофибрилл. Под действием левосимендана продлевается связь поперечных миозиновых мостиков с актином, вследствие чего растет количество связей в единицу времени на единицу объема миофибрилл, в результате сила мышечного сокращения увеличивается [12].

Кроме того, левосимендан способствует открытию АТФ-чувствительных калиевых каналов в гладкомышечных клетках артерий и вен и тем самым улучшается коронарный и церебральный кровоток за счет вазодилатации, снижается преднагрузка и постнагрузка на миокард, косвенно улучшается диастолическая функция ЛЖ. Возникающее улучшение кровоснабжения миокарда кислородом особенно важно в условиях ишемии [8,10,13].

Доказано, что левосимендан, с учетом дозы и скорости введения, снижает давление заклинивания в легочных капиллярах за счет повышения ФВ ЛЖ, сни-

жения конечно-систолического и конечно-диастолического объемов левого желудочка [8]. На фоне введения левосимендана происходит повышение частоты сердечных сокращений, снижение общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления [8,11]. При сравнении препарата с вазопрессорами, в частности добутамином, левосимендан в большей степени увеличивает сердечный выброс [14].

Таким образом, к основным клиническим эффектам левосимендана относятся: улучшение гемодинамики без повышения потребления кислорода, нивелирование симптомов сердечной недостаточности, снижение нейрорегуляторной активации, в частности уровня натрий-уретического пептида [8,11].

Основные завершённые рандомизированные клинические исследования левосимендана

Основные исследования, посвященные нормативной клинической разработке левосимендана, включали около 3500 пациентов с острой декомпенсацией ХСН и представлены в табл. 1. Перед началом инфузии нагрузочная доза левосимендана составила 3-36 мкг/кг [16-19].

В регистре ALARM-HF (Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment, Международное обзорное исследование стандартного лечения острой сердечной недостаточности) изучали эффективность левосимендана при ОЧН в восьми странах [16]. Результаты анализа показали, что у пациентов, получавших инотропные средства внутривенно (25,9%), отмечена более высокая внутрибольничная смертность в сравнении с пациентами, не получавшими инотропных средств (25,9% и 5,2% соответственно, $p < 0,001$). При этом проведенный далее сравнительный анализ результатов введения катехоламинов или левосимендана показал, что применение последнего, напротив, приводило к статистически значимому снижению риска внутрибольничной летальности (отношение рисков [ОР] 0,25; 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,07-0,85) [16].

В РКИ RUSSLAN (Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct) изучалась безопасность левосимендана при ОЧН вследствие ИМ [17]. В исследование включались пациенты в течение 5 дней после ИМ ($n=504$), которые затем рандомизировались в группы левосимендана или плацебо. В течение 6 мес смертность в группе пациентов, получавших левосимендан, была ниже.

В исследовании LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine) с включением 203 пациентов с ХСН ишемической или неишемической этиологии со сниженной ФВ ЛЖ проводилось сравнение левосимендана с до-

Table 1. Basic studies of levosimendan

Таблица 1. Основные исследования по изучению левосимендана

Исследование	Доза* (мкг/кг/мин); время инфузии (часы)	Препарат сравнения	Диагноз/ФК НУНА	Конечная точка	Результат
Исследование эскалации дозы [13]	0,1-0,4 мкг/кг/мин; 24 или 48 ч	Плацебо	ХСН/III-IV	Гемодинамические эффекты	Гемодинамические эффекты левосимендана сохранились во время 48-часовой непрерывной инфузии и не менее 24 ч после прекращения
Nieminen M.S. и соавт. [15]	0,05-0,6 мкг/кг/мин; 24 ч	Плацебо/ добутамин	ХСН/III	Гемодинамические эффекты (увеличение УО на 15% и более; снижение ДЗЛК $\geq$ 25%; увеличение СВ $\geq$ 40% (при изменении ЧСС $<$ 20%))	Дозирование левосимендана хорошо переносилось и приводило к благоприятным гемодинамическим эффектам
RUSLAN [18]	0,1-0,4 мкг/кг/мин; 24 ч	Плацебо	ОСН/ОИМ	Безопасность	Левосимендан не вызывал гипотонию или ишемию и снижал риск ОСН и смерти у пациентов с левожелудочковой недостаточностью, осложняющей ОИМ
LIDO [19]	0,1-0,2 мкг/кг/мин; 24 ч	Добутамин	ХСН/III-IV	Гемодинамические эффекты	Левосимендан улучшал гемодинамические показатели более эффективно, чем добутамин.
SURVIVE [21]	0,1-0,2 мкг/кг/мин; 24 ч	Добутамин	ХСН/IV	Летальность	Левосимендан может быть лучше добутамина для лечения пациентов с ХСН во время госпитализации
REVIVE I [22]	0,1-0,2 мкг/кг/мин; 24 ч	Плацебо	ХСН/IV	Клиническая комбинированная	Положительная оценка приемлемости комбинированной конечной точки
REVIVE II [23]	0,1-0,2 мкг/кг/мин; 24 ч	Плацебо	ХСН/IV	Клиническая комбинированная	Левосимендан обеспечивал быстрое и стойкое уменьшение симптомов ОСН

Во всех исследованиях нагрузочная доза (3-36 мкг/кг) предшествовала непрерывной инфузии

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОСН – острая сердечная недостаточность, ОИМ – острый инфаркт миокарда, УО – ударный объем, ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров, СВ – сердечный выброс, ЧСС – частота сердечных сокращений

бутамином. Были выявлены преимущества левосимендана по влиянию на смертность, сохранявшиеся в течение 6 мес после инфузии [18]. Однако эти данные в обоих исследованиях были получены ретроспективно, и изначально их оценка не планировалась, таким образом, полученные результаты не нашли отражения в клинических рекомендациях.

Первым клиническим исследованием, специально спланированным для оценки влияния левосимендана на смертность через 1, 6 и 12 мес после введения, стало РКИ CASINO (Calcium Sensitizer or Inotrope or None on Low Output Heart Failure), в которое включались пациенты с ХСН и ФВ ЛЖ $<$ 35% [18]. Это исследование было прекращено досрочно после включения 299 пациентов в связи с явными преимуществами левосимендана по сравнению с плацебо – смертность в течение 6 мес составила 15,3% против 39,6% ($p=0,04$). Однако малое число включенных больных, большое количество выбывших послужили существенными ограничениями проведенного исследования.

В последующем, несмотря на то, что мета-анализ небольших исследований показал, что левосимендан связан с лучшим результатом, чем добутамин, более крупные исследования REVIVE I, II (Randomized Multi-center Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) и SURVIVE (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) не подтвердили полученные ранее результаты [20, 21].

В исследовании SURVIVE при анализе подгрупп пациентов с острой декомпенсацией ХСН, получавших бета-адреноблокаторы и левосимендан, показатели смертности в сравнении с добутином были меньше, что послужило основанием для присвоения рекомендации класса IIb в пользу левосимендана [3, 20].

Особенности левосимендана, лежащие в основе перспектив его дальнейшего применения в кардиологии

Важным аспектом применения левосимендана является длительное сохранение инотропного эффекта

за счет образования активного метаболита, а также экспериментальные данные о его положительном влиянии на сердечное ремоделирование и апоптоз кардиомиоцитов, что получило свое подтверждение в клинике [8,22]. Так, в одном из последних исследований влияния левосимендана на клиническое состояние, структуру камер сердца и функцию сердца у больных с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ в период острой декомпенсации ХСН было показано улучшение систолической и диастолической функций ЛЖ, которое сохранялось в течение 6 мес [22]. Подобные механизмы могут лежать в основе потенциального положительного влияния лекарственных средств (ЛС) на выживаемость пациентов с ОСН.

При ИМ особым обоснованием для назначения левосимендана служит его кардиопротективный эффект и влияние на зоны ишемизированного и «оглушенного» миокарда, что связано с открытием АТФ-чувствительных калиевых каналов в митохондриях кардиомиоцитов [10]. В условиях острой ишемии и повреждения миокарда особенно важно, что применение левосимендана не сопровождается увеличением концентрации внутриклеточного кальция и повышением потребления кислорода, не приводит к изменениям миокардиальной электрофизиологии и сердечного ритма [8,10,24].

Способность левосимендана положительно влиять на «оглушенный» миокард была доказана в двойном слепом РКИ, которое было проведено у пациентов с острым ИМ [25]. Введение левосимендана через 10 мин после успешного чрескожного коронарного вмешательства привело к улучшению функции «оглушенного» миокарда, что было подтверждено статистически значимым уменьшением числа зон гипокинеза в стенке ЛЖ по сравнению с плацебо ($p=0,016$) [25]. Кардиопротективный эффект левосимендана в будущем может найти свое применение для обеспечения прекардионирования миокарда. Так, в проспективном слепом экспериментальном лабораторном исследовании сердец самцов крыс Wistar было доказано, что левосимендан обеспечивает прекардионирование миокарда путем активации митохондриальных многоцепочечных Ca^{2+} -чувствительных калиевых каналов и приводит к уменьшению размера ИМ. В контрольной группе животных, которым не вводился левосимендан, размер инфаркта составил $58 \pm 7\%$, а введение препарата уменьшило размер ИМ до $30 \pm 7\%$ ($p < 0,05$) [26].

Крупный мета-анализ влияния левосимендана на жесткие конечные точки показал, что у пациентов с признаками ХСН в анамнезе показатели смертности были ниже в подгруппе с низкодозовым введением препарата ($p=0,046$) [27]. Следовательно, применяемые дозы левосимендана могут существенно влиять на результаты исследований. В связи с этим в последнее

время особое внимание уделяется изучению эффективности низких доз левосимендана и продолжительности лечения. С этой целью в 2019 г. началось многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование LEODOR (Repetitive Levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure, Повторные инфузии левосимендана для пациентов с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью) с тремя группами пациентов, направленное на изучение эффективности и безопасности прерывистой терапии левосименданом [28]. Основные особенности LEODOR включают использование двух схем лечения (6-часовая непрерывная инфузия со скоростью 0,2 мкг/кг/мин каждые 2 нед или в виде 24-часовой непрерывной инфузии со скоростью 0,1 мкг/кг/мин каждые 3 нед) по сравнению с плацебо в течение 12 нед. В исследовании запланирован анализ следующих первичных конечных точек: время до наступления смерти или срочной трансплантации сердца, имплантации желудочкового поддерживающего устройства; время до декомпенсации ХСН, требующей внутривенной вазоактивной терапии; усредненное по времени изменение концентрации N-концевого мозгового натрийуретического пептида. Результаты исследования пока не представлены.

Таким образом, несмотря на отсутствие убедительного доказанного влияния левосимендана на смертность в крупных РКИ, в настоящее время имеется достаточно оснований для вывода о том, что данное инотропное средство, в отличие от других, как минимум, не ухудшает выживаемость пациентов с острой декомпенсацией ХСН и ОСН, в том числе, и на фоне острого ИМ [6,7,24]. Показанная в исследованиях безопасность применения левосимендана нашла свое отражение в консенсусах как Американского, так и Европейского кардиологических сообществ, рекомендующих его использование при острой и прогрессирующей сердечной недостаточности [2,29].

Применение левосимендана в кардиохирургии

Еще одно место применения левосимендана в кардиологии – кардиальная и некардиальная хирургия, где он успешно применяется в качестве кардиопротективной инотропной терапии с целью оптимизации течения послеоперационного периода и профилактики прогрессирования ХСН при наличии сниженной ФВ ЛЖ [30,31]. Доказано, что при выполнении коронарного шунтирования больным с острым коронарным синдромом введение левосимендана способствует ускорению восстановления сократительной способности миокарда и улучшению показателей кислородного бюджета при снижении необходимой для поддержания кровообращения дозы добутина почти в 3 раза

[32]. Федорова М.В. и соавт. показали, что больным с низкой ФВ ЛЖ, которых готовят к операции коронарного шунтирования, введение левосимендана за 2-3 сут до вмешательства позволяет существенно сократить сроки пребывания в отделении реанимации, снизить риск неврологических осложнений и расчетный риск летальных исходов [32]. В анестезиологии левосимендан успешно применяется для фармакологической кардиопротекции при реперфузии изолированного сердца [33].

Мета-анализ 12 РКИ (n=1867) по применению левосимендана в предоперационном периоде кардиологических вмешательств у пациентов с ФВ ЛЖ < 50% подтвердил снижение смертности на фоне введения данного препарата (ОР 0,50; 95% ДИ 0,30-0,81, p=0,005) [34].

Возобновлению интереса к левосимендану в последние годы способствовала публикация ряда обширных мета-анализов, которые обосновывают необходимость проведения крупного РКИ [7, 27, 35-37]. Так, в мета-анализе 2016 г., включившем в себя все исследования применения левосимендана при острой декомпенсации ХСН, прогрессирующей сердечной недостаточности, правожелудочковой сердечной недостаточности, кардиогенном шоке, септическом шоке, кардиальных и некардиальных хирургических вмешательствах (всего 6 тыс. пациентов), было показано, что, независимо от клинической ситуации, левосимендан демонстрировал преимущества по влиянию на смертность. В 3 из 25 исследований эти тенденции не достигли статистической значимости, тогда как в 22 из 25 статистически значимые различия по влиянию на смертность были достигнуты [35].

Повторяющееся или прерывистое применение левосимендана при прогрессирующей ХСН

Обновленные результаты мета-анализа 2017 г. свидетельствуют о том, что повторное или прерывистое введение левосимендана при прогрессирующей ХСН связано со статистически значимым снижением смертности при длительном наблюдении: 16% (из 257 пациентов умер 41) в группе левосимендана против 21,5% (из 181 пациента умерло 39) в контрольной группе (ОР 0,54; 95% ДИ 0,32-0,91; p=0,02) [7]. Мета-анализ S. Bhattacharjee с соавт. открывает возможности применения левосимендана при септическом шоке [36], а мета-анализы X. Zhou [34] и K.T. Ng с соавт. [37] обосновывают перспективы его применения в кардиохирургии.

Кроме того, в 2018 г. было проведено исследование RELEVANT-HF по применению ЛС при стабильной тяжелой ХСН в амбулаторной практике. Включено 189 пациентов с ХСН III-IV ФК (NYHA), с ≥ 2 госпитализа-

циями в связи с ХСН или неотложными визитами в предыдущие 6 мес и с систолической дисфункцией миокарда [38]. В этом небольшом многоцентровом РКИ изучалась эффективность и безопасность плановых повторяющихся 24-часовых инфузий левосимендана в индивидуальных дозах (0,05-0,2 мкг/кг/мин) без предшествующего болюса каждые 3-4 нед на амбулаторном этапе. Было показано, что левосимендан хорошо переносится и ассоциируется с последующей более низкой частотой острой декомпенсации ХСН и снижением общей продолжительности пребывания в стационаре в течение 6 мес [38]. Кохрейновский обзор также показал, что повторяющееся или прерывистое введение левосимендана у пациентов с ХСН в амбулаторных условиях было связано со снижением частоты повторных госпитализаций через 3 мес: 16% против 35% без введения препарата (ОР 0,40, 95% ДИ 0,27-0,59, p<0,001) [39].

Дополнительные возможности левосимендана, обусловленные его плейотропными гемодинамическими и органопротективными эффектами

В последнее время появляются работы по влиянию левосимендана на функцию других органов. Так, в исследовании М.В. Ледяховой с соавт. изучалось влияние левосимендана на функцию почек у пациентов с острой декомпенсацией ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (в среднем 25%) [40]. Было показано, что на фоне 24-часовой инфузии ЛС статистически значимо увеличилась скорость клубочковой фильтрации с 65,4 [45,2; 99,2] мл/мин/1,73м² исходно до 79,0 [66,3; 93,1] мл/мин/1,73м² при выписке (p=0,011), а также значительно снизился уровень мочевины и одновременно улучшился почечный кровоток, в то время как в группе стандартной терапии не было выявлено статистически значимого изменения исследуемых параметров. Таким образом, было сделано заключение о положительном действии левосимендана на функцию почек у пациентов с острой декомпенсацией ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [40]. В исследовании L. Lannemur с соавт. в группе больных ХСН и почечной недостаточностью, получающих левосимендан, было выявлено статистически значимо большее увеличение скорости клубочковой фильтрации, чем в группе больных, которым назначался добутамин. Таким образом, левосимендан может быть предпочтительным инотропным средством для лечения пациентов с кардиоренальным синдромом [41].

Кроме того, в настоящее время активно изучаются не только гемодинамические эффекты левосимендана. Существуют работы, доказывающие возможность нейротропного влияния левосимендана *in vitro*, которые получили свое подтверждение *in vivo* в после-

дующем [42-44]. В одном из исследований, выполненном на крысах Wistar, был продемонстрирован эффект preconditionирования головного мозга, связанный с модуляцией высвобождения оксида азота [44]. Еще в одном исследовании индуцировали ишемию мозга в течение 60 мин путем внутрипросветной окклюзии средней мозговой артерии у 40 самцов крыс, и за пять минут до начала реперфузии в течение 20 мин болюсно вводили левосимендан (24 мкг/кг). Оказалось, что левосимендан ограничивал размер инфаркта и отека головного мозга на 40% и 53% соответственно [45]. Таким образом, левосимендан продемонстрировал значительные нейропротекторные свойства в модели транзиторной ишемии головного мозга у крыс путем уменьшения реперфузионного повреждения.

Предполагается, что нейропротективные возможности левосимендана связаны с его влиянием на экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота и митохондриальные АТФ-зависимые каналы калия, которые приводят к апоптозу или некрозу после церебральной ишемии и реперфузии [45]. Было показано, что левосимендан уменьшает гибель клеток и воспалительные реакции и улучшает функцию клеток спинного мозга у кроликов после транзиторной ишемии [46]. Таким образом, к настоящему времени левосимендан доказал свое нейропротективное действие *in vivo*. Эффекты левосимендана на метаболизм головного мозга во время и после ишемии/гипоксии, а также в условиях хронической церебральной ишемии в настоящее время активно изучаются, однако пока не получено доказательств того, что левосимендан действительно способен защищать нейроны головного мозга человека от повреждения в условиях гипоксии или ишемии [42,43].

В исследовании S. Wanderer и соавт. получены данные, свидетельствующие о дозозависимом антагонистическом действии левосимендана на простагландин F_{2α} (PGF)-индуцированную вазоконстрикцию [47].

Это обстоятельство определяет перспективы применения левосимендана при отсроченном церебральном вазоспазме после субарахноидального кровоизлияния. Проведено несколько таких исследований и получены положительные результаты применения левосимендана после субарахноидального кровоизлияния [48,49]. Кроме того, в эксперименте левосимендан оказывал влияние на эндотелин-1, который играет ключевую роль в развитии церебрального вазоспазма [48].

В настоящее время левосимендан находит свое применение и при лечении легочной гипертензии. Так, опубликованы результаты исследования по применению ингаляционной формы левосимендана у пациентов с легочной гипертензией после замены митрального клапана. Показано, что ингаляционный левосимендан является селективным легочным сосудорасширяющим средством [50].

Заключение

Результаты проведенных в последние годы мета-анализов и новых исследований левосимендана в различных клинических условиях открывают широкие возможности применения этого препарата у пациентов с ОН, острой декомпенсацией ХСН, сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ, прогрессирующей ХСН, в том числе, в низких дозах и амбулаторно. Накапливающиеся данные о положительном влиянии левосимендана на долгосрочное повышение сердечного выброса, кровотоков внутренних органов, легочную гипертензию, непосредственный нейропротективный эффект препарата позволяют предположить его возможную значительную клиническую и прогностическую эффективность у пациентов с коморбидными состояниями.

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

References / Литература

- Boytsov SA, Shal'nova SA, Deev AD. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation and possible mechanisms for its change. Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2018;118(8):98-103 (In Russ.) [Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(8):98-103]. DOI:10.17116/jnevro201811808198.
- Yancy CW, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology task force on expert consensus decision pathways. J Am Coll Cardiol. 2018;71(2):201-230. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.025.
- Mareev VJu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations. Chronic heart failure. Heart Failure Journal. 2017;(1):3-40 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Журнал Сердечная недостаточность. 2017;(1):3-40]. DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
- Lam CS, Gamble GD, Ling LH, Sim D. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. Eur Heart J. 2018;39(20):1770-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehy005.
- Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N. Treatments targeting inotropy. Eur Heart J. 2019;40(44):3626-44. DOI:10.1093/eurheartj/ehy600.
- Kivikko M, Pollesello P, Tarvasmaki T, et al. Effect of baseline characteristics on mortality in the SURVIVE trial on the effect of levosimendan vs dobutamine in acute heart failure: Sub-analysis of the Finnish patients. Int J Cardiol. 2016;215:26-31. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.04.064.
- Silvetti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: An updated meta-analysis. ESC Heart Fail. 2017;4(4):595-604. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.08.188.
- Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. Circulation. 2000;102(18):2222-7. DOI:10.1161/01.cir.102.18.2222.
- Ozdem SS, Yalcin O, Meiselman HJ, et al. The role of potassium channels in relaxant effect of levosimendan in rat small mesenteric arteries. Cardiovasc. Drugs Ther. 2006;20(2):123-7. DOI:10.1007/s10557-006-7294-y.
- Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. J Cardiovasc Pharmacol. 2007;50(3):257-63. DOI:10.1097/JJC.0b013e3180986230.
- Gardner RS, McDonagh TA, Walker LN. Heart failure. London: Oxford University Press; 2014. p.316-327.
- Robertson IM, Baryshnikova OK, Li MX, Sykes BD. Defining the binding site of levosimendan and its analogues in a regulatory cardiac troponin C-troponin I complex. Biochemistry. 2008;47(28):7485-95. DOI:10.1021/bi800438k.

13. Kivikko ML, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic affects of intravenous levosimendan. *Circulation*. 2003;107(1):81-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000043245.00859.11.
14. Bergh CH, Andersson B, Dahlstrom U, et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. *Eur J Heart Fail*. 2010;1 (4):404-410. DOI:10.1093/eurjhf/hfq032.
15. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. (2000) Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(6):1903-12. DOI:10.1016/s0735-1097(00)00961-x.
16. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):290-301. DOI:10.1007/s00134-010-2073-4.
17. Moiseyev VS, Proder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSIAN). *Eur Heart J*. 2002;23(18):1422-32. DOI:10.1053/eurjhf.2001.3158.
18. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002;360(9328):196-202. DOI:10.1016/S0140-6736(02)09455-2.
19. Nainggolan L. CASINO results: Should docs gamble on levosimendan? [cited 2020 Jan 10]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/784798>.
20. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos G, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(3):304-11. DOI:10.1093/eurjhf/hfn045.
21. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;1(2):103-111. DOI:10.1016/j.jchf.2012.12.004.
22. Louhevaara M, Vahtola E, Kaheinen P, et al. Effects of levosimendan on cardiac remodeling and cardiomyocyte apoptosis in hypertensive Dahl/Rapp rats. *Br J Pharmacol*. 2007;150(7):851-861. DOI:10.1038/sj.bjp.0707157.
23. Fedorova MV, Petrova EB, Fedorova KV. The effect of levosimendan on patients with a low ejection fraction of the left ventricle during acute decompensation of heart failure. *Medicinskij Al'manah*. 2016;(4):74-9 (In Russ.) [Федорова М. В., Петрова Е. Б., Федорова К. В. Влияние левосимендана на больных с низкой фракцией выброса левого желудочка в период острой декомпенсации сердечной недостаточности. Медицинский Альманах. 2016;(4):74-9]. DOI:10.21145/2499-9954-2016-4-74-79.
24. Nieminen MS, Buerke M, Cohen-Solal A, et al. Role of levosimendan in the treatment of acute heart failure complicating the acute coronary syndrome: review and consensus of experts. *Int J Cardiol*. 2016;1(2):18-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.05.009.
25. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2177-82. DOI:10.1016/j.jacc.2004.02.052.
26. Bunte S, Behnenburg F, Bongartz A, et al. Preconditioning by Levosimendan is Mediated by Activation of Mitochondrial Ca²⁺-Sensitive Potassium (mBKCa) Channels. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(5):427-34. DOI:10.1007/s10557-018-6819-5.
27. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med*. 2012;40(2):634-46. DOI:10.1097/CCM.0b013e318232962a.
28. Pölzl G, Allipour Birgani S, Comin-Colelet J, et al. Repetitive levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure in the vulnerable post-discharge period. *ESC Heart Fail*. 2019;6(1):174-81. DOI:10.1002/ehf2.12366.
29. Bouchez S, Fedele F, Giannakoulas G, Gustafsson F, et al. Levosimendan in Acute and Advanced Heart Failure: an Expert Perspective on Posology and Therapeutic Application. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2018;32(6):617-24. DOI:10.1007/s10557-018-6838-2.
30. Harrison RW, Hasselblad V, Mehta R, et al. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: A Meta-Analysis. *Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(6):1224-32. DOI:10.1053/j.jvca.2013.03.027.
31. Ubasev JuV, Skripkin JuV, Zabelina TS, et al. The positive effect of levosimendan infusion in elderly patients (60-75 years) with a reduced left ventricular ejection fraction (<50%) during the perioperative period in non-cardiac surgery. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2016;(2):29-36 (In Russ.) [Убасев Ю.В., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., и др. Положительное влияние инфузии левосимендана пожилым пациентам (60-75 лет) со сниженной фракцией изгнания левого желудочка (<50%) на течение периоперационного периода в некардиальной хирургии. Вестник Анестезиологии и Реаниматологии. 2016;(2):29-36]. DOI:10.21292/2078-5658-2016-13-2-29-36.
32. Fedorova MV, Kordatov PN, Petrova EB. Preventive use of levosimendan in patients with coronary heart disease with high operational risk. *Medicinskij Al'manah*. 2015;(3):84-8 (In Russ.) [Федорова М.В., Кордатов П.Н., Петрова Е.Б. Превентивное применение левосимендана у больных ишемической болезнью сердца с высоким операционным риском. Медицинский Альманах. 2015;(3):84-8]. DOI:10.24022/1810-0694-2018-19-4-464-474.
33. Pasyuga VV, Lomivorotov VV, Eremin AA. Cardiac protective inotropic therapy - opportunities and prospective of using levosimendan in cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016;13(2):70-7 (In Russ.) [Пасюга В.В., Ломиворотов В.В., Еременко А.А. Кардиопротективная инотропная терапия - возможности и перспективы применения левосимендана в кардиохирургии. Вестник Анестезиологии и Реаниматологии. 2016;13(2):70-7]. DOI:10.21292/2078-5658-2016-13-2-70-77.
34. Ng KT, Chan XL, Tan W, Wang CY. Levosimendan use in patients with preoperative low ejection fraction undergoing cardiac surgery: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Clin Anesth*. 2019;52:37-47. DOI:10.1016/j.jclinane.2018.08.019.
35. Pollesello P, Parissis J, Kivikko M, Harjola V. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int J Cardiol*. 2016;209:77-83. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.02.014.
36. Bhattacharjee S, Soni KD, Maitra S, Baidya DK. Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res*. 2017;159:76-81. DOI:10.1016/j.jthrom.2017.03.011.
37. Zhou X, Hu C, Xu Z, et al. Effect of levosimendan on clinical outcomes in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(6):1016-26. DOI:10.1093/icvts/ivy017.
38. Oliva F, Perna E, Marini M, et al. Scheduled intermittent inotropes for Ambulatory Advanced Heart Failure. The RELEVANT-HF multicentre collaboration. *Int J Cardiol*. 2018;272:255-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.08.048.
39. Silveti S, Belletti A, Fontana A, Pollesello P. Rehospitalization after intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure patients: a meta-analysis of randomized trials. *ESC Heart Fail*. 2017;4(4):595-604. DOI:10.1002/ehf2.12177.
40. Ledjahova MV, Nasonova SN, Zhiron IV, et al. The effect of levosimendan on kidney function in the treatment of acute decompensation of heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;2:176-84 (In Russ.) [Ледяхова М.В., Насонова С.Н., Жиров И.В., Андреевская М.В., и др. Влияние левосимендана на функцию почек при комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018; 2:176-84]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-2-176-183.
41. Lannemyr L, Ricksten SE, Rundqvist B, et al. Differential Effects of Levosimendan and Dobutamine on Glomerular Filtration Rate in Patients With Heart Failure and Renal Impairment: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(16):e008455. DOI:10.1161/JAHA.117.008455.
42. Roehl AB, Zoremba N, Kipp M, Schiefer J. The effects of levosimendan on brain metabolism during initial recovery from global transient ischaemia/hypoxia. *BMC Neurol*. 2012;12:81. DOI:10.1186/1471-2377-12-81.
43. Roehl AB, Hein M, Loetscher PD, et al. Neuroprotective properties of levosimendan in an in vitro model of traumatic brain injury. *BMC Neurol*. 2010;10:97. DOI:10.1186/1471-2377-10-97.
44. Hein M, Zoremba N, Bleilevens C, et al. Levosimendan limits reperfusion injury in a rat middle cerebral artery occlusion (MCAO) model. *BMC Neurol*. 2013;13:106. DOI:10.1186/1471-2377-13-106.
45. Das B, Sarkar C. Pharmacological preconditioning by levosimendan is mediated by inducible nitric oxide synthase and mitochondrial KATP channel activation in the in vivo anesthetized rabbit heart model. *Vascul Pharmacol*. 2007;47(4):248-56. DOI:10.1016/j.vph.2007.06.008.
46. Katircioglu SF, Seren M, Parlar AI, et al. Levosimendan effect on spinal cord ischemia-reperfusion injury following aortic clamping. *J Card Surg*. 2008;23(1):44-8. DOI:10.1111/j.1540-8191.2007.00486.x.
47. Wanderer S, Mrosek J, Gessler F, et al. Levosimendan Reduces Prostaglandin F_{2a}-dependent Vasoconstriction in Physiological Vessels and After Experimentally Induced Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neurovasc Res*. 2018;5(1):72-80. DOI:10.2174/1567202615666180328121025.
48. Konczalla J, Wanderer S, Mrosek J, Gueser E. Levosimendan, a new therapeutic approach to prevent delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(11):2075-83. DOI:10.1007/s00701-016-2939-5.
49. Onichimowski D, Nosek K, Goraj R. Use of levosimendan in the treatment of cerebral vascular vasospasm: a case study. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1777-83. DOI:10.2147/DDDT.S158237.
50. Kundra TS, Nagaraja PS, Bharathi KS, et al. Inhaled levosimendan versus intravenous levosimendan in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement. *Ann Card Anaesth*. 2018;21(3):328-32. DOI:10.4103/aca.ACA-19-18.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Лебедева Наталия Борисовна [Natalia B. Lebedeva]
ORCID 0000-0003-2769-3807.

Чеснокова Лариса Юрьевна [Larisa Yu. Chesnokova]
ORCID 0000-0002-7471-786X.

Проблема выбора: оригинальный препарат или дженерик? Акцент на розувастатин

Полякова О.А.*, Остроумова О.Д.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Увеличение продолжительности жизни населения и числа полиморбидных пациентов, имеющих сочетание двух и более заболеваний, в разных возрастных категориях, в том числе, и среди лиц молодого возраста, привело к значимому росту расходов на медицинское обслуживание в сфере общественного здравоохранения. Переход от оригинальных препаратов к непатентованным стал обычной мерой сдерживания этих затрат. Несмотря на то, что это важная цель для систем здравоохранения во всем мире, необходимо тщательно учитывать влияние этой практики на результаты лечения пациентов. В некоторых случаях дженерики могут представлять собой подходящую альтернативу брендовым продуктам, но это не всегда так. В частности, в исследованиях продемонстрировано, что смена препарата может отрицательно сказаться не только на приверженности пациентов к лечению, но и на клинических исходах и последующем увеличении общей стоимости лечения, поэтому применение дженериков в клинической практике до сих пор вызывает настороженность и опасения и врача, и пациента. В связи с высокой распространенностью как во всем мире, так и в России дислипидемии и гиперхолестеринемии, в настоящем обзоре проблема выбора оригинального препарата или дженерика описывается на примере такого гиполипидемического средства, как розувастатин. Согласно многочисленным исследованиям, розувастатин является одним из наиболее сильнодействующих и широко назначаемых статинов. Учитывая, что большинство клинически значимых эффектов этого препарата продемонстрировано в отношении его оригинальной формы, в обзоре подчеркивается важность назначения оригинального препарата розувастатина в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: биоэквивалентность, безопасность, оригинальный препарат, дженерик, розувастатин.

Для цитирования: Полякова О.А., Остроумова О.Д. Проблема выбора: оригинальный препарат или дженерик? Акцент на розувастатин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):225-230. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-10.

The problem of choice: original drug or generic? Emphasis on rosuvastatin

Polyakova O.A.*, Ostroumova O.D.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

An increase in the life expectancy of the population and the number of polymorbid patients with a combination of two or more diseases in different age categories, including among young people, has led to a significant increase in the cost of medical care in the field of public health. The transition from original drugs to generic ones has become a common measure to contain these costs. While this is an important goal for healthcare systems around the world, the impact of this practice on patient outcomes needs to be carefully considered. In some cases, generics may represent a suitable alternative to branded products, but this is not always the case. In particular, studies have shown that changing the drug can negatively affect not only patients' adherence to treatment, but also clinical outcomes, and a subsequent increase in the total cost of treatment, therefore, the use of generics in clinical practice still causes caution and concerns on the part of both the doctor and the patient. Due to the high prevalence of dyslipidemia and hypercholesterolemia both worldwide and in Russia, in this review the problem of choosing an original drug or generic is described by the example of such a hypolipidemic agent as rosuvastatin. According to numerous studies, rosuvastatin is one of the most potent and widely prescribed statins. Considering that most of the clinically significant effects of this drug are demonstrated in relation to its original form, the review emphasizes the importance of prescribing the original drug rosuvastatin in routine clinical practice.

Key words: bioequivalence, safety, original drug, generic, rosuvastatin.

For citation: Polyakova O.A., Ostroumova O.D. The problem of choice: original drug or generic? Emphasis on rosuvastatin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):225-230. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-10.

*Corresponding Author (автор, ответственный за переписку): docpolyakova.olga@gmail.com

Введение

Увеличение продолжительности жизни населения и числа полиморбидных пациентов, имеющих сочетание двух и более заболеваний в разных возрастных категориях, в том числе, и среди лиц молодого возраста, привело к значимому росту расходов на медицинское обслуживание в сфере общественного здравоохранения [1]. Этот процесс побудил поставщиков медицинских услуг и органы власти принять меры по минимизации затрат и максимальной экономии средств. Оригинальные лекарственные препараты (ЛП), как правило, на 30-60% дороже, чем их непатентованные аналоги –

дженерики [2,3]. В результате органы здравоохранения во всем мире начали поощрять широкое применение более дешевых непатентованных ЛП в качестве альтернативы брендовым продуктам. Однако, в отличие от оригинальных ЛП, всесторонние данные клинических испытаний не являются обязательными для утверждения дженериков национальными властями как в мире, так и в России [3,4]. При этом, если рандомизированное исследование, сравнивающее дженерики с оригинальными ЛП, все же проводится, то оно характеризуется относительно небольшими размерами выборки, достаточными для демонстрации биоэквивалентности, но по своей природе не способной обнаружить существенные различия в клинической эффективности [5], поэтому применение дженериков в клинической

Received/Поступила: 11.04.2022

Accepted/Принята в печать: 13.04.2022

практике до сих пор вызывает настороженность и опасения как со стороны врача и пациента [6]. Согласно систематическому обзору 52 исследований, 35% пациентов, 29% врачей и 28% фармацевтов считают дженерики менее эффективными, чем оригинальные ЛП [7]. Дженерики также часто считались менее качественными и менее безопасными, чем оригинальные ЛП [8].

Оригинальный препарат или дженерик?

Основным условием для выпуска дженерика на фармацевтический рынок является его биоэквивалентность оригинальному ЛП [9]. При этом биоэквивалентность двух ЛП определяется их относительной сопоставимостью с точки зрения фармакокинетической и фармацевтической эквивалентности. В частности, ЛП являются биоэквивалентными, если фармакокинетические свойства сравниваемого соединения находятся в предписанных пределах по сравнению с эталонным соединением. Например, Управление по санитарному надзору за качеством медицинских продуктов и медикаментов США (с англ. «Food and Drug Administration», FDA) и Европейские нормативные акты считают ЛП биоэквивалентными, если достигнутая средняя максимальная концентрация, время достижения этой концентрации и площадь под кривой зависимости концентрации от времени для дженерика находятся в пределах 80-125% от аналогичных показателей для оригинального или инновационного ЛП [9, 10]. При этом для проведения таких испытаний ЛП два продукта должны быть фармацевтически эквивалентны в том смысле, что они содержат одинаковое количество активных ингредиентов, имеют одинаковую лекарственную форму и вводятся одним и тем же способом [11]. Предполагается, что наличие этих условий означает сопоставимость дженерика с оригинальным препаратом по качеству, назначению и клинической эффективности. Однако к предусмотренным FDA требованиям к биоэквивалентности непатентованных ЛП применяется ряд очень важных ограничений:

- *во-первых*, эти исследования проводятся на здоровых взрослых добровольцах, а не на пациентах в рамках терапевтических показаний, для которых используется препарат, следовательно, полученные данные не отражают каких-либо изменений, связанных с заболеванием, полом и возрастом [11-15];
- *во-вторых*, в этих исследованиях не измеряются соотношения активного соединения/ метаболита, что может быть очень важно для тех лекарств, где метаболит так же активен, как и исходное соединение [1];
- *в-третьих*, регулятивным требованием не является то, чтобы «неактивные» ингредиенты в непатентованной версии были идентичны ингредиентам оригинальной рецептуры [16,17], при этом даже не-

большие изменения или примеси в вспомогательных веществах, используемых в рецептуре, могут изменить свойства лекарства и привести к неожиданным неблагоприятным последствиям для всасывания, биодоступности, эффективности и безопасности ЛП [17,18]; некоторые вспомогательные вещества не переносятся некоторыми пациентами, включая глютен, а также некоторые красители [11]; кроме того, внешний вид, вкус, аллергенность, и срок годности могут отличаться у дженериков и оригинальных ЛП вследствие различий в составе соли или эфира активного ингредиента препарата [19,20];

- *в-четвертых*, непатентованные ЛП в составах с модифицированным и замедленным высвобождением могут не обладать теми же фармакокинетическими профилями, что и оригинальные ЛП [2].

Многие исследования, указывающие на положительные аспекты перехода с оригинального ЛП на прием дженерика, в основном сосредоточены на влиянии относительной дешевизны непатентованных ЛП на отношение к их эффективности [21,22]. При этом в некоторых отчетах показано, что пациенты не воспринимали дженерик как эффективный ЛП или работающий в принципе по сравнению с оригинальным ЛП [23,24]. Также отмечается, что переход на дженерики может повлиять на обычный режим приема лекарств пациентом и последующую его приверженность к терапии [25,26], приводя к изменениям клинических результатов, профиля безопасности и общих затрат на лечение [27-29]. При этом одной из основных проблем является то, что непатентованные ЛП часто имеют разные названия, размеры, формы, цвета, вкусы, запахи и упаковку, отличающих их друг от друга и от оригинальных ЛП, что может вызвать беспокойство, неуверенность и путаницу среди определенных групп пациентов и привести к снижению приверженности [29]. Так, подгруппы людей, состояние которых в течение длительного периода времени хорошо контролировалось при приеме оригинальных ЛП, те, кто получал лечение по поводу серьезных или хронических заболеваний, психических расстройств, принимавших несколько ЛП, а также пожилые люди имели менее благоприятное отношение к замене терапии дженериком [1].

В исследовании «Aston Medication Adherence Study» (AMAS) [30], проведенном в Великобритании, с целью установления степени несоблюдения приема назначенных дженериков при лечении дислипидемии, сахарного диабета 2 типа, гипотиреоза и профилактики тромбоза были опрошены пациенты амбулаторного звена. Почти все пациенты сообщили об изменениях в принимаемых ими лекарствах, включая изменение цвета полученных таблеток, изменение формы таблеток, изменение вкуса лекарств и изменение упаковки, и что это приводило к замешательству и дистрессу. Также

было отмечено, что низкая цена дженериков приравнивалась пациентами к плохому качеству [30].

В другом исследовании, проведенном в рамках первичной медико-санитарной помощи, было опрошено 804 пациента с артериальной гипертензией [23]. В результате 37% пациентов выразили общий скептицизм в отношении непатентованных препаратов, поскольку они были дешевле, 12% пациентов заявили об уменьшении эффекта лекарств после перехода на дженерик, а 13% сообщили о возникновении новых побочных эффектов.

Оригинальный ЛП розувастатин и его дженерики

Гиперхолестеринемия является причиной ишемических инсультов, болезней сердца и 4,4 млн. смертей в год во всем мире [31]. Основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и атеросклероза считается повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), который преимущественно встречается у пациентов с гиперхолестеринемией [32].

Статины, также известные как ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы, в клинических исследованиях продемонстрировали наибольшую эффективность в снижении уровня ХС в сыворотке крови среди гиполипидемических препаратов и составляют основу фармакологического лечения дислипидемии и гиперхолестеринемии для предотвращения атеросклеротических ССЗ [33]. Текущие рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий предписывают назначение высокоинтенсивной статинотерапии в максимально переносимых дозах, к которой относятся такие препараты (в порядке убывания гиполипидемического эффекта), как розувастатин (в дозах 5, 10, 15, 20 и 40 мг/сут), аторвастатин (в дозах 10, 20, 30, 40 и 80 мг/сут), питевастатин (в дозах 1, 2 и 4 мг/сут), симвастатин (в дозах 10, 20 и 40 мг/сут) и флувастатин (в дозах 40 и 80 мг/сут) [34], с целью достижения более низкого уровня ХС ЛНП для лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском, поскольку снижение ХС ЛНП ниже целевых значений, установленных в предыдущих рекомендациях, связано с меньшим числом случаев атеросклеротических ССЗ [34-36]. Также результаты 26 рандомизированных исследований с участием 170 000 пациентов показали, что снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л снижает риск серьезных сосудистых событий на 22% и смертность от ишемической болезни сердца на 20% [37].

Розувастатин, аторвастатин, правастатин и симвастатин входят в число доступных статинов. Доказано, что розувастатин сравнительно более эффективен для снижения целевых уровней общего ХС и ХС ЛНП [38].

Розувастатин является одним из наиболее сильнодействующих и широко назначаемых статинов. Согласно данным Кокрейновского обзора 108 клинических исследований с участием 19596 пациентов розувастатин в дозе от 10 до 40 мг/сут вызывал снижение уровня ХС ЛНП на 46-55% [39]. При этом было выявлено сильное линейное дозозависимое влияние на общий ХС в крови, ХС ЛНП и ХС не-липопротеинов высокой плотности. Розувастатин также повышал уровень липопротеинов высокой плотности на 7%. При сравнении с аторвастатином розувастатин был примерно в три раза более эффективен в снижении уровня ХС ЛНП (то есть, для снижения уровня ХС на ту же величину необходимы в три раза более низкие дозы розувастатина) [39].

В исследовании «Direct Statin COmparison of LDL-C Values: an Evaluation of Rosuvastatin therapy compared with Atorvastatin» (DISCOVERY) [40], в котором сравнивалась эффективность аторвастатина и розувастатина, сообщалось, что 83,4% пациентов, принимавших розувастатин, достигли целевых уровней ХС ЛНП. О таком высоком проценте сообщалось даже в исследованиях, когда пациенты переходили с других статинов на розувастатин [41]. Важно отметить, что описанные результаты относились только к оригинальному ЛП розувастатина.

Розувастатин является гиполипидемическим средством, механизм действия которого обусловлен ингибированием ГМГ-КоА редуктазы – фермента, лимитирующего стадии синтеза ХС, снижающего выработку мевалоновой кислоты из ГМГ-КоА. Ингибирование ГМГ-КоА редуктазы приводит к увеличению количества рецепторов ЛНП на мембранах гепатоцитов и стимуляции катаболизма ЛНП, а также к снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка [42]. Помимо гиполипидемического действия, розувастатин обладает и плеiotропными свойствами, включая ингибирование агрегации тромбоцитов, антикоагулянтное действие, уменьшение воспаления в атеросклеротической бляшке и улучшение функции эндотелия [42].

Розувастатин не подвергается экстенсивному метаболизму, примерно 10% дозы, меченной радиоактивным изотопом, выводится в виде метаболита. Фармакокинетические свойства статинов различаются, тем не менее, розувастатин уникален тем, что его период полувыведения составляет 19 часов, биодоступность – 20%, связывание с белками – 88%, он обладает гидрофильной растворимостью, метаболизируется CYP2C9 и в основном выводится с калом (90%) и только 10% с мочой [42].

Несмотря на то, что дженерики статинов, в частности розувастатина, были одобрены на основании их биоэквивалентности с оригинальными ЛП, их эффектив-

ность и безопасность по-прежнему вызывают серьезные опасения. Кроме того, при применении статинов эффективность в снижении уровня ХС ЛНП в сыворотке отражается в долгосрочном воздействии на сердечно-сосудистые события, поскольку только контролируемый уровень ЛНП приводит к снижению сердечно-сосудистых событий на 62% [43].

Так, в исследовании, включающем 10368 пациентов, обследованных в рамках первичной медико-санитарной помощи, оценивались клинические последствия перехода от гиполипидемической терапии розувастатином на другие препараты из этой группы [44]. Первичной конечной точкой являлось возникновение инфаркта миокарда (ИМ), средний период наблюдения составил 4-5 лет. В результате 2452 пациента (23,6%) были переведены с розувастатина на другое гиполипидемическое лечение: на аторвастатин 55,6%, на симвастатин 24,9%, на комбинацию симвастатин/эзетимиб 10,0% и 9,5% – на другие статины. За период наблюдения у 113 пациентов развился ИМ с общей частотой 6,7 ИМ/1000 пациенто-лет. Частота ИМ у пациентов, продолжающих принимать розувастатин, составила 6,3 ИМ/1000 пациенто-лет, тогда как у пациентов, перешедших на другие гиполипидемические препараты – 8,3 ИМ/1000 пациенто-лет. При проведении многомерного анализа с использованием метода пропорциональных рисков Кокса было установлено, что переход с розувастатина на другую гиполипидемическую терапию был независимым предиктором ИМ (отношение рисков 2,2; 95% доверительный интервал 1,4-3,5; $p=0,001$) [44].

В этом контексте стоит отметить, что, несмотря на то, что лекарственная терапия в случае оригинального розувастатина выше по стоимости, чем в группе дженерика, косвенные затраты, связанные с сердечно-сосудистыми событиями, и общие затраты больше в группе дженерика, чем в группе оригинального розувастатина. Так, по данным S. Shaheen и соавт. затраты на сердечно-сосудистые события в группе оригинального розувастатина составили 5863558 египетских фунтов, а в группе дженериков – 6810180 египетских фунтов, общие затраты составили 9018808 и 9109210 египетских фунтов соответственно [38]. Ученые пришли к выводу, что реальная стоимость лечения дженериками розувастатина выше, чем оригинальным ЛП, если принять во внимание сердечно-сосудистые события [38].

В исследовании S.T. Monisha и соавт. [31] изучалось различие физических и химических параметров качества (изменение веса, содержание лекарственного средства, хрупкость и время распада), а также профиля растворения *in vitro* различных таблеток кальция розувастатина, доступных на рынке Бангладеш ($n=9$) с использованием оригинального ЛП розувастатина в

качестве эталонного продукта. В результате исследование *in vitro* продемонстрировало, что четыре из девяти протестированных местных дженериков были фармацевтически неэквивалентны эталонному продукту, поскольку имели более низкую скорость растворения, чем у оригинального ЛП согласно коэффициентам различия и сходства (рассматривается как FDA, так и Европейским агентством по оценке лекарственных средств в качестве стандартных показателей для сравнения профилей растворения). Остальные пять непатентованных брендов находились в пределах допустимых пределов коэффициентов, но ни один из них не приблизился к сходству в профиле растворения к оригинальному ЛП. Ученые пришли к выводу, что на местном рынке доступно несколько дженериков кальция розувастатина, которые не следует использовать взаимозаменяемо с оригинальным ЛП [31].

Помимо фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности дженериков по отношению к оригинальным ЛП особое значение имеет изучение терапевтической эквивалентности. В настоящее время известно, что далеко не все дженерики статинов терапевтически эквивалентны оригинальным ЛП [45]. При этом следует отметить, что изучение терапевтической эквивалентности является весьма сложной задачей как с позиции разработки дизайна исследования, так и критической оценки полученных результатов. С точки зрения последнего наиболее показательными являются рандомизированные прямые сравнительные исследования, число которых весьма ограничено. Вместе с тем цель данных исследований состоит не в том, чтобы оспорить эффективность оригинального ЛП, а продемонстрировать сопоставимые результаты по достижению намеченных терапевтических задач, например, в случае применения статинов – сопоставимость гиполипидемического эффекта.

При анализе зарубежной и отечественной литературы нами было найдено несколько прямых сравнительных исследований терапевтической эквивалентности дженерика розувастатина по отношению к оригинальному ЛП.

Так, в 8-недельном рандомизированном сравнительном исследовании, включающем 158 пациентов со средним и выше сердечно-сосудистым риском, проводилось сравнение гиполипидемической эффективности дженерика розувастатина и оригинального ЛП в дозе 10 мг/сут [46]. В результате уровень достижения целевого уровня ХС ЛНП был выше в группе оригинального ЛП, хотя разница была статистически не значимой (77,1% против 75%, $p=0,79$). Систолическое и диастолическое артериальное давление не изменилось в группе дженерика, тогда как в группе оригинального ЛП оно снизилось после лечения (со 129 ± 15 до 125 ± 14 мм рт. ст., $p=0,02$). Количество

нежелательных явлений составило 18 и 12 в группах дженерика и оригинального ЛП соответственно.

Другое 21-недельное открытое рандомизированное многоцентровое перекрестное исследование эффективности и безопасности дженерика розувастатина и оригинального ЛП (ПАРИТЕТ) включало 60 пациентов с диагнозом дислипидемии [47]. Первые 2 нед проводился отбор пациентов в исследование, после все участники были рандомизированы на 2 группы по 30 человек для приема дженерика или оригинального ЛП в течение 7 нед. Затем на протяжении 4 нед длился отмывочный период, после которого производилась смена препаратов: в первой группе, исходно принимавшей дженерик, назначался оригинальный ЛП, а во второй группе, исходно принимавшей оригинальный ЛП, назначался дженерик. Длительность терапии на втором этапе также составила 7 нед. По истечении этого срока в течение 1 нед производилась оценка полученных данных. В результате на первом этапе (первые 7 нед терапии) степень снижения уровня ХС ЛНП как в абсолютных, так и относительных значениях была выше в группе оригинального ЛП розувастатина по сравнению с группой дженерика: $2,67 \pm 1,04$ против $2,53 \pm 0,88$ ммоль/л ($p=0,604$) и $52,6 \pm 17,4\%$ против $49,0 \pm 15,6\%$ (значения p -value не приведены) соответственно. Следует отметить, что исходные показатели липидного профиля (уровень общего ХС, ХС ЛНП, ХС высокой плотности и триглицеридов) авторами продемонстрированы не были. На втором этапе для групп «оригинальный препарат – дженерик» и «дженерик – оригинальный препарат» снижение концентрации ХС ЛНП в абсолютных значениях составило $2,21 \pm 0,98$ и $2,11 \pm 1,12$ ммоль/л ($p=0,594$) соответственно, а в относительных – $47,2 \pm 16,3\%$ и $43,4 \pm 17,9\%$ (значения p -value не приведены) соответственно. Таким образом, авторы отмечают, что дженерик обладает терапевтической эквивалентностью оригинальному ЛП [47]. Тем не менее, важно заметить, что исходное назначение оригинального ЛП позволило достичь в абсолютном эквиваленте большего процента снижения уровня ХС ЛНП при переходе на дженерик, нежели наоборот.

Похожая ситуация, описывающая сложность оценки результатов исследований, направленных на изучение терапевтической эквивалентности дженерика розувастатина к оригинальному ЛП, наблюдается и в следующем открытом проспективном наблюдательном исследовании со сменой препарата, включающем 38

пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца [48]. В соответствии с дизайном исследования пациенты в течение первых 3 мес получали оригинальный ЛП в дозе 10–20 мг/сут, затем на последующие 3 мес они были переведены на прием дженерика в аналогичных дозах. Обследование, включающее оценку липидного профиля и ряд других биохимических показателей (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, С-реактивный белок, общий билирубин, глюкоза плазмы крови, креатинин, и креатинкиназа), проводилось исходно в начале исследования и в динамике через 3 и 6 мес. В результате на фоне терапии оригинальным ЛП розувастатина по прошествии 3 мес отмечалось статистически значимое снижение уровня общего ХС и ХС ЛНП по сравнению с исходными данными (соответственно: $3,8 \pm 1,2$ против $6,9 \pm 1,6$ ммоль/л, $p=0,01$; $1,78 \pm 0,8$ против $3,47 \pm 1,0$ ммоль/л, $p=0,001$). После перевода пациентов на прием дженерика достигнутые терапией оригинальным ЛП результаты сохранялись. При этом авторами был сделан вывод о наличии терапевтической эквивалентности дженерика розувастатина оригинальному ЛП [48], что при отсутствии прямого сравнительного анализа является не совсем правомочным, поскольку именно оригинальный ЛП розувастатина привел к значимому снижению уровня общего ХС и ХС ЛНП.

Закключение

Таким образом, несмотря на подтвержденную биоэквивалентность, дженерики и оригинальные ЛП могут отличаться друг от друга не только по фармацевтической, но и терапевтической эквивалентности. Оценка последней представляет собой сложную задачу, решение которой требует от клинициста критического подхода к интерпретации результатов исследований, что было продемонстрировано на примере оригинального ЛП розувастатина.

Эффективность оригинального ЛП розувастатина не вызывает сомнений. Кроме того, назначение оригинального ЛП розувастатина может помочь повысить приверженность пациентов к терапии, а также снизить экономические затраты, связанные с сердечно-сосудистыми событиями.

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

References / Литература

1. Straka RJ, Keohane DJ, Liu LZ. Potential Clinical and Economic Impact of Switching Branded Medications to Generics. *Am J Ther.* 2017;24(3):e278–e289. DOI:10.1097/MJT.0000000000000282.
2. Zarowitz BJ. The generic imperative. *Geriatr Nurs.* 2008;29(4):223–6. DOI:10.1016/j.gerinurse.2008.06.003.
3. Lewek P, Kardas P. Generic drugs: the benefits and risks of making the switch. *J Fam Pract.* 2010;59(11):634–40.

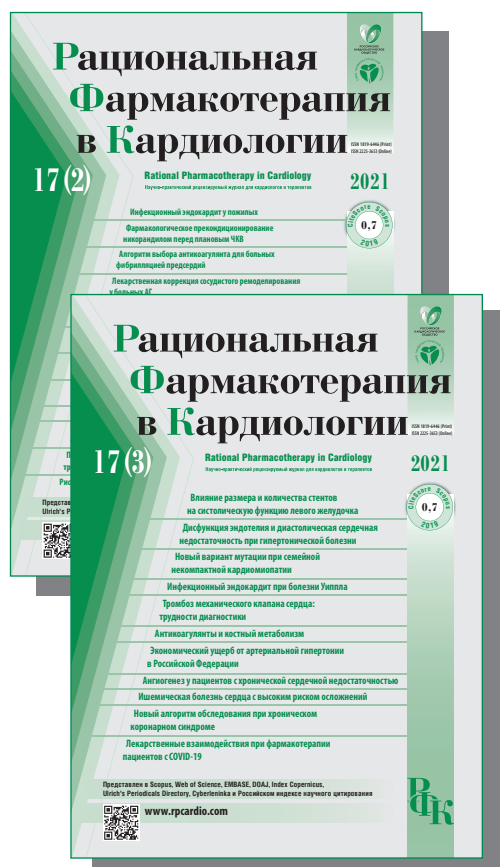
4. Original drugs or generics? District therapist. 2017;(6):16. [cited by March 1, 2022] Available from: <https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/uchastkovyy-terapevt-gazeta/ut2017/6-2017/originalnye-preparaty-ili-generiki/>. [Оригинальные препараты или дженерики? Участковый Терапевт. 2017;(6):16 [цитировано 01.03.2022] Доступно на: <https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/uchastkovyy-terapevt-gazeta/ut2017/6-2017/originalnye-preparaty-ili-generiki/>].

5. Tian Y, Reichardt B, Dunkler D, et al. Comparative effectiveness of branded vs. generic versions of antihypertensive, lipid-lowering and hypoglycemic substances: a population-wide cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):5964. DOI:10.1038/s41598-020-62318-y.
6. Goldszmidt RB, Buttendorf AR, Schuldt Filho G, et al. The impact of generic labels on the consumption of and adherence to medication: a randomized controlled trial. *Eur J Public Health*. 2019;29(1):12-7. DOI:10.1093/eurpub/cky183.
7. Colgan S, Faasse K, Martin LR, et al. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008915. DOI:10.1136/bmjopen-2015-008915.
8. Dunne S, Shannon B, Hannigan A, et al. Physician and pharmacist perceptions of generic medicines: what they think and how they differ. *Health Policy*. 2014;116(2-3):214-23. DOI:10.1016/j.healthpol.2014.03.007.
9. FDA. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations 42nd Edition (Orange Book) [cited 2022 March 20] Available from: <https://www.fda.gov/media/71474/download>.
10. Verbeeck RK. Bioequivalence, therapeutic equivalence and generic drugs. *Acta Clin Belg*. 2009;64(5):379-383. DOI:10.1179/acb.2009.063
11. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(21):2514-26. DOI:10.1001/jama.2008.758
12. Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI). The 2019 voluntary scheme for branded medicines pricing and access - chapters and glossary. London, 2018. [cited 2022 March 20] Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/voluntary-scheme-for-branded-medicines-pricing-and-access>.
13. Blier P. Brand versus generic medications: the money, the patient and the research. *J Psychiatry Neurosci*. 2003;28(3):167-168.
14. Blier P. Generic medications: another variable in the treatment of illnesses. *J Psychopharmacol*. 2007;21(5):459-60. DOI:10.1177/0269881107081126
15. Blier P. Generic substitution for psychotropic drugs. *CNS Spectr*. 2009;14(9 Suppl Q and A Forum):1-7. DOI:10.1017/s1092852900024706
16. Johnston A, Stafylas P, Stergiou GS. Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(3):320-34. DOI:10.1111/j.1365-2125.2010.03681.x
17. Nakai K, Fujita M, Ogata H. International harmonization of bioequivalence studies and issues shared in common. *Yakugaku Zasshi*. 2000;120(11):1193-200. DOI:10.1248/yakushi1947.120.11_1193.
18. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure*. 2006;15(3):165-76. DOI:10.1016/j.seizure.2005.12.010.
19. Borgheini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther*. 2003;25(6):1578-92. DOI:10.1016/s0149-2918(03)80157-1.
20. Verbeeck RK, Kanfer I, Walker RB. Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy. *Eur J Pharm Sci*. 2006;28(1-2):1-6. DOI:10.1016/j.ejps.2005.12.001.
21. Heikkilä R, Mäntyselkä P, Ahonen R. Do people regard cheaper medicines effective? Population survey on public opinion of generic substitution in Finland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(2):185-91. DOI:10.1002/pds.2084.
22. Heikkilä R, Mäntyselkä P, Hartikainen-Herranen K, Ahonen R. Customers' and physicians' opinions of and experiences with generic substitution during the first year in Finland. *Health Policy*. 2007;82(3):366-74. DOI:10.1016/j.healthpol.2006.10.006
23. Himmel W, Simmenroth-Nayda A, Niebling W et al. What do primary care patients think about generic drugs? *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43(10):472-9. DOI:10.5414/cpp43472.
24. Weissenfeld J, Stock S, Lungen M, Gerber A. The nocebo effect: a reason for patients' non-adherence to generic substitution? *Pharmazie*. 2010;65(7):451-6.
25. Håkonsen H, Eilertsen M, Borge H, Toverud EL. Generic substitution: additional challenge for adherence in hypertensive patients? *Curr Med Res Opin*. 2009;25(10):2515-21. DOI:10.1185/03007990903192223.
26. Thiebaud P, Patel BV, Nichol MB, Berenbeim DM. The effect of switching on compliance and persistence: the case of statin treatment. *Am J Manag Care*. 2005;11(11):670-4.
27. Ansell BJ. Not getting to goal: the clinical costs of noncompliance. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(6 Suppl B):9-15. DOI:10.18553/jmcp.2008.14.56-B.9.
28. Bainbridge JL, Ruscin JM. Challenges of treatment adherence in older patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2009;26(2):145-55. DOI:10.2165/0002512-200926020-00006.
29. Desmarais JE, Beaulclair L, Margolese HC. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(6):750-60. DOI:10.1111/j.1755-5949.2010.00210.x.
30. Langley C, Bush J, Harvey J et al. Establishing the extent of patient non-adherence to prescribed medication in the Heart of Birmingham teaching Primary Care Trust (HoBtPCT): the Aston Medication Adherence Study (AMAS) [cited 2022 March 20]. Available from: <https://www.gabionline.net/reports/Generic-medicine-switches-confuse-patients-and-reduce-adherence>.
31. Monisha ST, Ela KM, Islam R, et al. Quality Attributes Comparison of Selected Brands of Rosuvastatin Calcium Tablets Marketed in the US and Bangladesh. *J Pharm Res Int*. 2021;33(39A):46-55. DOI:10.9734/JPR/2021/v33i39A32140.
32. Betto M, Fares J, Saliba N, Ballout H. Efficacy and safety of a generic rosuvastatin in a real-world setting: prospective, observational clinical study in Lebanese patients. *Ann Saudi Med*. 2017;37(5):366-74. DOI:10.5144/0256-4947.2017.366.
33. Liu WT, Lin C, Tsai MC, et al. Effects of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin on the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus: A Single-Center Cohort Study. *Biomedicines*. 2020;8(11):499. DOI:10.3390/biomedicines8110499.
34. Kukharчук VV, Ezhov MV, Sergienko IV et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/ Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) 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) 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.
35. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
36. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e1143. DOI:10.1161/CIR.0000000000000625.
37. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
38. Shaheen S, Elserafy ASH, Amin M, et al. Brand versus Generic Rosuvastatin in Egyptian Patients with Hyperlipidemia: Cost-Minimization Analysis. *Int J Clin Med*. 2019;10:631-638. DOI:10.4236/ijcm.2019.1012052.
39. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD010254. DOI:10.1002/14651858.CD010254.pub2.
40. Strandberg TE, Feely J, Sigurdsson EL; DISCOVERY study group. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label comparison of the effects of rosuvastatin 10 mg/d and atorvastatin 10 mg/d in high-risk adults: a DISCOVERY study. *Clin Ther*. 2004;26(11):1821-33. DOI:10.1016/j.clinthera.2004.11.015.
41. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J*. 2004;147(4):705-13. DOI:10.1016/j.ahj.2003.10.004.
42. Bajaj T, Giwa AO. Rosuvastatin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. [cited 2022 March 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539883/>.
43. Lopez VA, Franklin SS, Tang S, Wong ND. Coronary heart disease events preventable by control of blood pressure and lipids in US adults with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(6):436-443. DOI:10.1111/j.1524-6175.2007.06518.x.
44. Colivicchi F, Gulizia MM, Franzini L et al. Clinical Implications of Switching Lipid Lowering Treatment from Rosuvastatin to Other Agents in Primary Care. *Adv Ther*. 2016;33(11):2049-58. DOI:10.1007/s12325-016-0412-8.
45. Tarlovskaya EI, Balandina YuA, Sapozhnikova IE, Maksimchuk NS. Comparative efficacy and safety of hypolipidemic therapy with generic and original medicinal products of simvastatin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(5):579-83 (In Russ.) [Тарловская Е.И., Баландина Ю.А., Сапожникова И.Е., Максимчук Н.С. Сравнительная эффективность и безопасность гиполипидемической терапии оригинальным и дженерическим симвастатином. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(5):579-83]. DOI:10.20996/1819-6446-2011-7-5-74.
46. Kim H, Lee CJ, Choi D, et al. Lipid-Lowering Efficacy and Safety of a New Generic Rosuvastatin in Koreans: an 8-Week Randomized Comparative Study with a Proprietary Rosuvastatin. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(2):283-90. DOI:10.12997/jla.2020.9.2.283.
47. Bart BYa, Luchinkina EE, Gordeev IG, et al. Comparative Analysis of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Generic and Rosuvastatin Original. *Kardiologiya*. 2016;56(6):46-9 (In Russ.) [Барт Б.Я., Лучинкина Е.Е., Гордеев И.Г., и др. Сравнительный анализ эффективности и безопасности генерического и оригинального розувастатина. *Кардиология*. 2016;56(6):46-9]. DOI:10.18565/cardio.2016.6.46-49.
48. Tarlovskaya EI, Nechaeva GI, Malchikova SV, Semenkina AA. Prediction of the influence of original and generic rosuvastatin on direct medical costs of secondary prevention in patients with chronic types of ischemic heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(4):29-37 (In Russ.) [Тарловская Е.И., Нечаева Г.И., Мальчикова С.В., Семенкина А.А. Прогнозирование влияния оригинального и генерического розувастатина на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2015;14(4):29-37]. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-4-29-37.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Полякова Ольга Александровна [Olga A. Polyakova]
eLibrary SPIN 5104-9117, ORCID 0000-0003-0491-8823

Остроумова Ольга Дмитриевна [Olga D. Ostroumova]
eLibrary SPIN 3910-6585, ORCID 0000-0002-0795-8225



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
на второе полугодие 2022 г. вы можете не только с помощью:

- объединенного каталога (индекс 81306)
- «Пресса России», «УРАЛ ПРЕСС»
- интернет-каталога агентства «Книга-Сервис»
- каталогов стран СНГ

но и через издательство
«Столичная издательская компания»

**Стоимость подписки на второе полугодие 2022 г.
1200 руб.**

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ
включена в подписную цену.

Извещение

Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810305000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ "ЦЕНТРАЛЬНЫЙ" БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810145250000411

БИК 044525411

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)

№ 40702810305000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ "ЦЕНТРАЛЬНЫЙ" БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810145250000411

БИК 044525411

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)

Анкета читателя

Фамилия

Имя

Отчество

Почтовый индекс

Адрес доставки (подробно)



Контактный телефон с кодом города
Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

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



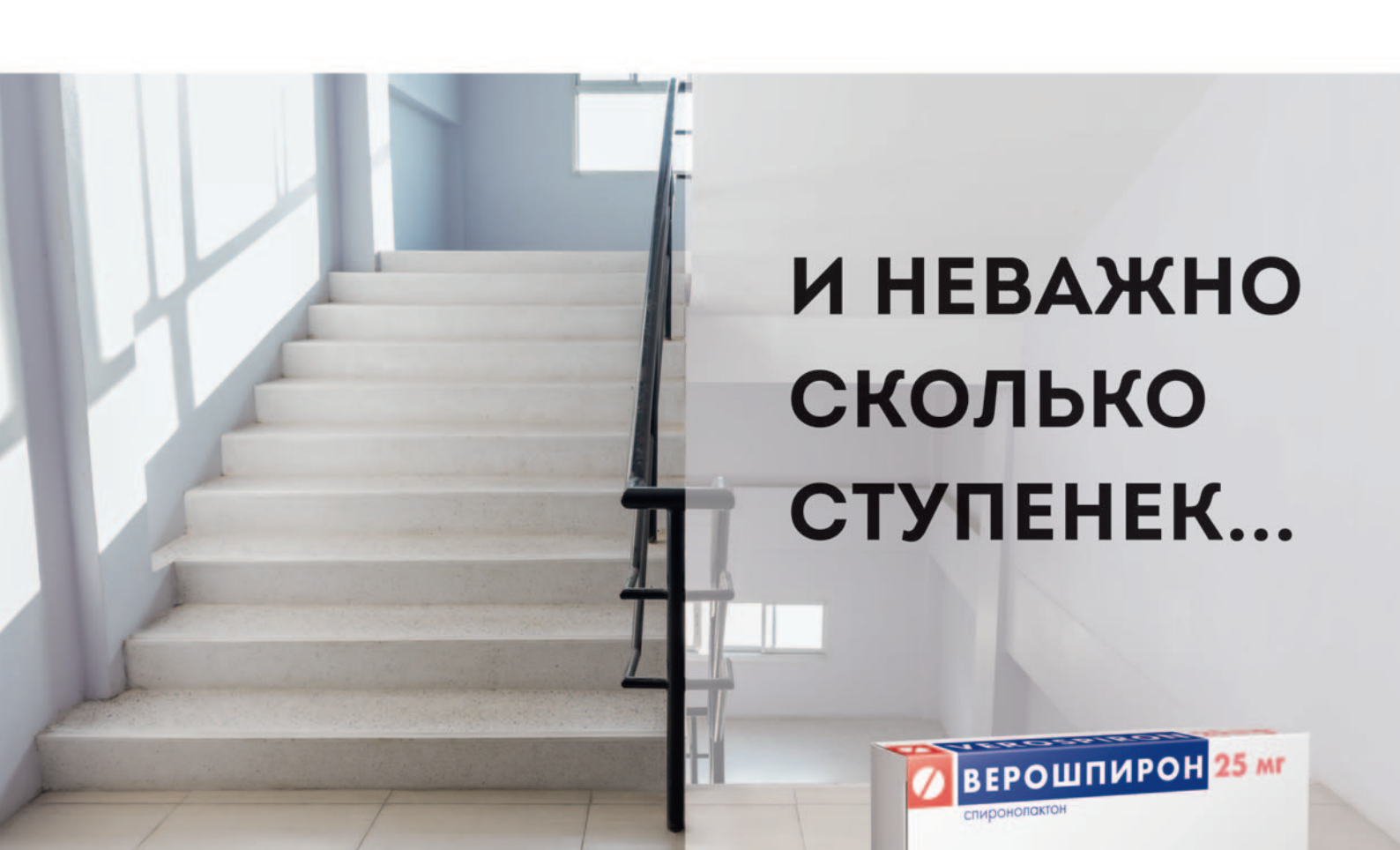
- 6 выпусков в год
- Результаты оригинальных исследований, лекции, обзоры, анализ клинической практики
- Двойное слепое рецензирование
- Многоступенчатое редактирование
- Публикация лучших статей номера на русском и английском языках
- Включен в перечень ВАК
- Высокий импакт-фактор РИНЦ
- Все публикации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

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



www.rpcardio.com

РФЖ



И НЕВАЖНО СКОЛЬКО СТУПЕНЕК...



Верошпирон

КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЙ ДИУРЕТИК

СПИРОНОЛАКТОН

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ
на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ*

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.**

*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь
с полной инструкцией по применению препарата

